

**Diretrizes Brasileiras de  
Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis  
do Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA)  
da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV)  
2015**

---

## Sumário

---

### **Diretrizes:**

- Cardiodesfibrilador Implantável**
- Infecção em DCEI**
- Papel dos Fármacos Antiarrítmicos**
- Direção Veicular em Portadores de DCEI**

Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (DECA/SBCCV)

Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV, Nascimento Jr AM, Costa ARB, Licarião EGD, Pachon EI, Costa R, Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB, Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Carneiro LJ, Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM, Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC ..... 1

### **Diretriz:**

- Terapia de Ressincronização Cardíaca**

Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (DECA/SBCCV)

Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV, Nascimento Jr AM, Costa ARB, Licarião EGD, Pachon EI, Costa R, Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB, Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Carneiro LJ, Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM, Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC ..... 26

### **Diretrizes:**

- Implante de Marcapasso nas Bradicardias e em Outras Situações Especiais**
- Estratificação de Risco de Morte Súbita na Cardiomiopatia Chagásica**

Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (DECA/SBCCV)

Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV, Nascimento Jr AM, Costa ARB, Licarião EGD, Pachon EI, Costa R, Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB, Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Carneiro LJ, Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM, Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC ..... 41

**Diretrizes:**  
– **Cardiodesfibrilador Implantável**  
– **Infecção em DCEI**  
– **Papel dos Fármacos Antiarrítmicos**  
– **Direção Veicular em Portadores de DCEI**

**Autoria:** Departamento de  
Estimulação Cardíaca Artificial da  
Sociedade Brasileira de  
Cirurgia Cardiovascular  
(DECA/SBCCV)

---

**Elaboração final:** 5 de agosto de 2015

**Participantes:** Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV,  
Pachon-Mateos JC, Pereira WL,  
Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV,  
Nascimento Jr AM, Costa ARB,  
Licarião EGD, Pachon EI, Costa R,  
Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB,  
Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Carneiro LJ,  
Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM,  
Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC

---

**DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta Diretriz foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH). A questão clínica baseou-se no acrônimo PICO, em que P = paciente, I = intervenção, C = comparação e O = *outcome* ou desfecho. Os unitermos utilizados foram: *Accidents, Traffic; Adrenergic Beta-Antagonists; Adverse Effects; Ambulatory Care; Amiodarone; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Anti-Arrhythmia Agents; Anti-Bacterial Agents; Arrhythmias, Cardiac; Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia; Automobile Driving; Bacteremia; Bacterial Infections; Beta-Adrenergic Blockers; Brugada Syndrome; Calcium Channel Blockers; Cardiac Arrest, Sudden; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Cardioverter-Defibrillators, Implantable; Combined Modality Therapy; Coronary Disease/complications; Death, Sudden, Cardiac; Debridement; Defibrillators, Implantable; Device Removal; Emergencies; Endocarditis; Equipment Contamination; Equipment Failure Analysis; Heart Diseases/genetics; Implantable Cardioverter-Defibrillators; Implantable Defibrillators; Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium; Long QT Syndrome; Microbiology; Mortality; Myocardial Infarction; Out-of-Hospital Cardiac Arrest; Patient Satisfaction; Postoperative Complications; Primary Prevention; Prostheses and Implants; Prosthesis-Related Infections; Quality of Life; Recurrence; Reoperation; Resuscitation; Risk Factors; Secondary Prevention; Sepsis; Sodium Channel Blockers; Sotalol; Staphylococcal Infections; Staphylococcus aureus; Stroke; Sudden Cardiac Arrest; Sudden Cardiac Death; Survival Analysis; Survival Rate; Tachycardia, Ventricular; Tachycardia, Ventricular; Ventricular Dysfunction, Left; Ventricular Dysplasia, Right, Arrhythmogenic.*

Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação da força de evidência. Foram incluídos estudos associados ao menor grau de incerteza disponíveis, ou seja, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais longitudinais (estudos de coorte), prospectivos ou retrospectivos, além de série de casos. Revisões de caráter puramente narrativo e estudos fisiológicos ou experimentais com modelos animais foram pouco utilizados.

**GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de grande consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de caso (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**OBJETIVO:**

Fornecer as principais recomendações para indicações de cardiodesfibrilador implantável, infecção em DCEI, papel dos fármacos antiarrítmicos e direção veicular em portadores de DCEI.

**CONFLITO DE INTERESSES:**

Nenhum conflito de interesses declarado.

## INTRODUÇÃO

Desde o primeiro implante, em 1980, até os dias atuais, ocorreram importantes avanços no cardiodesfibrilador implantável (CDI), tanto no tamanho como nas funções e programações. Atualmente esses dispositivos dispõem de terapia antitaquicardia (ATP), cardioversão com baixa energia, desfibrilação com alta energia e função antibradicardia de *backup*. Diversos estudos de grande porte demonstraram que o CDI trata efetivamente os eventos de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, reduzindo a mortalidade quando comparado com fármacos antiarrítmicos isoladamente.

Os novos CDIs permitem terapias antitaquicardia sem desconforto, pois dispõem de algoritmos para reduzir a possibilidade de choques inapropriados e de sensores para monitoramento da presença de líquido pulmonar e de alterações do segmento ST, além da possibilidade de monitoramento remoto de arritmias e de eventuais disfunções dos dispositivos.

Em pacientes selecionados, sua associação com a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) oferece possibilidade de melhora da função ventricular esquerda e redução da morbidade e da mortalidade.

Os CDIs atuais, em sua maioria, são implantados na posição subcutânea ou, eventualmente, submuscular no tórax, naqueles pacientes com anatomia venosa adequada para colocação dos cabos-eletrodos. Com isso, o risco de morte relacionado ao acesso endovenoso é mínimo, em contraste com os antigos dispositivos implantados por toracotomia, em que a mortalidade cirúrgica atingia 5% a 7%, incluindo os primeiros 30 dias de pós-operatório.

A facilidade de implante e as baixas taxas de morbidade e mortalidade cirúrgicas têm alterado a direção dos estudos de avaliação da eficácia da terapia. As investigações iniciais restringiam-se a pacientes considerados de muito alto risco de parada cardíaca, enquanto as mais recentes têm incluído populações com riscos moderado e baixo. Os resultados dos grandes estudos clínicos randomizados realizados mais recentemente têm posicionado o CDI como arma terapêutica obrigatória para pacientes com risco de morte súbita.

O número de CDIs utilizados no mundo ultrapassa 250 mil por ano, com aumento exponencial na última década, o que se reflete na quantidade de dados obtidos dos maiores ensaios clínicos.

As indicações de CDI são classificadas como secundárias ou primárias. É considerada secundária quando o CDI é recomendado para paciente recuperado de morte súbita ou que tenha apresentado taquiarritmia ventricular grave ou síncope. Por outro lado, na indicação primária o paciente apresenta alto risco de taquiarritmia ventricular grave, porém ainda não manifestou episódio espontâneo. A prevenção primária de morte súbita cardíaca representa um desafio, pois nem sempre é possível identificar pacientes com risco elevado para arritmias fatais.

## QUANDO INDICAR O USO DE CDI NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE MORTE SÚBITA CARDÍACA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA ESTRUTURAL?

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte em todo o mundo<sup>1(A)</sup><sup>2(B)</sup>. Na Europa, óbitos decorrentes de morte súbita cardíaca afetam cerca de 700 mil pessoas todos os anos<sup>3-6(A)</sup>. Nos Estados Unidos, estatísticas indicam que há aproximadamente 1 milhão de mortes

anuais decorrentes de doença cardiovascular, das quais 330 mil resultam de morte súbita<sup>7(A)8(D)</sup>.

No Brasil, apesar de os dados sobre mortalidade serem pouco precisos, estima-se que anualmente cerca de 212 mil pessoas faleçam por essa causa. Levantamento realizado em 2009 pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC), pelo Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA) da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV) e pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), com base em informações oficiais do Ministério da Saúde referentes ao ano de 2007, constatou 21 mil casos de morte súbita cardíaca no município de São Paulo<sup>9(B)</sup>.

Em 2006, o American College of Cardiology, a American Heart Association e a Heart Rhythm Society definiram morte súbita cardíaca como a cessação repentina da atividade cardíaca com consequente deterioração do estado de consciência, levando a ausência de atividade respiratória e circulação sanguínea. A característica da morte súbita cardíaca é a presença de arritmia, que, em última análise, compromete a perfusão tecidual. Apesar do amplo espectro de condições etiológicas, os mecanismos mais comumente relacionados à ocorrência de morte súbita cardíaca são a fibrilação ventricular e as taquiarritmias ventriculares<sup>10(D)</sup>.

O achado clínico mais frequentemente associado à morte súbita cardíaca é a doença arterial coronária, presente em cerca de 80% dos casos. Outros 10% a 15% ocorrem em portadores de outras cardiomiopatias, tais como: hipertrófica, dilatada, displasia arritmogênica do ventrículo direito e doenças infiltrativas do miocárdio. Os demais resultam de alterações cardíacas estruturais congênitas ou acometem pacientes com coração estruturalmente normal, mas com anormalidades elétricas.

A importância dos CDIs tem sido demonstrada em pacientes com infarto do miocárdio prévio e disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo (prevenção secundária)<sup>11(A)12(B)</sup>. Sobreviventes de parada cardíaca ou aqueles com taquicardia ventricular sustentada apresentam alto risco de recorrência desses eventos<sup>13(B)</sup>.

A terapia utilizada inclui medicamentos antiarrítmicos, ressecção cirúrgica, ablação endocárdica por cateter e uso de dispositivo cardíaco eletrônico implantável (DCEI). Esse dispositivo monitora o ritmo cardíaco e estimula o coração caso ocorra bradicardia, permanecendo inibido se houver ritmo próprio adequado. Na presença de taquicardia ventricular, o CDI tentará revertê-la por estimulação

ventricular programada (ATP – que são períodos curtos de 4 batimentos a 10 batimentos com frequência superior à da taquicardia) ou choque de cardioversão sincronizado, conforme a programação preestabelecida. Caso seja detectada fibrilação ventricular, o CDI aplica um choque não sincronizado de alta energia para desfibrilação. A aplicação de choques de alta energia para cardioversão ou desfibrilação é bastante desconfortável, porém a maioria dos pacientes tolera as descargas em decorrência do rebaixamento momentâneo da consciência pelo baixo débito ou, principalmente, porque percebe a segurança que representam para sua vida.

Ensaios prospectivos randomizados demonstraram que, em casos selecionados, o CDI se mostra superior aos medicamentos antiarrítmicos, promovendo redução da morte súbita cardíaca e melhora da sobrevida.

As primeiras informações a respeito do uso do CDI na prevenção secundária de morte súbita cardíaca originaram-se de ensaio clínico em que pacientes que haviam sobrevivido a parada cardíaca decorrente de taquicardia ou fibrilação ventricular foram randomizados para tratamento medicamentoso ou uso de CDI. Após um período de acompanhamento médio de 27 meses, observou-se redução significativa dos eventos primários (morte, recorrência do evento cardíaco, bem como necessidade de transplante cardíaco) a favor dos submetidos ao tratamento com CDI<sup>14(A)</sup>.

O ensaio clínico multicêntrico *Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator* (AVID) foi um dos maiores e de melhor desenho para avaliação do uso do CDI na prevenção secundária de morte súbita cardíaca (avaliação da mortalidade global como desfecho primário). Nesse estudo não controlado, interrompido em virtude das taxas de mortalidade discrepantes entre os diferentes grupos, foram randomizados, para tratamento com medicamentos antiarrítmicos (amiodarona e sotalol) ou uso de CDI, pacientes com média de idade de 65 anos que sobreviveram a reanimação cardíaca em virtude de fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sustentada com síncope ou com fração de ejeção (FE) ventricular esquerda  $\leq 40\%$  associada a sintomas, sugerindo comprometimento hemodinâmico grave em decorrência de arritmia (insuficiência cardíaca congestiva e angina)<sup>15(B)</sup>. Nos dois grupos o tratamento da cardiopatia estrutural com FE  $\leq 40\%$  foi instituído com inibidores da enzima conversora, betabloqueadores e digitálicos, quando clinicamente apropriado. Após um período médio de acompanhamento de 18,2 meses ( $\pm 12,2$  meses), observou-se menor número de óbitos no grupo submetido a CDI em comparação à abordagem medicamentosa, sendo

demonstrada redução do risco relativo (RRR) de 40% e redução do risco absoluto (RRA) de morte de 7% em 1 ano [intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 2,7-11,3]. Nesse estudo, o uso de CDI beneficiou 1 a cada 14 pacientes tratados por 1 ano [número necessário para tratar (NNT) = 14, IC 95% 9-37]. Houve RRA de morte de 11,3% com o uso de CDI por 3 anos (NNT = 9, IC 95% 6-18), ou seja, a cada 9 pacientes tratados com CDI por 3 anos 1 foi beneficiado<sup>16</sup>(A).

Resultados aparentemente diferentes foram observados no ensaio clínico prospectivo *Canadian Implantable Defibrillator Study* (CIDS), que também visou à avaliação do CDI comparativamente ao tratamento medicamentoso na prevenção secundária de morte súbita cardíaca. Foram randomizados pacientes com fibrilação ventricular documentada, parada cardíaca que necessitou de desfibrilação ou cardioversão, taquicardia ventricular sustentada como causa de síncope, taquicardia ventricular associada a pré-síncope ou angina com FE  $\leq$  35%, síncope associada a taquicardia ventricular espontânea sustentada ou taquicardia ventricular sustentada induzida por estimulação ventricular programada, submetidos a tratamento com CDI ou amiodarona<sup>17</sup>(A). Após 4 anos, a mortalidade total foi de 27% no grupo com CDI e de 33% no grupo tratado com amiodarona, sem significância estatística<sup>18</sup>(A). Entretanto, mantendo-se o acompanhamento até 11 anos (5,9 anos de acompanhamento médio), verificou-se que o benefício do CDI a longo prazo pode ser muito maior, com RRR de mortalidade de 43% se comparado a 20% observado no estudo CIDS original com 3 anos de acompanhamento (A), reduzindo o número necessário para salvar uma vida de 27 pacientes em 3 anos para 5 pacientes em 6 anos.

O estudo multicêntrico prospectivo *Cardiac Arrest Study Hamburg* (CASH) também teve como objetivo a comparação entre o uso de antiarrítmicos e CDI em pacientes sobreviventes de parada cardíaca secundária a arritmias ventriculares<sup>19</sup>(A). Os participantes foram randomizados para CDI ou tratamento medicamentoso (metoprolol, propafenona ou amiodarona). Durante acompanhamento médio de 57 meses ( $\pm$  34 meses), as taxas de mortalidade total foram de 36,4% (IC 95% 26,9-46,6) para os que haviam sido submetidos a CDI, e de 44,4% (IC 95% 37,2-51,8) para aqueles que receberam amiodarona/metoprolol. O tratamento com propafenona foi interrompido em razão da taxa de mortalidade 61% maior que a observada no grupo CDI em acompanhamento de 11,3 meses. A sobrevivência global foi maior, embora não significativa, em pacientes submetidos a CDI em comparação aos que receberam tratamento

antiarrítmico. Nesse estudo, o benefício do CDI foi mais evidente durante os primeiros 5 anos do uso do dispositivo<sup>19</sup>(A), ao contrário do observado no estudo CIDS de longo prazo.

A análise conjunta dos dados dos principais estudos randomizados (AVID, CIDS e CASH) comprovou RRR na prevenção secundária de morte súbita cardíaca (50% na mortalidade arritmica e 28% na mortalidade total) a favor do CDI em comparação à utilização de fármacos antiarrítmicos<sup>20</sup>(A).

**Recomendação:** O CDI reduz a mortalidade cardíaca e é recomendado para prevenção secundária de morte súbita cardíaca em pacientes:

1. sobreviventes de parada cardíaca decorrente de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada instável hemodinamicamente, com FE < 40%, após definição da causa do evento e exclusão de qualquer causa reversível (A);
2. com cardiopatia estrutural e taquicardia ventricular sustentada espontânea, estável ou instável hemodinamicamente e FE < 35% (A);
3. com síncope de origem indeterminada, com fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular instável hemodinamicamente induzida ao estudo eletrofisiológico e FE < 40% (A).

### QUANDO INDICAR O USO DE CDI PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE MORTE SÚBITA EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO VENTRICULAR?

Encontra-se bem estabelecida na literatura a relação entre cardiopatia estrutural e ocorrência de morte súbita cardíaca. Em mais de 70% dos casos a cardiopatia de base é a doença isquêmica do miocárdio. A fisiopatologia decorre da interação entre o evento gerador de instabilidade elétrica e a indução de taquicardia ventricular, que degenera em fibrilação ventricular. A mortalidade elevada resultante da recorrência dessas taquiarritmias ventriculares estimulou o desenvolvimento de diversas terapias com o objetivo de prevenção da morte súbita cardíaca, dentre as quais a abordagem cirúrgica ou ablação por radiofrequência visando à ressecção ou eliminação do foco arritmogênico e o tratamento elétrico por estimulação cardíaca artificial com CDI e TRC<sup>21</sup>(D).

O CDI foi introduzido na prática clínica em pacientes sobreviventes de parada cardíaca por fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada hemodinamicamente instável e associadas a cardiopatia estrutural, portanto para prevenção secundária de morte súbita cardíaca<sup>15,17,19</sup>(A)<sup>22</sup>(C)<sup>23</sup>(D). Dados os primeiros resultados,

foram propostos ensaios clínicos voltados à prevenção primária, incluindo portadores de doença arterial coronária e tendo como critério de elegibilidade pacientes com FE reduzida, taquicardia ventricular não sustentada espontânea e taquicardia ventricular sustentada induzida por estudo eletrofisiológico.

O *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial* (MADIT), primeiro ensaio clínico multicêntrico dirigido à análise da profilaxia primária de morte súbita cardíaca, randomizou pacientes com cardiomiopatia isquêmica, taquicardia ventricular não sustentada assintomática, FE  $\leq$  35% em classe funcional I a III da New York Heart Association com taquicardia ventricular induzível e não suprimida com procainamida ao tratamento com CDI ou agentes antiarrítmicos. O acompanhamento médio de 27 meses demonstrou redução de 54% do risco de morte nos pacientes isquêmicos submetidos a CDI em relação ao tratamento medicamentoso. Observou-se RRA de morte cardíaca em 15,1% (RRA = 15,1%, IC 95% 4,3-25,9), beneficiando 1 a cada 7 pacientes tratados (NNT = 7, IC 95% 4-23)<sup>11</sup>(A).

Assim como o MADIT, o *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* (MUSTT) selecionou pacientes com alto risco para morte súbita cardíaca<sup>24</sup>(B). Nesse ensaio clínico multicêntrico, pacientes avaliados por estudo eletrofisiológico foram randomizados para tratamento com terapia antiarrítmica (que incluía medicamentos antiarrítmicos até o uso de CDI) ou para não realizar tratamento antiarrítmico, com o intuito de testar a hipótese de que a terapia antiarrítmica guiada por estudo eletrofisiológico reduziria o risco de morte súbita cardíaca em portadores de doença arterial coronária com FE  $\leq$  40% em classe funcional I a III, taquicardia ventricular monomórfica não sustentada ou sustentada induzida por estimulação programada. O acompanhamento médio de 39 meses evidenciou maior redução de mortalidade nos pacientes tratados com CDI após a indução de taquicardia ventricular em estudo eletrofisiológico invasivo. A taxa de mortalidade global em 5 anos foi de 24% para os que receberam CDI e de 55% para os que não receberam<sup>24</sup>(B). Contudo, é importante salientar que essa análise não pode ser considerada randomizada, uma vez que apenas uma parcela dos pacientes selecionados para terapia antiarrítmica guiada por estudo eletrofisiológico recebeu CDI em algum momento<sup>24</sup>(B).

Tendo como base o MADIT, teve início o estudo multicêntrico *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II* (MADIT II), que incluiu indivíduos com idade  $\geq$  21 anos, que

havia sofrido infarto agudo do miocárdio prévio (30 ou mais dias antes do início do estudo)<sup>12</sup>(B). Para a inclusão, foram considerados evidência de doença arterial coronária na angiografia, defeito persistente na cintilografia ou acinesia na ventriculografia e FE  $<$  30%. Os pacientes foram randomizados para tratamento com CDI ou terapia medicamentosa convencional. Embora arritmias ventriculares ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva não fossem critérios de inclusão, mais da metade dos pacientes encontrava-se em classe funcional II e III e os melhores resultados terapêuticos foram obtidos por aqueles na classe funcional II. Acompanhados por período médio de 20 meses, o CDI demonstrou resultados favoráveis, sendo observada RRR de 31% de morte por qualquer causa comparativamente à terapia clínica convencional com inibidor da enzima conversora, betabloqueador ou hipolipemiante. Houve RRA de morte por qualquer causa de 5,6% (RRA = 5,6%, IC 95% 1,3-9,9), beneficiando 1 a cada 18 pacientes tratados por 20 meses (NNT = 18, IC 95% 10-79)<sup>12</sup>(B). Pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio que evoluem com grave disfunção ventricular (FE  $<$  30%) beneficiam-se do uso de CDI, assim como pacientes após infarto do miocárdio e FE  $\leq$  40% e portadores de taquicardia ventricular não sustentada e fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada induzida ao estudo eletrofisiológico<sup>25</sup>(B). O benefício com o uso dos CDIs aumenta com o tempo<sup>26</sup>(A).

Com o intuito de avaliar o comportamento do CDI em pacientes com infarto agudo do miocárdio recente na mortalidade total em sobreviventes, desenhou-se o *Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial* (DINAMIT). Nesse estudo multicêntrico, *open label*, indivíduos com infarto do miocárdio recente e FE  $\leq$  35% foram randomizados para terapia com CDI, implantado entre 6 dias e 40 dias após a ocorrência do infarto agudo do miocárdio, ou tratamento medicamentoso. Durante período médio de acompanhamento de 30 meses ( $\pm$  13 meses) não foi demonstrada diferença na mortalidade global entre as abordagens [*hazard ratio* (HR) 1,08, IC 95% 0,76-1,55]<sup>27</sup>(B).

Em contrapartida, o *Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial* (CABG-Patch) analisou pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio agendada e que apresentavam elevado risco para arritmias cardíacas, conforme critérios de eletrocardiograma (ECG) de alta resolução. Em pacientes com FE  $<$  30% e ECG anormal, o uso do CDI após cirurgia de revascularização do miocárdio não se associou a efeito benéfico significativo em relação à mortalidade, sendo demonstrado risco relativo para mortalidade total de 1,07 (IC 95%

0,81-1,42) após acompanhamento médio de 32 meses<sup>28</sup>(A).

Na avaliação de pacientes com cardiopatia não isquêmica, o *Cardiomyopathy Trial* (CAT) randomizou indivíduos para tratamento com CDI ou terapia medicamentosa otimizada. Com acompanhamento médio de 5,5 anos ( $\pm$  2,2 anos), o CDI não demonstrou benefício significativo em comparação com o tratamento clínico (sobrevida em 2 anos, 4 anos e 6 anos de 92%, 86% e 73% para o grupo submetido a CDI e de 93%, 80% e 68% para o grupo controle, respectivamente)<sup>29</sup>(B). Todavia, deve-se relevar o fato do baixo poder do estudo na detecção de benefício na sobrevivida, uma vez que a mortalidade não atingiu os 30% previstos para o grupo controle e a população estudada foi pequena (somente 104 pacientes).

Ainda na análise de eventos não isquêmicos, o estudo *Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation* (DEFINITE) randomizou indivíduos portadores de cardiomiopatia não isquêmica com FE < 30% sintomáticos, com presença de extrassistolia ventricular frequente ou taquicardia ventricular não sustentada ao Holter, para tratamento com CDI associado a terapia medicamentosa ou para terapia medicamentosa isoladamente. Ao final do acompanhamento médio de 29 meses ( $\pm$  14,4 meses), não foi possível demonstrar diferença significativa entre os tratamentos na avaliação da mortalidade por qualquer causa<sup>30</sup>(A).

Já o *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT) incluiu maior número de pacientes e apresenta poder estatístico para identificar diferenças na mortalidade global do CDI e de fármacos antiarrítmicos em pacientes não isquêmicos<sup>31</sup>(A). Nesse estudo, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional II ou III de etiologia isquêmica ou não isquêmica e FE  $\leq$  35% foram randomizados para tratamento medicamentoso convencional, tratamento medicamentoso convencional com amiodarona e tratamento medicamentoso convencional associado a CDI. Com acompanhamento médio de 45 meses, a mortalidade por todas as causas foi de 22%, 28% e 29%, respectivamente, para os grupos CDI, convencional com amiodarona e tratamento convencional isoladamente, tendo sido mantido tratamento medicamentoso convencional para todos os grupos. A terapia com CDI foi associada a RRA de morte por qualquer causa (RRA = 6,8%, IC 95% 2,6-11). O uso de CDI por 45 meses beneficiou 1 paciente a cada 15 tratados (NNT = 15, IC 95% 9-38). A associação de amiodarona apresentou efeito nulo na mortalidade em relação ao tratamento convencional isoladamente (HR = 1,06, IC 95% 0,86-1,30)<sup>31</sup>(A).

**Recomendação:** O CDI reduz a mortalidade e é recomendado para prevenção primária de morte súbita cardíaca em pacientes com disfunção ventricular nos casos de:

1. FE  $\leq$  35% decorrente de infarto do miocárdio prévio, com infarto do miocárdio há mais de 40 dias em classe funcional II ou III (A);
2. infarto do miocárdio prévio há mais de 40 dias, FE  $\leq$  30% em classe funcional I (B);
3. taquicardia ventricular não sustentada decorrente de infarto do miocárdio prévio, FE  $\leq$  40%, com fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada induzida por estudo eletrofisiológico (B);
4. cardiomiopatia não isquêmica com FE  $\leq$  35%, em classe funcional II ou III (A).

### QUAL O PAPEL DO CDI NA PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA EM PORTADORES DE SÍNDROMES GENÉTICAS E CANALOPATIAS?

A morte súbita cardíaca representa um enorme desafio, principalmente quando ocorre em indivíduos sem doença cardíaca estrutural. Nesse grupo incluem-se as canalopatias, defeitos elétricos cardíacos primários que compreendem síndrome do QT longo, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica e não compactação do ventrículo esquerdo<sup>32</sup>(C)<sup>33,34</sup>(D).

#### Síndrome do QT longo

Descrita inicialmente em 1856 por Meissner, na Alemanha, a síndrome do QT longo congênito é uma doença arritmogênica hereditária caracterizada por intervalo QT prolongado (retardo na repolarização ventricular), com grande vulnerabilidade para arritmias ventriculares graves e taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsades de pointes*. Manifesta-se clinicamente por palpitação, síncope e morte súbita cardíaca<sup>35,36</sup>(D).

Trata-se de uma canalopatia originada de mutações nos genes que codificam as proteínas constituintes dos canais transmembrana de sódio e potássio, envolvidos na modulação de correntes iônicas. Gera uma anormalidade na repolarização cardíaca que pode ser observada no ECG por prolongamento no intervalo QT<sup>37</sup>(D).

Mais de 500 mutações associadas à síndrome do QT longo congênito foram descritas em 12 genes distintos<sup>38</sup>(D). Apesar de o diagnóstico não ser ditado pelo estudo genético, essa avaliação permite o reconhecimento de genes e mutações



associadas, possibilitando o diagnóstico definitivo da síndrome do QT longo e influenciando as decisões terapêuticas<sup>39</sup>(D).

As formas mais comuns da síndrome do QT longo apresentam mutações nos genes que codificam subunidades dos canais de potássio (KCNQ1, localizado no cromossomo 11, locus LQT1; e KCNH2, localizado no cromossomo 7, locus LQT2), originando a síndrome do QT longo dos tipos 1 (SQTL1) e 2 (SQTL2), respectivamente, e nos canais de sódio (SCN5A, localizado no cromossomo 3), cujas mutações estão associadas à síndrome do QT longo do tipo 3 (SQTL3). Mutações do gene SCN5A também estão associadas à síndrome de Brugada<sup>40</sup>(D). A SQTL1 é o tipo mais frequente, manifestando-se com episódios de arritmia ventricular durante exercícios físicos ou estresse emocional<sup>41</sup>(B).

Clinicamente, existem duas síndromes associadas ao QT longo: a de Romano-Ward, de transmissão autossômica dominante, e a de Jervell e Lange-Nielsen, de transmissão autossômica recessiva.

A associação de morte súbita cardíaca relacionada à síndrome do QT longo encontra-se bem documentada na literatura e tem sido atribuída principalmente ao desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares polimórficas, entre as quais *torsades de pointes*<sup>42-44</sup>(B). Fatores de risco para ocorrência de eventos fatais ou potencialmente fatais bem como análise do curso clínico da síndrome do QT longo foram avaliados em base de registro de dados que incluiu quatro centros distintos. Nessa análise, foi possível identificar maior incidência de eventos cardíacos (síncope, perda transitória da consciência e parada cardíaca recuperada) entre os portadores de mutação nos loci LQT1 ou LQT2 em comparação àqueles com mutações associadas ao tipo 3 (mutação no gene SCN5A localizado no locus LQT3)<sup>45</sup>(B). Todavia, ao se analisar o evento morte súbita cardíaca, os portadores de mutações do tipo 3 apresentaram mortalidade superior<sup>45</sup>(B).

Na literatura há dados controversos, como o estudo descrito por Schwartz et al.<sup>41</sup>, em que o total de eventos cardíacos observados no período de 28 anos revelou que portadores de mutação no locus LQT1 com idade < 40 anos e virgens de tratamento apresentavam menor risco de evento cardíaco<sup>41</sup>(B). Identificou ainda que o intervalo QT é influenciado pelo locus comprometido pela mutação, correlacionando-se significativamente com a possibilidade de ocorrência de evento cardíaco. Assim, diagnósticos de SQTL1 e SQTL2 na presença de intervalo QT > 500 ms e SQTL3, independentemente da duração do intervalo QT, apresentam maior risco de ocorrência de eventos cardíacos<sup>46</sup>(B).

A maior experiência na terapia da síndrome do QT longo com uso do CDI é reportada por Zareba et al.<sup>47</sup>(B). Nessa população, portadores de síndrome do QT longo foram submetidos ou não a tratamento com CDI. Dentre os que receberam CDI, 54 haviam sobrevivido a parada cardíaca, 19 apresentavam síncope recorrente apesar do uso de betabloqueadores, e 52 haviam recebido o dispositivo por outros motivos, como morte súbita em membro próximo da família. Os sobreviventes a parada cardíaca e aqueles com síncope recorrente apesar do uso de betabloqueadores foram comparados a pacientes com síndrome do QT longo que tinham indicações semelhantes, mas não haviam sido submetidos ao tratamento com CDI<sup>47</sup>(B). Após um período médio de 3 anos, observou-se a ocorrência de óbito em somente um paciente com CDI (1,3%). Naqueles não tratados com CDI, foram observadas 26 mortes (16%) em 8 anos de acompanhamento, resultado sem significância estatística<sup>47</sup>(B). O uso de CDI não reduziu a presença de arritmias ventriculares<sup>48</sup>(B).

O mais recente estudo sobre o uso de CDI na síndrome do QT longo realizou uma análise comparativa retrospectiva em um único centro, em que indivíduos sintomáticos com síndrome do QT longo (63% sobreviventes de parada cardíaca e 33% com queixa de síncope recorrente apesar do uso de betabloqueadores) receberam CDI e foram comparados a outros submetidos a terapia medicamentosa convencional<sup>49</sup>(B). Durante acompanhamento médio de 65 meses ( $\pm$  34 meses), uma morte não relacionada à síndrome do QT longo ocorreu no grupo com CDI. Foram observados 178 choques apropriados em 37% dos pacientes, principalmente naqueles que haviam sobrevivido a parada cardíaca. Na análise de regressão logística, o intervalo QT > 500 ms e o fato de ter sobrevivido a parada cardíaca apresentaram-se como prognóstico em relação à ocorrência de choques do CDI<sup>49</sup>(B).

**Recomendação:** O CDI é indicado na prevenção secundária em indivíduos com síndrome do QT longo congênito sobreviventes de parada cardíaca e naqueles que evoluem com síncope recorrente ou taquicardia ventricular sustentada, apesar do uso de betabloqueadores (B).

### Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença hereditária, autossômica dominante, de expressividade variável, com ampla heterogeneidade genética, tendo sido identificadas diferentes mutações nos genes que codificam as proteínas dos sarcômeros miocárdicos responsáveis pela doença<sup>50</sup>(D). Trata-se de doença primária do músculo cardíaco

caracterizada por hipertrofia sem dilatação ventricular, hipertrofia septal assimétrica e grave desarranjo das fibras musculares ventriculares, na ausência de outras causas de aumento da massa miocárdica, sejam elas sistêmicas ou metabólicas. Essa alteração causa dispersão na repolarização e alteração no período refratário, aumentando a vulnerabilidade do miocárdio e favorecendo o início de arritmias<sup>51</sup>(D).

Clinicamente pode apresentar sintomas de dispneia, síncope e dor torácica, embora seja assintomática na maioria dos casos. O tratamento visa à obtenção do alívio dos sintomas e à prevenção de morte súbita cardíaca, complicação mais temida da cardiomiopatia hipertrófica e que frequentemente acomete jovens previamente assintomáticos<sup>52</sup>(D).

Em estudo prospectivo analisou-se o prognóstico a longo prazo de portadores de cardiomiopatia hipertrófica, comparando 58 pacientes assintomáticos (média de idade de 42,8 anos) a 70 sintomáticos (média de idade de 50,4 anos). Após acompanhamento aproximado de 10 anos, observou-se que a mortalidade foi mais baixa no grupo de pacientes assintomáticos<sup>53</sup>(B).

As opções farmacológicas disponíveis que objetivam o controle dos sintomas e a melhora da disfunção diastólica incluem os betabloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, a amiodarona e os bloqueadores da angiotensina II<sup>54</sup>(A). Todavia, tais fármacos falham ao não proteger os pacientes da morte súbita cardíaca. A análise individual dos fatores de risco para a ocorrência desse desfecho é um aspecto crucial no manejo de indivíduos portadores de cardiomiopatia hipertrófica.

A estratificação de risco dos indivíduos para morte súbita cardíaca ainda se mostra imperfeita a despeito de anos de investigação. Estudo multicêntrico acompanhando portadores de cardiomiopatia hipertrófica pelo período de 5,6 anos ( $\pm$  4,3 anos) identificou como fatores preditivos de maior risco para a ocorrência de morte súbita cardíaca a história familiar positiva para morte súbita, a presença de síncope, a espessura da parede do ventrículo esquerdo > 30 mm, a presença de taquicardia ventricular não sustentada, e a resposta anormal dos níveis pressóricos ao exercício físico<sup>55</sup>(B). Outros fatores que podem se associar aos já descritos e que contribuem para a elevação do risco de morte súbita cardíaca são: fase avançada da doença, aneurisma apical do ventrículo esquerdo, e gradiente elevado na via de saída do ventrículo esquerdo<sup>56-58</sup>(B).

Estudo multicêntrico que incluiu portadores de cardiomiopatia hipertrófica submetidos a CDI

avaliou a importância dos fatores de risco na prevenção tanto primária (história familiar de morte súbita cardíaca, hipertrofia ventricular – espessura da parede do ventrículo esquerdo > 30 mm –, episódio de taquicardia ventricular não sustentada e síncope) como secundária (sobreviventes de parada cardíaca) para a ocorrência de terapias apropriadas<sup>59</sup>(B). Nesse estudo, foi possível observar incidência anual de 10,6% de intervenções apropriadas do CDI para prevenção secundária e de 3,6% para prevenção primária, sendo a probabilidade de terapias apropriadas na prevenção primária similar nos pacientes com um ou mais fatores de risco<sup>59</sup>(B).

A indicação do uso profilático do CDI no tratamento de doenças cardíacas genéticas ainda é incerta. A taxa de choques apropriados em pacientes em prevenção primária de cardiomiopatia hipertrófica é baixa, variando de 4,2 choques a 6,7 choques a cada 100 pessoas/ano, associando-se ao aumento da taxa de efeitos adversos em 35% dos casos<sup>60-62</sup>(B).

Recentemente, um estudo de coorte, longitudinal, multicêntrico e retrospectivo, que avaliou 3.675 pacientes, desenvolveu e validou um novo escore de risco para predição de morte súbita cardíaca em portadores de cardiomiopatia hipertrófica. Foram utilizadas variáveis já comprovadamente associadas à morte súbita cardíaca em análise multivariada em pelo menos um estudo já publicado. Esse modelo fornece o risco de morte súbita cardíaca individualizado em 5 anos, tendo sido adotado pela European Society of Cardiology (ESC). Os pacientes foram classificados como de risco baixo para morte súbita cardíaca (< 4%), intermediário ( $\geq$  4% e < 6%) e alto ( $\geq$  6%) em 5 anos. Assim, o CDI está indicado em portadores de risco  $\geq$  6%, sendo aceitável quando o risco é  $\geq$  4% e < 6%<sup>63</sup>(B).

A fórmula utilizada para cálculo do risco de morte súbita cardíaca na cardiomiopatia hipertrófica é a seguinte:

$$\text{Probabilidade de morte súbita cardíaca em 5 anos} = 1 - 0,998 \exp(\text{índice prognóstico}),$$

em que índice prognóstico = [0,15939858 x espessura máxima da parede (mm)] - [0,00294271 x espessura máxima da parede<sup>2</sup> (mm<sup>2</sup>)] + [0,0259082 x diâmetro do átrio esquerdo (mm)] + [0,00446131 x gradiente máximo da via de saída do ventrículo esquerdo (repouso/Valsalva) (mmHg)] + [0,4583082 x história familiar de morte súbita cardíaca] + [0,82639195 x taquicardia ventricular não sustentada] + [0,71650361 x síncope inexplicada] - [0,01799934 x idade na avaliação clínica (anos)].

**Recomendação:** O CDI está formalmente indicado na prevenção secundária de morte súbita em portadores de cardiomiopatia hipertrófica (B). Na prevenção primária, a indicação de CDI é razoável para pacientes com cardiomiopatia hipertrófica que tenham um ou mais fatores de risco para morte súbita cardíaca (B). O CDI também pode ser indicado para pacientes com cardiomiopatia hipertrófica com escore de risco de morte súbita  $\geq 6\%$ , sendo aceitável naqueles com risco  $\geq 4\%$  e  $< 6\%$  (B).

### Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito é uma doença autossômica de penetrância incompleta e variável, com mutações nos genes que codificam as proteínas dos desmossomas (complexos de adesão intercelular). É definida como uma desordem primária do miocárdio, cujo principal processo patológico baseia-se em uma progressiva atrofia difusa ou segmentar das células miocárdicas, que são substituídas por tecido adiposo ou fibroadiposo<sup>64</sup>(C)<sup>65,66</sup>(D). Vários genes (*plakoglobin*, *desmoplakin*, *plakophilin-2*, desmogleína e desmocolina) estão associados à cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e são descritos ambos os modos de herança autossômica, dominante ou recessiva.

O comprometimento da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito envolve caracteristicamente a parede livre do ventrículo direito e apenas ocasionalmente o ventrículo esquerdo, resultando em diminuição da espessura da parede e dilatação localizada ou generalizada do ventrículo direito, que se torna disfuncional e arritmogênico<sup>67</sup>(B). É geralmente identificada em adultos jovens, predominando no sexo masculino, com prevalência amplamente variável segundo as séries descritas, provavelmente refletindo a distribuição geográfica heterogênea<sup>68</sup>(C). Em estudo *post-mortem* de 60 pacientes com idade  $< 35$  anos vítimas de morte súbita cardíaca, observou-se que em 20% os achados histopatológicos eram compatíveis com a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito<sup>69</sup>(C).

Seu extenso espectro de apresentação inclui desde extrassistolia ventricular isolada até taquicardia ventricular sustentada, podendo apresentar morte súbita cardíaca como primeira manifestação<sup>69</sup>(C)<sup>70</sup>(D). Os sintomas associados são tonturas, palpitações e síncope<sup>71</sup>(C).

O plano terapêutico baseia-se na administração de fármacos antiarrítmicos, com o principal objetivo de evitar a morte súbita cardíaca. Contudo, não existem estudos prospectivos e controlados

de marcadores que possam prever a ocorrência de arritmias ventriculares potencialmente fatais<sup>71,72</sup>(C). Uma análise retrospectiva de série clínica, incluindo casos fatais, caracterizou como perfil de risco: idade, atividade desportiva competitiva, antecedentes familiares de morte súbita cardíaca e/ou arritmias ventriculares, doença ventricular direita extensa com comprometimento da FE, envolvimento ventricular esquerdo, síncope e episódios de arritmias ventriculares complexas<sup>72</sup>(C).

Uma vez que a avaliação do risco de morte súbita cardíaca em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito ainda não está bem estabelecida, não existem orientações precisas para determinar quais necessitam de tratamento e qual a melhor abordagem terapêutica. Entre os indivíduos com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, o CDI é adequado na prevenção secundária de morte súbita cardíaca em pessoas que tenham apresentado arritmia ventricular sustentada<sup>73</sup>(D).

Estudo multicêntrico prospectivo de pacientes diagnosticados para cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e submetidos a tratamento com CDI observou que 93% das indicações de CDI foram referentes à prevenção secundária (10% dos indivíduos apresentavam antecedente de parada cardíaca; 62%, de taquicardia ventricular sustentada documentada; e 16%, de síncope). Após período de acompanhamento de 12 anos ( $80 \pm 40$  meses), observou-se que 70% dos pacientes com taquicardia ventricular sustentada e/ou síncope receberam intervenção apropriada do dispositivo<sup>74</sup>(B).

Achados semelhantes foram encontrados em estudo prospectivo de pacientes com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, em que 62% receberam pelo menos uma terapêutica adequada, com média de 4 anos após serem submetidos a tratamento com CDI<sup>67</sup>(B).

Outra série que avaliou pacientes com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito submetidos a tratamento com CDI, cujas indicações incluíam história de reanimação de parada cardíaca, taquicardia ventricular sustentada, síncope, história familiar de parada cardíaca e taquicardia ventricular induzida por estudo eletrofisiológico, constatou ocorrência de terapia apropriada em 51% e 74% dos indivíduos no primeiro e quinto anos, respectivamente<sup>75</sup>(C).

**Recomendação:** O CDI é indicado na prevenção secundária em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito com história prévia de parada cardíaca recuperada, taquicardia ventricular sustentada de causa não reversível,

sintomas (síncope de origem não determinada) e doença extensa do ventrículo direito, incluindo o comprometimento do ventrículo esquerdo **(B)**.

### Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada é uma doença genética com transmissão autossômica dominante, relacionada, na maior parte dos casos, a alterações no gene SCN5A (localizado no cromossomo 3p21-23, que codifica a subunidade  $\alpha$  dos canais de sódio cardíacos, localizada no cromossomo 3)<sup>76</sup>**(D)**. Descrita inicialmente em 1992, caracteriza-se por elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas (V1 a V3), na ausência de etiologia conhecida, bloqueio de ramo direito incompleto ou completo e suscetibilidade para desenvolver taquiarritmias ventriculares<sup>77</sup>**(C)**<sup>78</sup>**(D)**.

Manifesta-se geralmente na idade adulta, acometendo predominantemente o sexo masculino<sup>79</sup>**(B)**. É responsável por 4% a 12% de todos os casos de morte súbita cardíaca e por cerca de 20% das mortes em indivíduos que não apresentam alterações miocárdicas estruturais<sup>80</sup>**(D)**.

As manifestações clínicas mais significativas da síndrome de Brugada estão relacionadas às arritmias ventriculares, resultantes da heterogeneidade dos períodos refratários do miocárdio no ventrículo direito, que decorrem da presença simultânea de canais de sódio normais e anormais no mesmo tecido<sup>81</sup>**(D)**. Apresenta ainda risco elevado para ocorrência de arritmias atriais, especialmente a fibrilação atrial<sup>82</sup>**(B)** e bloqueios atrioventriculares. Indivíduos com síndrome de Brugada permanecem geralmente assintomáticos; contudo, síncope ou parada cardíaca foram descritas em 17% a 42% dos pacientes, como consequência de taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular<sup>83</sup>**(D)**.

Estudos orientados para a estratificação de risco e visando à identificação de indivíduos de risco elevado para a ocorrência de morte súbita cardíaca na população com síndrome de Brugada divergem na definição dos marcadores específicos relativos ao prognóstico<sup>84-87</sup>**(B)**. Todavia, em todas as análises que incluíram portadores de síndrome de Brugada, a presença de sintomas prévios ao diagnóstico, o padrão eletrocardiográfico do tipo 1 espontâneo (elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas), a indutibilidade de arritmias ventriculares e o sexo masculino relacionaram-se de forma consistente à ocorrência de eventos cardíacos<sup>88</sup>**(B)**.

Estudo retrospectivo que incluiu vários centros relatou o resultado de uma grande série de pacientes com diagnóstico de síndrome de Brugada submetidos a tratamento com CDI<sup>89</sup>**(B)**.

Nessa população, 52% eram assintomáticos, 40% já haviam apresentado pelo menos um episódio de síncope e 8% já haviam sido submetidos a reanimação após episódio de fibrilação ventricular. Dentre os assintomáticos, as indicações incluíram: ECG do tipo 1 e arritmias ventriculares induzidas; ECG do tipo 1 sem arritmias induzidas, mas com história familiar de síndrome de Brugada e morte súbita cardíaca; e ECG do tipo 1 associado a arritmia ventricular espontânea não sustentada. Durante acompanhamento médio de 38 meses ( $\pm$  27 meses), 8% dos indivíduos apresentaram choques apropriados, observados com maior frequência entre os sintomáticos (12% vs. 4%;  $P = 0,05$ )<sup>89</sup>**(B)**. Em 28% dos pacientes ocorreram complicações, representadas por pneumotórax, derrame pericárdico, eventos tromboembólicos e hematomas. Choques inapropriados foram relatados por 20% dos indivíduos (2,5 vezes mais frequentes que os apropriados)<sup>89</sup>**(B)**.

Choque apropriado também foi documentado em estudo que incluiu 690 pacientes com síndrome de Brugada, dos quais 258 foram submetidos a tratamento com CDI em virtude do elevado risco de morte súbita cardíaca, em razão da presença de sintomas (62%) ou história familiar de morte súbita cardíaca e/ou um padrão de ECG do tipo 1 espontâneo (48,4%). Em acompanhamento médio de 2,5 anos, 26,7% dos pacientes receberam pelo menos um choque apropriado, com eficácia do dispositivo acumulada de 18%, 24%, 32%, 36% e 38% ao fim do primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto anos de acompanhamento, respectivamente<sup>90</sup>**(D)**. A taxa de choques inapropriados permanece elevada nessa população<sup>91</sup>**(B)**.

**Recomendação:** O CDI é indicado em pacientes com síndrome de Brugada e história prévia de parada cardíaca recuperada ou taquicardia ventricular sustentada de causa não reversível e também naqueles que apresentam sintomas ou história familiar de morte súbita cardíaca e alterações espontâneas ao ECG **(B)**.

### Taquicardia ventricular catecolaminérgica

A taquicardia ventricular catecolaminérgica é uma doença hereditária arritmogênica rara, caracterizada por taquicardia ventricular polimórfica desencadeada pelo esforço ou estresse emocional, que incide habitualmente em indivíduos jovens<sup>92,93</sup>**(C)**. Essa taquicardia é definida como um ritmo instável com complexo QRS continuamente variável (bidirecional ou polimórfica), documentado em qualquer derivação eletrocardiográfica, na ausência de doença cardíaca estrutural. Mutações em genes que codificam o

receptor de rianodina (RYR2) e calsequestrina (CASQ2) foram identificadas e são reconhecidas como formas autossômico-dominantes e recessivas de taquicardia ventricular catecolaminérgica, respectivamente<sup>94</sup>(C)<sup>95</sup>(D).

Estudo prospectivo analisou pacientes com taquicardia ventricular catecolaminérgica<sup>96</sup>(B). Durante acompanhamento de 7,9 anos ( $\pm$  4,9 anos), 27% dos pacientes apresentaram manifestações cardíacas, 13% das quais foram episódios fatais ou quase fatais (morte súbita cardíaca e sobreviventes de parada cardíaca, respectivamente). Na maioria dos casos (92%), o episódio fatal ou quase fatal ocorreu entre 13 anos e 26 anos de idade. A análise multivariável revelou que a ausência de terapêutica com betabloqueador constitui fator preditivo independente para ocorrência de manifestações cardíacas, assim como a idade mais precoce no diagnóstico. Não foram verificadas diferenças entre os pacientes com ou sem episódios prévios de síncope e os assintomáticos com genótipo positivo<sup>96</sup>(B).

**Recomendação:** O CDI é indicado para pacientes com taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica com síncope e/ou taquicardia ventricular sustentada documentada, em uso ou na impossibilidade de uso de betabloqueadores (B).

#### Não compactação do ventrículo esquerdo (ou ventrículo esquerdo não compactado)

A não compactação do ventrículo esquerdo é uma cardiomiopatia dilatada de etiologia rara. Do ponto de vista morfológico, caracteriza-se por padrão de trabeculação exuberante do ventrículo esquerdo, com recessos intertrabeculares que conferem às paredes do miocárdio um aspecto esponjoso<sup>97</sup>(B)<sup>98,99</sup>(C)<sup>100,101</sup>(D). Duas formas têm sido descritas: a isolada, que ocorre na ausência de outras anormalidades cardíacas, e a não isolada, frequentemente associada a outras doenças cardíacas congênitas. Os primeiros casos da forma isolada foram descritos em 1990. A manifestação clínica é altamente variável, desde a ausência de sintomas até a deterioração progressiva da função cardíaca, que resulta em insuficiência cardíaca congestiva, arritmias (desde fibrilação atrial até taquicardia ventricular sustentada), eventos tromboembólicos e morte súbita cardíaca<sup>102</sup>(C).

A história natural da doença é em grande parte desconhecida, mas inclui insuficiência cardíaca progressiva (sendo necessário transplante em alguns casos), eventos tromboembólicos, arritmias, morte súbita cardíaca e diversas formas de remodelação. Embora 90% das crianças com não compactação do ventrículo esquerdo desenvolvam disfunção ventricular sistólica após 10 anos

de acompanhamento, complicações como embolia sistêmica, arritmias ventriculares e morte são consideravelmente menos frequentes nas séries de pacientes pediátricos em comparação à população adulta. Ao serem consideradas as maiores séries de pacientes acometidos por essa afecção, observou-se que a morte súbita cardíaca foi responsável por cerca de metade dos óbitos ocorridos<sup>103</sup>(B)<sup>98,104,105</sup>(C)<sup>101</sup>(D).

Em uma das maiores experiências com portadores de não compactação do ventrículo esquerdo, após um período de 44 meses, aproximadamente a metade faleceu ou foi submetida a transplante cardíaco<sup>106</sup>(C). Em outro estudo com tempo de acompanhamento de 6 anos, observou-se a ocorrência de casos de morte ou transplante cardíaco em 59% dos casos, e após 4 anos de acompanhamento a mortalidade excedeu os 35%, a metade por morte súbita cardíaca<sup>98</sup>(B).

**Recomendação:** Embora não existam, até o momento, recomendações claras quanto ao uso do CDI nos casos de não compactação do ventrículo esquerdo, dada a forte associação dessa afecção com a morte súbita cardíaca, o implante do dispositivo é aceitável e pode desempenhar papel relevante (D).

### QUAL A CONDUTA NOS CASOS DE INFECÇÃO EM DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS?

A utilização de marcapassos cardíacos permanentes, CDIs e ressincronizadores cardíacos, reconhecidos sob a sigla DCEI (ou, em inglês, CIED – *cardiovascular implantable electronic device*), aumentou drasticamente nos últimos anos, grande parte em decorrência da ampliação das indicações clínicas desses dispositivos, principalmente dos CDIs, com base nos resultados de grandes ensaios clínicos<sup>12,16,18,19,27</sup>(A)<sup>107,108</sup>(B). Desde os anos 1980 o CDI vem sendo utilizado como método de tratamento das arritmias ventriculares, tendo-se verificado, ao longo do tempo, crescente utilização em virtude da comprovação do benefício na prática clínica no âmbito da prevenção tanto primária como secundária<sup>12,16,18,19,27</sup>(A)<sup>109</sup>(C).

No entanto, a utilização desses DCEIs encontra-se relacionada a potenciais riscos, como complicações mecânicas, deflagração de choques inapropriados e infecção. Frequentemente há substituição dos sistemas implantados, com multiplicação quer dos custos quer dos riscos para os doentes. As infecções dos DCEIs são uma das complicações mais temidas, culminando não só em hospitalização, para a realização de antibioticoc

terapia endovenosa prolongada, como, frequentemente, na substituição do sistema, procedimento associado a elevada morbimortalidade<sup>110-112</sup>(B).

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, brasileiro, demonstrou o benefício do uso de antibiótico profilático antes da implantação de DCEIs. O tratamento reduz o risco absoluto de infecção nos DCEIs em 2,7% dos casos (RRA = 2,7%, IC 95% 0,6-4,8; RRR = 18%, IC 95% 18-99), havendo necessidade de tratar 37 pacientes para evitar a infecção em 1 deles (NNT = 37, IC 95% 21-165). O uso de antibioticoterapia profilática não modifica a mortalidade do procedimento (NNT = 125, IC 95% 32-infinito)<sup>113</sup>(A).

Análise retrospectiva de estudo de base populacional identificou incidência estimada ao redor de 2 casos de infecção por mil DCEIs utilizados por ano (marcapasso ou CDI), com 0,7% dos pacientes apresentando sinais de infecção nos primeiros 12 meses após a implantação<sup>114</sup>(B). Estudo conduzido nos Estados Unidos, utilizando dados de beneficiários do sistema Medicare e abrangendo período de 10 anos (1990-1999), identificou aumento do número de infecções em pacientes submetidos ao implante desses dispositivos, com valores iniciais de 0,94/1.000, atingindo-se 2,11/1.000, correspondendo a aumento de 124%<sup>115</sup>(B). Outras publicações apresentam taxa estimada de infecção entre 1% e 2%, podendo, no entanto, variar de 0,13% a 12,6%<sup>116</sup>(B). O estudo brasileiro teve taxa de infecção de 2% e taxa de óbito relacionada à infecção dos CDIs de 2,31%<sup>113</sup>(B). A razão exata para esse aumento permanece inexplicada, mas acredita-se que decorra do número crescente de comorbidades entre os receptores desses dispositivos, melhoria da vigilância e detecção de infecção, bem como melhoria da sobrevivência desses pacientes<sup>117</sup>(D).

Estudos têm analisado os fatores associados ao hospedeiro que estariam relacionados ao risco de processo infeccioso mediante a utilização dos DCEIs<sup>118-121</sup>(B). Dentre essas análises, a experiência de um único centro foi revisada com mais de 4 mil pacientes portadores de insuficiência renal submetidos a tratamento com marcapasso ou CDI. Comorbidades como insuficiência cardíaca, diabetes melito e necessidade de anticoagulação aumentam o risco de infecção nessa população. Doença renal crônica moderada e/ou grave (taxa de filtração glomerular  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) é fator de risco independente para infecção, assim como elevação da creatinina ( $\geq 1,5$  mg/dl), com *odds ratio* (OR) de 4,8 e 4,6, respectivamente<sup>120</sup>(B).

Estudo prospectivo multicêntrico com mais de 6 mil pacientes, mas sem avaliar pacientes renais

crônicos, encontrou associação entre DCEI e infecção em pacientes com necessidade de reintervenção (OR = 15,04, IC 95% 6,7-33,73), diante de quadro febril dentro das 24 horas anteriores ao procedimento do implante (OR = 5,83, IC 95% 2-16,98) e em pacientes que necessitam usar marcapasso temporário antes do procedimento do implante (OR = 2,46, IC 95% 1,09-5,13)<sup>118</sup>(B).

Indivíduos com infecções dos DCEIs podem ser divididos em dois grandes grupos: o primeiro, representando a maioria dos casos, corresponde à infecção limitada ao local do implante do gerador, com ou sem bacteremia associada; e o segundo corresponde ao grupo com infecção primária endovascular, apresentando vegetações ou infecção de estruturas intracardíacas (endocardite)<sup>119,121,122</sup>(B). Os pacientes podem manifestar uma grande variedade de sintomas, desde infecção superficial da pele até a franca endocardite, o que representa um desafio para o diagnóstico. Diante da variedade de apresentações clínicas, destaca-se a importância da investigação para o diagnóstico de infecção associada aos DCEIs, mesmo em indivíduos que não apresentam sintomas.

Os sinais e os sintomas típicos relacionados ao primeiro grupo de pacientes podem incluir sinais inflamatórios locais no sítio de implante do gerador, como eritema, calor, flutuação, deiscência da ferida, drenagem purulenta ou erosão do gerador através da pele com ou sem alterações inflamatórias associadas<sup>114,123,124</sup>(B). Algumas vezes, quadro de dor persistente no local do implante pode ser o único sintoma de infecção<sup>125</sup>(A). No segundo grupo, os sintomas são de febre recorrente, episódios de calafrios, emagrecimento, fraqueza e anorexia; nesses casos, a endocardite associada aos DCEIs é constatada por meio da identificação de vegetações valvulares ao ecocardiograma ou da utilização dos critérios de Duke modificados para endocardite infecciosa<sup>124</sup>(B)<sup>126</sup>(D).

Com relação à abordagem terapêutica dos processos infecciosos em pacientes que utilizam DCEIs, é importante considerar a substancial morbimortalidade associada. Estudos demonstram valores de mortalidade variando desde 7%, para aqueles em que a remoção completa do dispositivo foi realizada, até 40%, para pacientes submetidos a tratamento medicamentoso isolado, ou seja, antibioticoterapia<sup>110,111</sup>(B). Alguns trabalhos têm advogado o tratamento conservador por meio de antibioticoterapia prolongada e debridamento do sítio de implante sem remoção do gerador<sup>127,128</sup>(C). Todavia, elevadas taxas de falha terapêutica são relatadas<sup>129-131</sup>(B). Série de casos que incluiu 123 pacientes com infecção de DCEI identificou que apenas 1% (1/117) dos indivíduos

que haviam sido submetidos a remoção completa do dispositivo apresentou recorrência da infecção comparativamente a 50% (3/6) dos pacientes que não tiveram o dispositivo removido<sup>132</sup>(C). Esses achados são confirmados em estudo de coorte retrospectivo, que encontrou baixa incidência de recorrência no quadro de infecção quando da extração completa do dispositivo<sup>133</sup>(B). Nesse estudo, que incluiu 189 pacientes, dos quais 69% com infecção no sítio do gerador e 23% com endocardite, a taxa de cura observada foi de 96% mediante remoção completa do dispositivo associada a terapia antimicrobiana. Infecções no sítio do gerador foram tratadas com 10 dias a 14 dias de antimicrobianos, enquanto pacientes com bacteremia e endocardite foram submetidos a esquema prolongado de tratamento, recebendo antimicrobianos por 4 semanas<sup>133,134</sup>(B).

**Recomendação:** Recomenda-se o uso de antibiótico profilático antes da implantação de DCEIs, pois essa prática reduz o risco de infecção. Diante do diagnóstico de infecção do DCEI é indicada sua remoção completa associada a terapia antimicrobiana mediante sinal de infecção e/ou erosão da loja, mesmo sem evidência de inflamação local, infecção do sítio do gerador e endocardite, uma vez que o uso de antimicrobianos isoladamente ou em combinação à remoção parcial do dispositivo associa-se a taxas de recidiva e mortalidade significativamente elevadas (B). Antibioticoterapia isolada pode ser considerada no tratamento de pacientes de elevado risco para o procedimento de remoção do implante ou que apresentam expectativa de vida limitada (D).

## QUAL O PAPEL DOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS EM PACIENTES PORTADORES DE CDI?

Nos últimos anos, a abordagem profilática de morte súbita cardíaca sofreu profunda reformulação, após a publicação de resultados obtidos em ensaios clínicos que demonstraram melhora da sobrevida em pacientes com risco de morte súbita cardíaca submetidos a CDI em comparação ao uso de terapia com antiarrítmicos<sup>11,12,16,18,19,26</sup>(A). Todavia, mesmo após o implante desse dispositivo, em muitos casos, a terapia concomitante com fármacos antiarrítmicos permanece indispensável em algumas situações, como<sup>135,136</sup>(B)<sup>137</sup>(D): prevenção e redução de arritmias ventriculares que possam desencadear frequentes terapias antiarrítmicas com ou sem choques terapêuticos; redução da frequência ventricular e diminuição da taxa de recorrências de taquicardia ventricular; e supres-

são da ocorrência de outras arritmias causadoras de sintomas ou que interfiram no funcionamento do CDI, como taquicardia ventricular não sustentada, fibrilação atrial e taquicardia sinusal.

Em todas essas situações, o objetivo é evitar que terapias apropriadas ou inapropriadas sejam deflagradas pelo sistema implantado, comprometendo a qualidade de vida (estresse psicológico) e gerando desgaste prematuro da bateria do gerador<sup>136,138</sup>(B)<sup>139</sup>(C)<sup>137</sup>(D).

Justificativa importante para a terapia adjuvante com medicamentos antiarrítmicos é o fato de que o CDI não confere proteção absoluta contra a morte súbita cardíaca por arritmias, uma vez que aproximadamente 2% dos episódios de taquicardia/fibrilação ventricular relatados são refratários à terapia com CDI<sup>140</sup>(B). Além do mais, em que pese a notável evolução tecnológica pela qual os sistemas de CDI têm passado, mais de 20% dos choques deflagrados pelo gerador são inapropriados, não sendo causados por arritmias ventriculares e concorrendo para o comprometimento significativo da qualidade de vida dos pacientes<sup>136,141</sup>(B)<sup>142</sup>(C)<sup>143</sup>(D).

Nos estudos AVID e CIDS, foi possível identificar que aproximadamente 22% e 28% dos pacientes submetidos a tratamento com CDI no prazo de 2 anos e 5 anos, respectivamente, necessitaram de terapia adjuvante antiarrítmica para reduzir a ocorrência de choques inapropriados bem como para prevenir a recorrência de arritmias ventriculares (taquicardia supraventricular ou ventricular não sustentada) sintomáticas responsáveis pela deflagração do dispositivo<sup>16,18</sup>(A)<sup>135</sup>(B).

Assim, o tratamento farmacológico impõe-se em portadores de CDI que apresentam recorrências frequentes de taquicardia ventricular sustentada e episódios de terapias inapropriadas para reduzir a incidência de choques que levam à piora da qualidade de vida e ao aumento da mortalidade<sup>144</sup>(A)<sup>145</sup>(D). É muito importante a redução da incidência de choques (adequados ou inadequados), pois no paciente que recebe choque comparativamente ao que não recebe há aumento do risco de morte por qualquer causa diante da necessidade de terapêutica com o CDI (HR = 5,68, IC 95% 3,97-8,12)<sup>144</sup>(A).

Outro ponto importante a ser questionado diante da indicação de medicamentos antiarrítmicos, no manejo desses pacientes, refere-se à necessidade de avaliação do risco de eventos adversos, uma vez que existe a possibilidade de alterações do limiar para desfibrilação ventricular, o que poderia tornar a terapia do CDI ineficaz, apesar de os estudos se mostrarem contraditórios nesse aspecto<sup>146</sup>(A)<sup>147,148</sup>(B).

Os principais estudos analisam o uso adjuvante de medicamentos antiarrítmicos no manejo de portadores de CDI no âmbito da prevenção secundária de morte súbita cardíaca ou em pacientes que apresentaram episódio documentado de taquicardia/fibrilação ventricular. Está sendo realizado, no Brasil, um ensaio clínico randomizado inédito estudando pacientes portadores de doença de Chagas para uso de CDI no âmbito de prevenção primária de morte súbita cardíaca<sup>149</sup>(A).

O sotalol foi um dos primeiros fármacos antiarrítmicos analisados em um estudo multicêntrico no qual portadores de CDI foram randomizados para tratamento com sotalol ou placebo. No acompanhamento de 12 meses, a análise por intenção de tratamento permitiu observar redução de choques apropriados e inapropriados (RRA = 18,5%, IC 95% 7,7-29,3), beneficiando 1 a cada 5 pacientes tratados (NNT = 5, IC 95% 3-13). O uso de sotalol (nas doses de 160-320 mg/dia) durante 12 anos não modificou a mortalidade de qualquer causa ou mortalidade cardíaca de pacientes portadores de CDI (NNT = 50, IC 95% 16-infinito; NNT = 143, IC 95% 28-infinito, respectivamente). Ao analisar esses resultados, entretanto, deve-se atentar para a taxa de interrupção do tratamento, que foi de 33% no período de um ano, tanto para o grupo tratado com sotalol como para o grupo controle, o que compromete a avaliação. O efeito adverso mais frequente foi tontura<sup>150</sup>(A).

O estudo *Shock Inhibition Evaluation with Azimilide* (SHIELD) randomizou 633 pacientes portadores de CDI para uma de três terapias: azimilida 75 mg/dia, azimilida 125 mg/dia ou placebo<sup>151</sup>(A). A azimilida é um antiarrítmico sintético de segunda geração do grupo III. Para serem elegíveis, os participantes deveriam ter experimentado um episódio documentado de taquicardia ventricular sustentada espontânea ou fibrilação ventricular durante os primeiros 42 dias que antecederam o implante, ou taquicardia ventricular espontânea ou fibrilação ventricular, exigindo choque, nos 6 meses que antecederam o ingresso no estudo. Na análise por intenção de tratamento, o desfecho combinado de todas as causas de choque além das taquiarritmias ventriculares sintomáticas terminadas por deflagração do dispositivo foi reduzido nos pacientes submetidos a tratamento com azimilida tanto com 75 mg/dia como com 125 mg/dia durante 10 meses; porém, nos dois tratamentos as reduções não foram significativas (NNT = 16 de 6 até infinito e NNT = 13 de 6 até infinito, respectivamente). O uso de azimilida nas doses de 75 mg/dia e 125 mg/dia não modificou a mortalidade em pacientes portadores

de CDI (NNT = 167 de 26 até infinito e NNT = 500 de 27 até infinito, respectivamente). O efeito adverso mais frequente foi tontura, embora um paciente tenha apresentado neutropenia grave reversível (75 mg/dia) e houve descompensação cardíaca em paciente em uso de 125 mg/dia de azimilida<sup>151</sup>(A).

A amiodarona permanece como um dos fármacos mais frequentemente utilizados em pacientes com cardiomiopatia avançada, em comparação com outros medicamentos antiarrítmicos<sup>152</sup>(B). Ao avaliar a saída hospitalar de mais de 500 mil pacientes após a primeira submissão a CDI, mais de 15% deles recebem tratamento combinado de CDI com antiarrítmicos, geralmente medicamentos da classe III (14,9%), destacando-se a prescrição de amiodarona em 82% das vezes<sup>152</sup>(B).

No estudo multicêntrico *Optical Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients* (OPTIC), portadores de CDI foram randomizados para terapia com betabloqueador (metoprolol 100 mg/dia, carvedilol 50 mg/dia ou bisoprolol 10 mg/dia), amiodarona associada a betabloqueador (qualquer um deles) ou sotalol (240 mg/dia fracionados em 2-3 doses e 160 mg/dia diante de disfunção renal). A dose inicial de amiodarona foi de 400 mg/dia 2 vezes por dia por 2 semanas, progredindo para 400 mg/dia por mais 4 semanas e mantendo 200 mg/dia até completar 12 meses. No período de acompanhamento de 12 meses os pacientes submetidos ao tratamento combinado (amiodarona associada a betabloqueador) apresentaram significativamente menor recorrência de choques deflagrados pelo dispositivo (10,3%) se comparados aos tratados com betabloqueador isoladamente e com sotalol (incidência de choques de 38,5% e 24,3%, respectivamente)<sup>153</sup>(A).

A terapia combinada de amiodarona e betabloqueadores é indispensável para reduzir choques deflagrados<sup>153,154</sup>(A), com redução absoluta dos eventos em 21,1% em relação ou uso de betabloqueadores isoladamente (RRA = 21,1, IC 95% 12,2-30), beneficiando 1 a cada 5 pacientes tratados (NNT = 5, IC 95% 3-8)<sup>153</sup>(A). Ao comparar a terapia combinada de amiodarona e betabloqueadores com o uso isolado de sotalol, há redução absoluta de choques deflagrados em 10,8% (RRA = 10,8, IC 95% 2,7-18,9), beneficiando 1 a cada 9 pacientes tratados com amiodarona (NNT = 9, IC 95% 5-38)<sup>153</sup>(A). A mortalidade anual foi de 3,1%, sem diferenças significativas entre as três alternativas terapêuticas. Os efeitos adversos da associação de amiodarona e betabloqueadores incluíram disfunções tireoideana e pulmonar, além de bradicardia sintomática, ocorrendo 18,2% de abandono de tratamento em 12 meses<sup>153</sup>(A).



Estudo recente com população de chagásicos brasileiros comparou o uso de terapia combinada de CDI e amiodarona com uso exclusivo de amiodarona. Há tendência de benefício com o primeiro tratamento, com redução do risco de morte súbita de 22,9% (RRA = 22,9, IC 95% 6,4-39,4), beneficiando 1 a cada 4 pacientes tratados (NNT = 4, IC 95% 3-16). O tamanho da amostra não tem poder estatístico, mantendo o intervalo de confiança alargado<sup>155</sup>(B).

A tempestade elétrica, outro evento a ser considerado para terapia combinada, está relacionada a aumento da mortalidade tanto total como cardiovascular e ocorre em 10% a 20% dos portadores de CDI. É definida como ocorrência de três ou mais episódios de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular no período de 24 horas com utilização de terapia antiarrítmica apropriada<sup>156</sup>(D). Análise secundária dos dados do estudo SHIELD demonstrou que a administração da azimilida tanto na dose de 75 mg como na dose de 125 mg apresenta risco semelhante ao do placebo quanto à ocorrência de tempestade elétrica. Houve menos eventos com o uso de 125 mg de azimilida, mas sem diferença significativa (RRA = 7,5, IC 95% -0,06-15,6; NNT = 13, IC 95% 6-infinito)<sup>157</sup>(B).

**Recomendação:** Os fármacos antiarrítmicos, excetuando-se a azimilida, reduzem a ocorrência de choques apropriados e inapropriados deflagrados pelo CDI, sem modificar a mortalidade (A). Por mais que estudos demonstrem a superioridade do sistema implantável comparativamente ao uso dos medicamentos antiarrítmicos no manejo de pacientes de elevado risco para morte súbita cardíaca, a terapia concomitante, em muitas circunstâncias, permanece necessária (A).

## QUAL A CONDUTA EM RELAÇÃO À DIREÇÃO DE VEÍCULOS AUTOMOTORES EM PORTADORES DE DCEI?

A manutenção dos estados de vigília e consciência é uma das premissas para o controle dos riscos inerentes à condução de veículos automotores. Portadores de DCEI correm o risco de perder a consciência ao dirigir um veículo, podendo resultar em morte ou prejuízo para si mesmo ou para terceiros. Episódios de incapacitação súbita em geral ocorrem em consequência a taquiarritmias ventriculares, choques apropriados e inapropriados do CDI, interferências eletromagnéticas e disfunções.

O automóvel é um instrumento indispensável à mobilidade urbana nas sociedades modernas e a

proibição ou mesmo a limitação de seu uso traz consequências importantes, inclusive econômicas, na vida do paciente e de sua família. Assim, alguma flexibilidade deve ser permitida ao portador de DCEI, mas os riscos associados à recorrência de arritmia, interferências e disfunções não devem jamais ser negligenciados, sendo menores em portadores de marcapassos convencionais e maiores naqueles com resincronizadores e CDI<sup>158</sup>(D).

Na prevenção tanto primária como secundária de pacientes com CDI, a ocorrência de choque em condutores de veículos foi observada durante 3 anos, avaliando-se o risco de dano através de fórmula que usa a incidência aguda de incapacidade cardíaca e o risco de dano a terceiros. Utilizou-se ponto de corte de 5 para 100.000 (0,005%) como ponto de corte de risco de dano aceitável para a sociedade (fonte de dados canadense). Os pacientes condutores de veículos não profissionais e profissionais foram acompanhados e avaliados quanto à incidência de choques apropriados e inapropriados.

Na prevenção primária, a prevalência de choque foi de 10%, dos quais 34% receberam um segundo choque apropriado. Na prevenção secundária, 32% receberam choque apropriado, com segundo choque em 49% dos casos. Segundo dados da literatura, 31% dos pacientes apresentaram síncope ou pré-síncope durante os choques apropriados. Na fórmula de risco de dano, os componentes são:

$$TD \times V \times Ac \times SCI,$$

em que TD = tempo gasto dirigindo, V = tipo de veículo, Ac = probabilidade de que o evento cardíaco leve a danos a terceiros, e SCI = risco de incapacidade cardíaca súbita.

Na prevenção tanto primária como secundária em condutores não profissionais, o risco calculado é < 5 por 100.000 pacientes. Entretanto, em pacientes condutores profissionais, em decorrência do tipo de veículo e do tempo gasto dirigindo, esse risco é 22 vezes maior, muito acima do ponto de corte aceitável.

Sugere-se, então, que, para condutores não profissionais, a restrição para direção veicular seja de 2 meses e 4 meses na prevenção primária e na prevenção secundária, respectivamente, para avaliação da ocorrência de eventos. Para condutores profissionais, porém, a restrição deveria ser permanente<sup>159</sup>(B).

Em portadores de CDI em decorrência de síndrome de Brugada (33%), doença coronária arterial (23%) e cardiomiopatia hipertrófica (9%), em prevenção tanto primária (28%) como secundária (72%), pode-se avaliar a incidência de choque em

condutores de veículos sem proibição e sob proibição de direção (regulação japonesa). Os condutores com dispositivo, legalmente habilitados, são aqueles com mais de 6 meses de implante e que não tiveram terapias do dispositivo antes de 12 meses (a princípio 6 meses de suspensão, e 1 ano se houver choque). A incidência de terapias do dispositivo em pacientes habilitados em 6 meses, 1 ano e 2 anos é de 5,5%, 8,6% e 14,6%, respectivamente, e em pacientes sob proibição é de 25,9%, 45,9% e 67,5%, respectivamente. A diferença é significativa entre os dois grupos<sup>160</sup>(B), o que mostra que os pacientes proibidos de dirigir constituem população com maior risco de eventos.

Em portadores de CDI, muitos recebem orientações médicas para abandonar a direção veicular, porém grande parte (74,5%) continua a fazê-lo apesar das proibições. Durante o acompanhamento de 3 anos, apenas 1,1% por paciente-ano envolveu-se em acidentes automobilísticos, e em apenas 0,1% dos casos o paciente foi o responsável pelo acidente<sup>161</sup>(C).

A comparação entre a ocorrência de choque em pacientes com CDI (fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular) durante o período de direção veicular e até 60 minutos após interrupção da direção evidenciou que o maior risco de ocorrência de choques apropriados incide nos primeiros 30 minutos após a condução do veículo (aumento do risco relativo de 4,46) e não no momento da direção (risco relativo de 1,05). O risco de choque no período até 60 minutos após a direção é 2,24 vezes maior que em outros momentos do paciente condutor. Esses achados podem ser atribuídos a oscilações do tônus autonômico entre os períodos de direção e após seu término. Além disso, o risco absoluto de choques foi baixo (1 episódio a cada 25.116 horas dedicadas à direção)<sup>162</sup>(B).

Entre os pacientes com taquiarritmia ventricular, em tratamento com CDI ou antiarrítmicos, 57% têm o hábito de condução veicular, porcentagem que atinge 78% em 6 meses e 88% em 12 meses. Enquanto dirigem, 2% têm síncope, 11% apresentam tontura ou palpitações necessitando parar o veículo, e 8% dos portadores de CDI experimentam um choque. A incidência de acidentes automobilísticos é de 3,4% por paciente-ano, 11% dos quais precedidos por sintomas de possível arritmia (perda de consciência, tontura, palpitações e sintomas associados). Nenhum desses acidentes foi precedido por choque do dispositivo. Não há diferença entre a incidência de acidentes em pacientes utilizando medicações antiarrítmicas ou DCEI<sup>163</sup>(D).

Não há diferença no retorno às atividades de condução veicular entre pacientes em uso de

antiarrítmicos e CDI (6 meses em média), após os eventos que motivaram o tratamento, e também não há diferença na recorrência de eventos durante a condução veicular (síncope em 1,9%, tontura requerendo parar o carro em 9,3%, e tontura em 13,1% dos casos). Choques durante a condução são relatados em 5,5% dos pacientes, com envolvimento em acidente automobilístico decorrente dos sintomas e não do choque<sup>164</sup>(B).

Em pacientes em uso de CDI há recorrência de taquiarritmia em 54,4% dos casos, e 14,7% têm síncope. O risco atuarial livre de recorrência é de 58%, 45% e 37% e o livre de síncope é de 90%, 85% e 81% em 12 meses, 24 meses e 36 meses após implante, respectivamente. Pacientes com FE < 40% têm risco maior de eventos (recorrência ou síncope)<sup>165</sup>(B).

Em condutores de veículos portadores de CDI, dos quais 63% receberam ao menos um choque, o tempo de implante foi significativamente maior entre os pacientes que não receberam choque, não havendo diferença no tempo gasto com direção de veículo. Nenhum paciente experimentou choque durante a condução, e não houve envolvimento em acidente em decorrência do choque. As orientações de cuidados a serem tomados na condução de veículos foram seguidas em 82% dos casos, apesar da lembrança das instruções não ser apropriada<sup>166</sup>(D).

O índice de fatalidade na condução veicular com o uso de CDI é de 7,5/100.000 pacientes-ano, sendo significativamente menor que o da população geral (18,4/100.000 pacientes-ano). O índice de injúria é de 17,6/100.000 pacientes-ano, também significativamente menor que o da população geral (22,4/100.000 pacientes-ano). Somente 10,5% de todos os choques durante a condução resultam em acidentes. O conhecimento médico sobre acidentes relacionados ao implante em seus pacientes depende do número de implantes realizados, sendo de 1,4% com menos de 50 implantes, e de 9,4% de 51 implantes a 1.000 implantes. A maioria dos médicos recomenda a seus pacientes que evitem dirigir por períodos variáveis, com recomendação de aguardar o período sem choque em 58,1% dos casos, sendo o período de 6 meses o mais utilizado<sup>167</sup>(D).

Em pacientes com antecedente de arritmia ventricular, tratados com antiarrítmicos convencionais (45%), amiodarona (23%), tratamento antiarrítmico não específico (24%) e CDI (8%), o índice de eventos durante a condução veicular no primeiro ano é de 17%. O índice maior ocorre no primeiro mês (4,22%), intermediário entre 2 meses e 7 meses (1,81% por mês), e o menor índice entre 8 meses e 12 meses (0,63% por mês)<sup>168</sup>(B).

**Recomendação:** Pacientes em uso de DCEIs devem ser orientados quanto aos riscos de eventos (sintomas) durante a condução veicular secundários a disfunções nos dispositivos e no caso de

cardioversores implantáveis, em decorrência de taquiarritmias ventriculares e choques. Nas tabelas a seguir seguem as recomendações resumidas para direção veicular.

Marcapasso	Restrição para direção privada	Restrição para direção profissional
Implante	2 semanas	4 semanas
Após troca de gerador	1 semana	2 semanas
Após troca de cabo-eletrodo	2 semanas	4 semanas

Nenhum prejuízo no nível de consciência após o implante  
 Captura e sensibilidade normais ao eletrocardiograma  
 Nenhuma evidência de mau funcionamento do sistema  
 Controles clínico e eletrônico regulares

Ressincronizador	Restrição para direção privada	Restrição para direção profissional
Implante	3 meses	Permanente
Após troca de gerador	1 semana	Permanente
Após troca de cabo-eletrodo	4 semanas	Permanente

Nenhum prejuízo no nível de consciência após o implante  
 Captura e sensibilidade normais ao eletrocardiograma  
 Nenhuma evidência de mau funcionamento do sistema  
 Controles clínico e eletrônico regulares

CDI/CDI + ressincronizador	Restrição para direção privada	Restrição para direção profissional
Implante para prevenção 1ª	4 semanas	Permanente
Implante para prevenção 2ª	3 meses	Permanente
Após troca de gerador	1 semana	Permanente
Após troca de cabo-eletrodo	4 semanas	Permanente

Nenhum prejuízo no nível de consciência após o implante  
 Captura e sensibilidade normais ao eletrocardiograma e ao eletrograma  
 Nenhuma evidência de mau funcionamento do sistema  
 Controles clínico e eletrônico regulares

CDI = cardiodesfibrilador implantável.

CDI/CDI + ressincronizador	Restrição para direção privada	Restrição para direção profissional
Após terapia apropriada	3 meses	Permanente
Após terapia inapropriada	Até que medidas de prevenção sejam tomadas para a terapia inapropriada	Permanente

Nenhum prejuízo no nível de consciência após o implante  
 Captura e sensibilidade normais ao eletrocardiograma e ao eletrograma  
 Nenhuma evidência de mau funcionamento do sistema  
 Controles clínico e eletrônico regulares

CDI = cardiodesfibrilador implantável.

CDI/CDI + ressincronizador	Restrição para direção privada	Restrição para direção profissional
Pacientes que se recusaram ao implante para prevenção 1ª	Nenhuma restrição	Permanente
Pacientes que se recusaram ao implante para prevenção 2ª	6 meses	Permanente

Nenhum prejuízo no nível de consciência após o implante  
 Captura e sensibilidade normais ao eletrocardiograma e ao eletrograma  
 Nenhuma evidência de mau funcionamento do sistema  
 Controles clínico e eletrônico regulares

CDI = cardiodesfibrilador implantável.

## REFERÊNCIAS

- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104:2158-63.
- Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, Ilias N, Vickers C, Dogra V, Daya M, Kron J, Zheng ZJ, Mensah G, McAnulty J. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate based review in a large US community. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1268-75.
- Ishikawa S, Niwano S, Imaki R, Takeuchi I, Irie W, Toyooka T, Soma K, Kurihara K, Izumi T. Usefulness of a simple prognostication score in prediction of the prognoses of patients with out-of-hospital cardiac arrests. *Int Heart J*. 2013;54(6):362-70.
- Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiology of sudden cardiac death in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(9):717-25.
- Vaartjes I, Hendrix A, Hertogh EM, Grobbee DE, Doevendans PA, Mosterd A, Bots ML. Sudden death in persons younger than 40 years of age: incidence and causes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(5):592-6.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8(9):746-837.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.
- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125(8):1043-52.
- Martinelli M, Siqueira SF, Zimmerman LI, Neto VA, Moraes AV Jr, Fenelon G. Sudden cardiac death in Brazil: study based on physicians' perceptions of the public health care system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(11):1326-31.
- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1473-82.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(26):1933-40.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; 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(12):877-83.
- Goldstein S, Landis JR, Leighton R, Ritter G, Vasu CM, Wolfe RA, Acheson A, VanderBrug Medendorp S. Predictive survival models for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest with coronary heart disease. *Circulation*. 1985;71(5):873-80.
- Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, Wiesfeld AC, Bakker PF, Robles de Medina EO. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation*. 1995;91(8):2195-203.
- Hallstrom AP, Greene HL, Wyse DG, Zipes D, Epstein AE, Domanski MJ, Schron EB; AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)--rationale, design, and methods. *Am J Cardiol*. 1995;75(7):470-5.
- A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576-83.
- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Green MS, Klein GJ, Mitchell LB, Sheldon RS, Roy D. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): study design and organization. CIDS Co-Investigators. *Am J Cardiol*. 1993;72(16):103F-108F.
- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302.
- Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. 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.
- Nisam S, Mower M, Moser S. ICD clinical update: first decade, initial 10,000 patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(2 Pt 2):255-62.

22. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303(6):322-4.
23. Maisel WH. Physician management of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator advisories. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(4):437-42.
24. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1882-90.
25. Bryant J, Brodin H, Loveman E, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2005;9(36):1-150, iii.
26. Health Quality Ontario. Implantable cardioverter defibrillators. Prophylactic use: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(14):1-74.
27. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2481-8.
28. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1569-75.
29. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105(12):1453-8.
30. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; 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.
31. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; 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.
32. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199-204.
33. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2012;125(16):2027-34.
34. Bastiaenen R, Behr ER. Sudden death and ion channel disease: pathophysiology and implications for management. *Heart*. 2011;97(17):1365-72.
35. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(24):2291-300.
36. Vincent GM. Long QT syndrome. *Cardiol Clin*. 2000;18(2):309-25.
37. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, Moss AJ, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Keating MT. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000;102(10):1178-85.
38. Bokil NJ, Baisden JM, Radford DJ, Summers KM. Molecular genetics of long QT syndrome. *Mol Genet Metab*. 2010;101(1):1-8.
39. Priori SG, Napolitano C, Paganini V, Cantù F, Schwartz PJ. Molecular biology of the long QT syndrome: impact on management. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(8 Pt 2):2052-7.
40. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:18.
41. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89-95.
42. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weikamp L, Vincent GM, Garson A Jr, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84(3):1136-44.
43. Wedekind H, Burde D, Zumhagen S, Debus V, Burkhardtmaier G, Mönnig G, Breithardt G, Schulze-Bahr E. QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1107-15.
44. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117(17):2184-91.
45. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*. 1998;339(14):960-5.
46. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1866-74.
47. 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.
48. Friedman PA, Jalal S, Kaufman S, Villareal R, Brown S, Hahn SJ, Lerew DR. Effects of a rate smoothing algorithm for prevention of ventricular arrhythmias: results of the

- Ventricular Arrhythmia Suppression Trial (VAST). *Heart Rhythm*. 2006 May;3(5):573-80.
49. Mönning G, Köbe J, Löher A, Eckardt L, Wedekind H, Scheld HH, Haverkamp W, Milberg P, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Böcker D. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: a long-term follow-up. *Heart Rhythm*. 2005;2(5):497-504.
  50. Towbin JA. Molecular genetic basis of sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10(6):283-95.
  51. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*. 2004;44(5):412-27.
  52. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-75.
  53. Takagi E, Yamakado T, Nakano T. Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(1):206-11.
  54. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10):1308-20.
  55. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, Wycisk A, Dabrowska-Kugacka A, Nowalany-Kozielska E, Sobkowicz B, Wróbel W, Aleszewicz-Baranowska J, Rynkiewicz A, Lobo-Grudzien K, Marchel M, Wysokinski A. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3084-93.
  56. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:216-25.
  57. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, Lesser JR, Udelson JE, Ackerman MJ, Maron BJ. Prevalence, clinical significance and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1541-9.
  58. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1933-41.
  59. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JB, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA 3rd, Favale S, Piccinino M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12.
  60. Olde Nordkamp LR, Wilde AA, Tijssen JG, Knops RE, van Dessel PF, de Groot JR. The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and outcome: a comparison with secondary prevention. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb;6(1):91-100.
  61. Marín F, Gimeno JR, Payá E, García-Alberola A, Pérez-Alvarez L, Fernández X, de la Morena G, Sogorb F, Castro-Beiras A, Valdés M, Martínez JG, Monserrat L. The implantable cardioverter-defibrillator and hypertrophic cardiomyopathy. Experience at three centers. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(6):537-44.
  62. Begley DA, Mohiddin SA, Tripodi D, Winkler JB, Fananapazir L. Efficacy of implantable cardioverter defibrillator therapy for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(9):1887-96.
  63. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010-20.
  64. Michalodimitrakis EN, Tsiftsis DD, Tsatsakis AM, Stiakakis I. Sudden cardiac death and right ventricular dysplasia. *Am J Forensic Med Pathol*. 2001;22(1):19-22.
  65. Saffitz JE, Asimaki A, Huang H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: new insights into mechanisms of disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(3):166-70.
  66. Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(5):383-94.
  67. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, Roguin A, Tichnell C, James C, Russell SD, Judge DP, Abraham T, Spevak PJ, Bluemke DA, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation*. 2005;112(25):3823-32.
  68. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, Thivolet F, Chevalier P, Bouvagnet P. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation*. 2003;108(24):3000-5.
  69. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-33.
  70. Anderson EL. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician*. 2006;73(8):1391-8.
  71. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(14):1879-84.
  72. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Schneider B, Wolzt M, Schmidinger H. Ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: clinical presentation, risk stratification and results of long-term follow-up. *Int J Cardiol*. 2006;107(3):360-8.
  73. Kamath GS, Mittal S, Sherrid MV. Selective implantation of cardioverter-defibrillators in patients with genetic heart disease and sudden death risk. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009 Dec;9 Suppl 2:32-40.
  74. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwata R, Block M, Borggreffe M, Scheld HH, Breithardt G, Böcker D. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004;109(12):1503-8.
  75. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, Homoud MK, Foote CB, Costeas XB, Estes NA 3rd. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1997;1(1):41-8. PubMed PMID: 9869950.

76. Grant AO. Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16 Suppl 1:S3-7.
77. 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(6):1391-6.
78. Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death--the Brugada syndrome. *Europace*. 1999;1(3):156-66.
79. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berrueto A, Tamborero D, Arzamendi D, Berne P, Brugada R, Brugada P, Brugada J. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1567-73.
80. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm*. 2005;2(4):429-40. Review.
81. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660-6.
82. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clémenty J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(10):879-84.
83. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(1):1-22.
84. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):37-45.
85. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*. 2011;32(2):169-76.
86. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmaso P, Bianchi F, Masi AS, Carvalho P, Occhetta E, Rossetti G, Riccardi R, Bertona R, Gaita F; Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Stimulation (AIAC)-Piedmont Section. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace*. 2009;11(4):507-13.
87. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108(25):3092-6.
88. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(6):577-83.
89. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborde J, Mizon-Gérard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jaïs P, Pasquie JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haïssaguerre M, Mansourati J, Clémenty J, Le Marec H. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2006;114(22):2317-24.
90. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-70.
91. Conte G, Sieira J, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, La Meir M, Wellens F, Czaplaj J, Wauters K, Levinstein M, Saitoh Y, Irfan G, Julià J, Pappaert G, Brugada P. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 10;65(9):879-88.
92. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91(5):1512-9.
93. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvain Y. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J*. 1978;40:28-37.
94. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmbhatt B, Donarum EA, Marino M, Tiso N, Viitasalo M, Toivonen L, Stephan DA, Kontula K. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(4):485-90.
95. Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, Levy-Nissenbaum E, Khoury A, Lorber A, Goldman B, Lancet D, Eldar M. 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(6):1378-84.
96. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426-34.
97. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):26-31.
98. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507-13.
99. Shah CP, Nagi KS, Thakur RK, Boughner DR, Xie B. Spongy left ventricular myocardium in an adult. *Tex Heart Inst J*. 1998;25(2):150-1.
100. Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93(1):11-5.
101. Engberding R, Yelbuz TM, Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium -- a

- review of the literature two decades after the initial case description. *Clin Res Cardiol.* 2007;96(7):481-8.
102. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, Craigen WJ, Wu J, El Said H, Bezold LI, Clunie S, Fernbach S, Bowles NE, Towbin JA. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;108(21):2672-8.
103. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):493-500.
104. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, Hamada H, Hirose O, Isobe T, Yamada K, Kurotobi S, Mito H, Miyake T, Murakami Y, Nishi T, Shinohara M, Seguchi M, Tashiro S, Tomimatsu H. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):233-40.
105. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation.* 2004;109(24):2965-71.
106. Rigopoulos A, Rizos IK, Aggeli C, Kloufetos P, Papacharalampous X, Stefanadis C, Toutouzas P. Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology.* 2002;98(1-2):25-32.
107. Kurtz SM, Ochoa JA, Lau E, Shkolnikov Y, Pavri BB, Frisch D, Greenspon AJ. Implantation trends and patient profiles for pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in the United States: 1993-2006. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(6):705-11.
108. Mond HG, Irwin M, Ector H, Proclemer A. The world survey of cardiac pacing and cardioverter-defibrillators: calendar year 2005 an International Cardiac Pacing and Electrophysiology Society (ICPES) project. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(9):1202-12.
109. Mirowski M, Mower MM, Reid PR. The automatic implantable defibrillator. *Am Heart J.* 1980;100(6 Pt 2):1089-92.
110. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 1998;82(4):480-4.
111. Margey R, McCann H, Blake G, Keelan E, Galvin J, Lynch M, Mahon N, Sugrue D, O'Neill J. Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections. *Europace.* 2010;12(1):64-70.
112. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):1001-6.
113. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejão T, Uipe D, Pedrosa AA, Costa R, D'Ávila A, Danik SB. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Feb;2(1):29-34.
114. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167(7):669-75.
115. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, Fowler VG Jr. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J.* 2004;147(4):582-6.
116. Mela T, McGovern BA, Garan H, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Ruskin J, Galvin JM. Long-term infection rates associated with the pectoral versus abdominal approach to cardioverter-defibrillator implants. *Am J Cardiol.* 2001;88(7):750-3.
117. Uslan DZ, Baddour LM. Cardiac device infections: getting to the heart of the matter. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(4):345-8.
118. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S; PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation.* 2007;116(12):1349-55.
119. Cengiz M, Okutucu S, Ascioğlu S, Sahin A, Aksoy H, Sinan Deveci O, Baris Kaya E, Aytemir K, Kabakci G, Tokgozoglu L, Ozkutlu H, Oto A. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infections: seven years of diagnostic and therapeutic experience of a single center. *Clin Cardiol.* 2010;33(7):406-11.
120. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, Langberg J. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(2):142-5.
121. Sohail MR, Hussain S, Le KY, Dib C, Lohse CM, Friedman PA, Hayes DL, Uslan DZ, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Risk factors associated with early- versus late-onset implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;31(2):171-83.
122. Nery PB, Fernandes R, Nair GM, Sumner GL, Ribas CS, Menon SM, Wang X, Krahn AD, Morillo CA, Connolly SJ, Healey JS. Device-related infection among patients with pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(7):786-90.
123. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, Ryan T, Reller LB, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 2001;104(9):1029-33.
124. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation.* 1997;95(8):2098-107.
125. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquié C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart.* 2004;90(8):882-6.
126. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY,



- Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111(23):e394-434.
127. Turkisher V, Priel I, Dan M. Successful management of an infected implantable cardioverter defibrillator with oral antibiotics and without removal of the device. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(9 Pt 1):2268-70.
128. Lee JH, Geha AS, Rattehalli NM, Cmolik BL, Johnson NJ, Biblo LA, Carlson MD, Waldo AL. Salvage of infected ICDs: management without removal. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(4 Pt 1):437-42.
129. Rundström H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Høgevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Göteborg. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(9):674-9.
130. Vogt PR, Sagdic K, Lachat M, Candinas R, von Segesser LK, Turina MI. Surgical management of infected permanent transvenous pacemaker systems: ten year experience. *J Card Surg*. 1996;11(3):180-6.
131. Molina JE. Undertreatment and overtreatment of patients with infected antiarrhythmic implantable devices. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(2):504-9.
132. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):604-8.
133. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1851-9.
134. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, Bisdas T, Haverich A. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Dec;142(6):1482-90.
135. Steinberg JS, Martins J, Sadanandan S, Goldner B, Menchavez E, Domanski M, Russo A, Tullo N, Hallstrom A; AVID Investigators. Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study. *Am Heart J*. 2001;142(3):520-9.
136. Nanthakumar K, Paquette M, Newman D, Deno DC, Malden L, Gunderson B, Gilkerson J, Greene M, Heng D, Dorian P. Inappropriate therapy from atrial fibrillation and sinus tachycardia in automated implantable cardioverter defibrillators. *Am Heart J*. 2000;139(5):797-803.
137. Bollmann A, Husser D, Cannom DS. Antiarrhythmic drugs in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(6):371-8.
138. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, Kutalek SP, Friedman PL, Bubien RS, Page RL, Powell J. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002;105(5):589-94.
139. Lüderitz B, Jung W, Deister A, Marneros A, Manz M. Patient acceptance of the implantable cardioverter defibrillator in ventricular tachyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16(9):1815-21.
140. Pacifico A, Johnson JW, Stanton MS, Steinhilber DM, Gabler R, Church T, Henry PD. Comparison of results in two implantable defibrillators. *Jewel 7219D Investigators*. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):875-80.
141. Dorian P, Philippon F, Thibault B, Kimber S, Sterns L, Greene M, Newman D, Gelaznikas R, Barr A; ASTRID Investigators. Randomized controlled study of detection enhancements versus rate-only detection to prevent inappropriate therapy in a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2004;1(5):540-7.
142. Heller SS, Ormont MA, Lidagoster L, Sciacca RR, Steinberg S. Psychosocial outcome after ICD implantation: a current perspective. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(6):1207-15.
143. Sola CL, Bostwick JM. Implantable cardioverter-defibrillators, induced anxiety, and quality of life. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(2):232-7.
144. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17.
145. Singh S, Murawski MM. Implantable cardioverter defibrillator therapy and the need for concomitant antiarrhythmic drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007;12(3):175-80.
146. Stevens SK, Haffajee CI, Naccarelli GV, Schwartz KM, Luceri RM, Packer DL, Rubin AM, Kowey PR. Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *Propafenone Defibrillation Threshold Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(2):418-22.
147. Jung W, Manz M, Pizzulli L, Pfeiffer D, Lüderitz B. Effects of chronic amiodarone therapy on defibrillation threshold. *Am J Cardiol*. 1992;70(11):1023-7.
148. Huang SK, Tan de Guzman WL, Chenarides JG, Okike NO, Vander Salm TJ. Effects of long-term amiodarone therapy on the defibrillation threshold and the rate of shocks of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J*. 1991;122(3 Pt 1):720-7.
149. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, Kalil R, de Siqueira SF. 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 Dec;166(6):976-982.e4.
150. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *d,l-Sotalol*

- Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17;340(24):1855-62.
151. Dorian P, Borggrefe M, Al-Khalidi HR, Hohnloser SH, Brum JM, Tatla DS, Brachmann J, Myerburg RJ, Cannom DS, van der Laan M, Holroyde MJ, Singer I, Pratt CM; SHOCK Inhibition Evaluation with azimiLiDe (SHIELD) Investigators. Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation*. 2004;110(24):3646-54.
152. Dev S, Peterson PN, Wang Y, Curtis JP, Varosy PD, Masoudi FA. Prevalence, correlates, and temporal trends in antiarrhythmic drug use at discharge after implantable cardioverter defibrillator placement (from the National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):314-20.
153. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295(2):165-71.
154. Ferreira-González I, Dos-Subirá L, Guyatt GH. Adjunctive antiarrhythmic drug therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(4):469-77.
155. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, Junqueira LF. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace*. 2014 May;16(5):674-80.
156. Jordaens LJ, Meekel JM. Electrical storm in the ICD era. *Europace*. 2005;7(2):181-3.
157. Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, Dorian P; SHOCK Inhibition Evaluation with AzimiLiDe (SHIELD) Investigators. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3027-32.
158. Fenelon G, Nishioka SAD, Lorga Filho A, Teno LCA, Pachón Mateo EI, Adura FE, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia e Associação Brasileira de Medicina de Tráfego. Recomendações brasileiras para direção veicular em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) e arritmias cardíacas. *ABRAMET*. 2012;29(1): 9-21.
159. Thijssen J, Borleffs CJ, van Rees JB, de Bie MK, van der Velde ET, van Erven L, Bax JJ, Cannegieter SC, Schalij MJ. Driving restrictions after implantable cardioverter defibrillator implantation: an evidence-based approach. *Eur Heart J*. 2011;32:2678-87.
160. Kawata H, Noda T, Kurita T, Yamagata K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Isobe M, Kamakura S. Clinical effect of implantable cardioverter defibrillator replacements: when should you resume driving after an implantable cardioverter defibrillator replacement? *Circ J*. 2010;74:2301-7.
161. Curnis A, Mascioli G, Bontempi L, Cerini M, Bignotti T, Bonetti G, Dei Cas L. Is it safe to allow patients with implantable cardioverter-defibrillators to drive? Learnings from a single center experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:1241-5.
162. Albert CM, Rosenthal L, Calkins H, Steinberg JS, Ruskin JN, Wang P, Muller JE, Mittleman MA; TOVA Investigators. Driving and implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular arrhythmias: results from the TOVA study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 4;50(23):2233-40.
163. Akiyama T, Powell JL, Mitchell LB, Ehlert FA, Baessler C; Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *N Engl J Med*. 2001 Aug; 345(6):391-7.
164. Hickey K, Curtis AB, Lancaster S, Larsen G, Warwick D, McAnulty J, Mitchell LB. Baseline factors predicting early resumption of driving after life-threatening arrhythmias in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *Am Heart J*. 2001;142(1):99-104.
165. Bänsch D, Brunn J, Castrucci M, Weber M, Gietzen F, Borggrefe M, Breithardt G, Block M. Syncope in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: incidence, prediction and implications for driving restrictions. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:608-15.
166. Conti JB, Woodard DA, Tucker KJ, Bryant B, King LC, Curtis AB. Modification of patient driving behavior after implantation of a cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(9 Pt 1):2200-4.
167. Curtis AB, Conti JB, Tucker KJ, Kubilis PS, Reilly RE, Woodard DA. Motor vehicle accidents in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:180-4.
168. Larsen GC, Stupey MR, Walance CG, Griffith KK, Cutler JE, Kron J, McAnulty JH. Recurrent cardiac events in survivors of ventricular fibrillation or tachycardia. Implications for driving restrictions. *JAMA*. 1994 May 4; 271(17):1335-9.

## **Diretriz:** **– Terapia de Ressincronização Cardíaca**

**Autoria:** Departamento de  
Estimulação Cardíaca Artificial da  
Sociedade Brasileira de  
Cirurgia Cardiovascular  
(DECA/SBCCV)

---

**Elaboração final:** 3 de agosto de 2015

**Participantes:** Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV,  
Pachon-Mateos JC, Pereira WL,  
Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV,  
Nascimento Jr AM, Costa ARB,  
Licarião EGD, Pachon EI, Costa R,  
Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB,  
Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Carneiro LJ,  
Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM,  
Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC

---

**DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta Diretriz foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH). A questão clínica baseou-se no acrônimo PICO, em que P = paciente, I = intervenção, C = comparação e O = *outcome* ou desfecho. Os unitermos utilizados foram: *Acute Kidney Injury; Adverse Effects; Aged; Arrhythmias, Cardiac; Atrial Fibrillation; Atrial Function; Atrioventricular Node/ surgery; Atrioventricular Node; Bundle-Branch Block; Cardiac Output, Low; Cardiac Pacing, Artificial/methods; Cardiac Pacing, Artificial; Cardiac Resynchronization Therapy Devices; Cardiac Resynchronization Therapy; Cardiovascular Diseases/mortality; Catheter Ablation; Cause of Death; Combined Modality Therapy; Comorbidity; Coronary Sinus/innervation; Death, Sudden, Cardiac/prevention & control; Death, Sudden, Cardiac; Defibrillators, Implantable; Device Removal; Disease Management; Disease Progression; Electric Countershock; Electric Stimulation Therapy; Electrodes; Electrodes, Implanted; Electrophysiologic Techniques, Cardiac; Equipment Failure; Exercise Test; Exercise Tolerance; Heart Block; Heart Conduction System; Heart Failure; Heart Ventricles/innervation; Heart Ventricles; Heart-Assist Devices; Hemodynamics; Hospitalization; Intraoperative Complications; Myocardial Contraction; Patient Satisfaction; Quality of Life; Recovery of Function; Severity of Illness Index; Stroke Volume; Survival Analysis; Survival Rate; Tachycardia, Ventricular; Thoracic Surgery; Thoracotomy; Treatment Failure; Ventricular Dysfunction, Left; Ventricular Fibrillation; Ventricular Remodeling.*

Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação da força de evidência. Foram incluídos estudos associados ao menor grau de incerteza disponíveis, ou seja, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais longitudinais (estudos de coorte), prospectivos ou retrospectivos, além de série de casos. Revisões de caráter puramente narrativo e estudos fisiológicos ou experimentais com modelos animais foram pouco utilizados.

**GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de grande consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de caso (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**OBJETIVO:**

Fornecer as principais recomendações para indicações de terapia de ressincronização cardíaca.

**CONFLITO DE INTERESSES:**

Nenhum conflito de interesses declarado.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma significativa causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com prevalência de 2,4% dos adultos<sup>1</sup>(A). Embora a sobrevivência após o diagnóstico de insuficiência cardíaca tenha melhorado nas duas últimas décadas, as taxas de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca permanecem altas e aproximadamente 50% dos pacientes morrem dentro de 5 anos do diagnóstico<sup>1</sup>(A). Adicionalmente, a despeito do tratamento medicamentoso otimizado, muitos pacientes com insuficiência cardíaca permanecem sintomáticos e com redução da qualidade de vida<sup>2</sup>(D).

Em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca avançada (classe funcional III ou IV da New York Heart Association) apesar do tratamento medicamentoso otimizado, com fração de ejeção (FE) ventricular esquerda  $\leq 35\%$  e com QRS  $\geq 120$  ms, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem evidenciado melhora do estado funcional<sup>3-5</sup>(A) e da capacidade ao exercício<sup>3</sup>(A)<sup>6-8</sup>(B), além de reduzir tanto a necessidade de hospitalização<sup>3</sup>(A)<sup>7,9</sup>(B) como a mortalidade<sup>5,9</sup>(A).

Os efeitos benéficos da TRC são diretamente relacionados à melhora do sincronismo eletromecânico das paredes ventriculares, que resulta em benefício funcional e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo<sup>7,10</sup>(B).

Mais recentemente, em pacientes com insuficiência cardíaca discreta a moderada (classe funcional I ou II), a TRC resultou em remodelamento reverso do ventrículo esquerdo e prevenção da progressão da doença, além de redução das hospitalizações e da mortalidade por insuficiência cardíaca<sup>11-13</sup>(A).

Com base nesses relatos, a TRC está sendo largamente usada em pacientes com insuficiência cardíaca com reduzida função sistólica do ventrículo esquerdo e que apresentem QRS largo ao eletrocardiograma, principalmente padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE)<sup>14</sup>(D). Contudo, aproximadamente 30% dos casos selecionados para o tratamento, de acordo com os critérios atuais, não se beneficiam com a TRC<sup>15</sup>(A). Portanto, a seleção apropriada dos pacientes é crucial para que se obtenha maior taxa de sucesso na TRC.

## PACIENTES COM BLOQUEIO DE RAMO DIREITO (BRD) OU DISTÚRBIOS DA CONDUÇÃO INTERVENTRICULAR INESPECÍFICOS PODEM SER CANDIDATOS À TRC?

A TRC melhora o débito cardíaco e a capacidade física [número necessário para tratar (NNT) = 17, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 9-157]<sup>3</sup>(A) e promove o remodelamento cardíaco reverso, reduzindo a necessidade de internações [NNT = 14, IC 95% 8-74 para insuficiência cardíaca congestiva moderada<sup>3</sup>(A) e NNT = 5, IC 95% 2-180 para insuficiência cardíaca congestiva grave<sup>6</sup>(B)] e melhorando a qualidade de vida e a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e dissincronismo cardíaco<sup>16</sup>(D).

A TRC associada ao tratamento medicamentoso otimizado, quando comparada ao tratamento medicamentoso otimizado isoladamente, reduz o risco absoluto de morte em 9,7% dos casos, beneficiando 1 a cada 10 pacientes tratados por 29 meses [redução do risco absoluto (RRA) = 9,7%, IC 95% 3,8-15,6; NNT = 10, IC 95% 6-26]<sup>9</sup>(A). Todos os estudos que corroboram essas afirmações foram feitos com pacientes com QRS alargado ( $> 120$  ms), em sua maioria portadores de BRE.

As diretrizes brasileiras, norte-americanas e europeias indicam a TRC para portadores de QRS alargado, independentemente do tipo de distúrbio da condução<sup>16-18</sup>(**D**). No entanto, questiona-se se os benefícios que os pacientes com BRE obtêm com a TRC estendem-se àqueles com outros tipos de distúrbios da condução intraventricular, como BRD ou distúrbios da condução intraventricular inespecíficos.

Os dados iniciais dos casos com BRD tratados com TRC nos estudos *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE) e *Contak-CD*<sup>19</sup>(**B**) demonstraram que os pacientes obtiveram melhora semelhante ao grupo placebo na classe funcional, sem mudanças objetivas dos índices de análise de insuficiência cardíaca congestiva [teste de caminhada de 6 minutos, volume máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx), FE ventricular esquerda ou níveis de norepinefrina].

Um estudo de coorte retrospectivo analisou 335 pacientes submetidos a TRC, 61,4% deles portadores de BRE, 11,3% com BRD e 27,8% com distúrbios da condução intraventricular<sup>20</sup>(**B**). Após acompanhamento de 3,4 anos ( $\pm$  1,2 ano), a análise multivariada não revelou diferenças na taxa de mortalidade entre os grupos. Entretanto, aqueles com BRD e distúrbios da condução intraventricular apresentaram remodelamento reverso e melhora funcional inferiores aos daqueles com BRE. Salienta-se, no entanto, que os pacientes com BRD e distúrbios da condução intraventricular, em sua maioria, tinham maior incidência de cardiopatia isquêmica, com predominância do sexo masculino. Além disso, esse estudo não teve poder estatístico para a análise da mortalidade total<sup>20</sup>(**B**).

Dados recentes confirmam que o uso de TRC em portadores de morfologias do QRS que não o BRE (BRD e/ou distúrbios da condução intraventricular inespecíficos) apresentam menor benefício que pacientes com BRE. O uso de TRC em portadores de morfologias do QRS que não o BRE deve ser considerado somente diante de intervalo PR prolongado<sup>21</sup>(**B**) e comprovação de dissincronia por estudo de imagem (ecocardiografia, tomografia ou ressonância magnética).

Recente revisão sistemática com metanálise avaliou quase 7 mil pacientes, dos quais 1.683 com morfologias do QRS que não o BRE. Nessa população, o uso de TRC não reduziu a mortalidade e/ou a hospitalização [*hazard ratio* (HR) = 1,09, IC 95% 0,85-1,39]<sup>22</sup>(**A**). A nova diretriz europeia excluiu o uso de TRC em populações com morfologias do QRS que não o BRE<sup>23</sup>(**D**). Entretanto, ao se avaliar, através de questionários, a aderência a essa orientação, observou-se que 67% dos cen-

tros europeus continuam implantando TRC em pacientes com ritmo sinusal, em classe funcional II, III ou IV, com FE < 35% e com morfologias do QRS que não o BRE<sup>24</sup>(**D**).

Não existem estudos controlados desenhados especificamente para avaliar o papel da TRC em pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular. A avaliação de subgrupo do estudo *Cardiac Resynchronization – Heart Failure* (CARE-HF) mostrou que, em uma análise multivariada, a presença de BRD e o prolongamento do intervalo PR levaram a pior resposta da TRC que em pacientes com BRE<sup>25</sup>(**B**).

Uma revisão sistemática de estudos controlados analisou o papel da TRC na insuficiência cardíaca congestiva<sup>26</sup>(**B**). Foram selecionados os estudos que especificaram a subpopulação de pacientes com BRD, ou seja, MIRACLE<sup>3</sup>(**A**), Contak-CD<sup>7</sup>(**B**), CARE-HF<sup>9</sup>(**B**), *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT)<sup>12</sup>(**A**) e *Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT)<sup>13</sup>(**A**), com um total de 5.456 pacientes. O subgrupo de portadores de BRD oscilou de 4,3% a 12,5%. O estudo CARE-HF<sup>9</sup>(**B**) revelou que os pacientes com BRD apresentavam o dobro de risco de mortalidade por qualquer causa ou hospitalização por problemas cardiovasculares. Um subestudo derivado do MADIT-CRT<sup>12</sup>(**A**) demonstrou que os benefícios da TRC foram limitados aos pacientes com BRE e aqueles com BRD ou distúrbios da condução intraventricular não obtiveram benefícios. Da mesma forma, nos integrantes do RAFT<sup>13</sup>(**A**), a análise da morfologia do QRS demonstrou que os que apresentavam BRD não foram beneficiados pela TRC. Os autores dessa revisão sistemática concluíram que não existiam dados suficientes para analisar o papel da TRC em pacientes com BRD e que mesmo o levantamento realizado por eles não caracterizava uma metanálise.

A base fisiopatológica fundamental do papel da TRC na melhora da insuficiência cardíaca congestiva é a correção do dissincronismo cardíaco, que pode estar presente em todos os padrões eletrocardiográficos de portadores de insuficiência cardíaca congestiva (BRE, BRD, distúrbios da condução intraventricular inespecíficos, QRS estreito e estimulação do ventrículo direito ou do ventrículo esquerdo). Porém, no BRE, os locais de máximo dissincronismo ocorrem predominantemente nas paredes lateral, posterior e inferior, enquanto nos pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular inespecíficos o padrão de dissincronismo é mais imprevisível<sup>27</sup>(**C**). Ademais, na maioria das vezes o cabo-eletrodo transvenoso

utilizado na ressincronização é posicionado nas regiões lateral ou látero-basal do ventrículo esquerdo. Nos pacientes com BRD, essa região apresenta menor taxa de retardo de ativação que nos portadores de BRE<sup>28</sup>(C). Esses dados podem explicar, pelo menos em parte, a pior resposta da TRC observada nas morfologias do QRS que não o BRE. Nesses casos, o uso da ecocardiografia parece ser promissor, entretanto sua utilidade na indicação como guia para o implante do cabo-eletrodo da TRC<sup>29</sup>(B) ainda está em avaliação clínica.

Em pacientes com BRD, a coexistência de bloqueio das divisões do ramo esquerdo pode identificar aqueles com maior dissincronismo cardíaco e, portanto, com maior chance de resposta à TRC<sup>30</sup>(C).

Apesar das fortes evidências de que somente pacientes com BRE obtêm benefícios da TRC<sup>3-5,9,31</sup>(A), os estudos clínicos que nortearam as diversas diretrizes de TRC apresentam como critério de inclusão a duração absoluta do QRS e não sua morfologia específica. Não há estudo clínico controlado que analise especificamente o papel da TRC em pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular. Isso está demonstrado numa análise de quase 6 mil pacientes dos estudos *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure* (COMPANION) (classe funcional III-IV), CARE-HF (classe funcional III-IV), MADIT-CRT (classe funcional I-II) e RAFT (classe funcional II-III), que mostrou benefício do uso de TRC em pacientes com BRE [risco relativo (RR) = 0,64, IC 95% 0,52-0,77], porém esse benefício não foi encontrado na mesma proporção em pacientes com morfologias do QRS que não o BRE (BRD e/ou distúrbios da condução intraventricular inespecíficos) (HR = 0,97, IC 95% 0,82-1,15)<sup>31</sup>(A). Entretanto, estudos observacionais demonstram que qualquer morfologia de QRS largo que não o BRE pode obter benefício significativo com a TRC desde que exista dissincronia nas paredes do ventrículo esquerdo, comprovada por meio de métodos de imagem, como ecocardiografia tecidual ou tridimensional.

**Recomendação:** Até que sejam conduzidos estudos clínicos com a finalidade de avaliar a TRC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave e bloqueio que não o BRE (BRD e distúrbios da condução intraventricular), as atuais recomendações para indicação de TRC devem ser mantidas (D). As análises de subgrupos sugerem que a resposta positiva da TRC se limita a pacientes com BRE e que há pouco ou nenhum benefício naqueles com BRD ou distúrbios da condução intraventricular (B). A TRC em pacien-

tes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular não reduz a morte e/ou a hospitalização (A). Não está claro se, entre os pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular, é preciso identificar aqueles com maior potencial de resposta clínica à TRC, como a coexistência de intervalo PR longo (B), grandes aumentos da duração do QRS, coexistência de bloqueios fasciculares esquerdos ou documentação de dissincronismo por método de imagem (C). (Obs.: Apesar de a TRC não ser brilhante nesses casos, não há contraindicação, podendo ser indicada principalmente quando detectada dissincronia das paredes do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma ou por outro método de imagem.)

### PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL PERMANENTE PODEM OBTER BENEFÍCIOS COM A TRC?

Até recentemente, não havia consenso acerca da indicação da TRC para portadores de fibrilação atrial permanente, apesar de a presença dessa arritmia ser fator agravante da insuficiência cardíaca. Em todas as diretrizes, a classe funcional I de indicação incluía somente pacientes em ritmo sinusal com FE rebaixada, QRS largo, classe funcional III e IV, refratários ao tratamento medicamentoso otimizado<sup>6</sup>(B)<sup>32,33</sup>(D).

Sempre persistiu a dúvida se a falta de contribuição do débito atrial no desempenho cardíaco seria preponderante para a resposta à TRC, sendo parte da melhora do débito cardíaco muitas vezes atribuída à otimização dos intervalos atrioventriculares na estimulação biventricular, dado o impacto da contribuição atrial<sup>34</sup>(C).

Entretanto, há estudos que evidenciam resposta clínica satisfatória em portadores de fibrilação atrial permanente com condução atrioventricular reduzida por fármacos ou ablação. Atualmente, a fibrilação atrial permanente deixou de ser um fator de exclusão para a TRC<sup>35,36</sup>(B). Em paciente com insuficiência cardíaca, fibrilação atrial permanente, alta resposta ventricular, FE  $\leq$  35% e QRS  $\geq$  120 ms, o uso de TRC é fator de risco de morte e/ou hospitalização (HR = 1,69, IC 95% 1,01-2,83; P = 0,046)<sup>35</sup>(B).

Há publicações recentes que demonstram benefícios clínicos e diminuição da mortalidade e da hospitalização por insuficiência cardíaca, além de melhora da classe funcional, em pacientes com FE  $\leq$  35%, QRS  $\geq$  120 ms e fibrilação atrial permanente com ablação do nó atrioventricular submetidos a TRC, em comparação à estimulação ventricular direita isoladamente<sup>37,38</sup>(B). A TRC com ablação do nó atrioventricular é melhor que a esti-

mulação ventricular direita isoladamente quanto ao risco de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva e/ou descompensação da insuficiência cardíaca congestiva, com RRA em 14,5%, e beneficiando 1 a cada 7 pacientes tratados por 20 meses (RRA = 14,5%, IC 95% 3,2-25,6; NNT = 7, IC 95% 4-29)<sup>37</sup>(B). No acompanhamento de 2 anos, demonstrou 83% de respondedores ao tratamento com TRC e 63% dos tratados apenas com estimulação ventricular direita<sup>39</sup>(B).

Avaliação dos efeitos da TRC em pacientes com e sem fibrilação atrial foi realizada por revisão sistemática e metanálise, observando-se que os benefícios da TRC parecem ser atenuados em portadores de fibrilação atrial. O risco de morte e a ausência de resposta clínica foram mais presentes em portadores de fibrilação atrial, quando comparados aos pacientes em ritmo sinusal<sup>40</sup>(B). A ablação do nó atrioventricular melhorou os resultados da TRC em portadores de fibrilação atrial, especialmente naqueles em que a porcentagem de estimulação biventricular era < 90%<sup>41</sup>(B). A ablação do nó atrioventricular em pacientes com insuficiência cardíaca e TRC é fator independente para melhora da mortalidade em 2 anos (HR = 0,13, IC 95% 0,003-0,58)<sup>40</sup>(B).

Metanálise de 13 estudos clínicos que envolveram 2.882 pacientes em classe funcional II para comparar os benefícios da TRC em portadores de fibrilação atrial comparativamente a pacientes em ritmo sinusal não constatou diferença significativa nos resultados observados, como melhora da FE ou da classe funcional<sup>42</sup>(B).

Quando existe fibrilação atrial permanente, a porcentagem de estimulação biventricular, tal como no ritmo sinusal, deve superar 95% do tempo da estimulação, sendo necessário suprimir o nó atrioventricular com ablação por radiofrequência da junção atrioventricular, para assegurar alta porcentagem de estimulação. Esse benefício foi demonstrado pelo estudo *Post AV Nodal Ablation Evaluation* (PAVE)<sup>43</sup>(A) e outras publicações do gênero<sup>38,40-42,44</sup>(B). O uso de estimulação biventricular durante 6 meses aumenta a distância da caminhada de 6 minutos ( $82,9 \pm 94,7$  m), comparativamente a pacientes tratados com estimulação ventricular direita isoladamente ( $61,2 \pm 90$  m) ( $P = 0,04$ )<sup>43</sup>(A).

Em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-III (a maioria em classe funcional II), portadores de fibrilação atrial sem ablação do nó atrioventricular e candidatos a TRC, o benefício apresentado pela TRC comparativamente ao cardiodesfibrilador implantável (CDI) isolado foi mínimo<sup>45</sup>(B).

Em pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional II-IV (a maioria em classe funcional III), portadores de fibrilação atrial e candidatos a TRC, submetidos a ablação do nó atrioventricular, observa-se resposta terapêutica semelhante à dos portadores de ritmo sinusal, sendo respondedores à TRC 79% dos pacientes em ritmo sinusal, 85% dos pacientes com fibrilação atrial com ablação da junção atrioventricular e somente 14% dos pacientes com fibrilação atrial sem ablação da junção atrioventricular. Em decorrência do tamanho da amostra e do tempo de acompanhamento, não foram demonstradas diferenças significativas entre mortalidade por qualquer causa e mortalidade cardíaca nessa população<sup>46</sup>(B). São fatores independentes de morte cardíaca a idade avançada do paciente (HR = 1,12, IC 95% 1,02-1,23) e a presença de fibrilação atrial sem ablação da junção atrioventricular (HR = 5,22, IC 95% 1,60-17,01)<sup>46</sup>(B).

Ao avaliar pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional II-IV (a maioria em classe funcional III), a maior parte com cardiopatia não isquêmica, portadores de fibrilação atrial, FE  $\leq 30\%$  e QRS  $\geq 150$  ms, todos tratados com TRC, observou-se que tratar a fibrilação atrial com ablação da junção atrioventricular reduz o risco de mortalidade por qualquer causa em 13%, comparativamente ao controle da frequência ventricular por medicamentos (RRA = 13,1, IC 95% 4,1-22,1). Portanto, há benefício de 1 a cada 8 pacientes tratados com TRC com fibrilação atrial tratada pela ablação da junção atrioventricular durante 34 meses, comparativamente ao uso de TRC com fibrilação atrial e controle da frequência ventricular por medicações (NNT = 8, IC 95% 5-24)<sup>47</sup>(B). Outro estudo encontrou taxa de sobrevida em 2 anos de 96% dos pacientes tratados com TRC e fibrilação atrial com ablação e de 76,5% dos pacientes tratados com TRC e fibrilação atrial sem ablação, reduzindo o risco de morte por qualquer causa em 18,6% e beneficiando 1 a cada 5 pacientes tratados com TRC e fibrilação atrial com ablação (RRA = 18,6, IC 95% 6,8-30,4; NNT = 5, IC 95% 3-15)<sup>38</sup>(B). A ablação da junção atrioventricular em pacientes com fibrilação permanente e TRC reduz significativamente a mortalidade por qualquer causa e a morte cardíaca<sup>47,48</sup>(B).

**Recomendação:** A TRC pode ser indicada para portadores de fibrilação atrial em classe funcional III e IV na presença de QRS alargado  $\geq 120$  ms, FE  $\leq 35\%$  e tratamento medicamentoso otimizado (B). Ressalta-se a importância da redução da condução nodal atrioventricular, preferencialmente com ablação da junção atrioventricular,



para garantir a estimulação biventricular em mais de 95% do tempo (B). O benefício da TRC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e ablação da junção atrioventricular é semelhante ao dos portadores de insuficiência cardíaca congestiva com ritmo sinusal (B). Em paciente com fibrilação atrial permanente e alta resposta ventricular, a utilização de TRC sem ablação atrioventricular é fator de risco de morte e/ou aumento de necessidade de hospitalização (B). A TRC também pode ser considerada em portadores de fibrilação atrial com disfunção ventricular, candidatos à ablação do nó atrioventricular, para controle de frequência cardíaca (D). Não há dados suficientes para indicação de TRC a pacientes em classe funcional II (B).

### COMO REDUZIR O NÚMERO DE NÃO RESPONDADORES À TRC?

A resposta à TRC pode ser mensurada por critérios clínicos ou morfológicos.

Os critérios clínicos mais utilizados são: melhora da classe funcional, aumento do  $VO_2$  no teste ergoespirométrico e redução das taxas de hospitalização e mortalidade<sup>3,9(A)49(B)</sup>. O critério morfológico mais utilizado é a redução > 15% do volume sistólico final do ventrículo esquerdo<sup>50(B)</sup>. No entanto, até 31% dos pacientes submetidos a TRC não apresentaram melhora clínica, dos quais 15% permaneceram clinicamente inalterados e 16% apresentaram piora<sup>50(B)</sup>.

A resposta clínica à TRC está intimamente relacionada a indicação clínica criteriosa, implante realizado sob técnica adequada e acompanhamento individualizado do paciente e de seu dispositivo cardíaco. A complexidade técnica, os custos elevados<sup>51(A)</sup> e especialmente os benefícios oferecidos aos pacientes com insuficiência cardíaca tornam obrigatório o aumento do número de respondedores à TRC. Há melhora significativa da qualidade de vida em pacientes em classe funcional III-IV, porém sem modificação significativa em pacientes em classe funcional I-II<sup>52(A)</sup>.

Pacientes submetidos a TRC apresentaram redução da mortalidade e melhora funcional, nos quais em mais de 70% a duração do QRS era  $\geq 150$  ms. Naqueles em que a duração do QRS situava-se entre 120 ms e 149 ms, a avaliação de dissincronia mecânica pelo ecocardiograma, determinada pela presença de retardo interventricular > 49 ms (diferença entre o início do QRS e a abertura da valva pulmonar e o início do QRS e a abertura da valva aórtica), revelou-se um marcador de resposta clínica adequada<sup>9(A)</sup>.

A ausência de cardiopatia isquêmica é reconhecida como um marcador de boa resposta à TRC<sup>53(B)</sup>. O remodelamento reverso também foi mais expressivo nos pacientes com duração de QRS  $\geq 150$  ms<sup>13(A)54(B)</sup>. A despeito de ter sido usada como critério de inclusão a duração e não a morfologia do QRS, aproximadamente 70% dos pacientes incluídos nos estudos apresentavam BRE completo<sup>3,9(A)49(B)</sup>, que se correlaciona com maior taxa de melhora clínica e estrutural<sup>13(A)54(B)</sup>. Os que apresentavam BRD completo ou outros retardos de condução intraventricular tiveram evolução semelhante à do tratamento farmacológico<sup>25(B)</sup>.

Em pacientes com cardiopatia isquêmica, diante da avaliação de variáveis clínicas e morfológicas, foram preditores de resposta clínica e morfológica favorável a presença de dissincronia do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma, a concordância entre a posição do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo e a região do ventrículo esquerdo com maior retardo, e a ausência de fibrose miocárdica do ventrículo esquerdo avaliada pela ressonância magnética. Além disso, fatores demográficos e comorbidades, como idade mais avançada e disfunção renal, correlacionaram-se com pior evolução<sup>55(B)</sup>.

Quanto à técnica cirúrgica, os estudos que avaliaram a TRC<sup>3,9(A)49(B)</sup> não definiram o local específico para o implante do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo. Após o implante, a avaliação clínica é controversa em relação à melhor posição<sup>56,57(B)</sup>, havendo tendência de melhor resposta com o implante na parede lateral do ventrículo esquerdo e pior nas regiões anterior ou apical do ventrículo esquerdo.

Em relação à abordagem cirúrgica, na avaliação da técnica epicárdica comparativamente à transvenosa não há evidências de resposta clínica superior de uma delas<sup>58(B)</sup>.

Após o implante do ressincronizador cardíaco, o paciente deve ser avaliado periodicamente a fim de manter a terapia clínica, avaliar a estabilidade e o desempenho dos cabos-eletrodos, e otimizar a programação do dispositivo de acordo com o cenário clínico, que pode ser extremamente dinâmico na insuficiência cardíaca<sup>59(B)</sup>. O aparecimento de fibrilação atrial persistente ou permanente é um marcador forte de deterioração tanto clínica como funcional por perda da contração atrial e inibição da estimulação biventricular. O controle farmacológico da frequência cardíaca ou a ablação do nó atrioventricular podem restabelecer a estimulação biventricular e as respostas morfológicas e clínico-funcionais favoráveis. O desenvolvimento de outras comorbidades (por exemplo, anemia,

hiponatremia) e a falta de adesão à terapêutica são motivos de resposta clínica inadequada passível de tratamento e ajuste clínicos<sup>59</sup>(**B**).

Os cuidados necessários para reduzir o número de não respondedores estão descritos na recomendação a seguir<sup>16,17,23</sup>(**D**).

**Recomendação:** Para reduzir o número de não respondedores à TRC são necessários alguns cuidados (**D**):

– Antes do implante

1. Realizar o procedimento em um centro especializado com programa de triagem e acompanhamento dos pacientes.
2. Identificar os pacientes com maior chance de resposta clínica entre aqueles com duração de QRS entre 120 ms e 149 ms e presença de dissincronia mecânica documentada por método de imagem. Aqueles com morfologia de BRE possuem mais probabilidade de sucesso que aqueles com BRD ou retardo inespecífico de condução.
3. Realizar ressonância magnética cardíaca para selecionar bons candidatos à TRC entre os portadores de cardiopatias associadas a fibrose miocárdica. Entretanto, a presença de extensa fibrose não contraindica a TRC.

– Durante o implante

1. Selecionar uma veia adequada em relação às regiões ativadas mais tardiamente. As mais adequadas são a póstero-lateral ou a marginal, pois pelo menos uma delas é acessível em 51% dos casos e ambas, em 46%.
2. Posicionar os cabos-eletrodos no ventrículo direito e no seio coronário de modo a manter a maior distância possível entre seus extremos.

– Após o implante

1. Submeter o paciente a avaliação clínica e testar periodicamente o dispositivo cardíaco por um profissional especializado, adequando os intervalos atrioventricular e interventricular do marcapasso ressinchronizador à resposta clínica do paciente.
2. Averiguar a adesão do paciente à terapia clínica.
3. Avaliar a ocorrência de comorbidades frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca (por exemplo, anemia, hipotireoidismo, hiponatremia).
4. Testar a integridade do sistema (impedâncias, limiares de estimulação e sensibilidade) e o percentual de estimulação biventricular.
5. Verificar a posição do cabo-eletrodo ventricular esquerdo quanto à necessidade e à possibilidade de mudança do sítio de estimulação.

6. Averiguar e tratar arritmias supraventriculares e ventriculares que comprometam o desempenho do dispositivo (por exemplo, fibrilação atrial crônica paroxística ou persistente, extrassístoles atriais e ventriculares frequentes).

7. Otimizar os parâmetros de programação de acordo com o ecocardiograma.

## PACIENTES COM INDICAÇÃO DE TRC DEVEM RECEBER CDI?

Em pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional III-IV, tanto a TRC isolada (TRC-P)<sup>3,9</sup>(**A**) como a associada ao CDI (TRC-D)<sup>5</sup>(**A**) produzem impacto na morbidade e na mortalidade.

Ao avaliar a mortalidade por qualquer causa com hospitalização, o tratamento TRC-D reduziu o risco absoluto em relação ao tratamento medicamentoso otimizado em quase 12%, beneficiando 1 a cada 8 pacientes tratados por 12 meses (RRA = 11,9, IC 95% 5,3-18,5; NNT = 8, IC 95% 5-19)<sup>5</sup>(**A**).

O tratamento com dispositivo TRC-D reduz o risco absoluto do desfecho combinado de mortalidade cardíaca e necessidade de hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada em 16% em relação ao tratamento medicamentoso otimizado, beneficiando 1 a cada 6 pacientes tratados com TRC-D por 12 meses (RRA = 16,1, IC 95% 9,3-22,9; NNT = 6, IC 95% 4-11)<sup>5</sup>(**A**).

A taxa de mortalidade em 30 dias (incluindo a taxa durante o procedimento e em até 30 dias) foi maior no grupo TRC-D em relação ao tratamento medicamentoso otimizado (2,35% e 1,29%, respectivamente). O tempo médio para realização da TRC-D é de 176 minutos e a taxa de óbito durante o procedimento é de 0,5%, sem diferença significativa ao ser comparado com a TRC-P<sup>5</sup>(**A**).

Nesses pacientes, o uso de TRC-P não apresentou diferença na mortalidade comparativamente à TRC-D no acompanhamento durante um ano. Entretanto, a TRC-D reduziu o risco absoluto de morte em 7%, quando comparada ao tratamento medicamentoso otimizado, beneficiando 1 a cada 14 pacientes tratados com TRC-D (RRA = 6,9, IC 95% 1,8-12; NNT = 14, IC 95% 8-55)<sup>5</sup>(**A**). Analisando-se o subgrupo de pacientes em classe funcional IV, não se verificou diferença na mortalidade entre a TRC-P e a TRC-D<sup>60</sup>(**B**).

A TRC-P associada a tratamento medicamentoso otimizado reduziu o risco absoluto em 16,5% do desfecho combinado de mortalidade e hospitalização, em comparação com o uso do tratamento medicamentoso otimizado isolado, beneficiando 1 a cada 6 pacientes tratados em 29 meses

(NNT = 6, IC 95% 4-10). Com relação à mortalidade em 29 meses, houve redução absoluta de 9,7%, beneficiando 1 a cada 10 pacientes tratados (NNT = 10, IC 95% 6-26)<sup>9</sup>(A). Essa redução da mortalidade manteve-se no acompanhamento de 37,4 meses, com RRA de morte súbita de 5,8% (IC 95% 1,6-10), beneficiando 1 a cada 17 pacientes tratados (NNT = 17, IC 95% 10-64) e morte de qualquer causa de 13,4%, beneficiando 1 a cada 7 pacientes tratados<sup>61</sup>(B).

Estudos indicam que a TRC-P e a TRC-D são ambas custo-efetivas em relação aos padrões aceitáveis de intervenções terapêuticas<sup>62</sup>(B). Deve-se, porém, levar em conta os problemas inerentes às complicações decorrentes de defeitos do cabo-eletrodo de desfibrilação, que podem chegar a 15% em 3 anos e a 30% em 8 anos após o implante<sup>11</sup>(A)<sup>63</sup>(B). Tais complicações podem resultar em choques inapropriados do CDI, com comprometimento substancial da qualidade de vida e da custo-efetividade da TRC-D.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional I-II, acompanhados por 12 meses, não se encontrou diferença no desfecho primário (piora clínica da insuficiência cardíaca congestiva), comparando-se a TRC-D com a TRC-P. Observou-se, porém, um grau significativo de remodelamento naqueles com a TRC ligada (redução do volume sistólico final e do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e aumento da FE)<sup>12</sup>(A), o que também havia sido constatado em investigação que comparou a TRC-D ao CDI por 28 meses<sup>64</sup>(A). Esse mesmo estudo evidenciou redução de 8,2% do desfecho combinado de mortalidade e ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (NNT = 12) favorável à TRC-D comparativamente ao CDI<sup>64</sup>(A). Apesar de não haver diferença na mortalidade entre os grupos, houve redução significativa (9%) dos eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva (NNT = 11) no grupo TRC-D. Os pacientes com QRS  $\geq$  150 ms foram os que obtiveram os maiores benefícios<sup>12,64</sup>(A). Em portadores de BRE, o acompanhamento tardio de 7 anos revelou redução de 11% da mortalidade (NNT = 9) em favor da TRC-D<sup>13</sup>(A).

Três fatores falam a favor do implante preferencial de TRC-D em pacientes menos graves<sup>16,18,23</sup>(D). Primeiro, os estudos randomizados utilizaram quase exclusivamente a TRC-D, de modo que há pouca evidência clínica sustentando o uso de TRC-P nessa população. Segundo, há maior sustentação para o uso da TRC-D em pacientes mais jovens, em classe funcional I-II, com menor comorbidade e maior expectativa de vida. Terceiro, em pacientes em classe funcional

I-II há alta proporção de morte súbita cardíaca em relação à mortalidade total e a análise de subgrupos mostra que o benefício conferido pelo CDI em termos de aumento da sobrevida foi limitado àqueles em classe funcional II. Diante desses dados, o implante de TRC-D mostrou-se a opção preferencial em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em graus menos avançados<sup>16,18,23</sup>(D). O implante de TRC-D em portadores de classe funcional I-II reduz o risco absoluto de morte em 3,6%, beneficiando 1 a cada 28 pacientes tratados (RRA = 3,6, IC 95% 1,7-5,5; NNT = 28, IC 95% 18-59)<sup>65</sup>(A).

**Recomendação:** O implante de cardiodesfibrilador multissítio (TRC-D) é indicado para reduzir a mortalidade tanto total como arritmica (A), diminuir o número de internações por insuficiência cardíaca (A) e prevenir a evolução da disfunção miocárdica por meio do remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (A) em pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional II-III, FE  $\leq$  35%, QRS  $\geq$  130 ms, tratamento medicamentoso otimizado e indicação de CDI. A TRC-D também está indicada para pacientes em classe funcional I, ritmo sinusal, cardiopatia isquêmica, QRS com padrão de BRE, duração  $\geq$  150 ms e FE  $\leq$  30% (D). Na classe funcional IV, a escolha preferencial é pelo implante de TRC-P (D). Os critérios de exclusão da TRC-D são principalmente a taquicardia ventricular incessante, as infecções sistêmicas, as doenças psiquiátricas limitantes, a recusa do paciente e as doenças debilitantes com expectativa de vida inferior a um ano (D).

### QUAL O PAPEL DA TRC EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS OU POUCO SINTOMÁTICOS (CLASSE FUNCIONAL I-II)?

A TRC nos pacientes em classe funcional III e IV encontra-se bem consolidada, apoiada em fortes evidências originadas de vários ensaios clínicos randomizados<sup>3-5,9,11-13,66</sup>(A). Nos últimos anos, porém, o papel dessa terapia em pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos vem recebendo destaque na comunidade médica.

Em estudo envolvendo pacientes em classe funcional I-II, FE  $\leq$  40%, QRS  $\geq$  120 ms e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo  $\geq$  55 mm, em acompanhamento de 12 meses, foram avaliados pacientes submetidos a TRC + CDI com TRC ativada (TRC-D) comparativamente a TRC + CDI com TRC desativada (CDI). Não houve melhora do desfecho primário (piora clínica) entre os dois grupos (P = 0,1), apesar de o grupo TRC-D ter apresen-

tado redução significativa do risco de hospitalização associada à piora da insuficiência cardíaca em 4% (NNT = 25). Nesses pacientes, a TRC-D esteve associada a redução significativa dos diâmetros sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo e a aumento da FE ( $P < 0,001$ )<sup>11</sup>(A). Na análise tardia de 24 meses, a TRC-D proporcionou redução do risco de piora do desfecho clínico composto em 15% (NNT = 6) e melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos de remodelamento reverso<sup>67</sup>(A).

Nos pacientes em classe funcional I-II, FE  $\leq 30\%$ , QRS  $\geq 130$  ms, ritmo sinusal, tratamento medicamentoso otimizado e indicação de CDI, em acompanhamento médio de 29 meses, a comparação entre TRC-D e CDI isoladamente demonstrou que, no desfecho primário combinado (mortalidade ou eventos de insuficiência cardíaca), a TRC-D reduziu o risco em 8,2% (NNT = 12), quando comparada ao CDI. Não houve evidências do benefício da TRC-D em reduzir a mortalidade isoladamente, entretanto a TRC-D esteve associada à redução do risco de eventos por insuficiência cardíaca em 9% (NNT = 11), quando comparada ao CDI. No desfecho secundário, também se observou melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos de remodelamento reverso. A análise dos subgrupos sugeriu que há evidências de benefícios da TRC-D nos pacientes em classe funcional II e QRS  $> 150$  ms<sup>12</sup>(A). Em portadores de BRE, o acompanhamento tardio de 7 anos revelou redução de 11% da mortalidade (NNT = 9) a favor da TRC-D<sup>64</sup>(A).

Em acompanhamento de 40 meses, a TRC-D e o CDI isoladamente foram avaliados comparativamente em pacientes em classe funcional II-III, FE  $\leq 30\%$ , ritmo sinusal ou fibrilação/*flutter* atriais, e QRS  $\geq 120$  ms (ritmo intrínseco) ou  $\geq 200$  ms (ritmo de marcapasso). A TRC-D associou-se à redução de risco de desfecho primário composto de mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca em 7,2% (NNT = 14). Quando se avaliou a mortalidade isoladamente, a TRC-D reduziu o risco em 5,3% (NNT = 19)<sup>64</sup>(A). Na análise multivariada de subgrupos, ritmo sinusal, QRS  $\geq 150$  ms e BRE estiveram associados a melhor resposta na TRC-D<sup>13</sup>(A).

Revisões sistemáticas de estudos que envolveram pacientes assintomáticos e levemente sintomáticos submetidos a TRC-D e comparados com CDI corroboraram essas evidências, demonstrando associação entre a TRC-D, o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo, e a redução da mortalidade por todas as causas e da hospitalização por insuficiência cardíaca<sup>68,69</sup>(A). Ao avaliar 4.572 pacientes de 6 ensaios clínicos randomiza-

dos com TRC-D em pacientes em classe funcional I-II, houve redução da mortalidade por qualquer causa de 4,2%, com benefício do uso de TRC-D em 1 a cada 24 pacientes tratados (NNT = 24, IC 95% 16-45)<sup>68</sup>(A). Se avaliarmos somente os pacientes em classe funcional I e com indicação de TRC-D, o tratamento não modificará a mortalidade (NNT = 88-infinito;  $P = 0,71$ )<sup>69</sup>(A).

**Recomendação:** Recomenda-se a TRC, preferencialmente com suporte de cardiodesfibrilador multissítio (TRC-D), para reduzir a mortalidade (A), reduzir a internação por insuficiência cardíaca (A), e prevenir a progressão da disfunção miocárdica por meio de remodelamento reverso (A) em portadores de insuficiência cardíaca em classe funcional II, FE  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal, BRE com QRS  $\geq 150$  ms e tratamento medicamentoso otimizado. A TRC-D também é recomendada para pacientes em classe funcional II, FE  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal, BRE com QRS entre 120 ms e 150 ms, e tratamento medicamentoso otimizado (A). Em relação à classe funcional I, a TRC-D pode ser indicada em portadores de cardiopatia isquêmica, FE  $\leq 30\%$ , ritmo sinusal, BRE com QRS  $\geq 150$  ms, e tratamento medicamentoso otimizado (D).

## QUAL O PAPEL DA ESTIMULAÇÃO CARDÍACA BIFOCAL DIREITA NA TRC?

A ressincronização cardíaca convencional é realizada implantando-se um cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo e outro no ventrículo direito. Isso permite uma ressincronização predominantemente no plano horizontal. Entretanto, em determinadas condições pode-se obter uma ressincronização opcional, com um cabo-eletrodo implantado na base do septo interventricular direito, próximo ao feixe de His ou na via de saída do ventrículo direito e outro na ponta do ventrículo direito, constituindo a estimulação cardíaca direita bifocal (TRC direita bifocal), a qual proporciona ressincronização no plano frontal e frequentemente ocasiona estreitamento significativo do QRS (B).

A maioria dos estudos de TRC baseia-se na ressincronização convencional; entretanto, desde a década de 1990, diversos trabalhos nacionais e internacionais têm demonstrado o valor da ressincronização bifocal direita.

Atualmente existem mais de 92 estudos demonstrando a utilidade clínica da TRC bifocal direita no tratamento da insuficiência cardíaca, incluindo estudos prospectivos controlados, estudos randomizados e relatos de caso (B)(C)(D). O primeiro estudo descrevendo e mostrando o benefício desse modo de TRC na insuficiência cardíaca

avançada foi publicado em 1999<sup>70</sup>, tendo verificado significativa melhora clínica com redução da classe funcional III e IV para classe funcional II, além de aumento do débito cardíaco e da FE. Esse estudo foi o primeiro a mostrar que a TRC bifocal direita era capaz de reduzir a insuficiência mitral, fato que depois também foi demonstrado na TRC biventricular<sup>71</sup>(**B**), sendo fundamental no sucesso da TRC.

Em 2001, um estudo prospectivo, controlado, com modo de estimulação randomizado intrapaciente, que incluiu 39 casos com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca avançada, demonstrou grande benefício da TRC bifocal direita em relação à estimulação cardíaca convencional<sup>72</sup>(**B**). Houve aumento significativo (12%) da FE, diminuição da duração do QRS (51,5 ms), redução da área de refluxo mitral (32,3%) e redução do escore de qualidade de vida (50,4%), todos com  $P < 0,05$ , comparativamente à TRC bifocal direita com a estimulação clássica apical, que simula o BRE.

O *Bifocal Right Ventricular Resynchronization Therapy* (BRIGHT)<sup>73</sup> foi o primeiro estudo randomizado de longo prazo com *crossover* cego, utilizando a TRC bifocal direita em casos com indicação clássica para TRC. Foram incluídos 42 pacientes com insuficiência cardíaca refratária (classe funcional III-IV), FE < 35%, QRS  $\geq 120$  ms e BRE. O objetivo do estudo foi verificar os efeitos na FE, no teste de caminhada de 6 minutos, na classe funcional e no teste de Minnesota de qualidade de vida. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses. Apesar da redução significativa da duração do QRS, em decorrência da técnica de implante e da curva de aprendizado esses autores não obtiveram duração média < 150 ms. Entretanto, todos os parâmetros estudados apresentaram melhora significativa. A TRC bifocal direita melhorou a FE de  $26 \pm 12\%$  para  $36 \pm 11\%$  ( $P < 0,0008$ ), a classe funcional diminuiu de  $2,8 \pm 0,4$  para  $2,3 \pm 0,7$  ( $P < 0,007$ ), o teste de caminhada de 6 minutos passou de  $372 \pm 129$  m para  $453 \pm 122$  m ( $P < 0,05$ ), e o teste de Minnesota de qualidade de vida diminuiu de  $33 \pm 20$  para  $24 \pm 21$  ( $P < 0,006$ ). Ao mesmo tempo, no grupo controle não ocorreu nenhuma modificação significativa (**B**).

Diversos estudos têm demonstrado que a TRC bifocal direita em pacientes com indicação clássica de TRC, com ou sem fibrilação atrial, representa uma alternativa legítima e altamente satisfatória à estimulação biventricular quando existe dificuldade de acesso ou impossibilidade de uso das veias do seio coronário (estenose, obstrução, posição anatômica inadequada, estimulação frênica, limiares altos, etc.)<sup>74-80</sup>(**B**).

Adicionalmente, a TRC bifocal direita pode ser associada à estimulação biventricular, constituindo a estimulação trifocal em casos de não responsividade à TRC clássica, conforme demonstrado no estudo randomizado *Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Therapy* (TRUST CRT)<sup>81-83</sup>(**B**).

**Recomendação:** A TRC bifocal direita é uma alternativa endocárdica satisfatória à estimulação biventricular quando existe dificuldade de acesso ou impossibilidade de implante nas veias cardíacas (**B**). A TRC bifocal direita pode complementar a estimulação biventricular em não respondedores, constituindo a estimulação trifocal (**C**)(**D**), pode ser considerada alternativa de *upgrade* por ocasião da troca do gerador em portadores de marcapasso convencional evoluindo com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca moderada (**C**)(**D**), e pode ser considerada estimulação redundante de segurança em pacientes altamente dependentes de estimulação cardíaca artificial (**C**)(**D**).

## REFERÊNCIAS

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):399-410.
- Cleland J, Tageldien A, Khaleva O, Hobson N, Clark AL. Should patients who have persistent severe symptoms receive a left ventricular assist device or cardiac resynchronization therapy as the next step? *Heart Fail Clin*. 2007 Jul;3(3):267-73.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2685-94.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG,

- DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2140-50.
6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Baillet C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):873-80.
7. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 15;42(8):1454-9.
8. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2109-16.
9. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
10. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005 Sep 13;112(11):1580-6.
11. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 2;52(23):1834-43.
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
13. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Dec 16;363(25):2385-95.
14. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1977-2016.
15. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009 May 26;53(21):1933-43.
16. Martinelli MF, Zimerman IS, Lorga AM, Vasconcelos JTM. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):e210-e237.
17. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May 27;51(21):e1-62.
18. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2010 Nov;12(11):1526-36.
19. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm.* 2005 Jun;2(6):611-5.
20. Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, Baranowski B, Wazni O, Martin DO, Grimm R, Wilkoff BL. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 May;33(5):590-5.
21. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator

- Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Aug;7(4):645-51.
22. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalization in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart*. 2015 Feb 12. pii: heart.jnl-2014-306811.
23. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013 Aug;15(8):1070-118.
24. Sciaraffia E, Dagres N, Hernandez-Madrid A, Proclemer A, Todd D, Blomström-Lundqvist C. Do cardiologists follow the European guidelines for cardiac pacing and resynchronization therapy? Results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2015 Jan;17(1):148-51.
25. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C; CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jul;11(7):699-705.
26. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2011;8:1083-7.
27. van Bommel RJ, Ypenburg C, Mollema SA, Borleffs CJ, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Site of latest activation in patients eligible for cardiac resynchronization therapy: patterns of dyssynchrony among different QRS configurations and impact of heart failure etiology. *Am Heart J*. 2011 Jun;161(6):1060-6.
28. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 1;103(11):1578-85.
29. Marek JJ, Saba S, Onishi T, Ryo K, Schwartzman D, Adelstein EC, Gorcsan J 3rd. Usefulness of echocardiographically guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate QRS width and non-left bundle branch block morphology. *Am J Cardiol*. 2014 Jan 1;113(1):107-16.
30. Chandra R, Zolty R, Palma E. A left hemiblock improves cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with a right bundle branch block. *Clin Cardiol*. 2010 Feb;33(2):89-93.
31. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012 Feb;163(2):260-7.e3.
32. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013 Jan 22;127(3):e283-352.
33. Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240-327.
34. Liang HY, Cheng A, Chang KC, Berger RD, Agarwal K, Eulitt P, Corretti M, Tomaselli G, Calkins H, Kass DA, Abraham TP. Influence of atrial function and mechanical synchrony on LV hemodynamic status in heart failure patients on resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jul;4(7):691-8.
35. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Lonardi G, Iacopino S, Rahue W, Biffi M, DiStefano P, Grammatico A, Santini M; ClinicalService cardiac centres. Incidence and clinical relevance of uncontrolled ventricular rate during atrial fibrillation in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011 Aug;13(8):868-76.
36. Kaszala K, Ellenbogen KA. Role of cardiac resynchronization therapy and atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(19):2344-6.
37. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(19):2420-9.
38. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, Hodge DO, Wiste HJ, Webster T, Hayes DL, Cha YM. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010 Sep;7(9):1240-5.
39. Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, Campoli M, Sebastiani V, Vincenti A, Garcia Medina D, Osa Asensi J, Mocini A, Grovato N, De Santo T, Menozzi C. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2012 Feb;98(4):297-302.
40. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a

- systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011 Jul;8(7):1088-94.
41. Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, Li X, Yan S. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2014 Nov;37(11):707-15.
42. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*. 2010 May;16(5):432-8. Epub 2010 Feb 11.
43. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Nov;16(11):1160-5.
44. 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;6:438-43.
45. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, Krahn AD, Simpson CS, Thibault B, Basta M, Philippon F, Dorian P, Nair GM, Sivakumaran S, Yetisir E, Wells GA, Tang AS; RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1;5(5):566-70.
46. Ferreira AM, Adragão P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, Santos E, Silva JA. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*. 2008 Jul;10(7):809-15.
47. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C; Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008 Jul;29(13):1644-52.
48. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 21;59(8):719-26.
49. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:111-8.
50. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2608-16.
51. Van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, Stolt P, van Gelder IC, Dickstein K, Swedberg K. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1143-51.
52. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace*. 2012 Nov;14(11):1602-7.
53. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L; CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(15):1827-34.
54. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, Shinn T, Solomon S, Steinberg JS, Wilber D, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Klein H; MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1527-36.
55. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJ, Marsan NA, Arnold CT, Nucifora G, van de Veire NR, Ypenburg C, Boersma E, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2011 Jan 4;123(1):70-8.
56. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jul;20(7):764-8.
57. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1159-66.
58. Ailawadi G, Lapar DJ, Swenson BR, Maxwell CD, Girotti ME, Bergin JD, Kern JA, Dimarco JP, Mahapatra S. Surgically placed left ventricular leads provide similar outcomes to percutaneous leads in patients with failed coronary sinus lead placement. *Heart Rhythm*. 2010 May;7(5):619-25.
59. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, Tang WH. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):765-73.
60. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, Anand I, Singh S, Steinberg JS, Jaski B, DeMarco T, Mann D, Yong P, Galle E, Ecklund F, Bristow M. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):204-12.
61. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac



- resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27:1928-32.
62. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007;28:42-51.
63. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2474-80.
64. Goldenberg I, Kutryfa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1694-701.
65. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail*. 2011 Oct;17(10):860-6.
66. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JG. Cardiac resynchronization for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006 Jun;8(4):433-40. Epub 2006 Feb 28.
67. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 10;54(20):1837-46.
68. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 15;154(6):401-12.
69. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23;58(9):935-41.
70. Pachón Mateos JC, Albornoz RN, Pachón Mateos EI, Gimenez VM, Pachón MZ, Santos Filho ER, Medeiros P, Silva MA, Paulista PP, Sousa JE, Jatene AD. Right ventricular bifocal stimulation in the treatment of dilated cardiomyopathy with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 1999 Dec;73(6):485-98.
71. Barold SS, Ovsyshcher IE. Pacemaker-induced mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 May;28(5):357-60.
72. Pachón JC, Pachón EI, Albornoz RN, Pachón JC, Kormann DS, Gimenes VM, Medeiros PT, Silva MA, Sousa JE, Paulista PP, Souza LC, Jatene AD. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Sep;24(9 Pt 1):1369-76.
73. Res JC, Bokern MJ, de Cock CC, van Loenhout T, Bronzwaer PN, Spierenburg HA; BRIGHT Investigators. The BRIGHT study: Bifocal right ventricular resynchronization therapy: A randomized study. *Europace*. 2007;9:857-61.
74. Sideris S, Aggeli C, Poulidakis E, Gatzoulis K, Vlaseros I, Avgeropoulou K, Felekos I, Sotiropoulos I, Stefanadis C, Kallikazaros I. Bifocal right ventricular pacing: an alternative way to achieve resynchronization when left ventricular lead insertion is unsuccessful. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Oct;35(1):85-91.
75. Malinowski K, Jacob H. Clinical benefit of biventricular and bifocal right ventricular pacing in heart failure patients, with or without atrial fibrillation. *Progress in Bio-Medical Research*. 2003;8(4):206-10.
76. Saeed D, Wafi N, Hawas J, Al-Hamdi A, Marif D. The efficacy of bifocal right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *European Scientific Journal*. 2013 Aug;9(24):262-76.
77. Lane RE, Mayet J, Peters NS, Davies DW, Chow AW. Comparison of temporary bifocal right ventricular pacing and biventricular pacing for heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Heart*. 2008 Jan;94(1):53-8.
78. Coppola G, Visconti CL, Casalicchio C, Licata P, Corrado E, Ciaramitaro G, Navarra E, Fattouch K, Assennato P, Novo S. Bifocal stimulation in patient with congenitally corrected transposition of great vessels. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Oct;35(10):e296-8.
79. Chudzik M, Piestrzeniewicz K, Klimczak A, Gawłowska J, Oszczygiel A, Wrancik JK, Bartczak K. Bifocal pacing in the right ventricle: an alternative to resynchronization when left ventricular access is not possible in end-stage heart failure patients. *Cardiol J*. 2010;17(1):35-41.
80. Vlay SC, Kort S. Biventricular pacing using dual-site right ventricular stimulation: is it placebo effect? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Jul;29(7):779-83.
81. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Mazurek M, Jędrzejczyk-Patej E, Woźniak A, Pluta S, Głowacki J, Kalarus Z. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: a substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Nov;23(11):1228-36.
82. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, Szulik M, Pruszkowska-Skrzep P, Zielinska T, Kowalczyk J, Pluta S, Duszanska A, Sredniawa B, Musialik-Lydkka A, Kalarus Z. Triple-site biventricular pacing in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a feasibility study. *Europace*. 2007 Sep;9(9):762-7. Epub 2007 Jul 13.
83. Yamasaki H, Seo Y, Tada H, Sekiguchi Y, Arimoto T, Igarashi M, Kuroki K, Machino T, Yoshida K, Murakoshi N, Ishizu T, Aonuma K. Clinical and procedural characteristics of acute hemodynamic responders undergoing triple-site ventricular pacing for advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1297-304.

**Diretrizes:**  
**– Implante de Marcapasso nas  
Bradicardias e em Outras  
Situações Especiais**  
**– Estratificação de Risco de Morte Súbita  
na Cardiomiopatia Chagásica**

**Autoria:** Departamento de  
Estimulação Cardíaca Artificial da  
Sociedade Brasileira de  
Cirurgia Cardiovascular  
(DECA/SBCCV)

---

**Elaboração final:** 3 de agosto de 2015

**Participantes:** Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV,  
Pachon-Mateos JC, Pereira WL,  
Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV,  
Nascimento Jr AM, Costa ARB,  
Licarião EGD, Pachon EI, Costa R,  
Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB,  
Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Carneiro LJ,  
Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM,  
Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC

---

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta Diretriz foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH). A questão clínica baseou-se no acrônimo PICO, em que P = paciente, I = intervenção, C = comparação e O = *outcome* ou desfecho. Os unitermos utilizados foram: *Accidental Falls/prevention & control; Accidental Falls; Acute Disease; Adams-Stokes Syndrome; Adolescent; Adult, Adverse Effects; Aged, 80 and over; Aged; Arrhythmia, Sinus; Arrhythmias, Cardiac/therapy; Atrial Fibrillation/complication; Atrial Fibrillation/prevention & control; Atrial Fibrillation; Atrioventricular Block/complications; Atrioventricular Block; Atrioventricular Node; Bradycardia; Bundle-Branch Block; Cardiac Pacing, Artificial; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Carotid Sinus/pathology; Catheter Ablation; Cause of Death; Chagas Cardiomyopathy; Chagas Disease; Child, Preschool; Child; Comorbidity; Death, Sudden, Cardiac/prevention & control; Death, Sudden, Cardiac; Decision Making; Disease Management; Disease Progression; Electrodes, Implanted; Electrodes; Electrophysiologic Techniques, Cardiac; Electrophysiologic/methods; Equipment Design; Exercise Tolerance; Fetal Diseases; Fetal Mortality; Heart Arrest; Heart Block; Heart Conduction System; Infant Mortality; Infant, Premature; Infant; Middle Aged; Morbidity; Mortality; Myocardial Infarction; Orthostatic Intolerance; Pacemaker, Artificial; Posture; Prenatal Diagnosis; Prognosis; Prosthesis Implantation/methods; Quality of Life; Recurrence; Reflex, Abnormal/complications; Risk Factors; Risk; Severity of Illness Index; Sick Sinus Syndrome; Sinoatrial Node/physiopathology; Stroke/prevention & control; Stroke; Survival Rate; Syncope, Vasovagal; Syncope/rehabilitation; Syncope; Tachycardia; Telemetry; Tilt-Table Test; Treatment Failure; Treatment Outcome.*

Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação da força de evidência. Foram incluídos estudos associados ao menor grau de incerteza disponíveis, ou seja, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais longitudinais (estudos de coorte), prospectivos ou retrospectivos, além de série de casos. Revisões de caráter puramente narrativo e estudos fisiológicos ou experimentais com modelos animais foram pouco utilizados.

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de grande consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de caso (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## OBJETIVO:

Fornecer as principais recomendações para indicações de implante de marcapasso nas bradicardias e em outras situações especiais.

## CONFLITO DE INTERESSES:

Nenhum conflito de interesses declarado.

## INTRODUÇÃO

A frequência cardíaca normal varia de 60 bpm a 100 bpm. Ritmos com frequência cardíaca < 60 bpm são definidos como bradicardia, que pode ser assintomática ou sintomática. As bradicardias sintomáticas têm características clínicas comuns, marcadas, sobretudo, pela síndrome do baixo fluxo cerebral e/ou sistêmico, cujos sintomas mais comuns são tontura, pré-síncope, síncope, fadiga, dispneia de esforço e bradipsiquismo, sendo comumente ocasionadas por doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular. As assintomáticas, geralmente, são de causas fisiológicas, representadas por bradicardia sinusal e ritmos de escape da junção atrioventricular.

Fatores extrínsecos também podem causar bradicardia, como uso de fármacos que deprimem o sistema de condução ou distúrbios metabólicos ou endócrinos, como hipotireoidismo, hiperpotassemia e hipotermia.

Considerando que não há fármacos adequados para o tratamento das bradicardias sintomáticas irreversíveis, o implante de marcapasso definitivo é o tratamento mais indicado para essas afecções.

## HÁ INDICAÇÃO DE IMPLANTE DE MARCAPASSO NA DOENÇA DO NÓ SINUSAL?

A indicação mais comum para o implante de marcapasso definitivo é a doença do nó sinusal<sup>1</sup>(**D**), condição em que existe disfunção do nó sinusal sintomática, caracterizada por anormalidades da geração e da condução do estímulo sinusal. Adicionalmente existe dificuldade na passagem do estímulo do nó sinusal para o tecido atrial, além da ocorrência de anormalidades da transmissão do impulso dentro dos átrios e para o sistema de condução cardíaco, disfunção na atividade de marcapassos subsidiários, e taquiarritmias crônicas e paroxísticas, principalmente a fibrilação atrial<sup>2,3</sup>(**D**).

A doença do nó sinusal afeta 1 a cada 600 pessoas com idade > 65 anos (média de 74 anos), embora possa ser identificada em todas as faixas etárias<sup>4</sup>(**B**)<sup>5</sup>(**D**).

A etiologia da doença do nó sinusal pode ser dividida em causas intrínsecas e extrínsecas. As intrínsecas incluem processos inflamatórios, infecciosos e imunológicos, fibrose degenerativa, disfunção de canais iônicos e remodelamento do nó sinusal. A fibrose degenerativa idiopática, relacionada com a idade, é a causa intrínseca mais comum, porém recentes pesquisas têm demonstrado que uma disfunção herdada de canais iônicos dentro do nó sinusal também pode participar da doença do nó sinusal resultante do envelhecimento<sup>6</sup>(**C**)<sup>7-9</sup>(**D**). O remodelamento elétrico da função do nó sinusal na insuficiência cardíaca e na fibrilação atrial pode causar doença do nó sinusal em alguns pacientes<sup>10</sup>(**B**)<sup>11</sup>(**D**). Certas doenças infiltrativas, como hemocromatose e amiloidose, ou inflamatórias específicas, como sarcoidose, também são exemplos de causas intrínsecas de doença do nó sinusal<sup>12</sup>(**D**).

Dentre as causas extrínsecas, certos agentes farmacológicos, distúrbios metabólicos e disfunção autonômica podem exacerbar a doença do nó sinusal. Os fármacos indutores mais comuns são os betabloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, os digitálicos, os antiarrítmicos e as medicações simpaticolíticas<sup>12</sup>(**D**). Os distúrbios eletrolíticos mais comumente envolvidos são a hiperpotassemia, a hipopotassemia e a hipocalcemia. Outros fatores extrínsecos possíveis são hipotireoidismo, hipóxia, hipotermia.

termia e toxinas. A disfunção autonômica pode mimetizar ou intensificar a doença do nó sinusal por bradicardia mediada nas síncope vasovagal e neurocardiogênica, além da hipersensibilidade do seio carotídeo<sup>13</sup>(B)<sup>12,14</sup>(D). Os sintomas mais comuns dos portadores de doença do nó sinusal são tonturas, vertigens, pré-síncope, síncope, palpitações, intolerância ao exercício e fadiga<sup>2,3</sup>(D), geralmente intermitentes. Muitos pacientes podem ser assintomáticos, mesmo com evidências eletrocardiográficas de doença do nó sinusal. Sintomas secundários a tromboembolismo sistêmico também podem ser observados, principalmente os eventos isquêmicos cerebrais<sup>5</sup>(D).

As principais manifestações eletrocardiográficas da doença do nó sinusal são bradicardia sinusal, pausas ou paradas sinusais, bloqueio sinoatrial, taquicardia atrial, fibrilação atrial e incompetência cronotrópica<sup>2,3,5</sup>(D). Em pelo menos metade dos pacientes com doença do nó sinusal observam-se bradiarritmias alternando-se com taquiarritmias atriais (síndrome bradi-taquicardia)<sup>15</sup>(D).

Quando o eletrocardiograma (ECG) não permite o diagnóstico, o Holter de 24/48 horas, os gravadores de eventos (*loop recorder*) e, até mesmo, o monitor de eventos implantável são utilizados para identificar os pacientes sintomáticos<sup>16-18</sup>(B).

Na ausência de causas reversíveis, o implante de marcapasso definitivo é tratamento efetivo para a disfunção sinusal sintomática. Apesar de não modificar a taxa de sobrevida, o marcapasso permite a melhora tanto dos sintomas como da qualidade de vida dessa população<sup>19</sup>(B)<sup>5,20</sup>(D).

Portadores de doença do nó sinusal na ausência de estimulação cardíaca (ou seja, sem marcapasso) frequentemente evoluem com eventos sintomáticos que podem exigir tratamento imediato, tais como síncope (23%), insuficiência cardíaca descompensada (17%) e fibrilação atrial permanente (11%), além de taquiarritmias paroxísticas com resposta ventricular elevada (6%). Diâmetro ventricular esquerdo diastólico  $\geq 52$  mm e fração de ejeção (FE)  $< 55\%$  são fatores preditores independentes de eventos em portadores de doença do nó sinusal com idade  $\geq 65$  anos<sup>19</sup>(B). O implante de marcapasso melhora significativamente a qualidade de vida dos portadores de doença do nó sinusal a partir do terceiro mês do procedimento<sup>21</sup>(B), sem modificar a mortalidade por qualquer causa<sup>21-24</sup>(B).

Os grandes estudos clínicos randomizados não evidenciam melhora da sobrevida com a estimulação fisiológica (AAI/DDD) em relação à ventricular (VVI); entretanto, há benefícios significativos, como redução da fibrilação atrial e da síndrome do marcapasso<sup>22-25</sup>(B), desde que se considere evitar a estimulação ventricular desnecessária (B).

A estimulação fisiológica realizada por 3 anos reduz o risco absoluto de fibrilação atrial em 3,9%, beneficiando 1 a cada 25 pacientes tratados com AAI/DDD em relação à VVI [redução do risco absoluto (RRA) = 3,9, número necessário para tratar (NNT) = 25]<sup>22</sup>(B). Esse benefício é mantido no acompanhamento de 6,4 anos<sup>23</sup>(B). A avaliação de uma metanálise<sup>26,27</sup>(B) constatou redução não significativa da taxa de acidentes vasculares cerebrais embólicos com a estimulação fisiológica [*hazard ratio* (HR) = 1,13, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,72-1,80; P = 0,59 ou NNT = 143, IC 95% 33-infinito]<sup>26</sup>(B).

Um estudo recente que comparou as duas modalidades de estimulação baseadas no átrio (AAIR e DDDR), com gerenciamento da estimulação ventricular (modo de estimulação MVP ou Search AV), apresentou taxas de mortalidade semelhantes e revelou incidência significativamente maior de fibrilação atrial e reoperações com a estimulação AAIR<sup>28</sup>(B). Diante da presença de intervalo PR longo ( $> 180$  ms), há aumento do risco de fibrilação atrial em pacientes com doença do nó sinusal tratados com estimulação DDDR<sup>29</sup>(B).

As reoperações ocorreram principalmente pela necessidade de *upgrade* de AAIR para DDDR, em decorrência do desenvolvimento de bloqueio atrioventricular durante o acompanhamento. Contudo, a maioria dos portadores de doença do nó sinusal apresenta condução atrioventricular preservada e devem ser introduzidas estratégias para minimizar os prejuízos da estimulação ventricular desnecessária, incluindo histerese atrioventricular e mudanças automáticas de modo DDD para AAI, entre outras.

Alguns estudos clínicos demonstraram que o percentual de estimulação ventricular pode ser substancialmente reduzido com esses novos algoritmos de estimulação, mesmo em pacientes com bloqueio atrioventricular intermitente<sup>30,31</sup>(B).

No acompanhamento de 5,4 anos, ocorreu síncope em 17,5% dos pacientes portadores de doença do nó sinusal já com implante de marcapasso (com estimulação tanto AAI/DDD como VVI). A presença de síncope antes do implante do marcapasso é fator de risco para esse tipo de evolução (HR = 1,8, IC 95% 1,4-2,3; P = 0,03), assim como a presença de infarto prévio (HR = 1,5, IC 95% 1,1-2,1; P = 0,03) e comorbidades (HR = 1,6, IC 95% 1,1-2,2; P = 0,01). A presença de síncope em pacientes com doença do nó sinusal e estimulação cardíaca aumenta a mortalidade (HR = 1,6, IC 95% 1,3-2,1; P < 0,001)<sup>32</sup>(B).

**Recomendação:** Na doença do nó sinusal, o implante de marcapasso é indicado nos casos de:

1. disfunção do nó sinusal com bradicardia sintomática documentada, incluindo pausas sinusais (**B**);
2. incompetência cronotrópica sintomática (**B**);
3. bradicardia sinusal sintomática, secundária ao uso de fármacos indispensáveis (**D**);
4. síncope de origem indeterminada, com evidências eletrocardiográficas de disfunção do nó sinusal documentada ou provocada no estudo eletrofisiológico (**D**);
5. disfunção do nó sinusal com frequência cardíaca < 40 bpm em vigília, sem correlação clara entre os sintomas e a bradicardia documentada (**D**).

### QUANDO INDICAR MARCAPASSO NOS BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES E INTRAVENTRICULARES?

O estímulo elétrico originado no nó sinusal é propagado para o miocárdio pelo sistema de condução especializado. O retardo ou a falha na propagação do estímulo entre os átrios e os ventrículos caracterizam os bloqueios atrioventriculares, que podem ser assintomáticos ou causar sintomas relacionados à redução da frequência cardíaca e aos consequentes baixos débitos cerebral e sistêmico, como tonturas, pré-síncope, síncope, fadiga, dispneia, edema e palpitações.

Os bloqueios atrioventriculares são classificados como de 1º, 2º (Mobitz tipo I, Mobitz tipo II, fixo 2:1 e avançado) e 3º graus. O bloqueio atrioventricular de 1º grau é caracterizado pelo prolongamento do intervalo PR (> 200 ms). O bloqueio atrioventricular de 2º grau é subdividido em tipo I (Wenckebach ou Mobitz tipo I), tipo II (Mobitz tipo II), fixo 2:1 e avançado: no Wenckebach ocorre aumento progressivo do intervalo PR até que um estímulo atrial (onda P) não seja conduzido para os ventrículos; o Mobitz II é caracterizado pela presença de onda P subitamente bloqueada, ou seja, sem o alargamento progressivo do intervalo PR; o bloqueio atrioventricular 2:1 é caracterizado por intervalo PR fixo, alternado com um estímulo atrial não conduzido para os ventrículos na proporção de 2:1 (para cada dois estímulos atriais, apenas um é conduzido para os ventrículos); e no bloqueio atrioventricular avançado existe uma relação > 2:1, ou seja, há mais de uma onda P bloqueada em sequência. No bloqueio atrioventricular de 3º grau ou total, os estímulos atriais não são conduzidos para os ventrículos, isto é, há uma dissociação atrioventricular completa e o ritmo ventricular é mantido por um escape juncional ou ventricular. Do ponto de vista eletrofisiológico, o bloqueio atrioventricular

é classificado de acordo com sua localização em supra-hisiano, intra-hisiano e infra-hisiano<sup>33</sup>(**D**).

Quanto à etiologia, o bloqueio atrioventricular pode ser congênito ou adquirido. No Brasil, as causas mais comuns de bloqueio atrioventricular adquirido são: isquemia miocárdica ou infarto, doença de Chagas, fibrose degenerativa crônica, aterosclerose coronária com cardiomiopatia ou outra doença cardiovascular, como estenose aórtica, hipertensão ou embolia pulmonar<sup>34</sup>(**D**). Em alguns casos, dependendo da etiologia ou da ação de fármacos que deprimem o sistema de condução, o bloqueio atrioventricular pode ser transitório, não havendo necessidade de implante de marcapasso definitivo<sup>34</sup>(**D**).

A informação de que o marcapasso definitivo aumenta a qualidade de vida de pacientes com bloqueio atrioventricular de 3º grau, de 2º grau tipo I (com sintomas) ou de 2º grau tipo II (com ou sem sintomas), e de 1º grau (com sintomas semelhantes aos da síndrome do marcapasso) é derivada de séries de casos, de estudos observacionais, de evidência indireta extrapolada de populações repletas de comorbidades ou de artigos de caráter opinativo, dando suporte às recomendações de diretrizes nacionais e internacionais atuais<sup>35</sup>(**B**)<sup>33,34</sup>(**D**). Essa melhora da qualidade de vida é mantida a longo prazo<sup>36</sup>(**B**).

Existem evidências de que não há diferenças significativas ao utilizar a estimulação fisiológica (DDD) comparativamente à ventricular (VVI) para pacientes portadores de bloqueio atrioventricular<sup>21</sup>(**B**). Entretanto, em uma metanálise observa-se tendência da estimulação fisiológica em prevenir o aparecimento de fibrilação atrial [*odds ratio* (OR) = 0,79, IC 95% 0,68-0,93] e em reduzir a síndrome do marcapasso (OR = 0,11, IC 95% 0,08-0,14)<sup>37</sup>(**B**). Em idosos ativos portadores de bloqueio atrioventricular há melhora semelhante da qualidade de vida e do desempenho ao exercício com o uso de marcapasso tanto DDD como VVI, mas a estimulação VVI leva a aumento do átrio esquerdo e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo<sup>38</sup>(**B**), além de aumentar em 2,4 vezes os valores do peptídeo natriurético cerebral ( $360 \pm 221$  vs.  $1.298 \pm 1.032$ ;  $P < 0,001$ )<sup>39</sup>(**B**). Não foram observadas diferenças significativas na mortalidade com a utilização de estimulação fisiológica (DDD) comparativamente à estimulação ventricular (VVI)<sup>22,40</sup>(**B**).

Existe pouca evidência de que a estimulação cardíaca melhore a sobrevida de pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau isolado<sup>41</sup>(**D**). Sabe-se, entretanto, que no bloqueio atrioventricular de 1º grau com intervalo PR > 300 ms podem ocorrer efeitos hemodinâmicos que pro-

duzem sinais e sintomas semelhantes aos da síndrome do marcapasso<sup>42</sup>(C). Alguns autores sugerem certa melhora tanto clínica como funcional em pacientes com intervalos PR > 300 ms, quando submetidos a implante de marcapasso de dupla-câmara, por redução do tempo de estimulação atrioventricular<sup>43</sup>(D).

O bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo I (Wenckebach) geralmente decorre de um atraso progressivo da condução no nó atrioventricular, podendo gerar sintomas comumente associados a alterações hemodinâmicas causadas pela perda do sincronismo atrioventricular. A despeito das controvérsias, existem evidências que sustentam a indicação do marcapasso nesse tipo de bloqueio, em casos sintomáticos e que apresentam prejuízos hemodinâmicos<sup>44</sup>(D).

No bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo II (Mobitz II), geralmente infranodal, os sintomas de baixo débito são frequentes e o prognóstico é ruim, em geral progredindo subitamente para bloqueio de 3º grau<sup>45</sup>(D). Associado ao alargamento do QRS, geralmente denota doença difusa do sistema de condução e o marcapasso definitivo é indicado independentemente da presença de sintomas.

O implante de marcapasso melhora a sobrevida de pacientes com bloqueio atrioventricular de 3º grau, especialmente se houver concomitância de episódios de síncope<sup>46</sup>(B)<sup>47</sup>(C). Deve-se considerar a possibilidade de o bloqueio atrioventricular ser intermitente, pois as causas reversíveis de bloqueio atrioventricular devem ser corrigidas.

No bloqueio atrioventricular de 3º grau congênito, a indicação de marcapasso definitivo é mandatória na presença de sintomas ou quando a criança apresenta frequência cardíaca de repouso < 55 bpm ou < 70 bpm, se associada a doença cardíaca estrutural<sup>48</sup>(B). Nos casos assintomáticos, o acompanhamento regular com exames complementares é necessário para avaliar frequência cardíaca média, intervalo QT, pausas, extrassistolia ventricular, presença ou surgimento de doença cardíaca estrutural, baixo desenvolvimento cognitivo-pôndero-estatural e intolerância ao exercício físico, a fim de avaliar a necessidade de marcapasso definitivo<sup>49,50</sup>(B).

Em portador de cardiomiopatia chagásica, o marcapasso melhora sua qualidade de vida<sup>51</sup>(D). Ao comparar portador de marcapasso por cardiomiopatia chagásica com o não chagásico, observa-se que o primeiro grupo é mais jovem, pode<sup>52</sup>(B) ou não<sup>53</sup>(B) apresentar FE mais baixa e tem mais arritmia cardíaca que o não chagásico<sup>52,53</sup>(B), principalmente maior incidência de fibrilação atrial (34% vs. 25,5%; P = 0,001)<sup>53</sup>(B). O portador de doença de Chagas apresenta menos comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes e in-

suficiência coronária crônica; apesar disso, tem maior morbidade<sup>54</sup>(B) e menor sobrevida que o não chagásico<sup>52</sup>(B).

Também se recomenda o implante de marcapasso em situações como o bloqueio atrioventricular pós-exercício (doença do sistema His-Purkinje)<sup>55-57</sup>(C) e nas doenças neuromusculares, tais como síndrome de Kearns-Sayre, síndrome que apresenta a tríade de oftalmoplegia progressiva, degeneração pigmentar retiniana e bloqueio de condução cardíaco<sup>58,59</sup>(C)<sup>60</sup>(D). As indicações baseiam-se em séries de casos e em revisões narrativas.

O uso de marcapasso no bloqueio atrioventricular após infarto agudo do miocárdio e no pós-operatório de cirurgia cardíaca é indicado após 15 dias de evolução do transtorno se não houver sinais de reversão ou de recuperação do ritmo sinusal com resposta atrioventricular 1:1. Não há indicação de uso profilático de marcapasso em sobrevivente de infarto agudo do miocárdio com bloqueio atrioventricular transitório<sup>61</sup>(B).

**Recomendação:** Afastadas as causas reversíveis de bloqueio atrioventricular, o marcapasso definitivo:

– É indicado nas seguintes situações:

1. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, permanente ou intermitente, irreversível, de qualquer etiologia ou nível de localização, com sintomas de hipofluxo cerebral ou síncope consequentes à bradicardia (B) (nos casos de bloqueio atrioventricular pós-cirúrgico ou pós-infarto do miocárdio a indicação deve ser feita depois de 15 dias de evolução do transtorno de condução do evento) (D);
2. bloqueio atrioventricular de 3º grau congênito, assintomático, com QRS largo, cardiomegalia progressiva ou com frequência cardíaca inadequada para a idade (B);
3. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, adquirido, assintomático, de etiologia chagásica ou degenerativa (B);
4. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, associado a afecções neuromusculares tais como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb e atrofia muscular peroneal com ou sem sintomas em decorrência de provável evolução da doença (C);
5. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, adquirido, irreversível, assintomático, com frequência cardíaca média de escape < 40 bpm em vigília e/ou pausas > 3 segundos ou com resposta inadequada ao exercício (D);
6. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, associado a arritmias ou outras

condições que requeiram o uso de fármacos depressores do ritmo de escape, resultando em bradicardia sintomática (**D**);

7. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, assintomático, associado a fibrilação atrial ou bradicardia com pausas > 5 segundos na vigília (**D**);

8. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, irreversível, definitivo ou intermitente, após ablação da junção atrioventricular (**D**);

9. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, irreversível, assintomático, com cardiomegalia progressiva (**D**);

10. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau induzido durante exercício físico, na ausência de isquemia miocárdica (**D**);

11. bloqueio atrioventricular de 2º grau de causa irreversível, com sintomas associados a bradicardia, independentemente do tipo ou do local de bloqueio (**D**);

12. bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo II, com QRS largo ou de localização infra-hisiana, assintomático, definitivo ou intermitente e irreversível (**D**);

13. bloqueio atrioventricular de 2º grau com *flutter* atrial ou fibrilação atrial, com períodos de resposta ventricular baixa e sintomas decorrentes da bradicardia (**D**).

– É aceitável nas seguintes situações:

1. bloqueio atrioventricular de 3º grau, congênito, assintomático, com QRS estreito, má resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ventricular expressiva ou QT longo (**D**);

2. bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo II, com QRS estreito, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (**D**);

3. bloqueio atrioventricular de 1º ou 2º graus quando associados a sintomas semelhantes aos da síndrome do marcapasso ou comprometimento hemodinâmico significativo (**D**);

4. bloqueio atrioventricular de 1º grau irreversível, com síncope, pré-síncope ou tonturas, de localização intra ou infra-hisiana e com agravamento por estimulação atrial ou teste farmacológico (**D**).

– Pode ser considerado nas seguintes situações:

1. bloqueio atrioventricular de 3º grau congênito, com QRS estreito, boa resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ventricular expressiva ou QT longo (**D**);

2. bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo 2:1, assintomático, associado a arritmias ventriculares que necessitam de tratamento com fármacos insubstituíveis e depressores da condução atrioventricular (**D**);

3. qualquer grau de bloqueio atrioventricular (incluindo de 1º grau) quando associado a afecções neuromusculares, tais como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb e atrofia muscular peroneal com ou sem sintomas, em decorrência de evolução provável da doença (**D**);

4. lesões graves e irreversíveis do sistema excitatório cardíaco identificadas por estudo eletrofisiológico.

## BLOQUEIOS INTRAVENTRICULARES

A prevalência de bloqueios intraventriculares em indivíduos sadios é baixa. Quando esses bloqueios estão associados a sintomas de baixo débito cerebral ou cardiopatias, o prognóstico é ruim e estão relacionados a maior incidência de bloqueio atrioventricular. Em um estudo prospectivo, pacientes com bloqueios de ramo e intervalo HV entre 70 ms e 100 ms, medido no estudo eletrofisiológico, tiveram taxa de progressão para bloqueio atrioventricular de 12% em 4 anos, e naqueles com HV > 100 ms a taxa foi de 24%<sup>62</sup>. Em pacientes com estudo eletrofisiológico negativo e posteriormente submetidos a implante de um gravador de eventos (*looper* implantável), demonstrou-se que a maioria dos casos de recorrência de síncope foi atribuída principalmente a bloqueio atrioventricular paroxístico de início súbito<sup>63</sup>. Nos casos de bloqueios de ramo alternante documentado no ECG, o implante de marcapasso é geralmente necessário mesmo na ausência de síncope, pois, com base na literatura, esses pacientes evoluem rapidamente para bloqueio atrioventricular de alto grau<sup>64,65</sup>. Existem evidências de que não há necessidade de implante de marcapasso em pacientes com bloqueio de ramo assintomático<sup>66</sup>, exceto nos bloqueios de ramos alternantes.

### Recomendação:

1. O implante de marcapasso está indicado em pacientes com bloqueio de ramo alternante com ou sem sintomas associados (**C**).

2. O implante de marcapasso está indicado em pacientes com bloqueio de ramo e síncope de causa inexplicada com estudo eletrofisiológico mostrando intervalo HV > 70 ms ou indução de bloqueio intra ou infra-hisiano mediante estimulação atrial ou estresse farmacológico (**B**).



3. O implante de marcapasso pode ser considerado em pacientes com bloqueio de ramo e síncope de causa inexplicada em que foram afastadas outras causas (C).

### QUAIS OS BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA?

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença genética com herança autossômica dominante, com prevalência de 0,2% na população, sendo causa frequente de morte súbita cardíaca em jovens atletas<sup>67</sup>(B).

Na cardiomiopatia hipertrófica, o uso de dispositivo cardíaco eletrônico implantável é indicado na presença de: bradiarritmias e bloqueios atrioventriculares; gradiente intraventricular sintomático grave, refratário à terapêutica medicamentosa, especialmente quando há hipertrofia septal assimétrica e gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo com sintomas incapacitantes; e uso de cardiodesfibrilador implantável (CDI) para prevenção tanto primária como secundária de morte súbita.

Nas bradiarritmias e nos bloqueios atrioventriculares, as indicações são as mesmas de outras cardiopatias. O uso do CDI, entretanto, tem indicações específicas, abordadas em diretriz própria. Já a utilização de marcapasso para cardiomiopatia hipertrófica com gradiente sintomático e refratário à terapêutica medicamentosa ainda é controversa<sup>68,69</sup>(B). Trabalhos mais antigos, do final da década de 1990, demonstravam resultados em pequenas populações e os benefícios encontrados foram semelhantes aos do placebo<sup>69</sup>(B). Esses trabalhos são discutidos a seguir.

O tratamento de portadores de cardiomiopatia hipertrófica com o uso de marcapasso foi avaliado, tendo sido comparados dois modos de estimulação: DDD com intervalo atrioventricular curto por 3 meses, seguido de AAI ou AAI isolado por outros 3 meses e DDD por mais 3 meses. Foram avaliados pacientes com gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo > 30 mmHg ou gradiente provocado > 50 mmHg e ritmo sinusal normal, sem doença valvar concomitante ou doença coronária grave (estenose da artéria coronária > 70%). O gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo reduziu-se significativamente no modo DDD em relação ao gradiente inicial e ao modo AAI. O escore de qualidade de vida melhorou em ambos os modos, sem diferenças significativas. Houve melhora sintomática (21%) com o modo DDD comparativamente ao modo AAI,

mas não ocorreram mudanças em 31% dos casos, e 5% dos pacientes programados no modo DDD tiveram piora dos sintomas, confirmando seu uso controverso<sup>70</sup>(B).

O impacto da utilização do marcapasso em portadores de cardiomiopatia hipertrófica resistente ou intolerante ao tratamento com fármacos convencionais pode ser avaliado por meio de ecocardiograma, tolerância ao exercício, e presença de sintomas como angina do peito, dispneia e qualidade de vida. Os critérios discutíveis para o tratamento com marcapasso são classe funcional II ou III da New York Heart Association, angina do peito ou dispneia, a despeito do tratamento medicamentoso adequado. Não são elegíveis para o tratamento aqueles apresentando classe funcional IV, disfunção valvar grave, doença arterial coronária, hipertensão sistêmica refratária, FE < 50% e fibrilação atrial crônica. Em avaliação realizada, o gradiente de pressão foi reduzido de  $59 \pm 36$  mmHg para  $30 \pm 25$  mmHg, a tolerância ao exercício melhorou em 21% e os sintomas de dispneia e angina também melhoraram significativamente (classe funcional II para I). O gradiente foi reduzido de  $72 \pm 35$  mmHg para  $29 \pm 24$  mmHg, com permanência em 12 meses no gradiente  $28 \pm 24$  mmHg. Os benefícios descritos desapareceram em 3 anos de uso de marcapasso<sup>71,72</sup>(B).

Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica refratária ao tratamento medicamentoso, tratados com marcapasso e acompanhados por 3 meses, comparativamente ao grupo placebo, tiveram melhora semelhante no que se refere a sintomas de dor torácica, dispneia e palpitação. Apesar disso, o gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo reduziu-se de  $70 \pm 24$  mmHg para  $33 \pm 27$  mmHg<sup>73</sup>(B).

O marcapasso de dupla-câmara programado com intervalo atrioventricular curto pode reduzir a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo e os sintomas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva em classe funcional I-II. Todos os que iniciam o tratamento sem o marcapasso ativo requerem reprogramação em 2 semanas para o modo ativo. O gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo aumenta significativamente após a inativação do marcapasso ( $22 \pm 21$  mmHg para  $47 \pm 21$  mmHg). O marcapasso melhora os sintomas e a qualidade de vida (de 9% a 44%) e reduz o gradiente da via de saída, mas esses benefícios não persistem após a interrupção da atividade do marcapasso<sup>74,75</sup>(B).

Portadores de cardiomiopatia hipertrófica com gradiente basal > 50 mmHg e refratários ao tratamento medicamentoso foram tratados com marcapasso no modo DDD por 3 meses e no modo AAI por outros 3 meses. Após esse período, 57%

dos pacientes apresentaram melhora da classe funcional e da qualidade de vida, mas em 43% não houve nenhuma mudança<sup>76</sup>(B).

**Recomendação:** Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica sintomática em classe funcional II ou III com angina ou dispneia, resistente ou intolerante ao tratamento com fármacos convencionais, o uso terapêutico do marcapasso poderá ser considerado, sobretudo no modo DDD, com a intenção de diminuir os sintomas, reduzir o gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo e melhorar a qualidade de vida, com resultados controversos e por tempo limitado (B).

### QUANDO INDICAR MARCAPASSO NAS SÍNCOPE NEUROMEDIADAS E NA SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO HIPERSENSÍVEL?

#### Síncope neuromediadas

As síncope neuromediadas correspondem a um grupo heterogêneo de condições, que causam reflexos cardiovasculares inapropriados em resposta a estímulos autonômicos. São classificadas em três tipos:

– Tipo 1: caracterizado pela combinação de vasodpressão e cardioinibição. Nesse grupo, a hipotensão desenvolve-se antes e a bradicardia não é grave. A frequência cardíaca mantém-se > 40 bpm ou permanece < 40 bpm por menos de 10 segundos.

– Tipo 2: cardioinibitório e apresenta um período maior de assistolia. Subdivide-se em a e b: no tipo 2a, a hipotensão precede a bradicardia, que é marcada por períodos sustentados de assistolia; e no tipo 2b, a bradicardia precede ou coincide com o desenvolvimento de hipotensão.

– Tipo 3: apresenta apenas vasodpressão e a diminuição da frequência cardíaca é mínima ou inexistente<sup>77</sup>(D).

Quando o componente cardioinibitório da síncope vasovagal é inicialmente reconhecido, a estimulação artificial parece ser uma modalidade terapêutica óbvia para pacientes nessa condição. No intervalo entre as síncope, o ritmo é normal e a estimulação artificial não é exigida. Entretanto, exceto na cardioinibição pura, a menos frequente dos três tipos, a maioria dos pacientes continua a apresentar sintomas, apesar do suporte da estimulação artificial. Naqueles com alto risco de recorrências de síncope vasovagal, a decisão de implantar um marcapasso definitivo pode retardar a primeira recorrência da síncope<sup>78</sup>(D).

Os pacientes elegíveis para o tratamento com marcapasso devem ter *tilt test* positivo e uma ou ambas das seguintes condições: episódios sincopais frequentes precedendo o *tilt test* ou ao menos uma recorrência sincopal 6 meses após o *tilt test* positivo, entretanto a indicação não deve ser feita em pacientes com síncope por vasodpressão isolada. Em pacientes com antecedentes de episódios frequentes de síncope e *tilt test* positivo, o uso de marcapasso definitivo leva à redução do risco relativo (RRR) de síncope (RRR = 85,4%, IC 95% 59,7-94,7) em comparação com o tratamento sem marcapasso<sup>79,80</sup>(A).

Comparando-se o uso de marcapasso de dupla-câmara e o tratamento convencional de pacientes hospitalizados com síncope vasovagal e pausa > 10 segundos no teste de adenosina (injeção de 0,3 mg/kg endovenosa em bolo) durante o monitoramento do ECG, observando-se a resposta da frequência sinusal e da condução atrioventricular, acompanhados por 52 meses, observou-se maior recorrência de sintomas naqueles submetidos a tratamento convencional<sup>81</sup>(B). Assim, há evidências de que a estimulação cardíaca artificial é efetiva em pacientes com síncope recorrente, principalmente em razão do componente cardioinibitório, nos casos em que a terapia farmacológica não é totalmente efetiva, não tolerada ou quando o paciente não adere ao tratamento.

Indicada a estimulação cardíaca artificial, deve ser feita a opção por marcapasso de dupla-câmara (DDD) programado com histerese de frequência ou *rate drop response* (função que aguarda a queda da frequência cardíaca para 40 bpm a 50 bpm e então se estimula o coração com frequência cardíaca entre 90 bpm e 110 bpm) para compensar a hipotensão arterial. Os pacientes são relativamente hipovolêmicos e necessitam de estimulação atrial para manter a contribuição atrial ao débito ventricular. O aumento do tônus vagal resulta em parada sinusal e bloqueio atrioventricular. Portanto, a estimulação unicameral atrial não é recomendada, pois não haveria suporte da estimulação ventricular.

Em pacientes com síncope neurocardiogênica (mais de 3 episódios de síncope em 2 anos) e *tilt test* positivo, o implante de marcapasso de dupla-câmara programado no modo DDI com frequência de histerese (45 bpm) foi acompanhado por RRA de 56% de recorrência de episódios sincopais, beneficiando 1 a cada 2 pacientes tratados por 1 ano (RRA = 55,6%, IC 95% 33,3-77,9; NNT = 2, IC 95% 1-3), em comparação com o tratamento sem implante. O tempo para recorrência nos pacientes sem marcapasso foi de 5 meses (taxa de 0,44 ao ano)<sup>82</sup>(A).

O implante de marcapasso de dupla-câmara com sensor de atividade ativo (DDDR) pode reduzir o número de episódios sincopais em pacientes com quadro de síncope vasovagal recorrente (antecedente de pelo menos 6 episódios de síncope, *tilt test* positivo com resposta de assistolia ou resposta mista, e pelo menos uma síncope após o *tilt test* positivo). Divididos em dois grupos em função da resposta ao *tilt test*, ou seja, resposta de assistolia (assistolia > 3 segundos) e resposta mista (bradicardia < 60 bpm, sem assistolia > 3 segundos), os pacientes apresentaram comportamentos distintos diante do marcapasso. A síncope foi recorrente em 45% daqueles submetidos a implante com programação em modo DDD ON com *rate drop response* (ativado), sem que houvesse diferenças entre os dois grupos na resposta ao *tilt test*. Nos pacientes cujo marcapasso foi programado em OFF ou inativo, a recorrência foi de 38%, sem diferenças significativas entre os tratamentos. O tempo médio para recorrência também não se mostrou diferente entre os modos ativo e inativo. Em um ano de acompanhamento, a probabilidade de o paciente permanecer livre de recorrência foi semelhante entre os grupos de resposta mista ou com assistolia no *tilt test*<sup>83,84</sup>(A).

Nos pacientes com síndrome vasovagal recorrente (mais de 6 episódios sincopais ou mais de 1 episódio de síncope após 6 meses de *tilt test* positivo e *tilt test* positivo com bradicardia), a utilização de marcapasso com sensor de atividade simpática (DDDR) reduziu o risco de síncope em comparação com o marcapasso convencional DDI (0,09 ± 0,29 síncope/pré-síncope por paciente no modo DDDR vs. 0,48 ± 0,73 no modo DDI)<sup>85</sup>(B).

Em pacientes com síndrome vasovagal recorrente (média de 4 episódios sincopais em 1 ano) acompanhados por 6 meses após o implante de marcapasso programado no modo DDD com *rate drop response* (ativado) vs. marcapasso programado no modo inibido, não se verificou diferença na recorrência de síncope entre as duas formas de tratamento, ativo e inativo. Portanto, a estimulação cardíaca artificial de marcapasso no modo DDD não reduz o risco de síncopes recorrentes em portadores de síndrome vagal recorrente<sup>86</sup>(A).

O tratamento de portadores de síncope vasovagal recorrente (mais de 5 episódios sincopais no último ano) com *tilt test* positivo com componente cardioinibitório (2a e 2b) foi testado com o marcapasso programado no modo de estimulação com sensor do tipo malha fechada (*closed loop stimulation* – DDD-CLS), que identifica as variações da impedância cardíaca na fase sistólica, ou com marcapasso no modo convencional DDI, avaliando-se a recorrência de síncope vasovagal.

O estudo que realizou essa comparação ao longo de um ano constatou 90% de recorrência nos pacientes com marcapasso convencional. Após a reprogramação para o modo CLS, não houve recorrência. Entretanto, na comparação paralela entre os dois modos de estimulação, a ocorrência de síncope, pré-síncope e tontura foi de 0%, 9,7% e 4,9%, respectivamente, no modo CLS, e de 44%, 22% e 0%, respectivamente, no modo convencional<sup>87</sup>(B). Tratar portadores de síncope vasovagal recorrente com marcapasso programado no modo DDD-CLS por 18 meses, comparativamente ao uso de marcapasso no modo DDI, reduz o risco absoluto de síncope em 71,9% (IC 95% 42,5-101,3), beneficiando 1 a cada 2 pacientes tratados (NNT = 1, IC 95% 1-2)<sup>87</sup>(B).

Na síncope neurocardiogênica cardioinibitória (mais de 3 episódios de síncope em 2 anos), com episódios de pausa assistólica > 6 segundos ou pausa sincopal assistólica > 3 segundos e *tilt test* negativo ou positivo, excluídas a síndrome do seio carotídeo, as doenças cardíacas, a hipotensão ortostática e as doenças neurológicas com perda de consciência, verificou-se que os pacientes com marcapasso de dupla-câmara ativo apresentaram RRA de 27,6% de recorrência de síncope em comparação com o marcapasso no modo inativo, beneficiando 1 a cada 4 pacientes tratados por 2 anos de acompanhamento (RRA = 27,6%, IC 95% 7,2-48; NNT = 4, IC 95% 2-14)<sup>85-90</sup>(B).

Em decorrência da falta de consistência nos resultados do tratamento da síncope cardioinibitória com implante de marcapasso, ainda na década de 1990 foi introduzida uma nova modalidade terapêutica conhecida como cardioneuroablação<sup>91</sup>. Essa técnica consiste na denervação parasimpática atrial por meio de ablação endocárdica por cateter utilizando radiofrequência. O objetivo é eliminar ou atenuar o reflexo vagal cardioinibitório e impedir a bradicardia ou a assistolia reflexas através da redução dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos. Caracteristicamente, esses pacientes apresentam importante cardioinibição e síncope no *tilt test*, o qual se torna normal após o procedimento. O mapeamento espectral do endocárdio atrial se mostrou eficiente na detecção das regiões de maior densidade de inervação, permitindo direcionar as regiões de ablação. Em um estudo a longo prazo foram comparados os resultados do tratamento clínico (aumento da ingestão de sódio e treinamento) em 334 pacientes, com cardioneuroablação em 45 pacientes e implante de marcapasso com *rate drop response* em 8 pacientes com cardioinibição isolada do estudo *Vasovagal Syncope and Pacing* (SYNPACE). As curvas de sobrevida demonstraram taxas de 50%,

38% e 93%, respectivamente, para os pacientes assintomáticos, sem síncope, nos grupos de marcapasso (em acompanhamento de até 35 meses), tratamento clínico (em acompanhamento de até 80 meses) e cardioneuroablação (em acompanhamento de até 90 meses)<sup>92</sup>.

### Síndrome do seio carotídeo

A compressão do seio carotídeo como medida de diagnóstico de síncope está bem documentada e deve ser instituída em pacientes com idade > 40 anos<sup>78</sup>(D).

Pausas ventriculares > 3 segundos ou queda da pressão arterial > 50 mmHg definem a hipersensibilidade do seio carotídeo, e quando associadas a síncope espontânea definem a síndrome do seio carotídeo. Em 30% dos pacientes, tais anormalidades em geral ocorrem em posição ortostática. A vasoplegia é fator importante no desenvolvimento das síncope<sup>78</sup>(D). A hipersensibilidade do seio carotídeo é frequente em idosos. Com quadro clínico inespecífico, necessita de diagnóstico diferencial com várias outras condições clínicas, o que frequentemente atrasa o diagnóstico e o tratamento, podendo levar a complicações decorrentes da perda de consciência.

O acompanhamento de 12 meses de 60 pacientes com pausas ventriculares (assistolias > 3 segundos) em resposta à estimulação do seio carotídeo revelou que aqueles tratados com marcapasso apresentaram RRA de 30% de ocorrência de síncope (RRA = 30%, IC 95% 9,4-50,6; NNT = 3, IC 95% 2-11) e RRA de 20% de ocorrência de pré-síncope (RRA = 20%, IC 95% 18-38,2; NNT = 5, IC 95% 3-55)<sup>93</sup>(B). Pacientes com síndrome do seio carotídeo hipersensível tratados com implante de marcapasso de dupla-câmara programado nos modos VVI ou DDI foram submetidos a avaliação da resposta a testes cardiovasculares (vasodepressão durante a massagem do seio carotídeo, efeito do marcapasso, medidas posturais da pressão arterial e resposta ao *tilt test*). No modo VVI, observou-se hipotensão intensa durante a massagem do seio carotídeo, o efeito da inclinação sobre a pressão arterial foi maior e houve aumento de 46% do risco de hipotensão postural [número necessário para causar danos (NNH) = 2], em comparação com o modo DDI<sup>94</sup>(B). Ao avaliar a melhora da qualidade de vida dos pacientes portadores de hipersensibilidade do seio carotídeo sintomática, não há diferenças significativas entre o modo do marcapasso: DDDR ou VVI<sup>95</sup>(B).

Na comparação entre o marcapasso definitivo e o gravador implantável em pacientes com no mínimo duas quedas sem causa aparente ou mais de uma síncope nos últimos 12 meses, avaliação

neurológica, ritmo sinusal, assistolia > 3 segundos durante a massagem do seio carotídeo, hipersensibilidade do seio carotídeo, sem fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca (classe funcional III-IV), a resposta medida como pré-síncope, qualidade de vida e função cognitiva demonstrou benefício, sem diferenças entre as duas formas de avaliação<sup>96-99</sup>(A). O implante de marcapasso, entretanto, não reduziu significativamente o número de quedas não acidentais dos idosos (RRR = 0,79, IC 95% 0,41-1,50)<sup>96-99</sup>(A).

Na síndrome do seio carotídeo, a comparação do marcapasso DDD como tratamento padrão com o modo VVI não revelou diferenças no risco de síncope. Houve menor risco de episódios sincopais induzidos com o uso do marcapasso DDI comparativamente ao VVI, sendo mais frequentes os eventos adversos neste último, em comparação com o modo DDD. A comparação entre o marcapasso no modo DDI/VVI e o tratamento padrão sem marcapasso demonstrou menor proporção de eventos sincopais com o marcapasso. E, finalmente, o marcapasso no modo DDI ofereceu melhores resultados com relação à síncope induzida e aos eventos adversos em comparação com o modo VVI<sup>100</sup>(B).

O uso de marcapasso reduziu o quadro sincopal em 1 a cada 3 pacientes tratados, mas sem modificar o número de quedas não acidentais (A).

**Recomendação:** Na síncope neurocardiogênica na forma cardioinibitória, o benefício do uso do marcapasso como primeira linha de tratamento ainda é controverso (A), devendo ser reservado para os casos graves e recorrentes, não responsivos ao tratamento clínico apropriado e convencional (B). Na síndrome do seio carotídeo está indicado o implante de marcapasso nos pacientes com história de síncope e pausas > 3 segundos durante a massagem do seio carotídeo (A). Resumindo:

1. o implante de marcapasso encontra-se indicado para pacientes com síncope recorrentes causadas por estimulação do seio carotídeo ocorrendo espontaneamente e com massagem do seio carotídeo determinando assistolia > 3 segundos;
2. o implante de marcapasso é razoável para pacientes com síncope recorrentes sem clara correlação com eventos provocativos, com resposta à massagem do seio carotídeo determinando assistolia > 3 segundos;
3. o implante de marcapasso pode ser considerado para pacientes com síncope neurocardiogênica, com síncope recorrentes correlacionadas com bradicardia documentada ou com componente cardioinibitório evidente ao *tilt test*.

## QUANDO INDICAR IMPLANTE DE MARCAPASSO DEFINITIVO EM BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES E INTRAVENTRICULARES APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO?

As indicações para implante de marcapasso após infarto agudo do miocárdio não dependem necessariamente da presença de sintomas. A indicação de marcapasso temporário nem sempre significa que o paciente necessitará de marcapasso definitivo. Geralmente exige a presença de bloqueio atrioventricular e/ou defeitos de condução intraventricular, mais frequente nas condições de extenso dano miocárdico que aumentam o risco de morte cardíaca súbita. Por exemplo, um bloqueio atrioventricular de parede inferior normalmente tem evolução favorável e reverte-se em poucos dias. Ao contrário, no bloqueio atrioventricular após infarto anterior com necrose septal, o prognóstico é desfavorável e o paciente pode necessitar do marcapasso definitivo se o transtorno persistir por mais de duas semanas<sup>101</sup>(D).

A decisão de implantar um marcapasso definitivo nesses pacientes é dificultada pela grande variabilidade do tipo de defeito de condução, do local do infarto e da relação do distúrbio elétrico com o infarto, refletindo a extensão do dano miocárdico<sup>78,102</sup>(D).

Na era da reperfusão, o uso de trombolíticos reduziu de 5% a 7% da incidência de bloqueio atrioventricular de início recente em pacientes com infarto agudo do miocárdio e supradesnivelamento do segmento ST. Com a angioplastia primária, a redução foi de 3,2%. Bloqueio atrioventricular complicando infarto agudo do miocárdio em geral apresenta resolução espontânea entre 2 dias e 7 dias e somente 9% desses pacientes necessitam de implante de marcapasso definitivo<sup>15</sup>(D).

Pacientes com bloqueio atrioventricular apresentaram maior mortalidade hospitalar nos primeiros 30 dias em comparação com aqueles sem bloqueio atrioventricular, independentemente do local do infarto. Contudo, 30 dias após o infarto, as taxas de mortalidade com e sem bloqueio atrioventricular foram iguais, indicando que ambos os grupos têm o mesmo prognóstico a longo prazo<sup>15</sup>(D).

Em população de pacientes com infarto agudo do miocárdio e bloqueio atrioventricular total, os fatores prognósticos prévios foram: síndrome de Stokes-Adams, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, infarto anterior e complexo QRS largo. Nas indicações de marcapasso após infarto agudo do miocárdio com crises de Stokes-Adams, insufi-

ciência cardíaca congestiva ou batimentos ectópicos ventriculares multifocais, houve 60% de mortalidade<sup>103</sup>(B).

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio e bloqueio atrioventricular total, verificou-se que, nos infartos de parede inferior, o bloqueio geralmente estava localizado acima do feixe de His e era transitório, não cursando com síncope (síndrome de Stokes-Adams) e apresentando boa evolução, de tal modo que em geral o marcapasso não se fez necessário. Em contrapartida, pacientes com infarto agudo do miocárdio ântero-septal ou anterior apresentaram bloqueio localizado abaixo do nó atrioventricular, evoluindo inicialmente com bloqueios bifasciculares e depois com bloqueio atrioventricular total e Stokes-Adams. A destruição do sistema de condução foi extensa e em geral o marcapasso provisório foi necessário na tentativa de recuperar a condução atrioventricular durante a evolução, apesar de a mortalidade ter permanecido elevada<sup>104</sup>(C).

Em pacientes que apresentaram bloqueio de ramo bifascicular como complicação do infarto agudo do miocárdio, o desaparecimento do bloqueio na evolução foi um preditor de sobrevivência (aumento de 50%). Tais pacientes tinham como características intervalo HV anormal inicial, bloqueio de ramo bifascicular transitório e redução do intervalo HV anteriormente anormal<sup>105</sup>(C).

A análise de pacientes com infarto agudo do miocárdio, bloqueio de ramo (42%) e falência cardíaca (35%) demonstrou que a mortalidade está associada ao bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau (aumento da mortalidade de 45%) ou à falência cardíaca (aumento de 24%). O marcapasso temporário não alterou a mortalidade hospitalar, mas com ele os episódios de bloqueio atrioventricular total tornaram-se eventos menos significativos do ponto de vista clínico nos pacientes que sobreviveram ao infarto agudo do miocárdio<sup>106</sup>(B).

O implante de marcapasso definitivo não preveniu a morte súbita em pacientes com infarto agudo do miocárdio e bloqueio atrioventricular total, que retornaram ao ritmo sinusal mas permaneceram com dano na condução intraventricular (mortalidade de 50%). Tampouco se mostrou indicado naqueles assintomáticos e com bloqueio de ramo bifascicular persistente após bloqueio atrioventricular total em infarto agudo do miocárdio anterior<sup>107</sup>(C).

Os bloqueios que mais comumente ocorrem em pacientes com infarto agudo do miocárdio são o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) (38%) e o bloqueio de ramo direito (BRD) com bloqueio fascicular anterior esquerdo (34%). A progressão para

bloqueio de alto grau ocorre em 22% dos casos, sendo a mortalidade hospitalar de 28%. Pacientes com progressão para bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau (padrão do tipo Mobitz II) tiveram aumento da mortalidade de 24%. Aqueles que não fizeram uso contínuo do marcapasso tiveram incidência maior de morte súbita ou bloqueio recorrente de alto grau [aumento do risco absoluto (ARA) = 55%]. Os que apresentaram risco de desenvolver bloqueio de alto grau e os que sobreviveram ao bloqueio de alto grau após infarto agudo do miocárdio receberam o implante de marcapasso definitivo. Utilizar marcapasso nesse último caso (temporário e definitivo) reduz o risco de morte em 24,3%, beneficiando 1 a cada 4 pacientes tratados por 1 ano (RRA = 24,3%, IC 95% 2,9-45,7; NNT = 4, IC 95% 2-34)<sup>108,109</sup>(**B**).

A mortalidade foi maior (13%) em pacientes com quadro clínico de infarto agudo do miocárdio e grau elevado de bloqueio atrioventricular (presença de bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo Mobitz II e bloqueio atrioventricular de 3º grau), com duração mínima de 90 minutos (17% dos casos), comparada com pacientes que não apresentam bloqueio atrioventricular<sup>105</sup>(**B**). Entretanto, a principal causa de morte foi a falência primária do miocárdio, o que explica por que o implante de marcapasso nesses pacientes não reduz a mortalidade a longo prazo<sup>110,111</sup>(**B**).

Em pacientes que duas semanas após infarto agudo do miocárdio persistiram com BRD isolado ou associado a bloqueio fascicular anterior ou posterior do ramo esquerdo, a mortalidade foi semelhante com ou sem marcapasso em 5 anos<sup>111</sup>(**B**).

A mortalidade súbita de pacientes com infarto agudo do miocárdio que tiveram bloqueio atrioventricular total transitório foi semelhante em pacientes submetidos ou não a implante de marcapasso profilático após infarto agudo do miocárdio. Comparando aqueles com e sem BRD como complicação após infarto agudo do miocárdio, verificou-se que a mortalidade foi superior naqueles com bloqueio (ARA = 22,1%). O implante de marcapasso nesses pacientes não melhorou a mortalidade hospitalar. Em portadores de bloqueio de ramo, a mortalidade após 15 meses foi inferior à mortalidade hospitalar (RRA = 20,5%) e a principal causa foi a falência cardíaca e não a arritmia. Além disso, não houve diferença na incidência de arritmias entre os pacientes com ou sem bloqueio de ramo<sup>112</sup>(**B**).

Não houve redução da mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio e BRD agudo ou bloqueio de ramo de ocorrência desconhecida submetidos a implante de marcapasso ou com BRD crônico sem implante. Não há variáveis clí-

nicas ou eletrocardiográficas que permitam prever a indicação profilática do marcapasso nesses pacientes. As complicações atribuíveis ao procedimento podem ser: taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular que necessitam de cardioversão durante o procedimento, episódios recorrentes de taquicardia não sustentada que cessam após desligar o marcapasso, bloqueio atrioventricular total, febre (terceiro ou quarto dia de pós-operatório) e hematoma no local do implante em pacientes submetidos a trombólise<sup>113</sup>(**B**).

Em um ensaio clínico com a intenção de avaliar a necessidade do implante de marcapasso por bradicardia induzida pelos betabloqueadores após infarto agudo do miocárdio<sup>114</sup>(**B**), foi observado que, apesar de 93,2% dos pacientes infartados receberem alta hospitalar com prescrição de betabloqueadores, essa prescrição não foi mantida por muito tempo e geralmente apresentava-se como subdose: 37,5% utilizavam 25% da dose ideal preconizada e 27,5% utilizavam 50% da dose ideal preconizada. Portanto não houve necessidade de discutir o uso de marcapasso definitivo por causa de bradicardia induzida por betabloqueadores em até 3 semanas após a alta hospitalar<sup>115</sup>(**B**).

Apesar da frequência e da gravidade do bloqueio atrioventricular de alto grau associado ao infarto agudo do miocárdio, a causa principal de mortalidade nesses pacientes não é o bloqueio, e sim a falência cardíaca. O implante de marcapasso definitivo não reduz a mortalidade a longo prazo (**B**) e aumenta o risco de complicações, inclusive hemorrágicas, em decorrência do uso frequente de trombólise nesses pacientes.

### Recomendação:

1. O marcapasso está indicado para bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º grau que se tornam persistentes na evolução do infarto agudo do miocárdio, com recomendações idênticas às dos pacientes sem infarto agudo do miocárdio (**B**).
2. Em pacientes com indicação de marcapasso definitivo por bloqueio atrioventricular de 2º e 3º grau, com FE ventricular esquerda  $\leq 35\%$  e estimulação de ventrículo direito estimada  $\geq 40\%$ , deve-se considerar a possibilidade do uso de um dispositivo que incorpore a função antibradicardia e de ressincronização (TRC-P) isolada ou associada a um CDI (TRC-D) (**B**).
3. O marcapasso não está indicado após a resolução de bloqueio atrioventricular de alto grau ou bloqueio atrioventricular total (15 dias) complicando a fase aguda do infarto agudo do miocárdio (**D**).

## QUAL A UTILIDADE DOS MARCAPASSOS NA PREVENÇÃO DE TAQUIARRITMIAS ATRIAIS?

Portadores de bloqueio atrioventricular com história de taquiarritmia atrial receberam implantes de marcapasso com três modalidades distintas de programação:

- dupla-câmara responsivo – DDDR, com mudança automática de modo (MS, do inglês *mode switching*);
- dupla-câmara responsivo – DDDR no modo convencional (MC), com limite de frequência máxima;
- marcapasso de câmara única, ventricular responsivo – VVIR.

No acompanhamento de 3 meses, os modos DDDR MS e DDDR MC mostraram-se superiores ao VVIR no desempenho de atividades físicas e na percepção do bem-estar. O DDDR MS foi preferido pelos pacientes, que revelaram satisfação 37% superior à obtida com os marcapassos DDDR MC e VVIR. A interrupção precoce do período de avaliação em decorrência de eventos adversos foi menor no modo DDDR MS, com redução de 16% em comparação com o modo DDDR MC e de 30% em relação ao modo VVIR<sup>116</sup>(B).

Em indivíduos com síndrome bradi-taquicardia e episódios de fibrilação atrial ou taquicardia atrial, realizou-se o implante de marcapasso DDDR com três algoritmos de estimulação atrial preventiva para arritmias atriais e dois de estimulação antitaquicardia para reversão de taquiarritmias atriais detectadas. No acompanhamento de 3 meses, observou-se que a detecção de episódios de taquicardia atrial/fibrilação atrial foi precisa e segura em 99,9% dos episódios e em 54% houve reversão com sucesso dessas taquiarritmias atriais. Entretanto, esse modo de estimulação não se fez acompanhar de redução da duração e da frequência dos episódios de taquiarritmias atriais<sup>117</sup>(B). Utilização de estimulação antitaquicardia não suprime a síndrome bradi-taquicardia ao ser comparada com marcapasso DDDR em acompanhamento de 3 anos<sup>118</sup>(B).

Em acompanhamento de 6 meses, pacientes com antecedentes de taquiarritmia atrial submetidos a implante de marcapasso definitivo DDDR MS, em que há elevação da frequência até 120 bpm (*overdrive pacing* após MS) quando ocorre reversão das taquiarritmias atriais para ritmo sinusal, não apresentaram diferenças na incidência de taquiarritmias atriais, na gravidade dos sintomas e na qualidade de vida com a função *overdrive* ligada ou desligada após MS<sup>119</sup>(B).

Na prevenção de taquiarritmias atriais, incluindo a fibrilação e o *flutter* atriais, na comparação de marcapassos implantados em dois sítios distintos (septo atrial direito ou localização não septal), com e sem o uso de algoritmos de estimulação atrial preventiva para arritmias atriais, em 6 meses de acompanhamento, não se constatou redução da frequência de taquicardias atriais, apesar de haver redução das extrassístoles atriais<sup>120</sup>(B).

Em pacientes com taquicardia atrial recorrente acompanhados por 6 meses, na comparação entre o implante de marcapasso de dupla-câmara convencional e o marcapasso de dupla-câmara associado a algoritmos de prevenção de taquicardia atrial, não houve diferenças no número e na duração de episódios de taquiarritmia atrial. O subgrupo com condução atrioventricular preservada beneficiou-se do algoritmo antitaquicardia<sup>121</sup>(B).

Em portadores de taquicardia atrial intermitente acompanhados por 4 meses, a comparação do uso de marcapasso com tratamento imediato da arritmia ou com atraso de 30 minutos no acionamento demonstrou aumento do sucesso terapêutico e da porcentagem de taquicardia atrial organizada (duração média do ciclo  $\geq 200$  ms), com o acionamento imediato do marcapasso. Não houve diferenças no número e na duração dos sintomas nas duas formas de tratamento<sup>122</sup>(B).

Os marcapassos de nova geração podem adotar diferentes formas de tratamento de taquiarritmias atriais (estimulação antitaquicardia), como os modos *Rampa* (pulsos emitidos de forma decrescente) e *Burst+* (pulsos constantes seguidos por até dois estímulos extras). Em portadores de doença do nó sinusal com episódios de taquicardia atrial (72,6%), durante 1 ano de acompanhamento, esses dois modos de estimulação apresentaram sucesso global de 40%. Todavia, o modo *Rampa* aumentou a taxa de reversão da arritmia em 7%, quando comparado com o modo *Burst+*, além de fazê-lo mais rapidamente. A qualidade de vida e o número de sintomas melhoraram em toda a amostra do estudo, sobretudo nos pacientes em que a eficácia na reversão das arritmias atriais com estimulação antitaquicardia foi superior a 60%<sup>123</sup>(B).

No tratamento de taquiarritmias atriais recorrentes (quando um novo episódio arritmico ocorre 10 minutos após o término do anterior), o uso por 2 meses de marcapasso com estimulação atrial preventiva e frequência de 90 bpm ou 120 bpm preveniu 37% dos episódios de taquiarritmia atrial e também reduziu o número de arritmias atriais<sup>124</sup>(B).

Pacientes sem história de taquicardia ou fibrilação atriais tiveram marcapasso de dupla-câmara implantado e programado para detectar episódios

de frequência atrial elevada (> 190 bpm). Em seguida foram divididos em dois grupos: com o algoritmo de *overdrive pacing atrial* (OPA) ligado (marcapasso dispara curtos episódios de estimulação atrial rápida com frequência acima da taquicardia atrial com a finalidade de revertê-la) ou desligado. A sensibilidade foi de 51% na detecção de taquiarritmias atriais com a frequência > 190 bpm, porém a especificidade na detecção dessas taquiarritmias foi de 40% com o OPA ligado e 100% quando desligado<sup>125</sup>(B).

**Recomendação:** Marcapassos de dupla-câmara utilizados no tratamento das bradicardias também são úteis em pacientes com taquiarritmias atriais associadas, quando são capazes de identificar e tratar episódios de frequência atrial elevada, desde que os algoritmos específicos antitaquicardia sejam ligados. Tais algoritmos são especialmente benéficos quando a condução atrioventricular é preservada (B).

### COMO ESTRATIFICAR O RISCO DE MORTE SÚBITA NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA?

Em pacientes com cardiomiopatia chagásica, quatro fatores aumentam significativamente o risco de morte: classe funcional III-IV, cardiomegalia na radiografia de tórax, piora da função ventricular esquerda (ecocardiograma ou ventriculografia), e taquicardia ventricular não sustentada em Holter de 24 horas. O modelo preditor de mortalidade nesses pacientes pode ser baseado na presença de sintomas de insuficiência cardíaca, expressa pela classe funcional III-IV, na disfunção ventricular, expressa pela cardiomegalia (radiografia de tórax), na contratilidade do ventrículo esquerdo reduzida e/ou no aumento do diâmetro dessa câmara (ecocardiograma), e na instabilidade elétrica ventricular, expressa pela presença de taquicardia ventricular não sustentada (Holter)<sup>126</sup>(B).

Pacientes com cardiopatia chagásica podem ter morte súbita em 10% dos casos, de acordo com os sintomas: 47,4% têm síncope, segundo a classe funcional (48,7% em classe I e 35,9% em classe II), e 80,8% têm distúrbio de condução (bloqueio atrioventricular, bloqueio fascicular ou bloqueio de ramo). O estudo eletrofisiológico detecta disfunção do nó sinusal em 3,8%, com intervalo HV normal em 76,9% dos casos. A estimulação ventricular programada induz arritmia em 62,8% dos pacientes, sendo a cardioversão elétrica necessária em 52% dos casos induzidos. Durante o acompanhamento ocorrem 28,2% de mortes, sendo 72,7% por morte súbita. A indução

de taquicardia no estudo eletrofisiológico é preditora de taquicardia ventricular sustentada em 98% quando positiva e em 24% quando negativa. A taquicardia ventricular sustentada, por sua vez, prediz eventos cardíacos em 63% quando positivo e em 80% quando negativo, e mortalidade cardíaca em 46% dos casos quando positiva e em 85% quando negativa<sup>127</sup>(B).

Pacientes com cardiopatia chagásica e arritmias ventriculares (todos com > 10 batimentos ventriculares prematuros por hora, 62% com > 100 por hora, 62% com taquicardia ventricular não sustentada e 46% com ambas as alterações) submetidos a teste de exercício, que desenvolvem taquicardia (sustentada ou não), têm índice significativamente maior de morte súbita que pacientes com teste negativo<sup>128</sup>(B).

A comparação da ocorrência de arritmias ventriculares em pacientes chagásicos e não chagásicos em uso de CDI, no acompanhamento de 55 meses, demonstra aumento do risco em pacientes chagásicos de 40% (NNH = 2)<sup>129</sup>(B).

Durante acompanhamento de 5 anos, pacientes com quadro de cardiomiopatia chagásica, avaliados quanto a parâmetros estudados pelo ECG e ecocardiograma, revelam que a dispersão do intervalo QT<sup>130</sup>(B) e a dimensão sistólica final ventricular esquerda<sup>130,131</sup>(B) são variáveis preditores de morte súbita. Outros preditores frequentes são: FE, ondas Q patológicas, contrações ventriculares prematuras, e bloqueio fascicular anterior esquerdo<sup>130</sup>(B).

Durante acompanhamento de 4 anos, os portadores de cardiopatia chagásica apresentaram morte de etiologia cardíaca ou por taquicardia ventricular em 34% dos casos. Aneurisma apical (HR = 3,7), baixa FE (HR = 4,6) e incidência de contrações ventriculares prematuras > 614 em 24 horas (HR = 6,1) são preditores, na análise multivariada, dos desfechos cardíacos. No acompanhamento, a classe funcional piorou em 42% dos casos e a FE apresentou redução em 60,6%, representando redução na média de  $4,3 \pm 4,6\%$  ao ano. Algumas variáveis preditoras de aumento da mortalidade são: sexo masculino [risco relativo (RR) = 2,6], classe funcional > 1 (RR = 3,5), classificação Los Andes III (RR = 3,6), onda Q anômala, e taquicardia ventricular. E estimando a sensibilidade e a especificidade: diâmetro sistólico final no ventrículo esquerdo > 2,8 mm, sensibilidade de 100% e especificidade de 56,2%; diâmetro diastólico final no ventrículo esquerdo > 4,9 mm, sensibilidade de 81,2% e especificidade de 62,5%; FE ventricular esquerda < 62%, sensibilidade de 56,2% e especificidade de 81,2%; e contrações ventriculares prematuras em 24 horas



> 614, sensibilidade de 82,4% e especificidade de 84,8%<sup>132</sup>(B).

Em portadores de cardiomiopatia chagásica submetidos ao uso de CDI associado a amiodarona, episódios de arritmia ocorrem em 70% dos pacientes, dos quais 64% recebem choques apropriados, ocorrendo 34% de óbitos, sendo 7% de morte súbita e 93% de insuficiência cardíaca. O número de choques é fator preditor de mortalidade. No total foram liberadas 5.211 terapias, sendo 3.671 estimulação antitaquicardia (70%) e 1.540 choques apropriados (30%). O risco de taquicardia ventricular sustentada e de taquicardia ventricular está aumentado em pacientes com disfunção ventricular sistólica (26% e 13%, respectivamente). A probabilidade de sobrevida em 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos é de 82%, 73%, 60%, 50% e 27%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida para pacientes que recebem mais que a média de 4 choques por mês é de 75% em 30 dias e de 19% em 60 dias, em comparação com aqueles com  $\leq 4$  choques por mês, que é de 97% em 30 dias, de 96% em 120 dias, de 94% em 270 dias, e de 89% em 360 dias de acompanhamento<sup>133</sup>(B).

Em 3 anos de acompanhamento de pacientes com cardiomiopatia chagásica, a taxa de óbitos de 29% dos pacientes decorre de morte súbita ou de insuficiência cardíaca, sendo a sobrevida relacionada à maior FE ventricular esquerda (> 40%) e à menor classe funcional (I-II). Em 1 ano e 3 anos de acompanhamento, a sobrevida é de 100% e 78%, respectivamente, em pacientes com taquicardia ventricular não sustentada, e de 85% e 78%, respectivamente, na taquicardia ventricular sustentada, sendo essa diferença não significativa. Para um valor < 38% de FE ventricular esquerda, a predição de morte tem sensibilidade de 81% e especificidade de 80%, e ponto de corte em 40%, com sensibilidade e especificidade de 73%. A sobrevida em 1 ano e 3 anos é de 95% e 92%, respectivamente, em pacientes com FE de 40%; de 90% e 60%, respectivamente, na faixa de 30% a 39%; e de 87% e 0% em pacientes com FE < 30%, sendo essa diferença significativa. O mesmo ocorre com o risco de morte súbita<sup>134</sup>(B).

O tratamento da cardiomiopatia chagásica utilizando CDI, em 1 ano de acompanhamento, revela mortalidade cardíaca de 2%, sendo a mortalidade maior em pacientes com aumento do risco de fibrilação atrial (ARA = 10%), com FE ventricular esquerda menor (ARA = 23%) e pior classe funcional (III-IV) (ARA = 18%). Na análise multivariada, idade > 65 anos e FE < 30% são preditores do risco de morte nesses pacientes. A sobrevida global em 12 meses e 18 meses é de 92,2% e 84,4%, respectivamente<sup>135</sup>(B).

Avaliando-se a eficácia dos CDIs em pacientes com doença de Chagas, 50% dos choques são apropriados e 11% são inapropriados, sendo a mortalidade de 7,1%. A classe funcional III é preditora de pior prognóstico (HR = 3,09), mas FE ventricular (HR = 0,9) e número baixo de choques (HR = 0,23) são preditores de sobrevida. O diâmetro ventricular esquerdo final é preditor de choques apropriados (HR = 1,032)<sup>136</sup>(B).

**Recomendação:** Os pacientes com cardiomiopatia chagásica devem ser estratificados segundo modelo preditor de mortalidade, baseando-se na presença de sintomas de insuficiência cardíaca (expresso pela classe funcional III-IV), disfunção ventricular (expressa pela cardiomegalia avaliada na radiografia de tórax), contratilidade ventricular reduzida e/ou aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo (avaliados pelo ecocardiograma), e instabilidade elétrica ventricular (expressa pela taquicardia ventricular não sustentada no Holter) (B).

## REFERÊNCIAS

1. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 – a World Society of Arrhythmia's Project. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(8):1013-27.
2. Dickinson O, Chen LY, Francis GS. Atrial fibrillation and heart failure: intersecting populations, morbidities, and mortality. *Heart Fail Rev.* 2014 May;19(3):285-93.
3. Monfredi O, Dobrzynski H, Mondal T, Boyett MR, Morris GM. The anatomy and physiology of the sinoatrial node—a contemporary review. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Nov;33(11):1392-406.
4. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, Leon A, Yee R, Ellenbogen K, Greer S, Wilber D, Silverman R, Marinichak R, Bernstein R, Mittleman RS, Lieberman EH, Sullivan C, Zorn L, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Goldman L. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J.* 2000 Oct;140(4):541-51.
5. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician.* 2013 May 15;87(10):691-6.
6. Benson DW, Wang DW, Dymont M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, Rhodes TH, George AL Jr. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest.* 2003 Oct;112(7):1019-28.
7. Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK. Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. *Circulation.* 2007;115(10):1183-90.
8. Yeh YH, Burstein B, Qi XY, Sakabe M, Chartier D, Comtois P, Wang Z, Kuo CT, Nattel S. Funny current down regulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome. *Circulation.* 2009 Mar 31;119(12):1576-85.
9. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs.

- Electrophysiological remodeling. *Circulation*. 1996;94(11):2953-60.
10. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter. *Circulation*. 2000;102(15):1807-13.
  11. Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med*. 2000;342(10):703-9.
  12. Gauer RL. Evaluation of syncope. *Am Fam Physician*. 2011;84(6):640-50.
  13. Assar MD, Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Optimal duration of monitoring in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 2003;92(10):1231-3.
  14. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ*. 2004;329(7461):336-41.
  15. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2281-329.
  16. Sivakumaran S, Krahn AD, Klein GJ, Finan J, Yee R, Renner S, Skanes AC. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope. *Am J Med*. 2003;115(1):1-5.
  17. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquié JL, Ramanna H, Schwertfeger F, Ventura R, Voulgaraki D, Garutti C, Stolt P, Linker NJ; PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace*. 2011 Feb;13(2):262-9.
  18. Jahangir A, Shen WK, Neubauer SA, Ballard DJ, Hammill SC, Hodge DO, Lohse CM, Gersh BJ, Hayes DL. Relation between mode of pacing and long-term survival in the very elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Apr;33(5):1208-16.
  19. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol*. 1998 Nov 15;82(10):1205-9.
  20. Gregoratos G. Indications and recommendations for pacemaker therapy. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1563-70.
  21. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GE, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators*. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1097-104.
  22. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators*. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1385-91.
  23. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, Gillis AM, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM. *Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up*. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):357-62.
  24. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehler F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1854-62.
  25. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman L, Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):11-7.
  26. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, Møller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR; DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):686-96.
  27. Shurrab M, Elitzur Y, Healey JS, Gula L, Kaoutskaia A, Israel C, Lau C, Crystal E. VDD vs DDD pacemakers: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014 Nov;30(11):1385-91.
  28. Pürerfellner H, Brandt J, Israel C, Sheldon T, Johnson J, Tscheliessnigg K, Sperzel J, Boriani G, Puglisi A, Milasinovic G. Comparison of two strategies to reduce ventricular pacing in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Feb;31(2):167-76.
  29. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, Møller M, Riahi S, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR; DANPACE Investigators. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace*. 2012 May;14(5):682-9.
  30. Murakami Y, Tsuboi N, Inden Y, Yoshida Y, Murohara T, Ihara Z, Takami M. Difference in percentage of ventricular pacing between two algorithms for minimizing ventricular pacing: results of the IDEAL RVP (Identify the Best Algorithm for Reducing Unnecessary Right Ventricular Pacing) study. *Europace*. 2010 Jan;12(1):96-102.
  31. Pioger G, Leny G, Nitzsché R, Ripart A. AAI-safeR limits ventricular pacing in unselected patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S66-70.

32. Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. *Heart*. 2014 Jun;100(11):842-7.
33. Calkins H, Awtry EH, Bunch TJ, Kaul S, Miller JM, Tedrow UB. COCATS 4 Task Force 11: Training in Arrhythmia Diagnosis and Management, Cardiac Pacing, and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 5; 65(17):1854-65.
34. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-e238.
35. Kühne M, Schaer B, Kaufmann C, Moulay N, Cron T, Cueni T, Weiss P, Schindler C, Sticherling C, Osswald S. A randomized trial comparing two different approaches of pacemaker selection. *Europace*. 2007 Dec;9(12):1185-90. Epub 2007 Oct 19.
36. Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NP, Nijboer H, Taks W, Doevendans PA, Moons KG. Long term quality-of-life in patients with bradycardia pacemaker implantation. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2159-63.
37. Dretzke J, Toff WD, Lip GY, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003710.
38. Kılıçaslan B, Vatansver Ağca F, Kılıçaslan EE, Kinay O, Tigen K, Cakır C, Nazlı C, Ergene O. Comparison of DDD versus VVIR pacing modes in elderly patients with atrioventricular block. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012 Jun; 40(4):331-6.
39. Naegeli B, Kurz DJ, Koller D, Straumann E, Furrer M, Maurer D, Minder E, Bertel O. Single-chamber ventricular pacing increases markers of left ventricular dysfunction compared with dual-chamber pacing. *Europace*. 2007 Mar; 9(3):194-9.
40. Castelnovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Nov;9(43):iii, xi-xiii, 1-246.
41. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med*. 1986 Nov 6;315(19):1183-7.
42. Kim YH, O'Nunain S, Trouton T, Sosa-Suarez G, Levine RA, Garan H, Ruskin JN. Pseudo-pacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993 Apr;4(2):178-82.
43. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 May;19(5):747-51.
44. Connelly DT, Steinhaus DM. Mobitz type I atrioventricular block: an indication for permanent pacing? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 Mar;19(3):261-4.
45. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation*. 1974 Apr;49(4):638-46.
46. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand*. 1976;200(6):457-63.
47. Gadboys HL, Wisoff G, Litwak RS. Surgical treatment of complete heart block. An analysis of 36 cases. *JAMA*. 1964;189:97-2.
48. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A Jr, McNamara DG. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics*. 1982 Jun;69(6):728-33.
49. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1987 Apr 2;316(14):835-9.
50. Hofschire PJ, Nicoloff DM, Moller JH. Postoperative complete heart block in 64 children treated with and without cardiac pacing. *Am J Cardiol*. 1977 Apr;39(4):559-62.
51. Gontijo ED, Magnani C. [Quality of life in Chagas disease patients submitted to artificial cardiac pacemaker implantation]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39 Suppl 3:126-9.
52. Rincon LG, Rocha MO, Pires MT, Oliveira BG, Barros V da C, Barros MV, Ribeiro AL. [Clinical profile of Chagas and non-Chagas' disease patients with cardiac pacemaker]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 May-Jun;39(3):245-9.
53. Arce M, Van Grieken J, Femenía F, Arrieta M, McIntyre WF, Baranchuk A. Permanent pacing in patients with Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Dec;35(12): 1494-7.
54. Da Matta JA, Aras R Jr, de Macedo CR, da Cruz CG, Netto EM. Stroke correlates in chagasic and non-chagasic cardiomyopathies. *PLoS One*. 2012;7(4):e35116.
55. Chokshi SK, Sarmiento J, Nazari J, Mattioni T, Zheutlin T, Kehoe R. Exercise-provoked distal atrioventricular block. *Am J Cardiol*. 1990 Jul 1;66(1):114-6.
56. Medeiros A, Iturralde P, Millán F, Colín L, Cruz F, González Hermosillo JA, Méndez A. A complete atrioventricular block during exertion. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1999 May-Jun;69(3):250-7.
57. Rumoroso JR, Montes Orbe PM, Cembellín JC, Pérez-García P, González-Liévana J, Gómez-Varela S, Bodegas A, Barrenetxea JI. Exercise-induced atrioventricular block. Significance of the ischemic component. Report of 4 new cases. *Rev Esp Cardiol*. 1997 Apr;50(4):278-82.
58. Charles R, Holt S, Kay JM, Epstein EJ, Rees JR. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation*. 1981 Jan;63(1): 214-9.
59. Smithen CS, Brown KG, Sowton E. Congenital complete atrio-ventricular block in Ehlers-Danlos syndrome with demonstration of the site of block by His bundle electrogram. *Guys Hosp Rep*. 1971;120(4):355-64.
60. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the cardiac conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1962 Jan; 63:48-56.
61. Grigg L, Kertes P, Hunt D, Goble A, Pitt A, Boxall J, Hale G. The role of permanent pacing after anterior myocardial infarction complicated by transient complete atrioventricular block. *Aust N Z J Med*. 1988 Aug;18(5):685-8.

62. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol.* 1982;50:1316-22.
63. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donato P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation.* 2001;104:2045-50.
64. Ho RT, Stopper M, Koka AR. Alternating bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:223-6.
65. Wu D, Denes P, Dhingra RC, Amat YLF, Wyndham CR, Chuquimia R, Rosen KM. Electrophysiological and clinical observations in patients with alternating bundle branch block. *Circulation.* 1976;53:456-64.
66. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med.* 1982;307:137-43.
67. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002 Mar 13;287(10):1308-20.
68. Qintar M, Morad A, Alhawasli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, Kadro W. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;5:CD008523.
69. Montijano Cabrera AM, Bouzas Zubeldía B, Penas Lado M, McKenna WJ. Therapeutic approaches in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2001 Nov;54(11):1311-26.
70. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG, Tajik AJ. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Feb; 29(2):435-41.
71. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Rydén L. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *PIC Study Group. Eur Heart J.* 1997 Aug;18(8):1249-56.
72. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Aebischer N, Gadler F, Rydén L. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Europace.* 1999 Apr; 1(2):77-84.
73. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol.* 1999 Mar 15;83(6):903-7.
74. Gadler F, Linde C, Rydén L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999 Feb 15;83(4):553-7.
75. Gadler F, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Aliot E, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Kappenberger L. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. *PIC study group. Pacing In Cardiomyopathy. Eur Heart J.* 1999 Jul;20 (14):1044-50.
76. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation.* 1999 Jun 8;99(22):2927-33.
77. Brignole M. Neurally-mediated syncope. *Ital Heart J.* 2005 Mar;6(3):249-55.
78. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, Raj SR, Krahn AD, Morillo CA, Stewart JM, Sutton R, Sandroni P, Friday KJ, Hachul DT, Cohen MI, Lau DH, Mayuga KA, Moak JP, Sandhu RK, Kanjwal K. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2015 Jun;12(6):e41-63.
79. Sheldon RS, Gent M, Roberts RS, Connolly SJ. North American Vasovagal Pacemaker Study: study design and organization. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Mar;20(3 Pt 2): 844-8.
80. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jan;33(1):16-20.
81. Flammang D, Antiel M, Church T, Chassing A, Hamani D, Donal E, Waynberger M. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace.* 1999 Apr;1(2):140-5.
82. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation.* 2000 Jul 18;102(3):294-9.
83. Raviele A, Giada F, Sutton R, Alboni P, Brignole M, Del Rosso A, Di Girolamo E, Luise R, Menozzi C. The vasovagal Syncope and pacing (Synpace) trial: rationale and study design. *Europace.* 2001 Oct;3(4):336-41.
84. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J.* 2004 Oct;25(19):1741-8.
85. Deharo JC, Brunetto AB, Bellocchi F, Barbonaglia L, Occhetta E, Fasciolo L, Bocchiardo M, Rognoni G. DDDR pacing driven by contractility versus DDI pacing in vasovagal syncope: a multicenter, randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 2):447-50.
86. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA.* 2003 May 7;289(17):2224-9.

87. Occhetta E, Bortnik M, Audoglio R, Vassanelli C; INVASY Study Investigators. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. Inotropy Controlled Pacing in Vasovagal Syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. *Europace*. 2004 Nov;6(6):538-47.
88. Brignole M. International study on syncope of uncertain aetiology 3 (ISSUE 3): pacemaker therapy for patients with asystolic neurally-mediated syncope: rationale and study design. *Europace*. 2007 Jan;9(1):25-30.
89. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012 May 29;125(21):2566-71.
90. Sutton R, Ungar A, Sgobino P, Russo V, Massa R, Melissano D, Beiras X, Bottoni N, Ebert HH, Francese M, Jorfida M, Giuli S, Moya A, Andresen D, Brignole M; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Cardiac pacing in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: effectiveness analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) Registry. *Europace*. 2014 Apr;16(4):595-9.
91. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Jatene AD. "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005 Jan;7(1):1-13.
92. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011 Sep;13(9):1231-42.
93. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Währborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace*. 2007 Oct;9(10):932-6. Epub 2007 Sep 5.
94. McIntosh SJ, Lawson J, Bexton RS, Gold RG, Tynan MM, Kenny RA. A study comparing VVI and DDI pacing in elderly patients with carotid sinus syndrome. *Heart*. 1997 Jun;77(6):553-7.
95. McLeod CJ, Trusty JM, Jenkins SM, Rea RF, Cha YM, Espinosa RA, Friedman PA, Hayes DL, Shen WK. Method of pacing does not affect the recurrence of syncope in carotid sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Jul;35(7):827-33.
96. Kenny RA. SAFE PACE 2: Syncope and Falls in the Elderly--Pacing and Carotid Sinus Evaluation: a randomized controlled trial of cardiac pacing in older patients with falls and carotid sinus hypersensitivity. *Europace*. 1999 Jan;1(1):69-72.
97. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safespace 2). *Heart*. 2010 Mar;96(5):347-51.
98. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart*. 2009 Mar;95(5):405-9.
99. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1491-6.
100. Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, Colman N, Scholten RJ, Wieling W, Van Dijk N. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD004194.
101. Trappe HJ, Gummert J. Current pacemaker and defibrillator therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(21):372-9; quiz 380.
102. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, Ferguson TB Jr, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 22;61(3):e6-75.
103. Narvas RM, Kilgour JM, Basu SK. Heart block in acute myocardial infarction: prognostic factors and role of transvenous catheter pacemaker. *Can Med Assoc J*. 1970 Jan 17;102(1):55-9.
104. Lopez JF, Mori M, Baltzan BL. Myocardial infarction and complete heart block. *Can Med Assoc J*. 1970 Apr 11;102(7):705-8.
105. Lichstein E, Gupta PK, Chadda KD. Long-term survival of patients with incomplete bundle-branch block complicating acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1975 Sep;37(9):924-30.
106. Nimetz AA, Shubrooks SJ Jr, Hutter AM Jr, DeSanctis RW. The significance of bundle branch block during acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1975 Oct;90(4):439-44.
107. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J*. 1977 Feb;39(2):186-9.
108. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, Hutter AH Jr, Yeatman L, Rubenfire M, Pujura C, Rubin M, Morris JJ. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. *Circulation*. 1978 Oct;58(4):679-88.
109. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, Hutter AH Jr, Yeatman L, Rubenfire M, Pujura C, Rubin M, Morris JJ. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation*. 1978 Oct;58(4):689-99.
110. Tans AC, Lie KI, Durrer D. Clinical setting and prognostic significance of high degree atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction: a study of 144 patients. *Am Heart J*. 1980 Jan;99(1):4-8.

111. Watson RD, Glover DR, Page AJ, Littler WA, Davies P, de Giovanni J, Pentecost BL. The Birmingham Trial of permanent pacing in patients with intraventricular conduction disorders after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1984 Sep;108(3 Pt 1):496-501.
112. Alpmann A, Güldal M, Erol C, Akgün G, Kervancioglu C, Sonel A, Akyol T. The role of arrhythmia and left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction and bundle branch block. *Jpn Heart J*. 1993 Mar;34(2):145-57.
113. Roth A, Borsuk Y, Keren G, Sheps D, Glick A, Reicher M, Laniado S. Right bundle branch block of unknown age in the setting of acute anterior myocardial infarction: an attempt to define who should be paced prophylactically. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995 Aug;18(8):1496-508.
114. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Greenland P, Rosenberg Y, O'Rourke R, Shah PK, Smith S. Post-myocardial infarction beta-blocker therapy: the bradycardia conundrum. Rationale and design for the Pacemaker & beta-blocker therapy post-MI (PACE-MI) trial. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):455-64.
115. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Rosenberg Y, O'Rourke R, Shah PK, Smith SC Jr; PACE-MI Investigators. Beta-blocker use following myocardial infarction: low prevalence of evidence-based dosing. *Am Heart J*. 2010 Sep;160(3):435-42.e1.
116. Kamalvand K, Tan K, Kotsakis A, Bucknall C, Sulke N. Is mode switching beneficial? A randomized study in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug;30(2):496-504.
117. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, Tuzi J, Wang W, Johnson LJ, Euler DE; ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11):1926-32.
118. Gillis AM, Morck M, Exner DV, Sheldon RS, Duff HJ, Mitchell BL, Wyse GD. Impact of atrial antitachycardia pacing and atrial pace prevention therapies on atrial fibrillation burden over long-term follow-up. *Europace*. 2009 Aug;11(8):1041-7.
119. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Prevention of immediate reinitiation of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Sep;14(9):954-9.
120. Padeletti L, Pürerfellner H, Adler SW, Waller TJ, Harvey M, Horvitz L, Holbrook R, Kempen K, Mugglin A, Hettrick DA; Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Nov;14(11):1189-95.
121. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, Hidden-Lucet F, Barnay C; PIPAF Investigators. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace*. 2004 Sep;6(5):371-9.
122. Vollmann D, Kollet E, Lüthje L, Busse S, Unterberg C. Comparison of immediate and delayed automatic antitachycardia pacing for the termination of atrial tachyarrhythmias. *Europace*. 2005 May;7(3):248-54.
123. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, Chiarandà G, Boriani G, Piccione G, DiGiovanni N, Colletti A, Puntrello C, Butera G, Vasco C, Vaccaro I, Scardace G, Grammatico A; PITAGORA (Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias) Investigators. Randomized comparison between Ramp and Burst+ atrial antitachycardia pacing therapies in patients suffering from sinus node disease and atrial fibrillation and implanted with a DDDR device. *Europace*. 2006 Jul;8(7):465-73.
124. Pürerfellner H, Ruitter JH, Widdershoven JW, Van Gelder IC, Urban L, Kirchhof CJ, Havlicek A, Kornet L; PMOP Investigators. Reduction of atrial tachyarrhythmia episodes during the overdrive pacing period using the post-mode switch overdrive pacing (PMOP) algorithm. *Heart Rhythm*. 2006 Oct;3(10):1164-71. Epub 2006 Jun 15.
125. Kohno R, Abe H, Oginosawa Y, Tamura M, Takeuchi M, Nagatomo T, Otsuji Y. Reliability and characteristics of atrial tachyarrhythmias detection in dual chamber pacemakers. *Circ J*. 2011;75(5):1090-7.
126. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Dec;18(12):1236-40.
127. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology*. 1996 Nov-Dec;87(6):481-7.
128. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J*. 1995 Sep;74(3):293-5.
129. Silva RM, Távora MZ, Gondim FA, Metha N, Hara VM, Paola AA. Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2000 Jul;75(1):33-47.
130. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, Costa R, Scanavacca M, D'Avila A, Sosa E. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Nov; 23(11 Pt 2):1944-6.
131. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):82-8.
132. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003 Jul 22; 108(3):305-12.
133. Benchimol Barbosa PR. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Feb;40(2):167-78.
134. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul;104 Suppl 1:152-8.

135. Sarabanda AV, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Jan;34(1):54-62.

136. di Toro D, Muratore C, Aguinaga L, Batista L,

Malan A, Greco O, Benchetrit C, Duque M, Baranchuk A, Maloney J. Predictors of all-cause 1-year mortality in implantable cardioverter defibrillator patients with chronic Chagas' cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Sep;34(9):1063-9.