

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009-2010

Cardioversores- Desfibrilhadores Implantáveis

Evolução das principais indicações

Autor

Aníbal Alberto de Sá Martins

Orientador

Dr. António Cândido Hipólito Reis

Porto, 16 de Junho de 2010

ÍNDICE

RESUMO	2
PALAVRAS-CHAVE	2
1. INTRODUÇÃO	3
1.1 – OBJECTIVOS	5
2. EVOLUÇÃO DOS CARDIOVERSORES-DEFIBRILHADORES IMPLANTÁVEIS ...	6
2.1 - O INÍCIO	6
2.2 - ESTUDOS DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA	7
2.3 – ESTUDOS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA	8
2.3.1 – CARDIOPATIA ISQUÉMICA	8
2.3.2 – CARDIOPATIA NÃO ISQUÉMICA	11
3. O CARDIOVERSOR-DEFIBRILHADOR IMPLANTÁVEL	14
3.1 – COMPONENTES E FUNCIONAMENTO	14
3.2 – COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO	16
4. INDICAÇÕES ACTUAIS	18
4.1 - CONTRA-INDICAÇÕES	19
5. CONCLUSÃO	21
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

RESUMO

A morte súbita devido a paragem cardíaca continua a ser um importante problema de saúde pública. Muitas das vítimas de morte súbita em ambiente extra-hospitalar não sobrevive e entre aqueles em que a reanimação é bem sucedida, muitos ficam com sequelas motoras ou cognitivas. Esta elevada morbilidade e mortalidade, agravada pela reduzida eficácia das terapêuticas farmacológicas na sua prevenção, conduziu ao desenvolvimento de outras modalidades terapêuticas.

Surge, então, o cardioversor-desfibrilhador implantável, cuja eficácia tem sido demonstrada por diversos estudos realizados nos últimos anos. A análise destes estudos, que conduziram à elaboração das actuais recomendações internacionais para a utilização destes aparelhos, será o principal objectivo deste trabalho.

Este dispositivo foi desenvolvido nos anos 70 por uma equipa liderada por Michel Mirowski e Morton Mower, tendo sido por ela implantado pela primeira vez, em 1980, numa mulher com fibrilhação ventricular recorrente.

Desde essa altura e até aos dias de hoje, os resultados dos diversos estudos efectuados motivaram uma evolução das indicações para o uso dos desfibriladores implantáveis. Actualmente, são utilizados na prevenção primária (com o objectivo de evitar as primeiras manifestações arrítmicas em doentes de alto risco) em pacientes com doença coronária crónica e fracção de ejeção <30%; em doentes com doença coronária aguda recente e disfunção do ventrículo esquerdo; e em doentes com doenças congénitas ou adquiridas, tais como o síndrome do QT longo ou de Brugada. Em relação à prevenção secundária (para tentar evitar novos eventos em doentes que já tiveram manifestações arrítmicas prévias) é usado em pacientes com história de paragem cardíaca devida a taquicardia ou fibrilhação ventriculares; doentes com taquicardia ventricular sustentada, sobretudo quando associada a patologia cardíaca estrutural; ou em pacientes com síncope inexplicável associada a taquicardia ou fibrilhação ventriculares, inductíveis em estudo electrofisiológico, e associadas a patologia cardíaca estrutural avançada sem outra causa identificável.

PALAVRAS-CHAVE

Morte súbita, cardioversor-desfibrilhador implantável, prevenção primária, prevenção secundária, indicações

1. INTRODUÇÃO

A morte súbita cardíaca é definida como morte de causa natural, devida a doença cardíaca, caracterizada por uma perda súbita de conhecimento, ocorrendo dentro de 1 hora após o início dos sintomas agudos; a doença cardíaca subjacente pode ou não existir previamente mas, o momento e o modo da morte são inesperados.

Esta é frequentemente a primeira manifestação de doença cardíaca e constitui um importante problema de saúde pública. A morte súbita cardíaca causa, anualmente, entre trezentas e quatrocentas mil mortes nos Estados Unidos da América (quatrocentos e cinquenta mil em 1998, segundo o estudo realizado por Zheng et al.⁴²) e um número estimado em cerca de dez mil em Portugal.

As causas mais frequentes de morte súbita cardíaca estão relacionadas com a patologia coronária, correspondendo a 80% de todos os óbitos. Seguidamente, aparecem as mortes súbitas devidas a anomalias estruturais, tais como cardiopatia hipertrófica ou dilatada, que representam cerca de 15% dos casos. Uma minoria dos casos de morte súbita (<5%) deve-se a doenças valvulares, doenças infiltrativas, alterações eléctricas idiopáticas (como o Síndrome do QT longo) e dos canais iónicos (como o Síndrome de Brugada) e doenças congénitas.

Na grande maioria dos casos, a sequência de mecanismos eléctricos envolvidos é uma taquicardia ventricular que degenera em fibrilhação ventricular e, posteriormente, em assistolia. Porém, em alguns casos (nomeadamente em doentes com patologia cardíaca mais avançada) o evento eléctrico primário que desencadeia a morte é a bradiarritmia ou dissociação electromecânica. Pode, ainda, encontrar-se uma taquicardia ventricular polimórfica e *torsade de pointes* em doentes com anomalias dos canais iónicos ou síndrome do QT longo. É, também, possível encontrar em alguns casos, como em doentes com síndrome de Wolf-Parkinson-White, uma fibrilhação auricular que conduz a frequências ventriculares muito elevadas que podem conduzir à paragem cardíaca.

Devido à dificuldade em reverter as paragens cardíacas originadas por estas patologias, é reconhecida, desde há muito tempo, a necessidade da sua prevenção. A prevenção primária consiste em intervenções com o objectivo de evitar as primeiras manifestações arrítmicas em doentes de alto risco, enquanto a prevenção secundária consiste em tentar evitar novos eventos em doentes que já tiveram manifestações arrítmicas prévias.

As primeiras tentativas neste sentido surgiram com a utilização de fármacos anti-arrítmicos, tais como a flecainida, amiodarona e sotalol, entre outros. No entanto,

apenas os trabalhos que avaliaram o uso de β -bloqueadores obtiveram resultados animadores. Embora o estudo BHAT³ não tivesse como objectivo principal estudar a morte súbita, acabou por se verificar uma redução no número de mortes com a utilização dos β -bloqueadores em doentes pós-enfarte.

No entanto, os estudos com outros fármacos não foram tão animadores. O mais marcante neste aspecto terá sido aquele conduzido por Echt et al. (estudo CAST)¹¹ que procurou avaliar o papel da supressão das extrassístoles ventriculares pós-enfarte na redução do risco de morte súbita. Para isso, utilizaram flecainida, encainida e moricizina; porém, verificaram que os grupos submetidos a tratamento com flecainida e encainida apresentavam um aumento do número de mortes quer devido a choque quer devido a arritmias em relação aos grupos de controlo, a quem foi administrado um placebo.

O estudo SWORD, conduzido por Waldo et al.⁴⁰, pretendeu verificar se o uso de d-sotalol, um bloqueador dos canais de potássio, poderia reduzir o risco de morte em doentes com disfunção do ventrículo esquerdo pós-enfarte do miocárdio. Observaram, no entanto, que o grupo ao qual foi administrado este fármaco tinha uma maior mortalidade (atribuída a arritmias) do que a do grupo que recebeu placebo.

Nos anos 90 foram realizados dois trabalhos, um por Julian et al. (estudo EMIAT)¹⁹ e outro por Cairns et al. (estudo CAMIAT)⁷, com o objectivo de aferir a eficácia do uso da amiodarona na redução da morte súbita por arritmias, em doentes pós-enfarte. Ambos os estudos concluíram que o fármaco reduzia o número de eventos arrítmicos nestes doentes, embora não fosse registado nenhum benefício na redução da mortalidade.

Na sequência destes estudos, os fármacos anti-arrítmicos foram sendo abandonados na prevenção da morte súbita, sendo agora utilizados sobretudo no tratamento de sintomatologia grave de causa arrítmica ou no tratamento definitivo da fibrilhação auricular¹³.

A observação deste insucesso levou à necessidade do desenvolvimento de outras modalidades terapêuticas, nomeadamente, ao aparecimento dos CDI's. .

1.1 – OBJECTIVOS

O objectivo principal deste trabalho é descrever a evolução das indicações de utilização do CDI, através da compilação dos trabalhos mais significativos que foram demonstrando a sua eficácia no tratamento de determinadas patologias cardíacas.

Igualmente importante é, também, mencionar os estudos que tenham descrito as principais complicações da colocação do CDI, bem como aqueles que identificaram as patologias, para as quais este tratamento não está indicado.

Neste projecto é, ainda, feita uma breve referência à história inicial dos CDI's e elaborado um resumo dos principais componentes e funções destes dispositivos.

2. EVOLUÇÃO DOS CARDIOVERSORES-DEFIBRILADORES IMPLANTÁVEIS

2.1 - O INÍCIO

O cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) foi desenvolvido, inicialmente, por uma equipa do *Sinai Hospital* em Baltimore, nos Estados Unidos da América (EUA), liderada por Michel Mirowski, Morton Mower, Marlin Stephen Heilman e Alois A. Langer.

Foi Michel Mirowski quem começou as investigações que vieram dar origem a este invento. A ideia surgiu-lhe após a morte do seu mentor, Harry Heller, com quem tinha trabalhado em Israel. Harry Heller foi hospitalizado diversas vezes na sequência de episódios de taquicardia ventricular, tendo vindo a falecer na sequência de um deles¹⁶. Após este acontecimento, Michel Mirowski foi trabalhar para os EUA, onde acreditava que teria melhores condições científicas e financeiras para efectuar a sua investigação.

Em Baltimore, juntou-se à equipa previamente referida; Morton Mower era o responsável pela unidade em que Mirowski trabalhava, Heilman era o fundador de uma empresa que produzia dispositivos médicos e Langer era um especialista em análise electrocardiográfica. Juntos iniciaram experiências com animais, cujos primeiros resultados foram publicados em 1970²⁷. Estes não foram muito bem recebidos pela comunidade científica e o trabalho destes investigadores foi muito criticado, inclusivamente por Bernard Lown, um dos investigadores que mais contribuiu para o desenvolvimento dos desfibriladores externos. Lown²³ afirmou, em 1972, que os CDI's eram uma solução imperfeita, ainda à procura de uma aplicação plausível e prática.

Apesar de todas as críticas, a equipa liderada por Mirowski prosseguiu a sua investigação e, em 1980, encontravam-se em condições de implantar o primeiro dispositivo num ser humano²⁸. Este acontecimento ocorreu em 4 de Fevereiro desse ano no *Johns Hopkins University Hospital*, também em Baltimore, e foi realizado por Levi Watkins, Jr. O doente que o recebeu era uma mulher, jovem, com episódios confirmados recorrentes de fibrilhação ventricular.

A partir deste momento, o uso dos CDI's foi-se expandindo e novos estudos que avaliavam a sua eficácia foram publicados. Tanto o trabalho conduzido por Mirowski et al.²⁹, como o de Tchou et al.³⁸, como o de Winkle et al.⁴¹ demonstraram que os desfibriladores implantáveis eram eficazes em reconhecer a fibrilhação ventricular e terminá-la, através da aplicação de choques eléctricos. Porém, e apesar de esta eficácia ter sido mais tarde comprovada por estudos controlados e randomizados,

estas primeiras investigações sobrevalorizavam o efeito dos CDI's, dado que não distinguiam os choques apropriados daqueles que não o eram; como tal, contabilizavam cada choque como uma vida salva. Deste modo, acabavam por encontrar um benefício na diminuição da mortalidade maior do que o real.

2.2 - ESTUDOS DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Os estudos de prevenção secundária foram conduzidos em indivíduos que tinham sobrevivido a uma paragem cardíaca ou que tinham uma taquicardia ventricular sustentada, com o objectivo de comparar o efeito na redução da mortalidade entre o cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) e a terapêutica farmacológica. Três importantes trabalhos foram publicados neste âmbito: o estudo AVID, o estudo CIDS e o estudo CASH. Nenhum destes estudos incluiu um grupo de controlo que não estivesse sujeito a qualquer terapêutica, uma vez que os seus autores consideraram que esta atitude não seria ética.

O primeiro trabalho a ser publicado, liderado por Zipes et al. (estudo AVID)³⁹, visou comparar a eficácia das duas terapias (CDI's ou fármacos anti-arrítmicos), até então utilizadas, em doentes que tinham sobrevivido a episódios de arritmias potencialmente fatais. Assim, foram avaliados 1016 doentes, sobreviventes a um ou mais episódios de fibrilhação ventricular ou que tinham efectuado uma cardioversão por apresentarem taquicardia ventricular sustentada (associada a uma fracção de ejeção inferior a 40%). Foram divididos em dois grupos; no primeiro grupo os doentes foram submetidos a implantação de CDI e no segundo, os doentes receberam terapêutica farmacológica, nomeadamente, amiodarona. Registou-se uma diminuição na mortalidade por todas as causas de morte, no grupo sujeito à implantação de CDI, de 39% no primeiro ano, de 27% no segundo ano e de 31% no terceiro ano. O resultado destes estudos permitiu concluir que a utilização do CDI é mais eficaz que a terapêutica farmacológica e, desta forma, recomendar a sua implantação como medida de primeira linha em doentes com as mesmas características das do estudo.

Seguidamente, foi publicado o estudo CIDS, por Connolly et al⁸. Este estudo tinha objectivos semelhantes ao estudo AVID e incluiu 659 indivíduos com história de episódios passados de fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular sustentada ou síncope provavelmente desencadeada por uma taquicardia ventricular. Estes foram

divididos também em dois grupos, um sujeito a terapêutica farmacológica e outro sujeito a implantação de CDI. Apesar de não existir uma diferença estatisticamente significativa, foi observada uma redução de 19,7% na mortalidade por todas as causas e de 32,8% na mortalidade de causa arritmica no grupo com CDI. Os autores concluíram que estes resultados estavam de acordo com aqueles obtidos no estudo AVID, e assim se demonstrava, mais uma vez, a superioridade do CDI em relação à terapêutica com amiodarona.

O estudo CASH²², conduzido por Kuck et al., foi o primeiro dos três a ser iniciado, embora o último a ser publicado. Neste estudo, os pacientes foram distribuídos por quatro grupos: um recebeu a terapêutica com CDI, outro amiodarona, outro metoprolol e outro propafenona. Este último grupo foi cancelado após cinco anos de estudo, devido a um aumento da mortalidade registado em análises preliminares. Os resultados finais dos 288 pacientes incluídos nos três grupos restantes demonstraram uma redução de 23% da mortalidade (embora estatisticamente não significativa) no grupo que recebeu o CDI. Os autores concluíram, ainda, que o benefício deste dispositivo é maior nos primeiros cinco anos após o evento arritmico.

O facto de os estudos CIDS e CASH não terem obtido dados de redução da mortalidade estatisticamente significativos poderia ter levantado algumas questões em relação à sua relevância. Porém, uma meta-análise realizada por Connolly et al.⁹ veio demonstrar que os benefícios verificados pelos três estudos eram consistentes entre si, com uma redução global da mortalidade de 28% nos pacientes que receberam um CDI. Este estudo demonstrou, ainda, que durante um período de seguimento médio de seis anos, o aumento da sobrevida dos doentes que receberam um dispositivo implantável foi 4,4 meses. Os autores verificaram, também, que os maiores benefícios da terapêutica com um CDI aconteceram nos pacientes com doença cardíaca mais avançada, nomeadamente com uma fracção de ejeção inferior a 35%.

2.3 – ESTUDOS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA

2.3.1 – CARDIOPATIA ISQUÉMICA

Após enfarte do miocárdio, o risco de aparecimento de um evento arritmico encontra-se aumentado e este pode conduzir à morte, uma vez que a maioria dos indivíduos vítimas de uma paragem cardíaca em ambiente extra-hospitalar acaba por

não sobreviver¹⁰. Segundo o estudo realizado por Solomon et al.³⁵, o risco de morte súbita é superior nos doentes com disfunção ventricular esquerda, nomeadamente nos doentes com fracção de ejeção inferior a 30%, sobretudo nos primeiros 30 dias pós-enfarte, diminuindo gradualmente a partir daí e estabilizando ao fim de um ano.

Como as terapêuticas farmacológicas anti-arrítmicas não se mostraram eficazes na prevenção da morte súbita pós-enfarte, foi necessário investigar a eficácia dos CDI's na prevenção primária da morte súbita.

O estudo conduzido por Moss et al. (estudo MADIT)³⁰ foi o primeiro a ser publicado com o intuito de investigar esta eficácia. Foram estudados 196 pacientes com história de enfarte do miocárdio, com uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%, um episódio de taquicardia ventricular não sustentada, assintomática, e uma taquicardia ventricular indutível no estudo electrofisiológico e não terminada por terapêutica farmacológica. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, um que recebeu terapia farmacológica e outro que recebeu um CDI. Os autores verificaram uma redução relativa de 54% da mortalidade, por qualquer causa, no grupo que tinha recebido o dispositivo implantável.

Um segundo trabalho, publicado por Bigger et al. (estudo CABG)⁴, teve resultados menos favoráveis em relação à eficiência dos CDI's. Os autores tinham como objectivo avaliar se a implantação de um CDI poderia reduzir, ainda mais, a mortalidade de doentes sujeitos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Para tal, seleccionaram 900 doentes com uma fracção de ejeção inferior a 35% e com alterações electrocardiográficas; destes, 446 receberam um CDI no momento da cirurgia; os restantes constituíram o grupo de controlo. Após um tempo médio de seguimento de 32 meses, foram registadas 101 mortes no grupo dos CDI's e 95 no grupo controlo, o que levou os autores a concluir que os CDI's não tinham benefício em termos de mortalidade neste grupo de doentes.

Estes resultados não estavam de acordo com o estudo MADIT nem com o que os próprios autores esperavam, pelo que tentaram avançar com algumas explicações, nomeadamente, pela diminuição da mortalidade provocada pela própria revascularização e devido ao elevado número de mortes no período pós-operatório, como consequência da própria cirurgia¹⁰. Outra explicação importante adveio do estudo realizado, também, por Bigger et al.⁵ sobre as causas de morte no estudo CABG. Os autores concluíram que os CDI's diminuíram as mortes por causas arrítmicas em 45%; porém esta redução não se fez notar na mortalidade global, uma vez que apenas 29% das mortes foram por esta causa.

Buxton et al. publicaram o estudo MUSTT⁶, no qual foram avaliados indivíduos com doença coronária, fracção de ejeção inferior a 40% e taquicardia ventricular não sustentada. Aqueles em que era possível induzir uma taquicardia ventricular sustentada no estudo electrofisiológico (704 doentes) foram divididos em dois grupos de tratamento, um que recebeu terapêutica farmacológica e outro que recebeu um CDI. Os autores verificaram uma diminuição da mortalidade apenas nos que receberam CDI, pelo que recomendaram a sua utilização em populações de doentes com as características daqueles analisados neste trabalho.

Moss et al. publicaram um novo estudo (MADIT II)³¹ com o objectivo de estudar a eficácia dos CDI's na redução da mortalidade em doentes com função cardíaca diminuída (fracção de ejeção inferior a 30%), pós-enfarte do miocárdio. A grande diferença em relação ao estudo MADIT original era que neste segundo trabalho os doentes não tinham que ter história documentada de taquicardia ventricular. Foram incluídos no estudo 1232 indivíduos, 742 dos quais receberam um CDI e os restantes apenas terapêutica farmacológica. Os autores registaram uma redução de 31% no risco de morte no grupo que tinha recebido um CDI, pelo que recomendaram que este dispositivo fosse fornecido a doentes com estas características, para a prevenção de morte súbita.

Apesar da existência de tantos trabalhos que mostraram o benefício deste dispositivo, permanecia a dúvida de qual seria a melhor altura para este ser implantado. Uma vez que, como já foi referido anteriormente, o risco de morte súbita após enfarte do miocárdio é maior nos primeiros meses após o evento, Hohnloser et al. realizaram um estudo (DINAMIT)¹⁸ em que procuraram descobrir a eficácia da implantação precoce do CDI. Nesse estudo foram incluídos 674 doentes com enfarte agudo do miocárdio prévio, num período entre os 6 e os 40 dias antes, e do qual resultou uma fracção de ejeção inferior a 35%, associada a perturbações da função autonómica cardíaca; em 332 deles foi implantado um CDI enquanto os outros não receberam essa terapia. Durante um período médio de seguimento de 30 meses, os autores verificaram apenas uma redução da mortalidade por causa arritmica no grupo que tinha recebido um dispositivo, mas não na mortalidade global, pelo que não recomendaram a implantação precoce deste dispositivo, em doentes de risco.

Como as *guidelines*^{14,15,32,33} para a implantação destes dispositivos continuavam a recomendar um período de tempo superior a pelo menos 40 dias após o acidente coronário agudo para a colocação do CDI, Steinbeck et al. realizaram um novo estudo (IRIS)³³ na tentativa de comprovar a eficácia da colocação do CDI na redução da

mortalidade, antes deste período de tempo. Foram investigados 898 pacientes que tinham tido um enfarte do miocárdio num período compreendido entre 5 e 31 dias e que tinham uma fracção de ejeção inferior a 40%, uma frequência cardíaca de 90 batimentos por minuto no primeiro ECG disponível ou uma taquicardia ventricular não sustentada. Os resultados encontrados neste trabalho foram concordantes em relação àqueles do estudo DINAMIT: registou-se uma diminuição no número de mortes súbitas cardíacas e um aumento das mortes não súbitas de causa cardíaca (que os autores consideram que deviam ser alvo de maior estudo); no entanto, não se verificou uma diminuição global da mortalidade no grupo que recebeu tratamento com um CDI, pelo que, também estes investigadores não recomendam a sua implantação antes de cumprido o período de 40 dias após o enfarte do miocárdio.

2.3.2 – CARDIOPATIA NÃO ISQUÉMICA

Embora a grande maioria das mortes súbitas cardíacas tenha causa isquémica, havia também interesse em saber se a morte por outras causas, tais como a devida a hipertrófica ou dilatada, poderia ser prevenida pela implantação de um cardioversor-desfibrilhador; no entanto, há menos trabalhos que estudem a eficácia deste dispositivo nestas patologias. O CDI é, actualmente, utilizado no tratamento de algumas patologias ainda mais raras, tais como o síndrome de Brugada ou o síndrome do QT longo¹²; no entanto, devido precisamente à sua raridade, não existem estudos randomizados, de larga escala, sobre a utilização do aparelho nestas doenças.

Maron et al.²⁵ conduziram um estudo, retrospectivo e sem grupo de controlo, em que avaliaram 128 doentes com cardiomiopatia hipertrófica a quem tinha sido implantado um cardioversor-desfibrilhador, quer para prevenção primária quer secundária. Os autores verificaram um maior número de choques apropriados no grupo de prevenção secundária; no entanto, e apesar das limitações do estudo, concluíram que os CDI's também eram eficazes para terminar as arritmias que poderiam conduzir a morte súbita no grupo de doentes que tinham recebido o dispositivo para prevenção primária.

Um segundo estudo, realizado por Bänsch et al. (estudo CAT)¹ visou avaliar a eficácia da implantação do CDI em doentes com cardiomiopatia dilatada idiopática. Foram incluídos no estudo 104 indivíduos com esta patologia diagnostica há menos de

9 meses e que tinham uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 30%; destes, 50 foram submetidos a implantação de CDI. A mortalidade global nestes doentes foi surpreendentemente baixa, o que originou a que o estudo fosse terminado antes do tempo previsto. Porém, nos indivíduos estudados, os autores não encontraram evidência de diminuição da mortalidade no grupo que tinha recebido o aparelho em comparação aos controlos (ao fim de 5 anos, tinham morrido 13 pessoas no grupo com CDI e 17 no grupo de controlo), pelo que não recomendaram a sua implantação nos doentes com as características daqueles estudados neste trabalho.

O estudo conduzido por Strickberger et al. (AMIOVIRT)³⁷ também não favoreceu a implantação dos CDI's. Os autores tinham o objectivo de estudar a sua eficácia na redução da mortalidade, em comparação com a amiodarona, em doentes com cardiomiopatia dilatada não isquémica e taquicardia ventricular não sustentada, assintomática. Foram incluídos no estudo 103 pacientes com estes diagnósticos, associados a uma fracção de ejeção inferior a 35%, tendo 51 destes recebido um CDI. O estudo foi terminado antes do prazo previsto por não se terem verificado diferenças estatisticamente significativas na mortalidade entre os dois grupos. Além disso, os autores concluíram ainda que a qualidade de vida era semelhante com os dois tratamentos; no entanto, indicaram uma tendência para menores custos e menos eventos arrítmicos no grupo que recebeu amiodarona. Como tal, recomendaram que esta fosse a terapia inicial de escolha nos doentes com esta patologia.

O estudo DEFINITE, liderado por Kadish et al.²⁰, tinha um objectivo semelhante ao do AMIOVIRT, isto é, avaliar a eficácia dos CDI's em prevenir a morte súbita em doentes com cardiomiopatia dilatada não isquémica e função ventricular esquerda diminuída. Foram incluídos nesta investigação 458 pacientes com a patologia, fracção de ejeção inferior a 36% e taquicardia ventricular não sustentada ou complexos ventriculares prematuros. Destes, metade recebeu apenas terapêutica farmacológica, enquanto os outros receberam fármacos e um CDI. Após um seguimento médio de 29 meses, verificou-se um menor número de mortes no grupo que recebeu um CDI embora a análise não fosse estatisticamente significativa; porém, verificou-se uma redução com significado estatístico no número de mortes por arritmias neste grupo. Perante estes resultados, os autores não recomendaram a implantação dos CDI's em todos os doentes com esta patologia; porém recomendaram que o seu benefício fosse avaliado caso a caso e que fosse implantado CDI nos doentes que previsivelmente lucrassem da sua colocação.

A investigação liderada por Bardy et al. (estudo SCD-HeFT)², testou a eficácia dos CDI's em comparação com a amiodarona em reduzir a morte súbita em doentes com insuficiência cardíaca (IC). Foram incluídos no estudo 2521 pacientes com insuficiência cardíaca, Classe II ou III da New York Heart Association (NYHA) e uma fracção de ejeção menor ou igual a 35%; 847 deles receberam a terapia usual para IC e um placebo, enquanto que 845 receberam essa terapia e amiodarona; os restantes 829 receberam a terapia farmacológica para IC associada à implantação de um CDI. Os autores verificaram um menor número de mortes no grupo que recebeu um CDI (redução de 23% do risco relativo de morte) e não registaram qualquer vantagem da amiodarona em relação ao placebo. Perante isto, os autores recomendam a aplicação destes dispositivos aos pacientes com estas características, prevendo que isso tenha um efeito positivo em termos de saúde pública nos doentes com insuficiência cardíaca.

Uma outra investigação, realizada por Mark et al.²⁴, sobre a mesma população de doentes do estudo SCD-HeFT, obteve um dado relevante, igualmente importante: demonstrou que esta diminuição da mortalidade é obtida sem deterioração da qualidade de vida dos doentes que receberam o cardioversor-desfibrilhador implantável, nos 30 meses que durou o seguimento médio.

3. O CARDIOVERSOR-DEFIBRILHADOR IMPLANTÁVEL

3.1 – COMPONENTES E FUNCIONAMENTO

Inicialmente, os cardioversores-desfibriladores (CDI's) apresentavam o tamanho aproximado de um maço de cigarros e a sua implantação era muito mais agressiva. Este aspecto devia-se ao facto de ser necessária a realização de uma toracotomia para colocação dos eléctrodos em localização epicárdica. Actualmente, os CDI's têm dimensões mais reduzidas e podem ser implantados através de uma pequena incisão junto à clavícula, progredindo, depois, os eléctrodos até às câmaras cardíacas direitas por via transvenosa, como pode ser visto na figura 1.

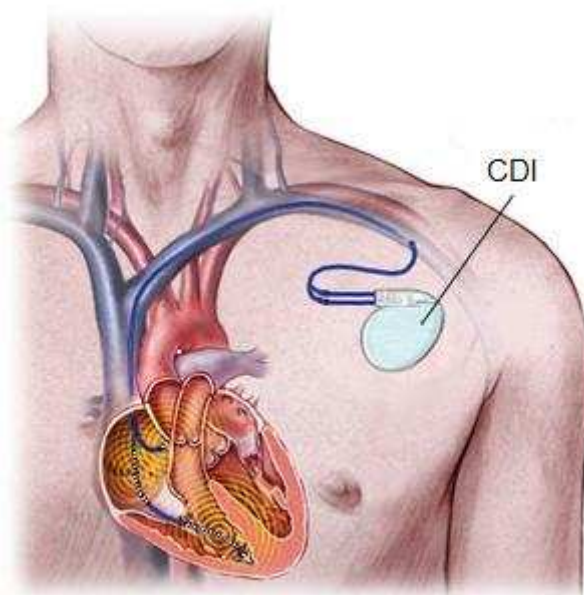


Fig. 1 – Diagrama da localização de um CDI.

Estes dispositivos são então constituídos por dois componentes principais: um gerador e um ou dois eléctrodos³⁴. O gerador ocupa habitualmente um volume de 30-70 mL e pesa entre 50 e 120 g; é composto por um revestimento em titânio que contem no seu interior circuitos integrados, que permitem a análise do ritmo cardíaco e eventual aplicação da terapêutica, *chips* de memória para armazenar informação, uma bateria, condensadores, resistências e conversores de tensão.

Ligados ao gerador encontram-se um ou mais eléctrodos que são fios condutores. Estes são finos, isolados e transportam sinais eléctricos entre o aparelho e o coração nos dois sentidos. Estes condutores têm a capacidade de aplicar choques de alta energia no coração sem danificar o miocárdio; possuem, ainda, eléctrodos, que têm

como função captar os sinais eléctricos no tecido cardíaco e, ainda, realizar *pacing* ventricular ou, também, auricular (CDI de dupla câmara); além disso apresentam sistemas dispersores do calor gerado aquando da aplicação dos choques.

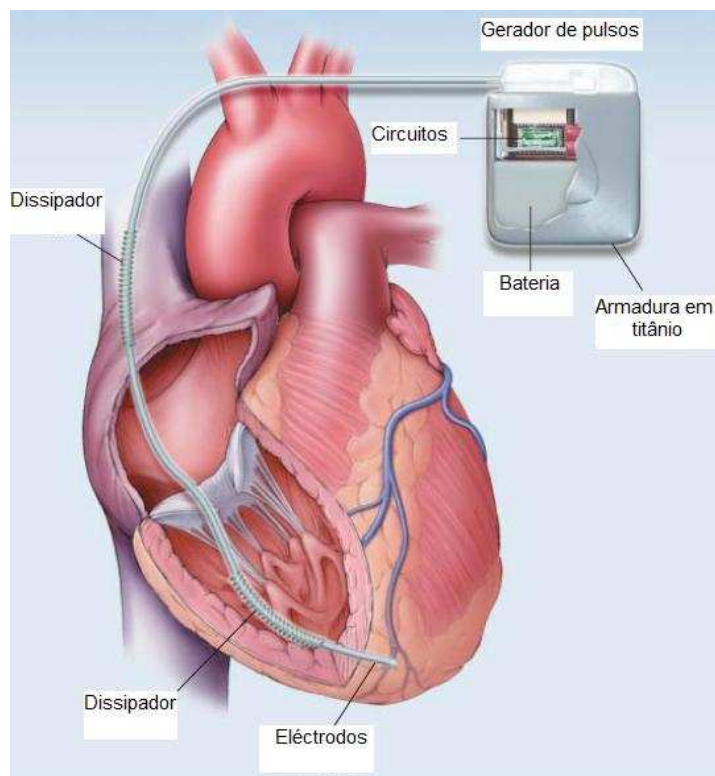


Fig. 2 – Componentes de um CDI.

Os microprocessadores nestes dispositivos têm algoritmos que permitem identificar a existência de uma arritmia, a qual é detectada, habitualmente, através da frequência das ondas R captadas, pelos electrodos do CDI. Estes algoritmos foram sendo desenvolvidos e têm actualmente a capacidade de diferenciar uma taquicardia ou fibrilhação ventricular de outras arritmias como por exemplo uma taquicardia sinusal, podendo nestes casos evitar a aplicação da terapêutica.

Estes aparelhos podem ainda ser programados para descriminarem várias zonas de detecção de taquicardias, podendo aplicar diferentes terapêuticas conforme a frequência captada. Quando assim é, marca-se uma zona de frequências cardíacas mais altas, correspondentes à zona de fibrilhação ventricular, e quando este ritmo é atingido o dispositivo aplica um choque de alta energia. Habitualmente, o choque aplicado é de 30 a 40 Joule, que é eficaz para terminar a arritmia na maioria dos doentes. É também definida uma zona de frequências mais baixa, em que o tratamento pode ser *pacing* anti-taquicardia ou a aplicação de choques. Estes

mecanismos têm a vantagem de poderem ser aplicados mais rapidamente após a detecção da alteração do ritmo, uma vez que o condensador do CDI não necessita de tanto tempo para ser recarregado pois a energia requerida para a terapêutica é menor. O *pacing* anti-taquicardia tem a vantagem adicional de não ser doloroso para o paciente. Porém, têm uma menor eficácia que os choques de alta energia e podem mesmo, quando erradamente aplicados num ritmo supra-ventricular, convertê-lo numa arritmia ventricular. Em consequência disso, é também programada a aplicação de um choque de alta energia quando estas terapêuticas falham.

Os CDI's têm, ainda, a capacidade de realizar outras tarefas para além daquelas que já foram referidas, tais como a capacidade de armazenar registos de electrogramas das arritmias para posterior análise, assim como registo de variáveis relacionadas com o seu funcionamento, nomeadamente a voltagem da bateria, o tempo necessário para carregar o condensador, etc. Os modelos mais recentes têm também um modo de *pacing* semelhante aos *pacemakers*, tendo a capacidade para reconhecer arritmias supraventriculares e tratá-las apropriadamente e oferecem também a hipótese de terapêutica de ressincronização cardíaca, através da realização de *pacing* bi-ventricular, em doentes seleccionados¹⁰.

3.2 – COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

Tal como todas as outras terapêuticas utilizadas em medicina, os cardioversores-desfibriladores (CDI's) não estão isentos de efeitos indesejáveis, quer relacionados com o momento de implantação do dispositivo quer com o seu funcionamento.

O desenvolvimento dos CDI's permitiu que se tornassem, actualmente, aparelhos de pequenas dimensões, colocados na região peitoral e cujos eléctrodos chegam às câmaras cardíacas por via transvenosa. Segundo Kennergren²¹, este facto permitiu diminuir as complicações (tanto agudas como tardias) relacionadas com a implantação, comparativamente aos CDI's primordiais, que exigiam a realização de uma toracotomia para implantação dos eléctrodos por via epicárdica. O mesmo autor, no entanto, admitia que seria ainda possível uma diminuição dos hematomas, complicações tromboembólicas, perfurações e infecções.

Numa análise dos artigos de prevenção primária e secundária revistos neste trabalho^{1,2,4,6,8,18,20,22,25,30,31,36,37,39}, verificamos que estas são de facto as complicações

mais referidas, salientando-se entre elas as infecções como as mais frequentes. Outros eventos adversos relacionados com a implantação, referidos nesses estudos, são as hemorragias e os pneumotoraxes.

São também abordadas nestes artigos as complicações relacionadas com o funcionamento do aparelho. É descrita a migração do gerador, mas é muito mais frequente o deslocamento dos eléctrodos. São também mencionadas as rupturas ou as deficiências no isolamento do fio condutor dos eléctrodos. Esta última condição pode proporcionar uma captação anómala dos sinais eléctricos e, eventualmente, conduzir à aplicação de choques inapropriados.

Os choques inapropriados ou mesmo quando são correctamente aplicados, de forma muito frequente são, também, das situações adversas mais frequentemente referidas. Segundo Miller e Hsia²⁶, esta situação habitualmente leva a procedimentos adicionais. Caso os choques frequentes sejam apropriados, pode tentar-se a reprogramação do pacing anti-taquicardia, iniciar/alterar a medicação anti-arrítmica ou proceder a uma ablação. Quando estes choques são inapropriados pode reprogramar-se o dispositivo para tentar discriminar o ritmo que está a desencadear os choques e, também, tentar-se o tratamento farmacológico ou por ablação.

Por fim, é também importante referir que a componente psicológica dos doentes pode ser afectada. A resposta à implantação de um CDI varia, obviamente, de indivíduo para indivíduo, conforme é demonstrado no estudo realizado por Heller et al.¹⁷ Embora tenha havido uma diminuição da desconfiança em relação ao dispositivo em grande parte dos indivíduos após a sua implantação, muitos deles relatam também maior preocupação com a sua saúde após esse momento. Há, igualmente, um aumento da ansiedade, depressão, fadiga e disfunção sexual nestes indivíduos, nomeadamente a partir do momento em que recebem choques. Estes dados estão, também, de acordo com aqueles encontrados pelos investigadores dos estudos AVID e CIDS^{8,39}.

4. INDICAÇÕES ACTUAIS

Apoiadas em algumas das investigações já referidas neste trabalho, foram publicadas *guidelines* para ajudarem os clínicos na decisão de indicar ou não aos seus doentes a implantação de um cardioversor-desfibrilhador. Estas *guidelines* foram publicadas em 2001 na Europa, pela *European Society of Cardiology* (ESC)³², e revistas em 2003³³; e em 1998 na América, numa publicação conjunta da *American College of Cardiology* (ACC) e da *American Heart Association* (AHA)¹⁵, que foram revistas em 2002¹⁴ e 2008¹² também com a responsabilidade da *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NASPE), actualmente denominada *Heart Rhythm Society*¹³.

As indicações presentes nos vários documentos reflectem a evolução do conhecimento proporcionada pelos diversos estudos efectuados. O documento mais actual apresenta como recomendações de classe I pacientes que tenham tido uma paragem cardíaca, resultante de taquicardia ou fibrilhação ventricular que não sejam devidas a uma causa tratável ou transitória. São, também, recomendações de Classe I os doentes que apresentam taquicardia ventricular, sustentada e espontânea, quando associada a doença cardíaca estrutural e os doentes que sofreram uma síncope e que apresentam uma taquicardia ou fibrilhação ventricular que pode ser induzida no estudo electrofisiológico ou que tem patologia cardíaca avançada e não apresentam outra causa identificável para a síncope. Todas estas recomendações são referentes à prevenção secundária de morte súbita.

No que diz respeito à prevenção primária, estes trabalhos recomendam a implantação de um dispositivo nos doentes que tenham doença coronária aguda e disfunção do ventrículo esquerdo e doentes com patologia coronária crónica e fracção de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 30\%$. Também estas duas condições constituem recomendações de classe I. Podemos, ainda, encontrar nestas publicações indicação para implantar o CDI em doentes que tenham patologias que condicionam um alto risco para morte súbita, tais como o síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, cardiomiopatia hipertrófica ou displasia arritmogénica ventricular direita. Como já foi dito anteriormente, estas doenças são raras pelo que não existem estudos randomizados, de grandes dimensões, que estudem a real eficácia dos cardioversores-desfibriladores implantáveis nestas doenças. Porém, os resultados de alguns pequenos estudos retrospectivos levam a que a maioria dos especialistas acredite que esta medida seja eficaz para diminuir a mortalidade nos indivíduos com

estas condições, constituindo por isso uma recomendação de classe IIa com nível de evidência C, segundo a *American Heart Association*.

A tabela 1, apresentada abaixo, faz um resumo destas principais indicações para a colocação de CDI.

Tabela 1 – Principais indicações para tratamento com CDI. FE - fracção de ejeção; TV – taquicardia ventricular; FV – fibrilhação ventricular

Prevenção Primária	Doença coronária aguda e disfunção ventricular esquerda
	Doença coronária crónica e FE $\leq$ 30%
	Patologias de alto risco (ex: sínd. do QT longo, sínd. de Brugada)
Prevenção secundária	Paragem cardíaca devida a TV ou FV
	TV sustentada associada a patologia cardíaca estrutural
	Síncope associada a TV ou FV que pode ser induzida
	Síncope associada a patologia cardíaca avançada sem outra causa identificável

4.1 - CONTRA-INDICAÇÕES

Com base na bibliografia até então publicada, os autores destes trabalhos referem também as patologias em que a colocação de um CDI aos pacientes não é benéfica. Fazendo um resumo das mesmas, pode referir-se em primeiro lugar aqueles doentes em situações terminais, com esperança de vida inferior a um ano. Também os indivíduos que apresentem doenças psiquiátricas que possam ser agravadas pela implantação deste aparelho ou doentes que tenham sofrido graves sequelas neurológicas após a paragem cardíaca não devem receber um CDI.

Os doentes que tenham sofrido síncope só devem receber um desfibrilhador caso tenham patologia cardíaca estrutural ou taquicardia/fibrilhação ventricular que possa ser induzida; em todos os outros casos não é recomendada a implantação deste dispositivo. Da mesma forma, os doentes com taquicardia/fibrilhação ventricular, em

que estas alterações arrítmicas são devidas a causas que possam ser corrigidas ou são incessantes não são candidatos apropriados à implantação de um CDI.

5. CONCLUSÃO

Os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDI's) são, actualmente, uma terapêutica bem estabelecida e de uso crescente, reconhecida quer por profissionais de saúde quer pela sociedade em geral. Os resultados dos estudos analisados neste trabalho demonstram a sua eficácia; deste modo, estes dispositivos constituem um método importante na prevenção da morte súbita cardíaca. Este é um tema cada vez mais debatido, inclusivamente na comunicação social, quer pela sua relevância epidemiológica, quer pelo sobressalto que causa na população a ideia de ver alguém morrer sem que haja algum indício prévio que possa indicar esta ocorrência fatal.

Os CDI's revelam-se, então, como uma terapêutica que proporciona uma diminuição da mortalidade nos indivíduos cujas características clínicas constituem uma indicação à sua implantação:

- Prevenção primária de doentes com doença coronária crónica e fracção de ejeção <30%; em doentes com doença coronária aguda recente e disfunção do ventrículo esquerdo; e doentes com doenças congénitas ou adquiridas de alto risco, tais como o síndrome do QT longo ou o síndrome de Brugada;
- Prevenção secundária de pacientes com história de paragem cardíaca devida a taquicardia ou fibrilhação ventriculares; doentes com taquicardia ventricular sustentada, sobretudo quando associada a patologia cardíaca estrutural; ou em pacientes com síncope inexplicável e com taquicardia ou fibrilhação ventriculares passíveis de serem induzidas em estudo electrofisiológico; doentes com síncope e patologia cardíaca estrutural avançada sem outra causa identificável.

Foi também demonstrado que esta terapêutica não deteriora a qualidade de vida da maioria dos doentes que dela beneficiam. No entanto, tal como qualquer outro tratamento, apresenta algumas complicações, tais como infecções ou mau funcionamento dos eléctrodos, que idealmente deveriam ser reduzidos ao menor número possível, de modo a otimizar a terapêutica com este dispositivo.

Outro factor de realce relaciona-se com os elevados custos dos CDI's, quer os directos quer aqueles relacionados com a sua implantação. Por este motivo, é importante que os médicos decidam correctamente, de preferência com base na evidência disponível, quais os doentes que são verdadeiros candidatos a este aparelho. Esta avaliação deve ser feita com base em critérios clínicos, mas é também importante ponderar caso a caso quem irá beneficiar, verdadeiramente, da

implantação de um CDI. Deste modo, pode fazer-se uma melhor gestão dos recursos disponíveis, algo tão importante, sobretudo, nesta altura de crise económica mundial.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 105(12):1453-1458
2. 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 (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352(3):225-237
3. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group (1982) A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 247(12):1707-1714
4. Bigger JT Jr (1997) Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 337(22):1569-1575
5. Bigger JT Jr, Whang W, Rottman JN, Kleiger RE, Gottlieb CD, Namerow PB, Steinman RC, Estes NA 3rd (1999) Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 99(11):1416-1421
6. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G (1999) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 341(25):1882-1890
7. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M (1997) Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 349(9053):675-682
8. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B (2000) Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101(11):1297-1302
9. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS (2000) Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 21(24):2071-2078
10. DiMarco JP (2003) Implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 349(19):1836-1847
11. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. (1991) Mortality and morbidity in

patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324(12):781-788

12. 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 (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 51(21):e1-62

13. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, 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 (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation *Circulation* 114(7):257-354

14. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RI, Antman EM, Alpert JS, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr (2002) ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation* 106:2145-2161

15. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr, Freedman RA, Hlatky MA, Naccarelli GV, Saksena S, Schlant RC, Silka MJ, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ, Garson A Jr. (1998) ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *J Am Coll Cardiol* 31(5):1175-1209

16. Hauer RNW (2009) The dawn of a new era in the struggle against sudden cardiac death. *Neth Heart J* 17(3):111-112

17. Heller SS, Ormont MA, Lidagoster L, Sciacca RR, Steinberg S (1998) Psychosocial outcome after ICD implantation: a current perspective. *Pacing Clin Electrophysiol* 21(6):1207-1215

- 18.** Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ (2004) Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 351(24):2481-2488
- 19.** Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P (1997) Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 349(9053):667-674
- 20.** 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 (2004) Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 350(21):2151-2158
- 21.** Kennergren C (1996) Impact of implant techniques on complications with current implantable cardioverter-defibrillator systems. *Am J Cardiol* 78(5A):15-20
- 22.** Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102(7):748-754
- 23.** Lown B, Axelrod P (1972) Implanted standby defibrillators. *Circulation* 46(4):637-639
- 24.** Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, Clapp-Channing NE, Tsatis AA, Davidson-Ray L, Lee KL, Bardy GH (2008) Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med* 359(10):999-1008
- 25.** Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA 3rd, Spirito P (2000) Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342(6):365-373
- 26.** Miller JM, Hsia HH (1996) Management of the patient with frequent discharges from implantable cardioverter-defibrillator devices. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7(3):278-285
- 27.** Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI (1970) Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med* 126(1):158-161
- 28.** Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML (1980) Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 303(6):322-324

- 29.** Mirowski M, Reid PR, Winkle RA, Mower MM, Watkins L Jr, Stinson EB, Griffith LS, Kallman CH, Weisfeldt ML (1983) Mortality in patients with implanted automatic defibrillators. *Ann Intern Med* 98(5):585-588
- 30.** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 335(26):1933-1940
- 31.** Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346(12):877-883
- 32.** Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP (2001) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22(16):1374-1450
- 33.** Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP (2003) Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24(1):13-15
- 34.** Smith WM, Ideker RE (1999) Automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Annu Rev Biomed Eng* 1:331-346
- 35.** Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau JL, Maggiono A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf RM, Pfeffer MA (2005) Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 352(25):2581-2588
- 36.** Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovics G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J (2009) Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 361(15):1427-1436
- 37.** Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F (2003) Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and

asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 41(10):1707-1712

38. Tchou PJ, Kadri N, Anderson J, Caceres JA, Jazayeri M, Akhtar M (1988) Automatic implanted cardioverter defibrillators and survival of patients with left ventricular dysfunction and malignant ventricular arrhythmias. Ann Intern Med 109(7):539-534

39. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators (1997) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 337(22):1576-1583

40. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP (1996) Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. Lancet 348(9019):7-12

41. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA, Smith NA, Buch WS, Schmidt P, Shipman T (1989) Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. J Am Coll Cardiol 13(6):1353-1361

42. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA (2001) Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation 104(18):2158-2163