

## DIRETRIZ DE PRÁTICA CLÍNICA: RELATÓRIO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

# Revisão sistemática da Diretriz da AHA/ACC/HRS de 2017 para o manejo de pacientes com arritmias ventriculares e a prevenção da morte súbita cardíaca



Um relatório da Força-tarefa entre American College of Cardiology/American Heart Association sobre diretrizes de prática clínica e a Heart Rhythm Society

### Membros do Comitê de Revisão de Evidências

Fred M. Kusumoto, MD, FACC, Presidente  
Kent R. Bailey, PhD, Vice-Presidente

Ahmad Sami Chaouki, MD, PhD\*  
Abhishek J. Deshmukh, MBBS\*  
Sandeep Gautam, MD, MPH\*  
Robert J. Kim, MD\*  
Daniel B. Kramer, MD, MPH\*

Litsa K. Lambrakos, MD, FACC\*  
Naseer H. Nasser, MD\*  
Dan Sorajja, MD\*

\*Os membros do Comitê de Revisão de Evidências foram listados alfabeticamente; todos participaram igualmente do processo.

### Membros da Força-tarefa entre ACC/AHA

Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA, Presidente  
Patrick T. O’Gara, MD, MACC, FAHA, Presidente Eleito  
Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA, Ex-Presidente Imediato†

Sana M. Al-Khatib, MD, MHS, FACC, FAHA  
Joshua A. Beckman, MD, MS, FAHA  
Kim K. Birtcher, MS, PHARM, AACC  
Biykem Bozkurt, MD, PHD, FACC, FAHA†  
Ralph G. Brindis, MD, MPH, MACC†  
Joaquin E. Cigarroa, MD, FACC  
Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA  
Lesley H. Curtis, PHD, FAHA†  
Lee A. Fleisher, MD, FACC, FAHA

Federico Gentile, MD, FACC  
Samuel Gidding, MD, FAHA†  
Zachary D. Goldberger, MD, MS, FACC, FAHA  
Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA  
John Ikonmidis, MD, PHD, FAHA  
José A. Joglar, MD, FACC, FAHA  
Laura Mauri, MD, MSC, FAHA  
Barbara Riegel, PHD, RN, FAHA  
Susan J. Pressler, PHD, RN, FAHA†  
Duminda N. Wijeyesundera, MD, PHD

†Ex-membro da Força-tarefa; membro atual durante o processo de escrita.

Este documento foi aprovado pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas do American College of Cardiology, pelo Comitê Consultivo e de Coordenação de Ciência da American Heart Association e pelo Conselho de Administração da Heart Rhythm Society em setembro de 2017, além do Comitê Executivo da American Heart Association em outubro de 2017.

O American College of Cardiology solicita que este documento seja citado da seguinte forma: Kusumoto FM, Bailey KR, Chaouki AS, Deshmukh AJ, Gautam S, Kim RJ, Kramer DB, Lambrakos LK, Nasser NH, Sorajja D. Revisão sistemática da Diretriz da AHA/ACC/HRS de 2017 para o manejo de pacientes com arritmias ventriculares e a prevenção da morte súbita cardíaca: um relatório da Força-tarefa entre American College of Cardiology/American Heart Association sobre diretrizes de prática clínica e a Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1653–76.

Este artigo foi copublicado na *Circulation and HeartRhythm*.

**RESUMO**

**CONTEXTO** Embora grandes ensaios clínicos randomizados tenham descoberto que o uso de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) na prevenção primária melhora a sobrevida em pacientes com cardiomiopatia e sintomas de insuficiência cardíaca, na prática, geralmente os pacientes que recebem CDIs são idosos e apresentam mais comorbidades do que os pacientes dos ensaios clínicos. Além disso, existe um debate entre os médicos sobre a utilidade do estudo eletrofisiológico da estratificação de risco de pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada.

**OBJETIVO** Nossa análise tem dois objetivos. Primeiro, avaliar se as arritmias ventriculares (AVs) induzidas com eletroestimulação programada em pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada identificam um grupo de risco mais elevado que possa necessitar de testes ou terapias adicionais. Segundo, avaliar se o implante de um CDI está associado a um benefício clínico em pacientes idosos e pacientes com comorbidades que, de outra forma, beneficiar-se-iam com base na fração de ejeção ventricular esquerda e sintomas de insuficiência cardíaca.

**MÉTODOS** Foram usadas abordagens estatísticas tradicionais para verificar: 1) se a estimulação ventricular programada identifica um grupo de alto risco em pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada; e 2) se o implante de CDI para prevenção primária está associado a resultados melhores em pacientes idosos (> 75 anos de idade) e pacientes com comorbidades significativas que, de outro modo, atenderiam aos critérios do implante de CDI com base em sintomas ou na função ventricular esquerda.

**RESULTADOS** Foram identificadas evidências de seis estudos com 1.138 pacientes assintomáticos. A síndrome de Brugada com AV induzível no estudo eletrofisiológico foi identificada em 390 (34,3%) pacientes. Para minimizar a sobreposição de pacientes, a análise primária usou cinco dos seis estudos e encontrou um uma razão de chance de 2,3 (IC95%: 0,63-8,66;  $p = 0,2$ ) para eventos arritmicos maiores (AVs contínuos, morte súbita cardíaca ou terapia adequada com CDI) em pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada e AV induzível no estudo eletrofisiológico *versus* aqueles sem AV induzível.

Foram revisados 10 estudos que avaliaram o uso do CDI em pacientes idosos e foram identificados quatro estudos que avaliaram populações únicas de pacientes. Em nossa análise, o implante de CDI foi associado à melhora de sobrevida [razão de risco (RR) global: 0,75; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,67-0,83;  $p < 0,001$ ]. Foram identificados 10 estudos que avaliaram o uso do CDI em pacientes com diversas comorbidades, incluindo doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial, doença cardíaca, entre outras. Um modelo de efeitos aleatórios demonstrou que o uso do CDI estava associado à redução da mortalidade por todas as causas (RR global: 0,72; IC95%: 0,65-0,79;  $p < 0,0001$ ), e uma segunda análise de "sobreposição mínima" também descobriu que o uso do CDI estava associado à redução da mortalidade por todas as causas (RR global: 0,71; IC95%: 0,61-0,82;  $p < 0,0001$ ). Em cinco estudos que incluíram dados sobre disfunção renal, o implante de CDI foi associado à redução da mortalidade por todas as causas (RR global: 0,71; IC95%: 0,60-0,85;  $p < 0,001$ ).

**SUMÁRIO**

<b>RESUMO</b> .....	1654	<b>Introdução: Parte 1</b> .....	1656
<b>PARTE 1: PARA PACIENTES ASSINTOMÁTICOS COM SÍNDROME DE BRUGADA, QUAL É A ASSOCIAÇÃO ENTRE UM ESTUDO DE ESTIMULAÇÃO VENTRICULAR PROGRAMADA ANORMAL, MORTE SÚBITA CARDÍACA E OUTROS DESFECHOS DE ARRITMIA?</b> .....	1656	<b>Métodos: Parte 1</b> .....	1656
		<b>Resultados: Parte 1</b> .....	1657
		<b>Discussão: Parte 1</b> .....	1657
		<b>Limitações: Parte 1</b> .....	1658

Cópias: este documento está disponível nos sites da World Wide Web do American College of Cardiology ([www.acc.org](http://www.acc.org)), da American Heart Association ([professional.heart.org](http://professional.heart.org)) e da Heart Rhythm Society ([www.hrsonline.org](http://www.hrsonline.org)). Para obter cópias deste documento, entre em contato com o Departamento de Reimpressão da Elsevier Inc. por fax (212-633-3820) ou por e-mail ([reprints@elsevier.com](mailto:reprints@elsevier.com)).

Permissões: Não é permitido fazer cópias múltiplas, modificar, alterar, aprimorar e/ou distribuir este documento sem a permissão expressa do American College of Cardiology. As solicitações podem ser feitas *on-line*, no site da Elsevier (<http://www.elsevier.com/about/policies/author-agreement/obtaining-permission>).

<b>Figuras e Tabela</b> .....	1659
Figura 1.1. Diagrama PRISMA mostrando a seleção dos estudos incluídos na metanálise .....	1659
Figura 1.2. Gráfico de floresta mostrando o risco de todos os eventos arritmicos, excluindo Brugada et al. (2003) ...	1660
Figura 1.3. Gráfico de floresta mostrando o risco de todos os eventos arritmicos, incluindo Brugada et al. (2003) ...	1660
Figura 1.4. Gráfico de funil mostrando o risco de todos os eventos arritmicos, excluindo Brugada et al. (2003) .....	1661
Figura 1.5. Gráfico de funil mostrando o risco de todos os eventos arritmicos, incluindo Brugada et al. (2003) .....	1661
Tabela 1. Resumo dos protocolos do estudo eletrofisiológico e das taxas de indutibilidade por estudo incluído .....	1661
<b>PARTE 2: QUAL É O IMPACTO DO IMPLANTE DE CDI PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA EM PACIENTES IDOSOS E COM COMORBIDADES SIGNIFICATIVAS?</b> .....	1661
<b>Introdução: Parte 2</b> .....	1661
<b>Métodos: Parte 2</b> .....	1662
Seleção e características dos estudos .....	1662
Extração de dados e avaliação de qualidade .....	1662
<b>Resultados: Parte 2</b> .....	1663
Implante de CDI em pacientes idosos .....	1663
Descrição dos estudos individuais .....	1663
Análise de dados coletivos .....	1664
Implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas .....	1664
Descrição dos estudos individuais .....	1664
Análise de dados coletivos .....	1665
Implante de CDI em pacientes com doença renal .....	1665
<b>Discussão: Parte 2</b> .....	1665
<b>Limitações: Parte 2</b> .....	1667
<b>Figuras</b> .....	1668
Figura 2.1 Diagrama do PRISMA para prevenção de CDI em pacientes idosos .....	1668
Figura 2.2. Diagrama PRISMA para prevenção de CDI em pacientes com comorbidades significativas (incluindo renais) .....	1669
Figura 2.3. Gráfico de floresta mostrando o implante de CDI em pacientes idosos .....	1669
Figura 2.4. Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes idosos .....	1670
Figura 2.5. Gráfico de floresta mostrando o implante de CDI em pacientes idosos (sobreposição mínima) .....	1670
Figura 2.6. Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes idosos (sobreposição mínima) .....	1670
Figura 2.7. Gráfico de floresta mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas .....	1671
Figura 2.8. Gráfico de floresta mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas (sobreposição mínima) .....	1671

Figura 2.9. Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas .....	1672
Figura 2.10. Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas (sobreposição mínima) .....	1672
Figura 2.11. Gráfico de floresta mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades renais .....	1672
Figura 2.12. Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades renais .....	1673

## REFERÊNCIAS .....

### APÊNDICE 1

<b>Relações do Comitê de Revisão de Evidências com a indústria e outras entidades (relevante) – Revisão sistemática da Diretriz AHA/ACC/HRS de 2017 para manejo de pacientes com arritmias ventriculares e prevenção da morte súbita cardíaca (outubro de 2017) .....</b>	1675
---	------

### APÊNDICE 2

<b>Abreviaturas .....</b>	1676
---------------------------	------

## PREÂMBULO

Desde 1980, o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) têm transformado evidências científicas em diretrizes de prática clínica com recomendações para melhorar a saúde cardiovascular. Essas diretrizes, que são baseadas em métodos sistemáticos para avaliar e classificar evidências, são um pilar dos cuidados cardiovasculares de qualidade. Em resposta aos relatórios do Institute of Medicine (1, 2) e um mandato para avaliar novos conhecimentos e manter a relevância no ponto de atendimento, a Força-tarefa entre ACC/AHA sobre diretrizes de prática clínica (Força-tarefa) modificou sua metodologia (3-5).

### Revisão de evidências

A Força-tarefa reconhece a necessidade de haver comitês de revisão de evidências (CREs) objetivos e independentes integrados por metodologistas, epidemiologistas, clínicos e bioestatísticos que pesquisem, resumam e avaliem sistematicamente as evidências para tratar de questões de revisão sistemática no formato PICOTS (população, intervenção, comparador, desfecho, tempo, desenho – do inglês *population, intervention, comparator, outcome, timing, setting*) 2, 4, 5, 6. As considerações práticas, incluindo restrições de tempo e recursos, limitam os CREs às evidências relevantes para as principais questões clínicas e se permitem a revisão e análise sistêmicas que podem afetar a força das recomendações correspondentes. As recomendações desenvolvidas pelo

comitê de redação com base na revisão sistemática estão marcadas como “RS”.

### Relações com a indústria e outras entidades

O ACC e a AHA patrocinam as diretrizes sem apoio comercial, e os membros participam voluntariamente. A Força-tarefa evita conflitos de interesses reais, potenciais ou percebidos que possam surgir de relações com a indústria (RCIs) ou outras entidades. Todos os membros do CRE são obrigados a divulgar as relações atuais com a indústria ou interesses pessoais a partir de 12 meses antes do início do processo de escrita. O presidente e todos os membros do CRE não devem ter qualquer RCI relevante (Apêndice 1). Para fins de transparência, há informações abrangentes de divulgação dos membros do CRE disponíveis on-line, assim como informações abrangentes de divulgação da Força-tarefa.

*Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA  
Presidente da Força-tarefa entre ACC/AHA sobre  
diretrizes de prática clínica*

## PARTE 1: PARA PACIENTES ASSINTOMÁTICOS COM SÍNDROME DE BRUGADA, QUAL É A ASSOCIAÇÃO ENTRE UM ESTUDO DE ESTIMULAÇÃO VENTRICULAR PROGRAMADA ANORMAL, MORTE SÚBITA CARDÍACA E OUTROS DESFECHOS DE ARRITMIA?

### Introdução: Parte 1

A síndrome de Brugada foi descrita pela primeira vez em 1992, após a identificação de uma coorte de pacientes com episódios recorrentes de morte súbita cardíaca (MSC) com características eletrocardiográficas típicas, incluindo bloqueio do ramo direito e elevação persistente do segmento ST nas derivações V1 a V2-V3 (7). Desde essa descoberta, foram estabelecidos critérios diagnósticos da síndrome de Brugada (8). Devido às arritmias observadas nessa síndrome, foi sugerido que o estudo eletrofisiológico com estimulação ventricular programada pode ser usado para avaliar a indutibilidade das arritmias ventriculares (AV) (9). O uso potencial do estudo eletrofisiológico para estratificação de risco tem sido de interesse de pacientes assintomáticos com características eletrocardiográficas típicas, mas sem arritmias ou síncope documentadas. Estudos iniciais sugeriram que o estudo eletrofisiológico é útil para identificar pessoas com risco de AV. Contudo, estudos mais recentes sugerem que é limitado o valor da realização de um estudo eletrofisiológico em pacientes assintomáticos (9-16). A implicação é que um desfibrilador cardioversor implantável (CDI) seria sugerido para os pacientes que apresentam maior risco;

no entanto, o implante do CDI está associado a complicações procedimentais e pós-procedimentais, além de problemas como terapia inadequada (17). A indicação para a realização de estudo eletrofisiológico em pacientes assintomáticos *a priori* ainda é controversa (18). O objetivo deste estudo é verificar o valor prognóstico do estudo eletrofisiológico em pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada.

### Métodos: Parte 1

A Doctor Evidence, LLC (Santa Mônica, CA, EUA) realizou uma pesquisa bibliográfica na MEDLINE (via PubMed/OVID) e EMBASE (via OVID), com limites que incluem datas de publicação de 1966 a 2016, idioma inglês e sujeitos humanos. A seleção do estudo incluiu os seguintes critérios: Inclusão de pacientes assintomáticos com diagnóstico de síndrome de Brugada submetidos a estudo eletrofisiológico. Todos os estudos basearam o diagnóstico da síndrome de Brugada em critérios eletrocardiográficos e ausência de cardiopatia estrutural. Foram excluídos pacientes definidos como sintomáticos, pacientes com síncope, pacientes que apresentaram MSC, pacientes com AV sustentada e pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Os pacientes com AV induzível no estudo eletrofisiológico foram comparados com aqueles sem AV induzível. O desfecho primário foi qualquer evento arritmico importante (incluindo AV documentada, MSC e terapia adequada do CDI). Os desfechos secundários incluíram choques especificamente adequados e MSC. Foram excluídos pacientes com < 3 meses de seguimento. Os estudos incluídos eram do tipo observacional prospectivo e retrospectivo, séries de casos, ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs) e revisões sistemáticas/metanálises. Foram excluídos relatos de casos. A Doctor Evidence realizou a triagem inicial para atender aos critérios de inclusão. Em seguida, os manuscritos foram triados por dois juízes independentes para determinar sua relevância, e os estudos mutuamente acordados foram incluídos na metanálise.

A metanálise foi realizada usando a plataforma avançada baseada na Web chamada DOC Data 2.0 (Doctor Evidence: DOC Data, versão 2.0, Santa Mônica, CA, EUA). Todos os estudos foram resumidos por taxas brutas (quantidade de eventos e denominadores). A análise primária foi realizada utilizando o modelo de efeito aleatório, com correção de continuidade de 0,1. Os métodos Mantel-Haenszel e Peto também foram utilizados.

### Resultados: Parte 1

A pesquisa bibliográfica identificou 236 títulos e resumos no banco de dados da MEDLINE/EMBASE usando várias combinações de identificadores para síndrome de Brugada, bloqueio de ramo direito, seg-

mento ST, morte súbita, eletrofisiologia, estimulação ventricular programada, MSD, AV sustentada e terapia com CDI. Foram selecionados 72 estudos para análise de textual completa, dos quais 66 foram excluídos (1 por população fora do interesse; 1 por intervenção fora do interesse; 19 por analisarem outros parâmetros em estudos eletrofisiológicos; 1 estudo não clínico; 10 por ter quantidade inadequada de participantes; 8 por serem publicações com dados compartilhados; e 25 por estratificarem desfecho fora do interesse); além disso, 1 foi trocado por uma atualização mais recente da população de pacientes (14, 19) (Figura 1.1 para obter detalhes da seleção). No final, seis estudos foram selecionados para a metanálise (10-14, 16). Para evitar a duplicação potencial de dados, um estudo (10) foi excluído porque parte da sua população também estava incluída em uma análise retrospectiva subsequente (15) da nossa análise. No entanto, como uma proporção não especificada de sua população de estudo não foi incluída em estudos subsequentes, também foi realizada uma segunda metanálise que incluiu esse estudo.

Os seis estudos finais utilizados para a análise (10-14, 16) continham 1.138 pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada, com AV induzível no estudo eletrofisiológico em 390 (34,3%) pacientes (Suplemento de Dados 1). Entre os pacientes com AV induzível, ocorreram 13 eventos arrítmicos no total (3,3% dos pacientes com AV induzível). Entre os pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada, 748 não apresentaram AV induzível no estudo eletrofisiológico. Nessa população, ocorreram 12 eventos arrítmicos no total (1,6% dos pacientes com AV não induzível). Isso resulta em uma razão de chance (RC) de 2,3 [intervalo de confiança de 95% (IC): 0,63 a 8,66;  $p = 0,20$ ] para eventos arrítmicos maiores em pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada e AV induzível em estudo eletrofisiológico (Figura 1.2). Devido à pequena quantidade de eventos, não puderam ser realizadas análises específicas de desfechos secundários.

Incluindo o estudo original do registro da síndrome de Brugada de 2003 (10), que pode apresentar duplicação de pacientes, havia um total de 1.401 pacientes, dos quais 481 apresentavam AV induzível ao estudo eletrofisiológico (34,3%). Nessa coorte, ocorreram 24 eventos arrítmicos nos pacientes com AV induzível (5,0%). Entre os pacientes com AV não induzível, houve 14 eventos arrítmicos (1,5%). Isso resulta em uma RC de 3,3 (IC95%: 1,03 a 10,4;  $p = 0,04$ ) para eventos arrítmicos maiores em pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada e AV induzível em estudo eletrofisiológico (Figura 1.3).

Foram examinados dois estudos (20, 21) que analisaram especificamente os resultados a longo prazo em pacientes submetidos a implante de CDI. Um estudo

multicêntrico (21) acompanhou 166 pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada por  $85 \pm 36$  meses após o implante do CDI. Eles relataram 7% de choques adequados do CDI e 28% de choques inadequados, além de uma morte relacionada à fibrilação ventricular induzida por choque inadequada. Uma análise recente de outro registro (20) descreveu 13% de choques adequados e 15% de choques inadequados entre 46 pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada durante um período de 20 anos.

### Discussão: Parte 1

O papel da indutibilidade da AV no estudo eletrofisiológico para estratificação de risco da síndrome de Brugada assintomática tem gerado bastante debate (8, 22). Um grande estudo observacional (10) apresentou uma incidência extremamente alta de fibrilação ventricular espontânea (28%) em pacientes com AV induzível no estudo eletrofisiológico, com incidência de apenas 2% em pacientes com AV não induzível. De modo semelhante, em uma experiência de 20 anos com pacientes com síndrome de Brugada, a indutibilidade da AV no estudo eletrofisiológico em pacientes assintomáticos apresentou sensibilidade de 75,0%, especificidade de 91,3%, valor preditivo positivo de 18,2% e valor preditivo negativo de 98,3% para de AV ou choques espontâneos do CDI (23). No entanto, este estudo incluiu 137 pacientes já incluídos em registros anteriores da síndrome de Brugada.

Curiosamente, a taxa de indutibilidade geral (pacientes sintomáticos e assintomáticos) diminuiu de 49% para 18%, o que também reflete os achados de uma coorte semelhante (10, 23). Entre os pacientes assintomáticos nessa coorte, as taxas diminuíram de 34,6% para 10% (10, 15). De modo semelhante, a taxa anual de eventos de AV ou choque do CDI diminuiu de 4,5% para 0,9%. Esses estudos sugerem que essas descobertas podem estar relacionadas a um viés de seleção mais precoce, já que os relatórios iniciais incluíram pacientes de risco maior. Essas descobertas ainda diferem amplamente dos registros de PRELUDE (valor preditivo de estimulação elétrica programada – do inglês *Programmed Electrical Stimulation Predictive Value*) (12) e FINGER (França, Itália, Alemanha – do inglês *France, Italy, Germany*) (14) de pacientes com síndrome de Brugada. No registro PRELUDE (12), que incluiu 273 pacientes assintomáticos, não houve diferença significativa nas taxas de eventos entre pacientes com AV induzível e não induzível. O mais recente e maior registro FINGER (14), com 654 pacientes assintomáticos, encontrou uma taxa de eventos maior em pacientes com AV induzível (sintomática e assintomática), que foi não significativa na análise multivariável, com uma baixa incidência geral de 0,5% em pacientes assintomáticos. Ambos os

registros, PRELUDE e FINGER, apresentaram menor duração média de seguimento (15). Os outros três estudos incluídos na nossa metanálise (11, 13, 16) também não apresentaram diferença nas taxas de eventos entre pacientes assintomáticos com AV induzível e não induzível, com uma taxa global de eventos extremamente baixa.

Houve uma ampla taxa de indutibilidade de AV no estudo eletrofisiológico, conforme descrito na Tabela 1. Isso pode ter sido secundário à população de pacientes ou às diferenças dos aspectos técnicos do protocolo de estimulação ventricular, também descritos na Tabela 1. Embora alguns tenham sugerido que uma estratégia de estimulação ventricular menos agressiva, limitada ao ápice ventrículo direito, poderia melhorar a especificidade do estudo eletrofisiológico no prognóstico da síndrome de Brugada assintomática, essa hipótese ainda não foi testada (23). Um estudo que avaliou o impacto de diversos extraestímulos no estudo eletrofisiológico (24) sugeriu que um protocolo menos agressivo limitado a extraestímulos simples ou duplos resultou em melhores valor preditivo positivo e valor preditivo negativo em comparação ao teste extraestímulo triplo (< 3 extraestímulos: valor preditivo positivo: 36%; valor preditivo negativo: 87% vs. 3 extraestímulos: valor preditivo positivo: 23%; valor preditivo negativo: 81%). Contudo, a indução da AV especificamente do ápice do ventrículo direito não foi preditiva de eventos cardíacos subsequentes.

A incidência relativamente alta de choques inadequados do CDI em pacientes com síndrome de Brugada (20, 21) pode estar relacionada à idade relativamente mais jovem dessa população ou a estratégias de programação. Um estudo demonstrou que a combinação da amplitude da onda R > 5 mV no implante, a programação ideal (intervalo longo de duração da detecção, zona única de fibrilação ventricular alta > 210 a 220 bpm) e o seguimento próximo com monitoramento remoto estavam associados a uma taxa menor de choques inadequados (0,7%/ano em comparação a 3,7%/ano na população geral da síndrome de Brugada) (21).

Nossa metanálise mostra que, em relação às variáveis de desfechos da AV e aos choques adequados do

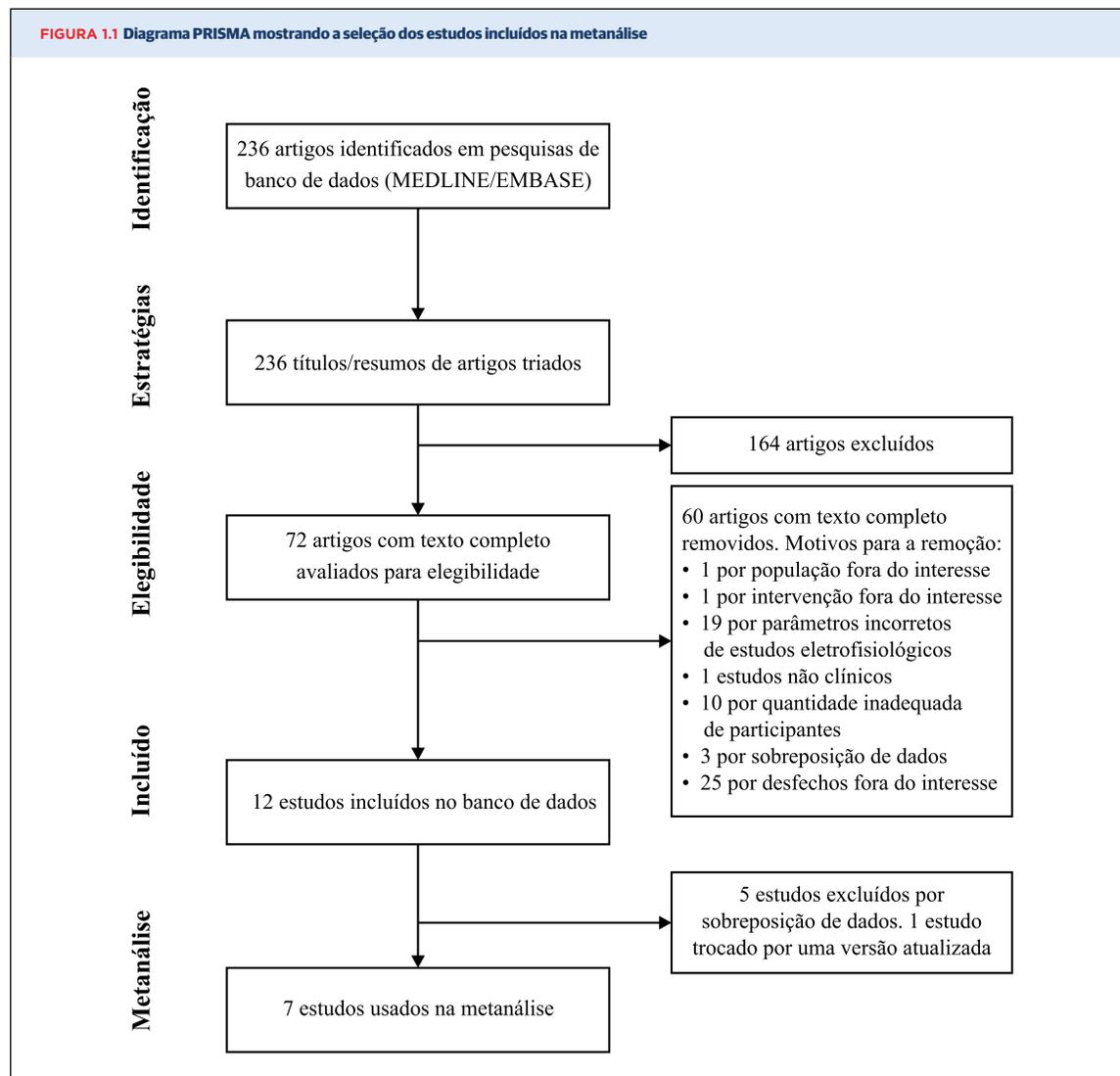
CDI, não houve diferença significativa entre pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada com ou sem AV induzível no estudo eletrofisiológico. No entanto, a inclusão do estudo adicional (10), potencialmente levando à contagem dupla de pacientes, levou a um aumento moderadamente significativo da RC para arritmia nessa população ( $p = 0,044$ ). Ao observar o gráfico de floresta, é bastante evidente a preocupação da sobreposição de pacientes entre os dois estudos (10, 15). Somente esses dois estudos mostram significância positiva para o grupo induzível com RC acima da unidade. Para avaliar se pode ter havido uma ligação entre o tamanho do estudo e o efeito do tratamento e para identificar qualquer viés do relatório, foram gerados gráficos de funil, os quais são mostrados na Figura 1.4 e Figura 1.5, com e sem inclusão do estudo adicional que poderia levar à possível contagem dupla.

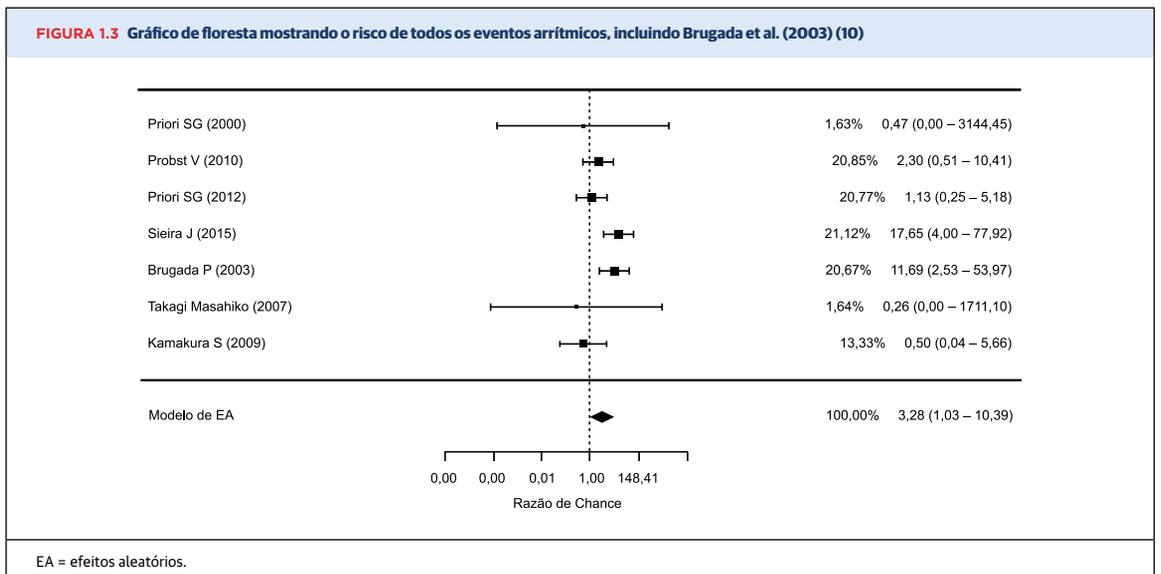
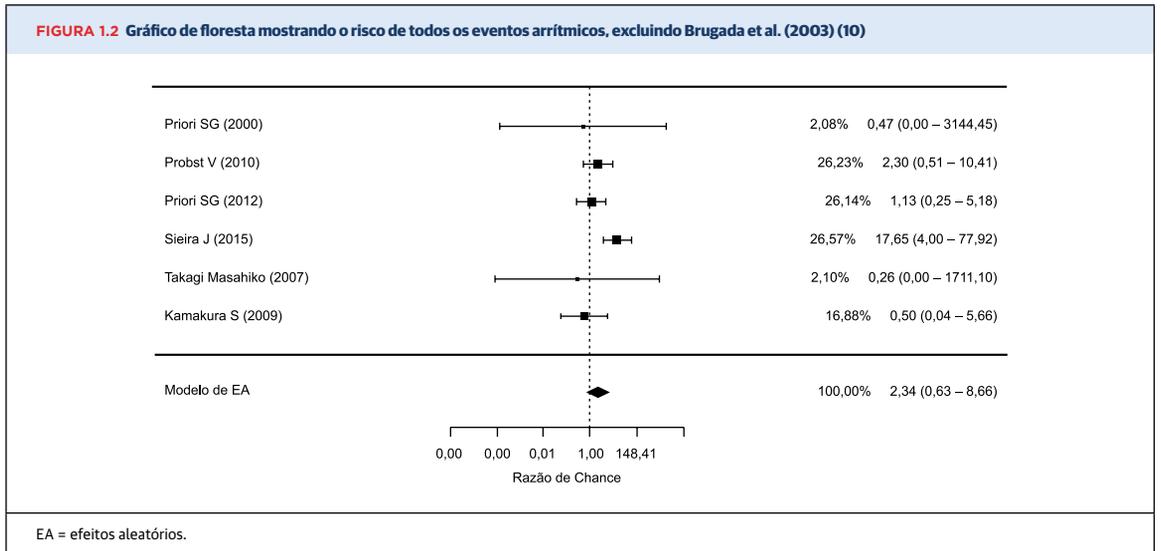
Em resumo, esta metanálise de estudos relevantes para o papel do estudo eletrofisiológico em pacientes assintomáticos com síndrome de Brugada sugere que a indutibilidade da AV em pacientes assintomáticos não prediz maiores AV ou choques de CDI. Na verdade, a taxa global de eventos extremamente baixa na população assintomática em quase todos os estudos sugere que essa população apresenta baixo risco de eventos cardíacos futuros.

#### Limitações: Parte 1

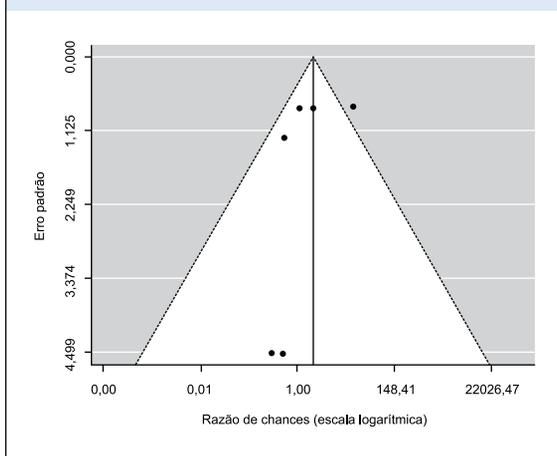
Esta metanálise é limitada por uma pequena quantidade de eventos. Isso impossibilita subanálises dentro da população com Brugada assintomática, incluindo pacientes com padrões espontâneos do tipo I ou outros padrões eletrocardiográficos e aqueles com histórico familiar de eventos arritmicos. Embora tenham sido feitos todos os esforços para evitar a duplicação de populações, isso continua sendo um potencial fator de confusão, especialmente quando é incluído o estudo de 2003 (10). O protocolo exato do estudo eletrofisiológico também não pôde ser avaliado devido à pequena quantidade e a natureza dos relatos nos estudos, uma vez que isso pode influenciar a indutibilidade.

## FIGURAS E TABELA

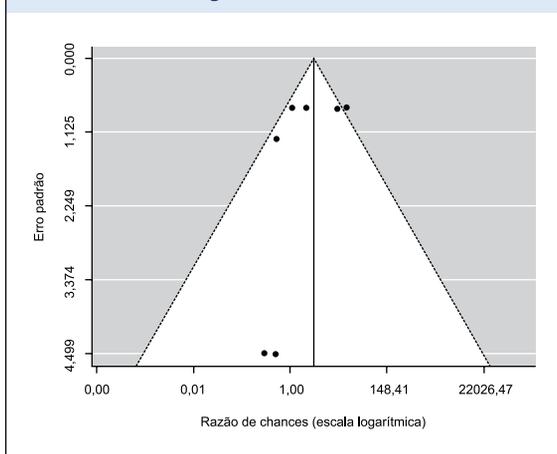




**FIGURA 1.4** Gráfico de funil mostrando o risco de todos os eventos arritmicos, excluindo Brugada et al. (2003) (10)



**FIGURA 1.5** Gráfico de funil mostrando o risco de todos os eventos arritmicos, incluindo Brugada et al. (2003) (10)



**TABELA 1** Resumo dos protocolos do estudo eletrofisiológico e das taxas de indutibilidade por estudo incluído

Estudo, ano, referência	Estudo EF positivo	Protocolo
Sieira et al., 2015 (15)	32/241 (13%)	Único local, 3 comprimentos de ciclo, 3 EE (≥ 200 ms)
Priori et al., 2012 (12)	97/243 (40%)	2 locais (AVD, VSVD), 2 comprimentos de ciclo, 3 EE (≥ 200 ms)
Kamakura et al., 2009 (11)	61/123 (50%)	2 locais (AVD, VSVD), 2 comprimentos de ciclo, 3 EE (não menciona um CC mínimo)
Takagi et al., 2007 (16)	50/63 (79%)	Não especificado nos métodos
Probst et al., 2010 (14)	137/369 (37%)	2 locais (não especificados), 2 comprimentos de ciclo, 3 EE (≥ 200 ms para um estudo "positivo")
Priori et al., 2000 (12)	6/19 (32%)	Não especificado nos métodos, mas com vários locais e até 3 EE (não uniformemente especificado pelo protocolo)
Brugada et al., 2003 (10)	91/263 (35%)	Único local (AVD, VSVD), 2 comprimentos de ciclo, ≥ 2 EE (PREV)

AVD = ápice do ventrículo direito; EE = extraestímulo; EF = eletrofisiológico; PREV = período refratário efetivo ventricular; VSVD = via de saída do ventrículo direito.

## PARTE 2: QUAL É O IMPACTO DO IMPLANTE DE CDI PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA EM PACIENTES IDOSOS E COM COMORBIDADES SIGNIFICATIVAS?

### Introdução: Parte 2

Vários ECRs estabeleceram claramente o benefício frente à mortalidade dos CDIs implantados para prevenção primária (25-27). Em geral, os candidatos ao implante de CDI para prevenção primária da MSC são pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30% a 40%, desde que a terapia médica ideal e uma expectativa razoável de sobrevida significativa (> 1 ano) estejam presentes (25-30). Nesta coorte, incluindo pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica, a redução na mortalidade com o uso do CDI varia de 23% a 55% (31, 32). Um benefício semelhante também foi descrito para o CDI subcutâneo (33, 34). Assim, com indicações de expansão e avanços tecnológicos, a taxa de implante dos dispositivos continua a crescer (32, 35).

No entanto, vários ECRs demonstram que determinados subgrupos não se beneficiam claramente com o implante do CDI na prevenção primária. Pacientes que passaram por infarto do miocárdio recente (nos últimos 40 dias) e pacientes com revascularização devido a enxerto de ponte de artéria coronária (36, 37) não apresentam vantagem de sobrevida com o uso de um CDI. Além disso, várias populações de pacientes não foram bem estudadas em muitos dos ECRs de referência do CDI, sendo incerto se esses subgrupos também se beneficiam do implante do CDI (31, 32).

Os pacientes participantes de muitos dos ECRs de referência podem não ser representativos dos pacientes avaliados e encaminhados para implante de CDI na prática. Por exemplo, a idade média ou mediana dos pacientes que participaram dos ensaios principais variaram entre 58 e 67 anos [MUSTT (*Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* – Ensaio multicêntrico de taquicardia não sustentada) (28), MADIT-I (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial I* – Ensaio clínico de implante de desfibrilador automático multicêntrico I) (26), MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) (27), SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* – Ensaio clínico de morte súbita cardíaca em insuficiência cardíaca) (25), CABG-PATCH (*Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial* – Ensaio clínico de enxerto de ponte de artéria coronária) (36), DEFINITE (*Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation Trial* – Ensaio clínico de desfibriladores na avaliação do tratamento da cardiomiopatia não isquêmica) (29), DINAMIT (*Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial* – Ensaio clínico de desfibrilador em infarto agudo do miocárdio)

(37) e o estudo IRIS (*Immediate Risk Stratification Improves Survival* – Estratificação de risco imediata melhora a sobrevida) (30)]; e pacientes > 75 anos só representaram 11% dos pacientes nos estudos MUSTT, MADIT-I, MADIT-II e SCD-HeFT (38). Em contrapartida, uma análise recente do Registro de CDI do National Cardiovascular Data Registry (NCDR) apresentou uma grande quantidade de pacientes > 70 anos de idade (39). Além da idade avançada, esses pacientes frequentemente apresentam comorbidades como doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fragilidade. Ainda em relação a esses pacientes, não está claro se a terapia com CDI tem algum benefício significativo para a mortalidade.

## Métodos: Parte 2

### Seleção e características dos estudos

A triagem foi realizada com base nos critérios de seleção predefinidos do PICOTS e usando o Doctor Evidence Library Management System (Sistema de gerenciamento de biblioteca).

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na MEDLINE (via do PubMed/OVID), EMBASE (via OVID) e Cochrane Central Register of Controlled Trials (via CENTRAL) com limites que incluem datas de publicação de 1996 a 2016, idioma inglês e sujeitos humanos.

Foram incluídos estudos que atendem a estes critérios de elegibilidade: adultos  $\geq 18$  anos, disfunção sistólica ventricular esquerda  $\leq 40\%$  com ou sem IC definida, insuficiência renal, fragilidade (definida pelo Índice de comorbidade de Charlson (40) ou Índice de comorbidade de Elixhauser (41) e doença pulmonar/tabagismo). Os critérios de exclusão foram pacientes com que apresentavam pelo menos uma destas condições: síncope, MSC anterior, AV sustentada e cardiomiopatia hipertrófica. A intervenção de interesse foi o implante de um CDI transvenoso ou subcutâneo sem terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Os estudos com implantes de TRC foram excluídos (para eliminar qualquer efeito potencial da TRC nos desfechos), assim como estudos que avaliaram CDIs implantados para a prevenção secundária. O desfecho primário foi a mortalidade. Os desfechos secundários incluíram MSC e complicações e eventos adversos da intervenção, incluindo problemas periprocedurais, terapia de taquiarritmia inadequada, hospitalizações e complicações do dispositivo pós-procedimento. Foram excluídos estudos com < 3 meses de acompanhamento. Os estudos incluídos foram ECRs, estudos prospectivos e retrospectivos de coorte observacionais com controles concorrentes que relatam desfechos de interesse em um modelo multivariado, ensaios clínicos não randomizados com controles concorrentes que relatam desfechos de interesse em um modelo multivariado, série de casos, estudos observacionais não controlados

e revisões sistemáticas/metanálises. Foram excluídos relatos de casos e resumos de conferências. Estudos e resumos não publicados não foram pesquisados.

O Doctor Evidence Library Management System é uma plataforma de software baseada na Web com funcionalidades de ênfase em palavras-chave (apresentar as palavras-chave coloridas ou com negrito), de pesquisa e de classificação, bem como a capacidade de atribuir e gerenciar os motivos de rejeição para todas as referências em todas as etapas da triagem. Os estudos que atenderam os critérios de inclusão baseados na população, intervenção e desenho do estudo relatados no título/resumo do artigo foram incluídos para análise de textual completa. A triagem de título/resumo dos artigos foi realizada por um único revisor e com controle de qualidade posterior realizado por um revisor independente. Todo o controle de qualidade foi realizado usando as ferramentas e funções disponíveis no sistema de gerenciamento de bibliotecas. As referências de estudos individuais também foram verificadas novamente em busca de estudos relevantes.

Os membros do CRE foram divididos em pares e realizaram uma análise textual completa e independente dos artigos na plataforma de software DOC Library. Os desacordos foram resolvidos por meio da discussão entre os dois revisores e, depois, pelo presidente do CRE.

Após um abrangente processo de triagem, foram identificados 18 estudos que atenderam aos critérios (29, 42- 58). Todos os estudos abordaram a questão sobre se existe um benefício de sobrevida do implante profilático do CDI comparado à terapia sem dispositivo em três grupos específicos: 1) pacientes idosos ( $\geq 75$  anos); 2) pacientes com comorbidades significativas coexistentes; e 3) pacientes com disfunção renal. Oito estudos (29, 43, 45, 47, 51, 52, 55, 56) usaram dados do nível de pacientes de  $\geq 1$  ECRs publicados. Três estudos (49, 50, 54) foram estudos observacionais retrospectivos unicêntricos. Seis estudos (42, 44, 48, 53, 57, 58) foram estudos de coorte retrospectivos em que os pacientes foram selecionados principalmente a partir de dois grandes registros nacionais: 1) o Registro de CDI do NCDR da American College of Cardiology Foundation e da Heart Rhythm Society; e 2) o banco de dados GWTHG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure – Conformidade com as diretrizes – Insuficiência cardíaca) derivado do estudo OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure* – Programa organizado para iniciar o tratamento de salvamento de vida em pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados). Dois estudos derivaram suas coortes de pacientes de registros institucionais (únicos ou multicêntricos) existentes (46, 50). Uma vez que vários estudos incluíram pacientes de registros comuns, reconhecemos o potencial de inclusão de pacientes em

> 1 estudo. As características, os comparadores, os desfechos e os ajustes dos estudos estão resumidos no [Suplemento de Dados 2](#).

### Extração de dados e avaliação de qualidade

A avaliação de qualidade foi realizada nos estudos incluídos. Todos os estudos mostraram uma pertinência intermediária a alta em relação à população estudada, intervenção e medidas de desfecho. Estudos realizados com base em dados de nível de pacientes de ECRs apresentaram baixo risco de viés, uma vez que realizaram uma avaliação independente e cega dos desfechos. Estudos de desenho retrospectivo apresentaram risco geral intermediário de viés devido à falta de implementação da avaliação cega dos desfechos.

A extração de dados e as metanálises foram realizadas com a plataforma de software DOC Data 2.0 usando um formulário de extração eletrônica universal e guiado por um protocolo de configuração de dados que especifica as características, os desfechos e os metadados associados (variáveis que caracterizam pontos numéricos) a serem extraídos. Pontos de dados e metadados foram extraídos dos artigos e inseridos manualmente no banco de dados com recursos automatizados de controle de qualidade para impedir a entrada de tipos de dados incorretos em campos incompatíveis. Um revisor independente verificou manualmente cada ponto de dados coletado com base no artigo de origem (ou seja, extração simples com controle de qualidade sequencial). Para fins de consistência e usando uma ferramenta de gerenciamento de ontologias dentro da plataforma, foi gerenciada a nomenclatura de desfechos de tipo semelhante (com base no nome do desfecho relatado pelo autor, bem como nas definições relatadas pelo autor). Testes estatísticos para heterogeneidade sugeriram heterogeneidade baixa a moderada ( $I^2$ : 0% a 27%), e os gráficos de funil não forneceram evidências convincentes para a presença de viés de publicação.

O plano final de busca e fluxo de trabalho de inclusão de estudos é descrito no PRISMA, nas [Figuras 2.1 e 2.2](#).

## Resultados: Parte 2

### Implante do CDI em pacientes idosos

#### Descrição de estudos individuais

Um estudo de 2007 (47) examinou um subgrupo de pacientes de ECR previamente publicado ( $n = 204$ ) com idade  $\geq 75$  anos. A idade média desse subgrupo foi de  $79 \pm 3$  anos, e 128 deles foram randomizados para serem submetidos a cirurgia de implante de CDI. A RR do risco de mortalidade em pacientes designados ao tratamento com CDI em comparação àqueles designados à terapia convencional foi de 0,56 (IC95%: 0,29 a 1,08;  $p = 0,08$ ) após um seguimento médio de 17,2 meses.

Uma análise conjunta de 5 ECRs publicados anteriormente (MADIT-I, MUSTT, MADIT-II, DEFINITE e SCD-HeFT) examinou a relação da idade do paciente com os riscos de morte e reinternação após o implante de CDI na prevenção primária (45). Nos 390 pacientes (58% dos quais foram randomizados para receber um CDI) com idade  $\geq 75$  anos, a RR do risco de mortalidade (receptores de CDI vs. sem CDI) foi de 0,54 (IC95%: 0,37 a 0,78) após um tempo médio de seguimento de 2,6 anos.

O estudo DEFINITE (29) examinou o benefício do CDI profilático para prevenir a MSC em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica; para isso, 458 pacientes foram randomizados para receber terapia médica padrão ou terapia médica padrão com CDI de câmara única, com seguimento desses pacientes com uma duração média de 29 meses. Entre o subgrupo de pacientes ( $n = 157$ ) com idade  $\geq 65$  anos, a RR de risco de mortalidade foi de aproximadamente 0,61 (IC95%: 0,32 a 1,18).

Em uma análise retrospectiva unicêntrica (49), 99 pacientes com idade  $\geq 80$  anos que receberam um CDI na prevenção primária foram comparados a uma coorte de pacientes similares com idade  $\geq 80$  anos que não receberam um CDI ( $n = 53$ ). Durante o período médio de seguimento de  $2,3 \pm 2,0$  anos, a RR ajustada de risco de mortalidade (CDI vs. sem CDI) foi de 0,78 (IC95%: 0,44 a 1,30;  $p = 0,312$ ). Neste estudo, apenas a idade ( $p = 0,043$ ) e taxa de filtração glomerular (59) ( $p = 0,006$ ) predisseram sobrevida.

Em uma análise do registro do GWTG-HF vinculada aos dados do Centers for Medicare and Medicaid Services, 430 mulheres com IC (idade mediana de 76 anos) que receberam um CDI na prevenção primária tiveram o escore de propensão pareado a 430 mulheres (idade mediana 76 anos) que não o receberam (58). A mediana do período de seguimento foi de 3,4 anos vs. 3,0 anos respectivamente. Após o ajuste para múltiplas covariáveis, o risco de mortalidade em mulheres com CDI comparadas àqueles sem CDI foi significativamente menor (RR: 0,75; IC95%: 0,63 a 0,90;  $p = 0,002$ ). Em uma comparação paralela, 859 homens (idade mediana de 75 anos) que receberam um CDI na prevenção primária tiveram escore de propensão pareado a 859 homens (idade mediana de 75 anos) que não receberam um CDI. A mediana do período de seguimento foi de 3,9 anos vs. 2,9 anos respectivamente. Após o ajuste para múltiplas covariáveis, o risco de mortalidade em homens com CDI comparados àqueles sem CDI também foi significativamente menor (RR: 0,76; IC95%: 0,67 a 0,87;  $p < 0,001$ ).

Em um grande estudo baseado em registro múltiplo, 1.487 pacientes (idade média de 75 anos) admitidos com IC que receberam um CDI na prevenção primária (dados do Registro de CDI do NCDR) foram pareados 1:1 com 1.487 pacientes (idade média

de 75 anos) que não receberam um CDI (dados do registro do GWTG-HF vinculado às declarações da Medicare) e foram estudados com um período médio de seguimento de 4,5 anos (48). A taxa de mortalidade ajustada em 3 anos foi menor no grupo CDI vs. grupo sem CDI (46,7% vs. 55,8%; RR ajustada: 0,76; IC95%: 0,69 a 0,83;  $p < 0,0001$ ).

Em um estudo do Registro de CDI do NCDR (42), 408 pacientes (mediana de idade de 76 anos) com fração de ejeção do ventricular esquerda de 30% a 35% que receberam um CDI na prevenção primária foram tiveram escore de propensão pareado e comparado a 408 pacientes semelhantes (mediana de idade de 75 anos) da base de dados do GWTG-HF que não receberam um CDI. O período médio de seguimento foi de 4,4 anos. A taxa de mortalidade ajustada em 3 anos foi menor no grupo CDI vs. grupo sem CDI (47,1% vs. 58,0%; RR ajustada: 0,83; IC95%: 0,69 a 0,99;  $p = 0,04$ ).

Em outro estudo do Registro de CDI do NCDR (51), 179 pacientes que eram minorias étnicas (hispânicos ou não brancos) tiveram escore de propensão pareado e comparado a 121 pacientes semelhantes do banco de dados do GWTG-HF que não receberam um CDI. O período médio de seguimento foi de 3,1 anos. A taxa de mortalidade ajustada em 3 anos foi menor no grupo CDI vs. grupo sem CDI (RR ajustada: 0,79; IC95%: 0,63 a 0,98;  $p = 0,034$ ). No mesmo estudo, 490 pacientes brancos não hispânicos com CDI profilático foram tiveram escore de propensão pareado e comparado a 303 pacientes semelhantes sem CDI. A taxa de mortalidade ajustada em 3 anos foi menor no grupo CDI vs. grupo sem CDI (RR ajustada: 0,75; IC95%: 0,67 a 0,83;  $p < 0,0001$ ).

Em um estudo dos registros combinados do OPTIMIZE-HF e GWTG-HF, 188 pacientes (75 a 84 anos) com CDIs foram comparados a 2.458 pacientes semelhantes sem CDI desses mesmos registros (44). Durante o período de seguimento de 3 anos, a RR ajustada inversa ponderada pela probabilidade para mortalidade foi de 0,80 (IC95%: 0,62 a 1,03;  $p =$  não relatado).

Em um estudo do Registro de CDI do NCDR, 490 mulheres ( $\geq 65$  anos) que receberam um CDI durante uma internação por IC de 1º de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2007 tiveram escore de propensão parado a 490 mulheres elegíveis a implante de CDI sem CDI hospitalizadas por IC do banco de dados do GWTG-HF de 1º de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2009 (57). Após um seguimento médio de 4,6 anos vs. 3,2 anos (CDI vs. sem CDI), a sobrevida de mulheres com CDI foi significativamente maior em comparação a mulheres sem CDI (RR ajustada: 0,79; IC95%: 0,66 a 0,95;  $p = 0,013$ ). Em uma comparação paralela do mesmo estudo, homens ( $\geq 65$  anos) com um CDI apresentaram menor mortalidade do que homens sem um CDI (RR ajustada: 0,73; IC95%: 0,65 a 0,83;  $p < 0,0001$ ).

## Análise de dados coletivos

Uma análise inicial de todos os estudos descritos (29, 42, 44, 45, 47, 48, 49, 51, 57, 58) é mostrada na Figura 2.3 e na Figura 2.4. Como vários artigos usaram pacientes de registros comuns, alguns pacientes foram incluídos em  $> 1$  estudo. Para eliminar a duplicação de pacientes, uma metanálise de “sobreposição mínima” foi realizada usando quatro dos estudos (44, 45, 48, 49) que incluíam pacientes de quatro bancos de dados exclusivamente diferentes. Uma vantagem de sobrevida do CDI vs. sem CDI foi observada com uma RR global de 0,75 (IC95%: 0,67 a 0,83;  $p < 0,001$ ) (Figura 2.5). Os estudos relataram dados usando diferentes faixas etárias. Na tentativa de responder melhor à questão da revisão sistemática, foram usadas faixas etárias de 70 a 84 anos (48), 75 a 84 anos (44), 79 a 90 anos (49) e  $\geq 75$  anos (45). Entre os registros incluídos, apenas o SCD-HeFT (25) apresentava pacientes  $> 80$  anos. Para examinar se pode ter havido um vínculo entre o tamanho do estudo e o efeito do tratamento e para identificar qualquer viés do relatório, foi gerado um gráfico de funil, o qual é mostrado na Figura 2.6.

## Implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas

### Descrição de estudos individuais

Uma análise *post hoc* do MADIT-II (56) examinou a interação entre a terapia com CDI e diabetes melito. A RR de risco de morte em pacientes tratados com CDI comparada àqueles tratados com terapia convencional foi semelhante em pacientes com diabetes melito (RR: 0,61; IC95%: 0,38 a 0,98) e em pacientes sem diabetes melito (RR: 0,71; IC95%: 0,49 a 1,05).

Um estudo retrospectivo em um único centro (54) avaliou o benefício de sobrevida potencial do CDI em pacientes com DPOC. Em um grupo de 100 pacientes com diagnóstico de DPOC (30 com e 70 sem CDI), foi verificado que os pacientes com CDI apresentaram menor taxa de mortalidade total corrigida em comparação àqueles sem CDI (sobrevida de 2 anos de 88% vs. 59%,  $p = 0,016$ ). Em um modelo de análise multivariada usando o escore de propensão, o CDI foi uma proteção contra morte (RR: 0,20; IC95%: 0,06 a 0,59;  $p = 0,004$ ).

Um estudo retrospectivo e unicêntrico (49) que procurou examinar se os octogenários e nonagenários apresentam um benefício de sobrevida dos CDIs implantados no cenário de prevenção primária também realizou outra análise que se concentrou em comorbidades usando o índice de comorbidade de Charlson. Durante o período de seguimento de  $2,3 \pm 2,0$  anos, 93 pacientes morreram (58 no grupo CDI e 35 no grupo sem CDI). Aqueles que receberam o CDI tiveram sobrevida de 1 ano melhor em comparação àqueles sem CDI (72% vs. 52%;  $p = 0,014$ ). No entanto, após o ajuste a outros fa-

tores de comorbidade, como fração de ejeção ventricular esquerda, taxa de filtração glomerular (TFG), idade e índice de comorbidade de Charlson, o implante do CDI não gerou benefício de sobrevida (RR: 0,78; IC95%: 0,45 a 1,34;  $p = 0,312$ ) em um modelo multivariado para o qual apenas a idade e a TFG foram independentemente associadas à sobrevida.

Quatro ECRs (MADIT-I, MADIT-II, DEFINITE e SCD-HeFT) (25, 26-29) foram analisados em conjunto, usando dados no nível dos pacientes e com foco no efeito das comorbidades (55). Um total de 3.348 pacientes foi avaliado quanto a estas comorbidades: tabagismo, doença pulmonar, diabetes melito, doença vascular periférica, fibrilação atrial, doença cardíaca isquêmica e doença renal crônica (DRC); 75% dos pacientes apresentavam  $\geq 2$  comorbidades. A RR não ajustada de morte em pacientes com CDI vs. sem CDI foi significativamente menor. Porém, esse efeito foi atenuado em pacientes com  $\geq 2$  comorbidades (RR não ajustada: 0,71; IC95%: 0,61 a 0,84) em comparação àqueles com  $< 2$  comorbidades (RR não ajustada: 0,59; IC95%: 0,40 a 0,87). Após o ajuste, o benefício de sobrevida de um CDI diminuiu com o aumento da quantidade de comorbidades ( $p = 0,004$ ).

Uma análise do Registro de CDI do NCDR e do registro GWTHG-HF vinculada às declarações da Medicare avaliou o efeito modulador das comorbidades no implante de CDI (48). Eles examinaram os resultados de sobrevida associados ao CDI na prevenção primária em comparação a sem CDI entre os pacientes com IC e descobriram que o implante do CDI foi associado à melhor sobrevida em pacientes com  $\leq 3$  comorbidades (RR: 0,77; IC95%: 0,69 a 0,87) e com  $> 3$  comorbidades (RR: 0,77; IC95%: 0,64 a 0,93).

Uma análise *post hoc* do MADIT-II (27) avaliou o desfecho de sobrevida de pacientes com implante de CDI e correlacionou ao grau de disfunção renal quantificado pela TFG estimada (TFGe) (43). A análise multivariada em pacientes tratados convencionalmente (ou seja, sem um CDI) mostrou que, para cada redução de 10 unidades na TFGe, o risco de mortalidade por todas as causas aumentou em 16% ( $p = 0,005$ ). Na comparação, a terapia com CDI foi associada a um benefício de sobrevida em cada categoria de TFGe  $> 35$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RR global de mortalidade por todas as causas 32%;  $p = 0,001$ ). Esse efeito benéfico foi perdido em uma TFGe  $< 35$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RR de mortalidade por todas as causas: 1,09;  $p = 0,84$ ).

Dados cumulativos de pacientes que participaram em dois registros e tinham histórico de doença renal terminal, disfunção sistólica ventricular esquerda e implante de CDI foram analisados em um estudo retrospectivo (46). As durações medianas de sobrevida no grupo CDI vs. sem CDI foram 8,0 anos e 3,1 anos respectivamente. A análise multivariada mostrou que o

grupo CDI teve significativamente menos mortalidade por todas as causas quando comparado ao grupo sem CDI (RR: 0,40; IC95%: 0,19 a 0,82;  $p = 0,013$ ).

Uma metanálise de três grandes ECRs (MADIT-I, MADIT-II e SCD-HeFT) 25, 26, 27 avaliou 2.867 pacientes, dos quais 36,3% tiveram TFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (52). A probabilidade de morte durante o período de seguimento foi de 43,3% para 1.334 pacientes designados para receber o tratamento usual vs. 35,8% para 1.533 pacientes que foram designados para o grupo CDI. Após o ajuste às diferenças basais, houve evidências de que o benefício de sobrevida associado aos CDIs, em comparação ao atendimento usual, era dependente da TFGe. O CDI foi associado ao benefício de sobrevida em pacientes com TFGe  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RR ajustada: 0,49), mas não em pacientes com TFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RR ajustada: 0,80).

Um estudo retrospectivo (53) identificou 108 pacientes em diálise que receberam um CDI na prevenção primária do Registro de CDI do NCDR e os comparou com um conjunto semelhante de 195 pacientes do registro GWTHG-HF sem um CDI. Usando a técnica de escore de propensão, foram comparados os receptores do CDI e os pacientes sem CDI, e a sobrevida global foi comparada entre os dois grupos. A mortalidade em três anos foi de 68,8% na coorte do CDI em comparação a 75,7% na coorte sem CDI. Não houve diferença significativa de sobrevida associada a um CDI (RR: 0,87; IC95%: 0,66 a 1,13;  $p = 0,29$ ). Após o pareamento por escore de propensão, a análise incluiu 86 pacientes com CDI e 86 controles. A mortalidade em 3 anos foi de 74,0% no grupo CDI e de 76,6% no grupo controle (RR: 0,94; IC95%: 0,67 a 1,31,  $p = 0,71$ ).

Um registro unicêntrico de pacientes com DRC foi analisado para verificação do benefício dos CDIs implantados para prevenção primária (50). Um total de 1.053 pacientes com um CDI foram pareados a 631 pacientes controle sem um CDI. Durante o seguimento médio de 2,9 anos, a RR de morte entre os pacientes pareados por escore de propensão foi de 0,69 (IC95%: 0,59 a 0,82) para o grupo CDI em comparação ao grupo sem CDI. Uma interação estatisticamente significativa foi encontrada entre os CDIs e TFGe ( $p = 0,04$ ). Mais especificamente, o CDI esteve associado a um menor risco de morte entre aqueles com TFGe de 45 a 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RR: 0,58; IC95%: 0,44 a 0,77) e aqueles com TFGe de 30 a 44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RR: 0,65; IC95%: 0,50 a 0,85), mas não entre aqueles com TFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (RR: 0,98; IC95%: 0,71 a 1,35).

#### Análise de dados coletivos

A primeira metanálise incluiu todos os 10 estudos 43, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56 para determinar se os CDIs implantados para prevenção primária estão

associados à melhora da sobrevida em pacientes com comorbidades significativas. As condições de comorbidade foram definidas como várias combinações de doença renal, DPOC, fibrilação atrial, doença cardíaca, entre outras. O modelo de efeitos aleatórios demonstrou que a mortalidade por todas as causas foi melhorada com o implante do CDI em comparação ao não implante do CDI (RR global: 0,72; IC95%: 0,65 a 0,79;  $p < 0,0001$ ) (Figura 2.7). Uma segunda metanálise de “sobreposição mínima” foi realizada usando apenas cinco dos estudos 46, 50, 52, 53, 55 para que o potencial de duplicação de pacientes entre vários estudos pudesse ser minimizado. Como resultado, o modelo de efeitos aleatórios descobriu que a mortalidade por todas as causas foi melhorada com o implante do CDI em comparação ao não implante do CDI (RR global: 0,71; IC95%: 0,61 a 0,82;  $p < 0,0001$ ) (Figura 2.8). Para examinar se pode ter havido um vínculo entre o tamanho do estudo e o efeito do tratamento e para identificar qualquer viés do relatório, foram gerados gráficos de funil (Figuras 2.9 e 2,10).

#### **Implante do CDI em pacientes com doença renal**

Cinco desses 10 estudos de comorbidade 43, 46, 50, 52, 53 continham dados específicos sobre pacientes com diferentes graus de disfunção renal. Conduzimos uma metanálise usando esses cinco estudos 43, 46, 50, 52, 53 para avaliar a existência de um benefício geral da mortalidade com o implante de CDI para prevenção primária em pacientes com doença renal. O modelo de efeitos aleatórios demonstrou que a mortalidade por todas as causas foi melhorada com o implante do CDI em comparação ao não implante do CDI (RR global: 0,71; IC95% 0,60 a 0,85;  $p < 0,001$ ) (Figura 2.11). Para examinar se pode ter havido um vínculo entre o tamanho do estudo e o efeito do tratamento e para identificar qualquer viés do relatório, foi gerado um gráfico de funil (Figura 2.12). A definição de doença renal teve grande variação entre os cinco estudos, com apenas dois deles 46, 53 tendo estudado especificamente o implante de CDI em pacientes com doença renal terminal.

#### **Discussão: Parte 2**

Embora muitos estudos tenham demonstrado os benefícios de sobrevida dos CDIs para a prevenção primária de MSC, certos grupos de pacientes têm benefícios pouco claros. A expectativa de vida, em qualquer idade, não é  $< 1$  ano até a pessoa atingir 113 anos de idade (<https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>) (60). No entanto, com a presença de uma fração de ejeção reduzida entre outras condições, há circunstâncias atenuantes sobre a sobrevida esperada para a maioria dos pacientes cogitados para um CDI. Assim, dois grupos principais de pacientes, pacientes mais idosos e aqueles com comorbidades significativas, como

disfunção renal, DPOC ou diabetes melito, podem não se beneficiar do implante de CDI e são o foco desta revisão. As análises realizadas nesta revisão procuraram determinar se existe um benefício de sobrevida associado ao implante de CDI para prevenção primária comparado com a terapia sem dispositivo nos pacientes com idade mais avançada e com comorbidades significativas.

Nesta metanálise, em pacientes idosos ( $\geq 75$  anos), a prevenção primária do implante de CDI está associada ao benefício, com uma redução da RR de 24% para morte em comparação àqueles pacientes sem implante de CDI. No entanto, os dados são derivados de estudos observacionais retrospectivos, ainda havendo incertezas significativas sobre o potencial benefício do implante de CDI em pacientes idosos. A própria idade continua sendo um preditor de mortalidade, havendo taxas de mortalidade mais altas para esses pacientes idosos em comparação às observadas nos ensaios clínicos de referência (61, 62). No entanto, a redução da RR na morte por implante de CDI em pessoas idosas parece consistente com a redução observada em pessoas jovens. Esses estudos individuais que não mostram benefícios de sobrevida em pacientes idosos são provavelmente insuficientes (29, 44, 47, 49).

Mesmo com a presença de comorbidades, um implante de CDI está associado ao benefício nesses pacientes idosos. Observando os pacientes com  $\leq 3$  comorbidades (doença pulmonar crônica, fibrilação atrial prévia, cardiopatia isquêmica, diabetes melito e doença renal) vs.  $> 3$  comorbidades, os CDIs estão associados à melhora da sobrevida em ambos os grupos com RR de 0,77 (IC95%: 0,69 a 0,87) e RR de 0,77 (IC95%: 0,64 a 0,93) respectivamente (48).

Estudos anteriores também sugerem que o benefício do implante de CDI aumenta à medida que a fração de ejeção diminui abaixo de 35% (63). Assim, se a fração de ejeção dos pacientes estava mais próxima de 35%, esses pacientes idosos podem obter menos ou nenhum benefício. No entanto, usando o Registro de CDI do NCDR com pacientes semelhantes do banco de dados GWTG-HF, a sobrevida em pacientes que tiveram uma fração de ejeção de 30% a 35% foi melhorada com uma RR de 0,83 (IC95%: 0,69 a 0,99;  $p = 0,04$ ). Os pacientes idosos com fração de ejeção  $< 30\%$  apresentaram maior redução de mortalidade com uma RR de 0,72 (IC95%: 0,65 a 0,81;  $p < 0,001$ ) (42).

A aplicabilidade desses CDIs na prevenção primária a grupos sub-representados, como mulheres e minorias, também permanece amplamente desconhecida. A maioria dos ensaios clínicos é composta primariamente por homens como população do estudo, com mulheres compreendendo apenas 8% a 29% das coortes (MUSTT, MADIT-I, MADIT-II, SCD-HeFT, CABG-PATCH, DEFINITE, DINAMIT, IRIS) (25-30, 36, 37). As minorias representaram uma porcentagem semelhantemente baixa, como

observado em MUSTT e SCD-HeFT (25, 28). A partir do Registro do CDI do NCDR e do registro do GWGTG-HF, há sugestões de que mulheres idosas ainda se beneficiam do implante do CDI. A análise dos dados desses registros mostrou que mulheres idosas com um CDI apresentaram uma menor taxa de mortalidade em seguimento de 1 e 3 anos, com RR ajustada de 0,79 (IC95%: 0,66 a 0,95) em comparação àquelas sem CDI na prevenção primária (57). Em outra análise dos mesmos registros, as minorias (hispânica, negra, asiática, indígena americana, nativa do Alasca, havaiana nativa e das ilhas do Pacífico) também apresentaram menor mortalidade geral com uma taxa de RR ajustada de 0,79 (IC95%: 0,63 a 0,98;  $p = 0,034$ ) (51).

Um benefício semelhante é observado com o implante de CDI para prevenção primária em pacientes com comorbidades significativas. No passado, os estudos realizados para determinar o benefício dos CDIs em pacientes clinicamente complexos com múltiplas comorbidades eram limitados, inadequadamente desenvolvidos e amplamente observacionais (55). Além disso, alguns desses estudos analisaram comorbidades específicas isoladamente, em oposição a pacientes com várias comorbidades que influenciam a mortalidade, como é tipicamente observado na prática clínica cotidiana.

Em pacientes com DRC, os riscos e benefícios da terapia do CDI na prevenção primária não são claros. Estudos observacionais apresentaram diminuição da sobrevida global e aumento das taxas de complicações em pacientes com CDI para prevenção primária e DRC em comparação com pacientes sem DRC. No entanto, os pacientes que receberam CDI não foram consistentemente comparados a um grupo controle com DRC que não recebeu o CDI para prevenção primária usando um estudo prospectivo randomizado (52). Isso dificultou a determinação de se esses pacientes específicos se beneficiam da terapia com CDI. Além disso, dentro desse subgrupo de pacientes com DRC, o grau de insuficiência renal provavelmente influencia o benefício de sobrevida, conforme indicado por alguns dos estudos individuais incluídos em nossa metanálise (43, 50, 52).

Foi realizada uma metanálise que incluiu todos os 10 estudos de pacientes com comorbidades, incluindo doença renal (30, 43, 46, 48-50, 52-54, 56). Também foi feita uma análise específica separada dos cinco estudos (16, 43, 46, 50, 52, 53) que exploraram a disfunção renal. Em ambos os casos, um modelo de efeitos aleatórios demonstrou melhoria da mortalidade por todas as causas em comparação a sem implante de CDI. Seis dos 10 estudos foram do tipo observacional retrospectivo (46, 48, 49, 50, 52, 53). Os quatro estudos que incorporaram dados de quatro ECRs no total foram MADIT-I, MADIT-II, DEFINITE e SCD-HeFT (25-27, 29). A maioria dos pacientes,  $\approx 62\%$  e  $\approx 65\%$  na análise global e na

análise da doença renal respectivamente, eram de estudos observacionais. Houve sobreposição significativa nas populações de pacientes, uma vez que os estudos observacionais retrospectivos incluíram, predominantemente, pacientes do Registro do CDI do NCDR e do registro GWGTG-HF. Isso ocorreu principalmente nos estudos que usaram dados de ECRs. Por exemplo, os dois estudos na análise da doença renal que usaram dados do nível de paciente de ECRs se sobrepuseram na inclusão de pacientes do MADIT-II (27).

Nossas análises indicam que pacientes com comorbidades, incluindo disfunção renal, obtêm um benefício de sobrevida com o implante de CDI para prevenção primária. No modelo avaliando todos os 10 estudos de pacientes com comorbidades, a RR global foi de 0,72 (IC95%: 0,65 a 0,79;  $p < 0,001$ ) (Figura 2.7). Na metanálise de pacientes com doença renal, houve evidências de um benefício geral com o implante de CDI em comparação a terapia sem CDI (RR: 0,71; IC95%: 0,60 a 0,85;  $p < 0,001$ ) (Figura 2.11). No entanto, é difícil tirar conclusões sobre o papel do CDI na doença renal terminal, pois esses pacientes representavam uma porcentagem muito pequena da quantidade total de pacientes com DRC.

Entre os estudos que analisaram pacientes com comorbidades significativas, os pacientes apresentavam uma série de comorbidades, incluindo fibrilação atrial, doença pulmonar, doença renal, cardiopatia isquêmica, diabetes melito, doença vascular periférica e doença cerebrovascular. Um estudo retrospectivo (49) unicêntrico avaliou as comorbidades clínicas usando o índice de comorbidade de Charlson (40), o que inclui uma variedade ainda maior de comorbidades, além das condições médicas mencionadas anteriormente.

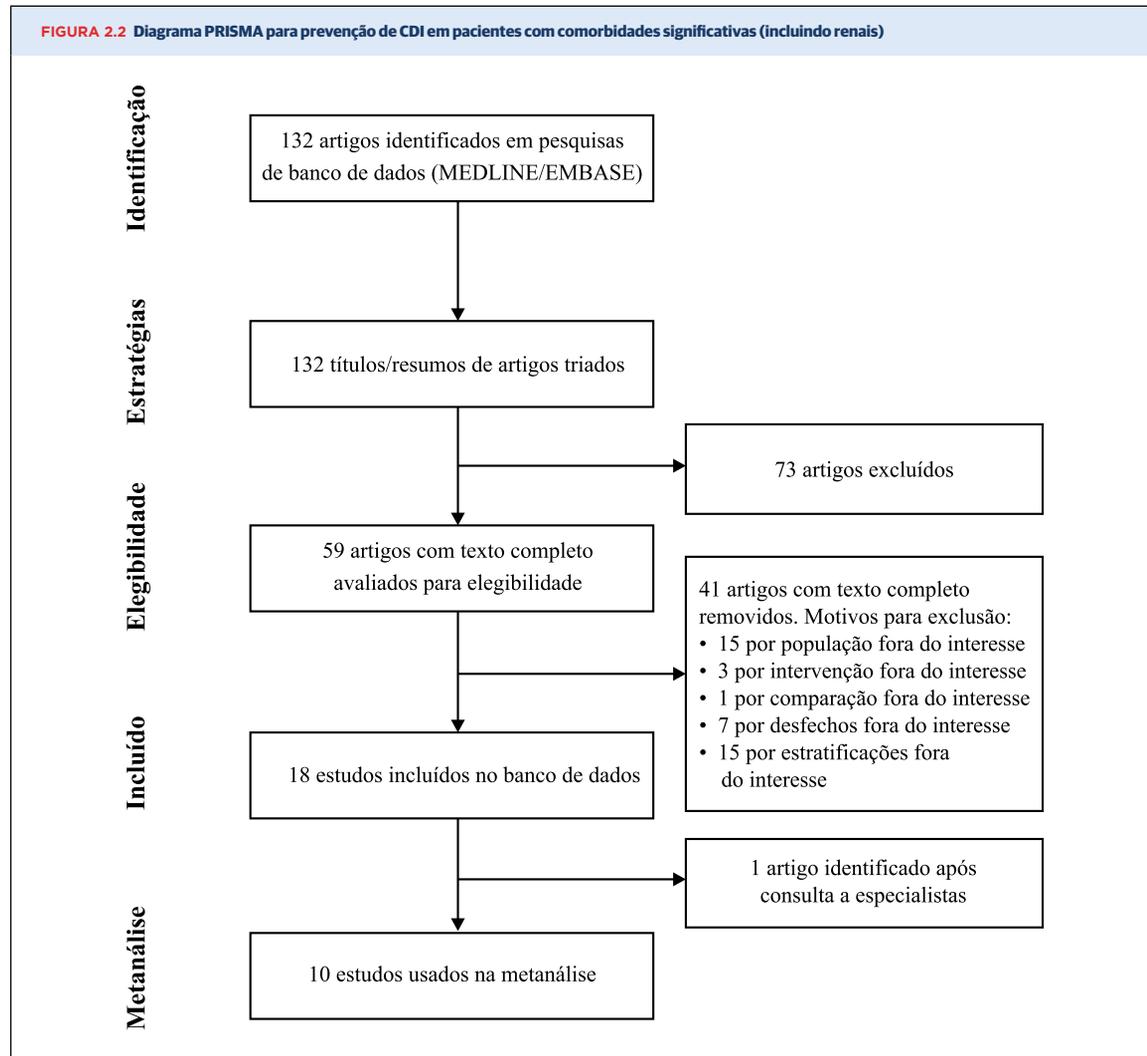
Estudos clínicos de referência anteriores demonstraram o benefício de sobrevida da terapia com CDI para prevenção primária de MSC, embora muitos desses pacientes fossem jovens e apresentassem menos comorbidade quando comparados com o paciente típico encontrado na prática clínica. A idade média dos pacientes em nossa metanálise de comorbidades significativas foi mais velha no geral (Suplemento de Dados 2) quando comparada aos pacientes inscritos nos ensaios clínicos de referência projetados para avaliar a terapia com CDI para prevenção primária de MSC (25-27). Desse modo, nossa metanálise é mais aplicável ao paciente médio observado pelos médicos responsáveis. Esperamos dar embasamento a uma tomada de decisão melhor em relação ao implante do CDI, uma vez que esses estudos incorporam uma variedade mais ampla de comorbidades e incluíram grande parte dos pacientes de amplos registros que incluem pacientes idosos. A presente metanálise sugere que a terapia do CDI para prevenção primária está associada a benefícios em pacientes idosos e com comorbidades significativas.

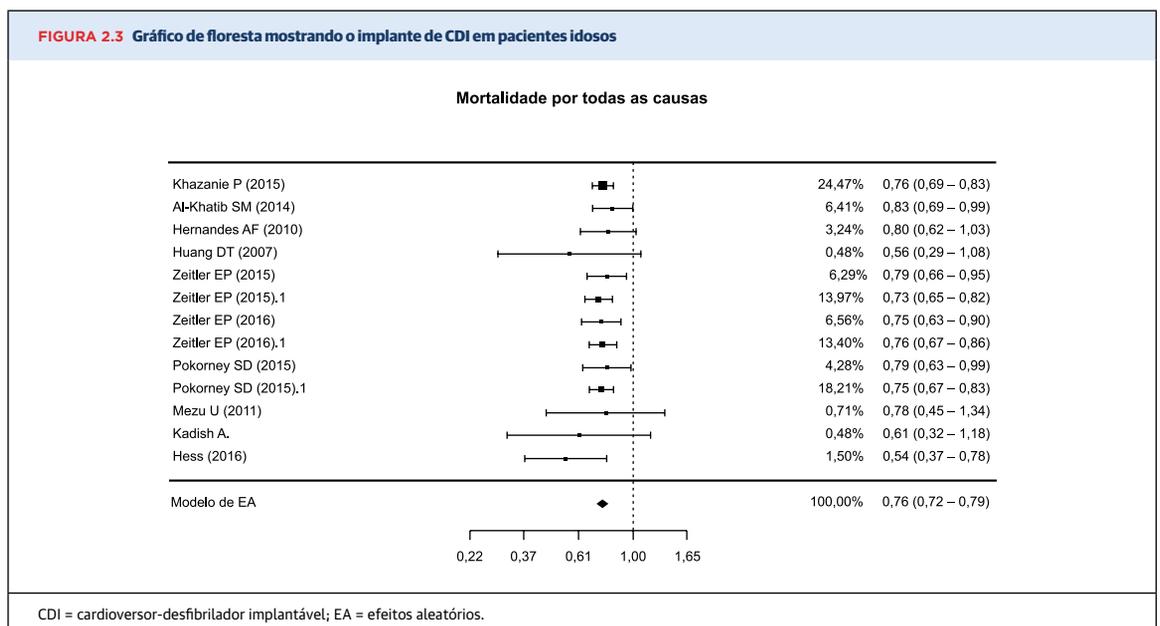
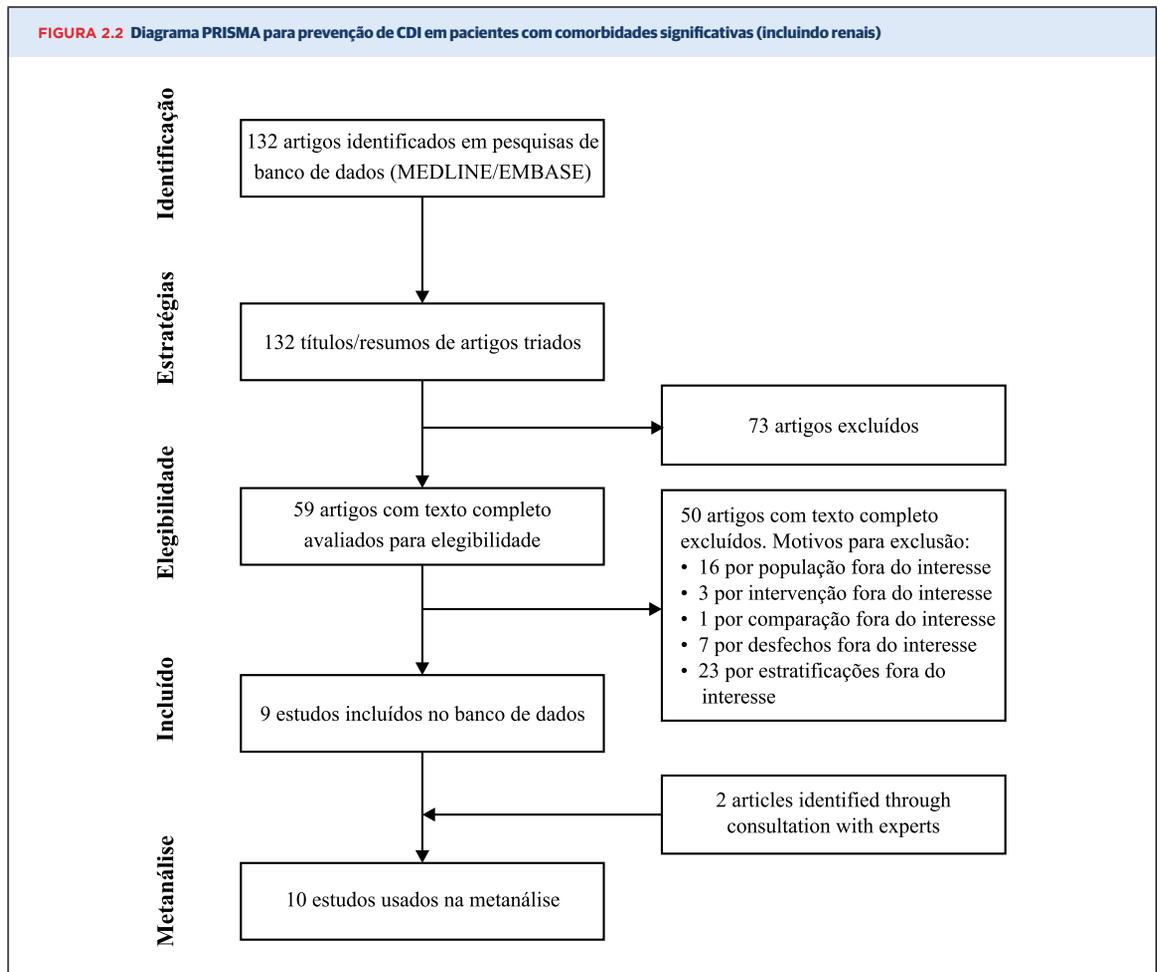
### Limitações: Parte 2

Nossa análise tem limitações. Um importante fator de confusão é o tipo de cardiomiopatia desses pacientes; a maioria apresentava uma etiologia isquêmica, o que limita a aplicabilidade a pacientes não isquêmicos. Um ECR sugeriu que os CDIs só são benéficos a pacientes mais jovens com cardiomiopatia não isquêmica (64). Além disso, não foram analisados o uso e a aderência da medicação, conhecidos por melhorar a função cardíaca e fração de ejeção. Também não incluímos a TRC, que traz benefícios adicionais a determinados pacientes que também atendem aos critérios de elegibilidade ao CDI para prevenção primária. Após análises, optamos por não relatar o risco ou benefício absoluto do uso de CDI ou a quantidade necessária de tratamento em nossa análise devido à preocupação de apresentar premissas que diminuíssem o valor e a confiabilidade de quaisquer dos resultados calculados. Embora, em nossa análise, tenhamos analisado especificamente a sobrevida, não foi possível avaliar outros fatores pertinentes, como qualidade de vida e complicações relacionadas ao implante do dispositivo, que podem desempenhar um papel significativo na tomada de decisão compartilhada por pacientes cogitando o uso de um CDI para prevenção primária. Além disso, muitos dos dados utilizados na metanálise são derivados de estudos observacionais e retrospectivos, alguns com

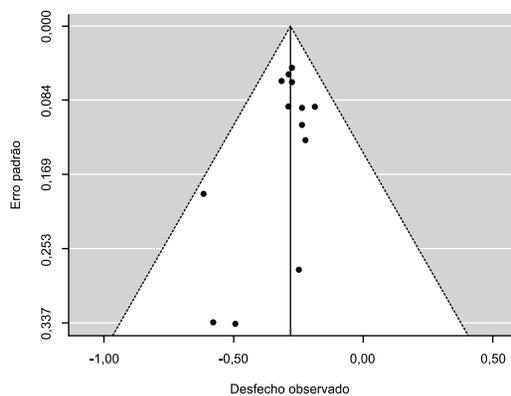
um pequeno tamanho de amostra e ICs amplos. Foram usados diversos subestudos do Registro de CDI do NCDR e do registro do GWTG-HF para determinar o benefício do implante profilático do CDI, e a potencial sobreposição de pacientes pode ser um fator de confusão significativo em nossa análise, apesar de nossos esforços para limitar esse efeito. Além disso, essas análises usaram o escore de propensão para se ajustar a fatores de confusão que podem ser insuficientes para identificar populações semelhantes de pacientes (65). É importante destacar que outras estratégias, como a modelagem de análise de decisão, podem fornecer informações sobre o uso potencial de qualquer terapia, como o CDI no cenário de comorbidades competitivas (66, 67). Por fim, como grande parte dos dados é oriunda de fontes de dados não randomizados, podemos afirmar que há uma associação entre o implante de CDI para prevenção primária e a redução na mortalidade observada tanto em pacientes idosos quanto naqueles com comorbidades significativas, mas pode ser estabelecida uma causa e efeito. Nenhum dos estudos observacionais incluídos em nossas análises usou estratégias como análise de falsificação pré-especificada para identificar correlações espúrias (68). Ainda que esses métodos estatísticos fossem usados, o viés de seleção e os vieses de confusão não identificados podem ser potencialmente tratados, mas nunca completamente ajustados.

## FIGURAS



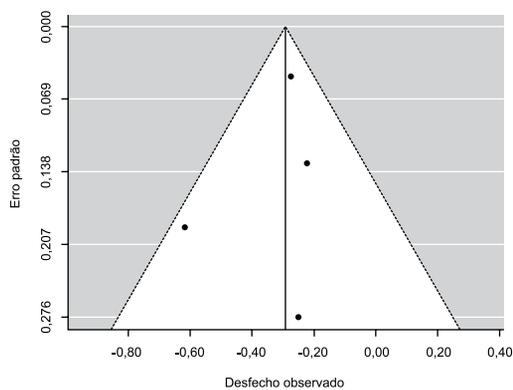


**FIGURA 2.4** Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes idosos



CDI = cardioversor-desfibrilador implantável.

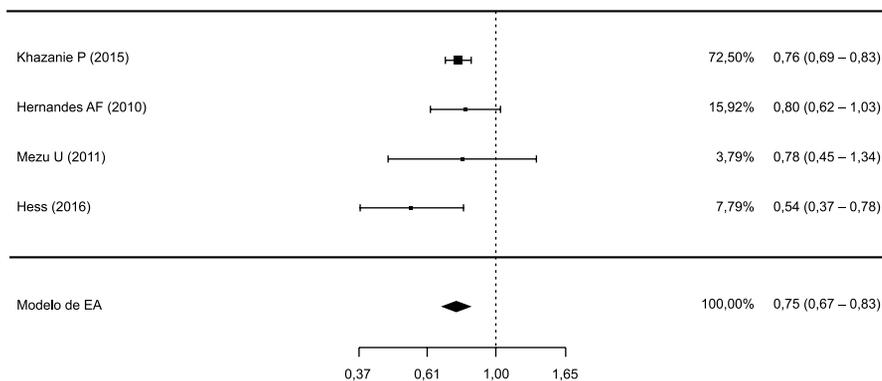
**FIGURA 2.6** Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes idosos (sobreposição mínima)



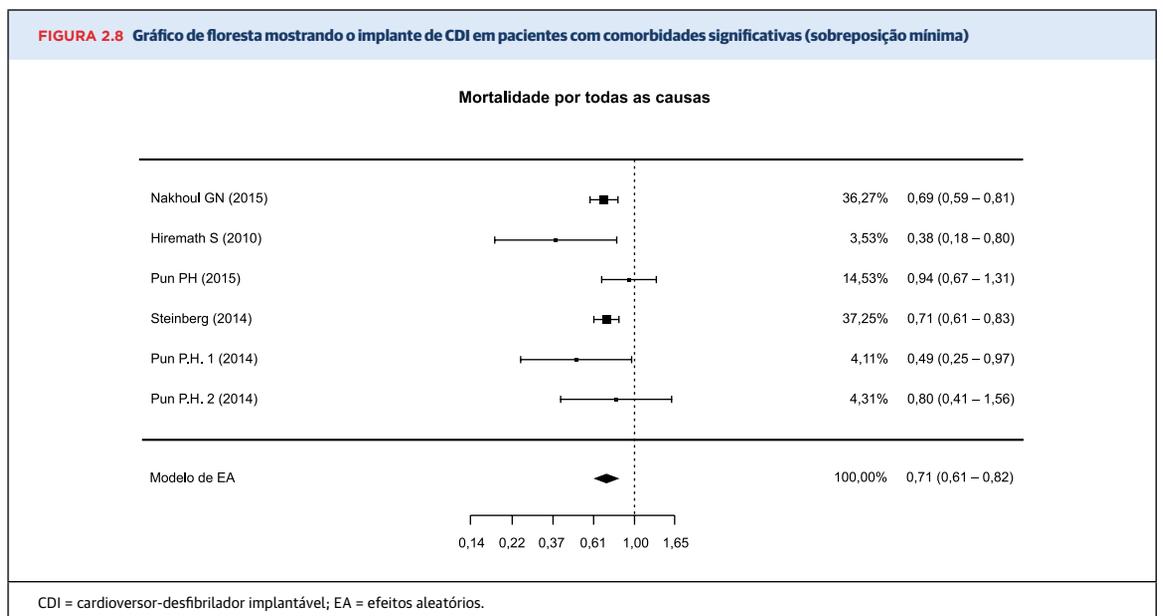
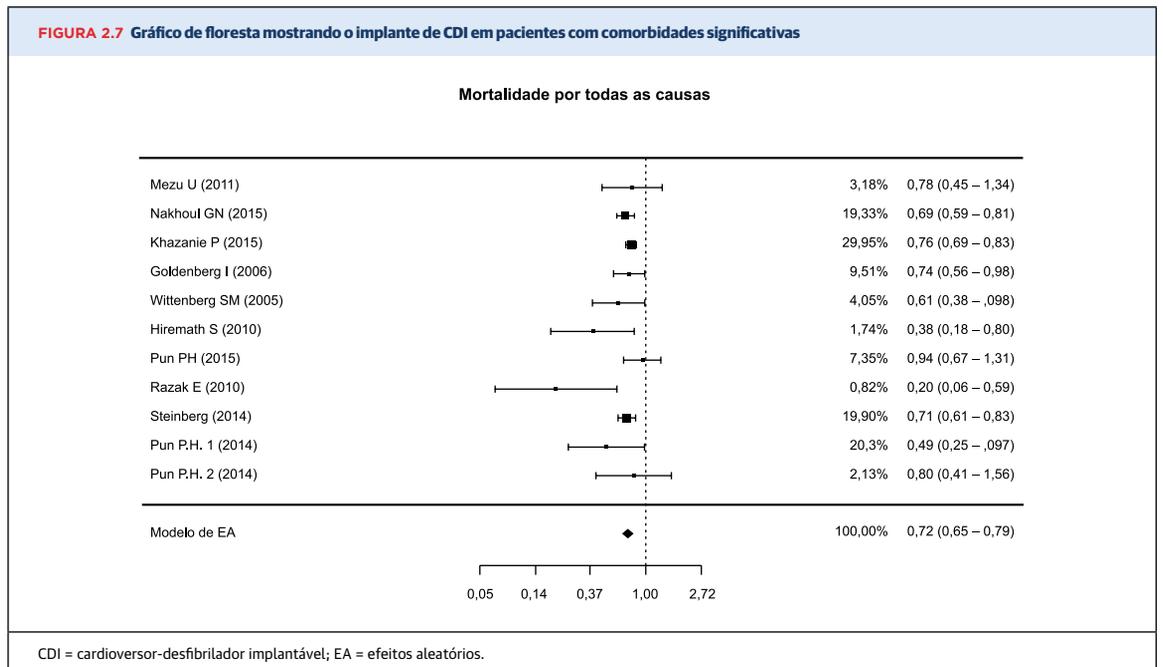
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável.

**FIGURA 2.5** Gráfico de floresta mostrando o implante de CDI em pacientes idosos (sobreposição mínima)

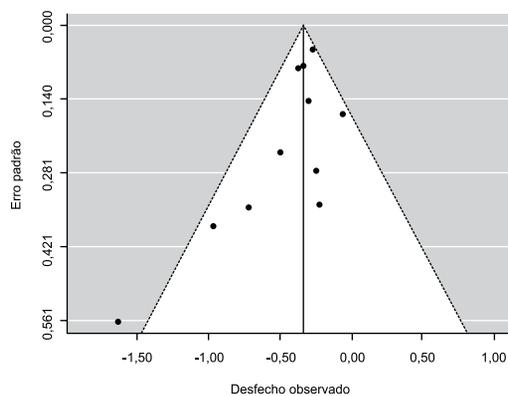
Mortalidade por todas as causas



CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; EA = efeitos aleatórios.

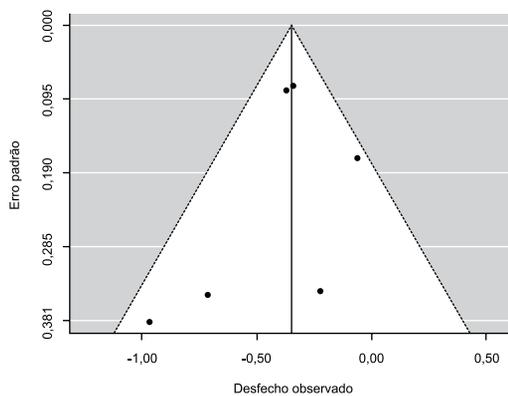


**FIGURA 2.9** Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas



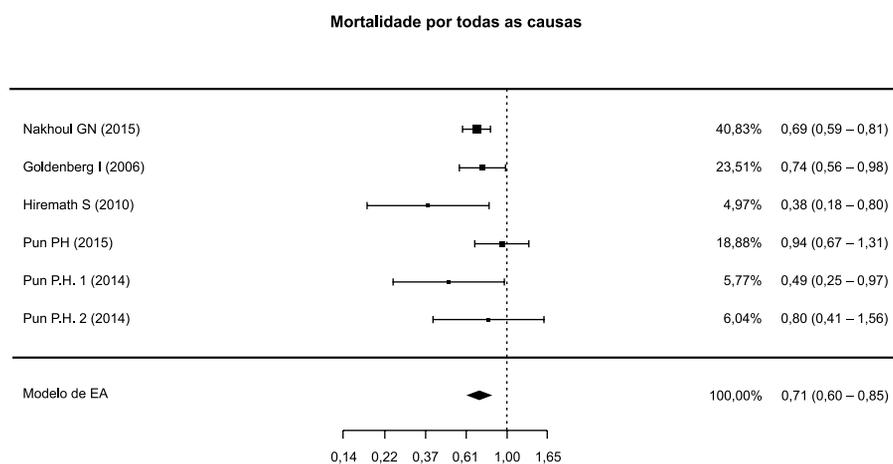
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável.

**FIGURA 2.10** Gráfico de funil mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades significativas (sobreposição mínima)

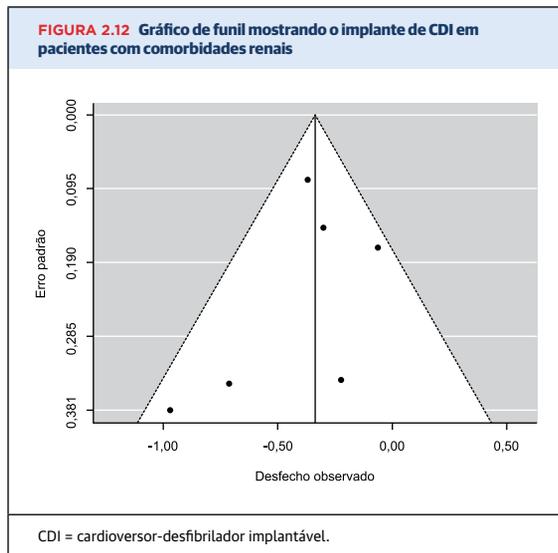


CDI = cardioversor-desfibrilador implantável.

**FIGURA 2.11** Gráfico de floresta mostrando o implante de CDI em pacientes com comorbidades renais



CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; EA = efeitos aleatórios.



## PRESIDENTES E EQUIPE

### *American College of Cardiology*

Mary Norine Walsh, MD, FACC, Presidente  
Shalom Jacobovitz, Diretor Executivo  
William J. Oetgen, MD, MBA, FACC, Vice-Presidente  
Executivo de Ciência, Educação, Qualidade e  
Publicação  
Amelia Scholtz, PhD, Gerente de Publicações de  
Ciência, Educação, Qualidade e Publicação

### *American College of Cardiology/American Heart Association*

Katherine Sheehan, PhD, Diretora, Estratégia e  
Operações de Diretrizes  
Abdul R. Abdullah, MD, Consultor de Ciência e  
Medicina  
Sam Shahid, MPH, MBBS, Consultor Associado de  
Ciência e Medicina

### *American Heart Association*

John J. Warner, MD, Presidente  
Nancy Brown, Diretora Executiva  
Rose Marie Robertson, MD, FAHA, Diretora de Ciência  
e Medicina  
Gayle R. Whitman, PhD, RN, FAHA, FAAN, Vice-  
Presidente Sênior, Escritório de Operações Científicas  
Prashant Nedungadi, PhD, Consultor Associado  
de Ciência e Medicina, Escritório de Operações  
Científicas  
Jody Hundley, Gerente de Produção e Operações,  
Publicações Científicas, Escritório de Operações  
Científicas

## REFERÊNCIAS

- Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine (U.S.). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press, Washington, DC (2011).
- Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research, Institute of Medicine (U.S.). Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. National Academies Press, Washington, DC (2011).
- ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology and American Heart Association (2010). Available at: [http://assets.cardiosource.com/Methodology\\_Manual\\_for\\_ACC\\_AHA\\_Writing\\_Committees.pdf](http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf) and [http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm\\_319826.pdf](http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm_319826.pdf). Acessado em domingo, 1 de outubro de 2017.
- J.L. Halperin, G.N. Levine, S.M. Al-Khatib, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1572-1574.
- A.K. Jacobs, F.G. Kushner, S.M. Ettinger, et al. ACCF/AHA clinical practice guideline methodology summit report: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. 213-265.
- A.K. Jacobs, J.L. Anderson, J.L. Halperin. The evolution and future of ACC/AHA clinical practice guidelines: a 30-year journey: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 1373-1384.
- P. Brugada, J. Brugada. 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*, 20 (1992), pp. 1391-1396.
- S.G. Priori, A.A. Wilde, M. Horie, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEP in June 2013. *Heart Rhythm*, 10 (2013), pp. 1932-1963.
- P. Brugada, P. Geelen, R. Brugada, et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12 (2001), pp. 1004-1007.
- P. Brugada, R. Brugada, L. Mont, et al. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14 (2003), pp. 455-457.
- S. Kamakura, T. Ohe, K. Nakazawa, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2 (2009), pp. 495-503.
- S.G. Priori, M. Gasparini, C. Napolitano, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed Electrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 59 (2012), pp. 37-45.
- S.G. Priori, C. Napolitano, M. Gasparini, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 102 (2000), pp. 2509-2515.
- V. Probst, C. Veltmann, L. Eckardt, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 121 (2010), pp. 635-643.
- J. Sieira, G. Ciconte, G. Conte, et al. Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long-term prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8 (2015), pp. 1144-1150.
- M. Takagi, Y. Yokoyama, K. Aonuma, et al. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18 (2007), pp. 1244-1251.
- J.B. van Rees, M.K. de Bie, J. Thijssen, et al. Implantation-related complications of

- implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011), pp. 995-1000.
18. M.J. Ackerman, C.V. DeSimone. Programmed electrical stimulation for patients with asymptomatic Brugada syndrome? The shock-filled debate continues. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 889-891.
19. L. Eckardt, V. Probst, J.P. Smits, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 111 (2005), pp. 257-263.
20. G. Conte, J. Sieira, G. Ciconte, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 879-888.
21. F. Sacher, V. Probst, P. Maury, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*, 128 (2013), pp. 1739-1747.
22. S.G. Priori, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*, 17 (2015), pp. 1601-1687.
23. J. Sieira, G. Conte, G. Ciconte, et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8 (2015), pp. 777-784.
24. H. Makimoto, S. Kamakura, N. Aihara, et al. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*, 9 (2012), pp. 242-248.
25. G.H. Bardy, K.L. Lee, D.B. Mark, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 352 (2005), pp. 225-237.
26. A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom, et al. 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*, 335 (1996), pp. 1933-1940.
27. A.J. Moss, W. Zareba, W.J. Hall, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 346 (2002), pp. 877-883.
28. A.E. Buxton, K.L. Lee, J.D. Fisher, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*, 341 (1999), pp. 1882-1890.
29. A. Kadish, A. Dyer, J.P. Daubert, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 2151-2158.
30. G. Steinbeck, D. Andresen, K. Seidl, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1427-1436.
31. F.M. Kusumoto, H. Calkins, J. Boehmer, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Heart Rhythm*, 11 (2014), pp. 1271-1303.
32. D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe, et al. 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. *Circulation*, 114 (2006), pp. e385-e484.
33. P.D. Lambiase, C. Barr, D.A. Theuns, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 1657-1665.
34. R. Weiss, B.P. Knight, M.R. Gold, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Circulation*, 128 (2013), pp. 944-953.
35. H.G. Mond, A. Proclemer. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009-a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*, 34 (2011), pp. 1013-1027.
36. J.T. Bigger 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*, 337 (1997), pp. 1569-1575.
37. S.H. Hohnloser, K.H. Kuck, P. Dorian, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 351 (2004), pp. 2481-2488.
38. M.H. Kong, S.M. Al-Khatib, G.D. Sanders, et al. Use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in older patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Cardiol J*, 18 (2011), pp. 503-514.
39. D.B. Kramer, K.F. Kennedy, P.A. Noseworthy, et al. Characteristics and outcomes of patients receiving new and replacement implantable cardioverter-defibrillators: results from the NCDR. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6 (2013), pp. 488-497.
40. M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40 (1987), pp. 373-383.
41. A. Elixhauser, C. Steiner, D.R. Harris, et al. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*, 36 (1998), pp. 8-27.
42. S.M. Al-Khatib, A.S. Hellkamp, G.C. Fonarow, et al. Association between prophylactic implantable cardioverter-defibrillators and survival in patients with left ventricular ejection fraction between 30% and 35%. *JAMA*, 311 (2014), pp. 2209-2215.
43. I. Goldenberg, A.J. Moss, S. McNitt, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 98 (2006), pp. 485-490.
44. A.F. Hernandez, G.C. Fonarow, B.G. Hammill, et al. Clinical effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators among medicare beneficiaries with heart failure. *Circ Heart Fail*, 3 (2010), pp. 7-13.
45. P.L. Hess, S.M. Al-Khatib, J.Y. Han, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 8 (2015), pp. 179-186.
46. S. Hiremath, S.R. Punnam, S.S. Brar, et al. Implantable defibrillators improve survival in end-stage renal disease: results from a multi-center registry. *Am J Nephrol*, 32 (2010), pp. 305-310.
47. D.T. Huang, H.W. Sesselberg, S. McNitt, et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18 (2007), pp. 833-838.
48. P. Khazanie, A.S. Hellkamp, G.C. Fonarow, et al. Association between comorbidities and outcomes in heart failure patients with and without an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *J Am Heart Assoc*, 4 (2015), Article e002061.
49. U. Mezu, E. Adelstein, S. Jain, et al. Effectiveness of implantable defibrillators in octogenarians and nonagenarians for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*, 108 (2011), pp. 718-722.
50. G.N. Nakhoul, J.D. Schold, S. Arragain, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10 (2015), pp. 1119-1127.
51. S.D. Pokorney, A.S. Hellkamp, C.W. Yancy, et al. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in older racial and ethnic minority patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8 (2015), pp. 145-151.
52. P.H. Pun, S.M. Al-Khatib, J.Y. Han, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis*, 64 (2014), pp. 32-39.
53. P.H. Pun, A.S. Hellkamp, G.D. Sanders, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in end-stage kidney disease patients on dialysis: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant*, 30 (2015), pp. 829-835.
54. E. Razak, S. Kamireddy, S. Saba. Implantable cardioverter-defibrillators confer survival benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33 (2010), pp. 1125-1130.
55. B.A. Steinberg, S.M. Al-Khatib, R. Edwards, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail*, 2 (2014), pp. 623-629.
56. S.M. Wittenberg, J.R. Cook, W.J. Hall, et al. Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 96 (2005), pp. 417-419.
57. E.P. Zeitler, A.S. Hellkamp, G.C. Fonarow, et al. Primary prevention implantable cardioverter-

defibrillators and survival in older women. *JACC Heart Fail*, 3 (2015), p. 159.

58. E.P. Zeitler, A.S. Hellkamp, P.J. Schulte, et al. Comparative effectiveness of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in women. *Circ Heart Fail*, 9 (2016), Article e002630.

59. R.E. Hershberger, A. Morales, J.D. Siegfried. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet Med*, 12 (2010), pp. 655-667.

60. Office of the Chief Actuary SSA. Actuarial Life Table. Available at: <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>. Acessado em sábado, 26 de agosto de 2017.

61. K.C. Bilchick, G.J. Stukenborg, S. Kamath, et al. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 60 (2012), pp. 1647-1655.

62. I. Goldenberg, A.K. Vyas, W.J. Hall, et al.

Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 51 (2008), pp. 288-296.

63. A.E. Buxton. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction < or = 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation*, 111 (2005), pp. 2537-2549.

64. L. Kober, J.J. Thune, J.C. Nielsen, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 1221-1230.

65. S. Setoguchi, L. Warner Stevenson, G.C. Stewart, et al. Influence of healthy candidate bias in assessing clinical effectiveness for implantable cardioverter-defibrillators: cohort study of older patients with heart failure. *BMJ*, 348 (2014), p. g2866.

66. M.S. Amin, A.D. Fox, G. Kalahasty, et al. Benefit of primary prevention implantable cardioverter-

defibrillators in the setting of chronic kidney disease: a decision model analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19 (2008), pp. 1275-1280.

67. E.L. Bloomfield, J. Kauten, M. Ocampo, et al. A decision support model for prescribing internal cardiac defibrillators. *Int J Health Care Qual Assur*, 26 (2013), pp. 455-464.

68. V. Prasad, A.B. Jena. Prespecified falsification end points: can they validate true observational associations? *JAMA*, 309 (2013), pp. 241-242.

**PALAVRAS-CHAVE** Arritmias ventriculares; cardioversor-desfibrilador implantável; Comitê de Revisão de Evidências; comorbidade assintomática; diretrizes de prática clínica de ACC/AHA; doença renal; estimulação elétrica programada; estimulação ventricular programada; estudo de eletrofisiologia; idosos; insuficiência cardíaca; prevenção primária; síndrome de Brugada.

## APÊNDICE 1. RELAÇÕES DO COMITÊ DE REVISÃO DE EVIDÊNCIAS COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES – (RELEVANTE) – REVISÃO SISTEMÁTICA DA DIRETRIZ AHA/ACC/HRS DE 2017 PARA MANEJO DE PACIENTES COM ARRITMIAS VENTRICULARES E PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA CARDÍACA (OUTUBRO DE 2017)

Membro do comitê	Ocupação	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Fred M. Kusumoto (Presidente)	Mayo Clinic - Diretor do Serviço de Estimulação e Eletrofisiologia	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Kent R. Bailey (Vice-Presidente)	Mayo Clinic - Professor de Pesquisa em Ciências da Saúde	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Ahmad Sami Chaouki	Northwestern University Feinberg School of Medicine - Professor Assistente do Departamento de Pediatria, Divisão de Cardiologia	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Abhishek J. Deshmukh	Mayo Clinic - Consultor Associado Sênior, Professor Adjunto	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Sandeep Gautam	University of Missouri Health Care - Professor Assistente de Medicina Clínica, Divisão de Medicina Cardiovascular	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Robert J. Kim	University of Florida; Health Science Center Jacksonville - Professor Assistente de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Daniel B. Kramer	Harvard Medical School - Professor Assistente de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Litsa K. Lambrakos	University of Miami, Miller School of Medicine - Professora Assistente de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Naseer H. Nasser	South Bend Clinic - Cursando Eletrofisiologia Cardíaca	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Dan Sorajja	Mayo Clinic Arizona Cardiovascular Diseases - Professor Assistente de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum

Essa tabela representa as relações dos membros do Comitê de Revisão de Evidências com a indústria e outras entidades que foram entendidas como relevantes para este documento. Essas relações foram revisadas e atualizadas em conjunto em todas as reuniões e/ou teleconferências do comitê de redação durante o processo de desenvolvimento do documento. A tabela não reflete necessariamente as relações com a indústria no momento da publicação. Considera-se que uma pessoa tenha uma participação significativa em uma empresa: se representar ≥ 5% do capital ou participação votante da entidade de negócios; ou se tiver ≥ US\$ 5.000 do valor justo de mercado da entidade de negócios; ou se os fundos recebidos pela pessoa oriundos da entidade de negócios forem maiores que 5% do rendimento bruto da pessoa no ano anterior. Os relacionamentos existentes sem benefício financeiro também estão incluídos para fins de transparência. Os relacionamentos presentes nessa tabela são modestos, salvo indicação contrária.

De acordo com o ACC/AHA, uma pessoa tem uma relação relevante SE: a) a relação ou interesse estiver relacionada com o mesmo assunto ou assunto similar, propriedade intelectual ou ativo, tópico ou assunto abordado no documento; ou b) a empresa/entidade (com quem a relação existir) fabrica um medicamento, uma classe de medicamentos ou um dispositivo abordado no documento ou um medicamento ou dispositivo concorrente ao abordado no documento; ou c) a pessoa ou um membro do seu agregado familiar tem um potencial razoável de ganho ou perda financeira, profissional ou pessoal como resultado das questões ou dos conteúdos abordados no documento.

\*Para fins de transparência, as informações de divulgação completas dos membros do CRE estão disponíveis como um suplemento on-line.

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; HRS = Heart Rhythm Society.

## APÊNDICE 2. ABREVIATURAS

---

AV = arritmias ventriculares

CDI = cardioversor-desfibrilador implantável

CRE = comitê de revisão de evidências

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica

DRC = doença renal crônica

ECG = eletrocardiograma

ECR = ensaio clínico randomizado

IC = insuficiência cardíaca

MSC = morte súbita cardíaca

RC = razão de chances

RR = razão de risco

TFG = taxa de filtração glomerular

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada

TRC = terapia de ressincronização cardíaca

---