

Estratificação do Risco de Morte Súbita na Insuficiência Cardíaca de Etiologia Não Isquêmica

Stratification of the Risk of Sudden Death in Nonischemic Heart Failure

Maurício Pimentel^{1,2}, Leandro Ioschpe Zimmerman^{1,2}, Luis Eduardo Rohde^{1,2}

Curso de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal do Rio Grande do Sul¹; Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre², Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca é uma condição clínica de elevada prevalência, associada a morbidade e mortalidade significativas, apesar de importantes avanços em sua terapêutica. Em 30-40% dos casos, a etiologia da insuficiência cardíaca é definida como não isquêmica. O implante de cardioversor-desfibrilador (CDI) mostrou-se capaz de reduzir a morte súbita e a mortalidade total entre os pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica. Observa-se, porém, que número significativo de pacientes que recebem o CDI não apresenta nenhuma terapia ao longo de seu acompanhamento. Por outro lado, dentro da realidade brasileira e de vários outros países, o CDI não pode ser implantado em todos os pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica que teriam indicação pelas diretrizes. Não há dúvida sobre a necessidade de se identificar melhor quais pacientes têm maior risco de morte súbita e, assim, maior benefício com implante de CDI em relação àqueles de menor risco, apesar do diagnóstico de insuficiência cardíaca. Neste trabalho, os autores apresentam uma revisão sobre os principais métodos disponíveis para a estratificação do risco de morte súbita nos pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica.

Introdução

A prevalência e a incidência da insuficiência cardíaca (IC) indicam tratar-se de importante problema de saúde pública. Dados do município de São Paulo sugerem elevado número de internações, particularmente na população idosa, altos custos de tratamento e taxas de mortalidade que se aproximam de 15%¹. Em 30-40% dos casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) reduzida, a etiologia da disfunção ventricular é definida como não isquêmica^{2,3}. Dados do Registro BREATHE (I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca) indicam que, em 70% dos pacientes que são internados com IC, a etiologia é não isquêmica (Gráfico 1)⁴. A IC é considerada de etiologia

não isquêmica (ICNI) na ausência de lesões significativas na angiografia coronariana ou com resultado negativo em método de imagem para investigação de isquemia. Entre os pacientes com ICNI, a causa da disfunção ventricular pode ser desconhecida, sendo chamada miocardiopatia dilatada idiopática, ou pode ser atribuída a uma série de motivos, como hipertensão arterial, exposição a agentes potencialmente tóxicos (quimioterápicos, álcool), doença de Chagas, miocardites, doenças infiltrativas, miocardiopatia periparto, valvulopatias, doenças genéticas e autoimunes.

Morte súbita cardíaca (MS) é a morte natural inesperada por causas cardíacas, que ocorre geralmente em até uma hora do início dos sintomas⁵. Mesmo que avanços na terapêutica da ICNI tenham trazido redução significativa da mortalidade nas últimas décadas, a MS permanece como problema importante, sendo responsável por aproximadamente 30% dos óbitos^{6,7}. A prevenção primária da MS nos pacientes com ICNI inclui tratamento farmacológico e o uso de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)⁸. Ensaio clínico randomizado demonstraram que o emprego de betabloqueadores e espirolactona reduziu significativamente a MS nesse grupo de pacientes. O estudo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), que incluiu pacientes com IC, tanto de etiologia isquêmica como não isquêmica, classe funcional II-III da NYHA (New York Heart Association), demonstrou que o CDI foi capaz de reduzir a MS e a mortalidade total nos pacientes com ICNI⁹. No seguimento desse estudo, analisando-se todos os pacientes que implantaram CDI, 33,2% receberam algum choque pelo dispositivo, 22,4% receberam choque apropriado e 10,7% receberam apenas choques inapropriados¹⁰. Considerando-se os custos e as potenciais complicações relacionadas ao implante do CDI, não há dúvida de que uma seleção mais adequada dos pacientes com maior risco de MS e que possam apresentar maior benefício com o implante do CDI ainda se faz necessária. Enquanto na IC de etiologia isquêmica, além da FE, o estudo eletrofisiológico é capaz de identificar o grupo de pacientes com maior risco de MS¹¹, na ICNI ainda se busca melhor seleção dos pacientes¹². O objetivo deste artigo é revisar as principais opções para estratificação do risco de MS em pacientes com ICNI (Tabela 1).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca / mortalidade; Morte Súbita Cardíaca; Desfibriladores Implantáveis.

Correspondência: Maurício Pimentel •

Av. Luiz Manoel Gonzaga, 23 ap. 1002, Petrópolis. CEP 90470280, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: mauriciopimentel@cardiol.br; mpimentelrs@gmail.com

Artigo recebido em 31/01/14; revisado em 31/03/14; aceito em 03/04/14.

DOI: 10.5935/abc.20140125

Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica e laboratorial de rotina já traz informações que podem ser utilizadas na estratificação de risco dos pacientes com ICNI. A classe funcional dos pacientes com IC está relacionada a diferentes riscos de MS. Entre os pacientes

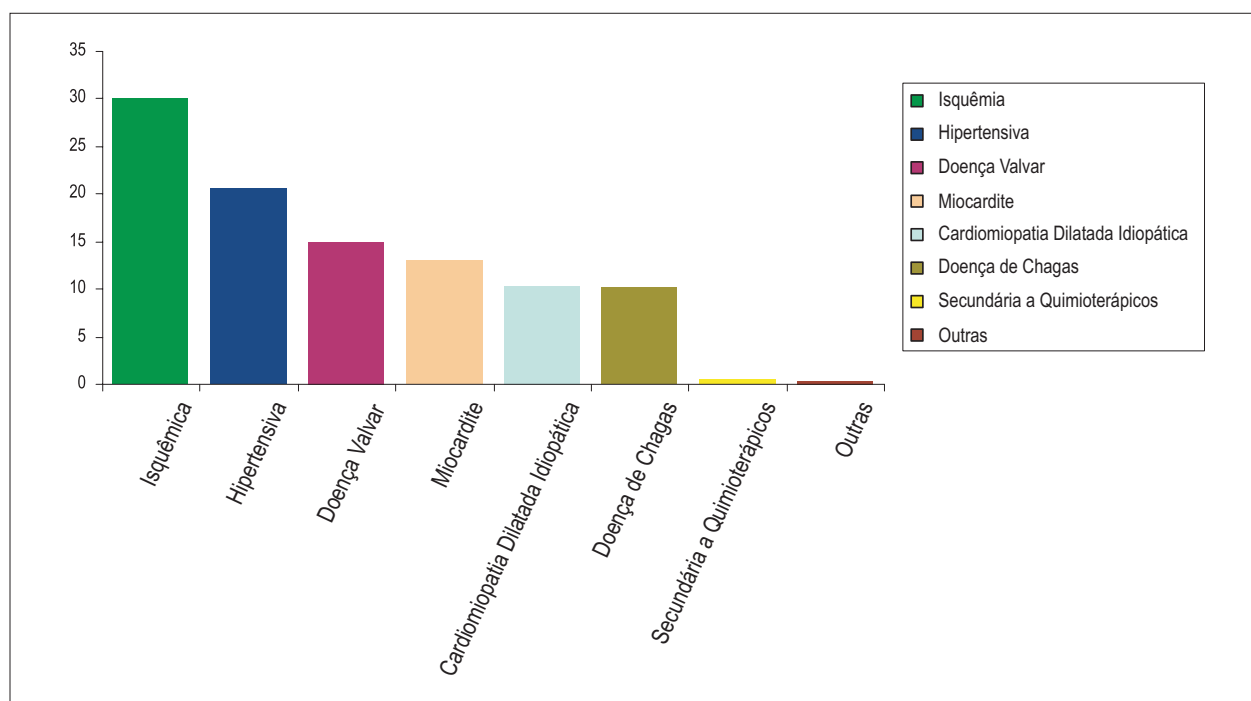


Gráfico 1 – Etiologia da IC – dados do Registro BREATHE. BREATHE: I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca; IC: insuficiência cardíaca.

em classe funcional II da NYHA, a MS é responsável por 64% dos óbitos, e a progressão da IC, por 12%. Na classe funcional III, a MS determina 59% dos óbitos, e a progressão da IC, 26% (Tabela 2). Já na classe IV, a progressão da IC leva a 56% dos óbitos, e a MS, a 33%¹³. Na cardiopatia chagásica, classe funcional III-IV, cardiomegalia no RX de tórax, disfunção ventricular no ecocardiograma, complexos QRS de baixa voltagem no eletrocardiograma, taquicardia ventricular não sustentada no Holter e sexo masculino compõem o escore de risco para mortalidade total. Não foi realizada análise específica para MS¹⁴. Tanto a diretriz brasileira como as diretrizes internacionais incluem a classe funcional entre os critérios para indicação do CDI na prevenção primária de pacientes com ICNI^{12,15}.

A ocorrência de síncope é considerada importante fator de risco para a ocorrência de MS nos pacientes com ICNI. Em estudo de coorte com 491 pacientes com IC grave, sendo 51% ICNI, Middlekauff e cols. demonstraram que, entre os pacientes com síncope, a incidência de MS foi de 45%, comparada a 12% naqueles sem história de síncope¹⁶. Estudo de coorte de pacientes com ICNI, portadores de CDI, indicou que a ocorrência de terapias apropriadas nos pacientes com síncope é semelhante à daqueles com MS reanimada¹⁷. Phang e cols.¹⁸ acompanharam 108 pacientes com ICNI e síncope, e 71 pacientes com ICNI e arritmia ventricular sustentada. A incidência de arritmias ventriculares, MS e mortalidade total foi semelhante nos dois grupos. A presença de síncope é considerada nas diretrizes como indicação de CDI nos pacientes com ICNI^{12,15}. Além da classe funcional e da síncope, outras variáveis clínicas associadas a maior risco de eventos arrítmicos são a ausência de uso de betabloqueador e a pressão sistólica^{19,20}.

Vários estudos têm avaliado o valor prognóstico de exames de rotina da prática clínica para estratificação de risco de pacientes com ICNI. Exames como hemoglobina, ácido úrico e peptídeo natriurético atrial aparecem em estudos isolados como preditores de mortalidade e eventos arrítmicos^{20,21}. Porém, como os resultados ainda não são consistentes, não há como considerar isoladamente esses exames na avaliação de risco. Empregando modelo de predição de risco derivado do escore de Seattle, baseado em variáveis clínicas e laboratoriais rotineiras, Levy e cols.²² dividiram os pacientes do estudo SCD-HeFT em cinco grupos de risco. Enquanto, no grupo I, o CDI reduziu significativamente o risco relativo de MS em 88%, no grupo V a redução foi de 24%, não significativa. Em relação à mortalidade total, as reduções absolutas do risco com CDI foram de 6,6%, 8,8%, 10,6%, 14% e -4,9%, respectivamente, nos quintis de risco I a V. Não foi apresentada análise incluindo exclusivamente os pacientes com ICNI.

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A FE do ventrículo esquerdo pode ser mensurada por uma série de métodos largamente disponíveis, sendo o principal deles o ecocardiograma. A redução da FE é considerada o principal fator de risco para MS e mortalidade total em pacientes com IC^{6,23}. Poucos trabalhos, porém, avaliaram a FE como fator de risco para MS especificamente nos pacientes com ICNI. O estudo MACAS (*Marburg Cardiomyopathy Study*), coorte prospectiva com 343 pacientes com ICNI, demonstrou que, em pacientes com ritmo sinusal, para cada 10% de redução da FE houve risco relativo de 2,28 para eventos arrítmicos maiores¹⁹. Em pacientes com fibrilação atrial, o risco relativo foi de 4,5.

Tabela 1 – Preditores de risco de MS na ICNI

| Método | Marcador/risco | Comentário |
|---|---|---|
| Avaliação clínica | | |
| Classe funcional NYHA | Classe II da NYHA → 64% dos óbitos por MS Classe III da NYHA → 59% dos óbitos por MS | Associada a diferentes riscos de MS |
| Síncope | Com síncope → 45% de MS em 1 ano Sem síncope → 12% de MS em 1 ano | Em pacientes com IC avançada (classes III e IV da NYHA) |
| Exames laboratoriais | BNP, ácido úrico e hemoglobina | Incluídos em escores de predição de risco |
| FEVE | Redução de 10% → RR de 2,28 de eventos arrítmicos | Principal fator de risco para MS Validado em coortes e ensaios de CDI |
| Eletrcardiograma | Duração do QRS e potenciais tardios | QRS não foi associado a risco de MS na ICNI Potenciais tardios com resultados conflitantes |
| Holter | | |
| TVNS | TVNS → RR de 3,2 de morte súbita TVNS + FEVE <30% → RR de 8,2 de eventos | Marcador independente em metanálise com metarregressão |
| Variabilidade da FC | SDNN | Estudos com resultados controversos |
| Microalternância onda T (MOT) | MOT alterada → RR 2,99 de morte ou arritmia | Marcador independente em metanálise Estudos com resultados conflitantes |
| Teste ergoespirométrico | Presença de ventilação periódica → qui-quadrado de 44,7 | Marcador independente em estudo de pacientes isquêmicos e com ICNI |
| Cintilografia com ¹²³ I-MIBG | Resultado alterado → HR 4,79 para MS | Em estudo de pacientes isquêmicos e com ICNI |
| EEF | EEF positivo → HR 4,19 para terapia do CDI | Em estudo de pacientes com ICNI |
| Avaliação genética | Genótipo Arg389Gly do receptor β1-adrenérgico | Algumas mutações e polimorfismos associados a maior risco de MS |
| RNM cardíaca | Fibrose → HR 3,2-5,4 para eventos arrítmicos | Fibrose aumenta risco de MS na ICNI |

CDI: cardioversor-desfibrilador; IC: insuficiência cardíaca; ICNI: insuficiência cardíaca não isquêmica; MIBG: metaiodobenzilguanidina; MS: morte súbita; NYHA: New York Heart Association; RNM: ressonância nuclear magnética; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EEF: Estudo eletrofisiológico; BNP: peptídeo natriurético atrial; RR: risco relativo; SDNN: desvio-padrão da média dos intervalos R-R

Tabela 2 – Classe funcional e tipo de morte em pacientes com IC*

| Classe funcional NYHA | Morte súbita (%) | Morte por progressão da IC (%) | Morte por outras causas (%) |
|-----------------------|------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| II | 64 | 12 | 24 |
| III | 59 | 26 | 15 |
| IV | 33 | 56 | 11 |

IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association. * Adaptada da referência 13.

FE ≤ 35% foi critério de inclusão no SCD-HeFT, ensaio clínico que fundamenta a indicação do CDI na ICNI⁹. A diretriz brasileira e as diretrizes internacionais colocam FE ≤ 35% como critério para indicação de CDI como prevenção primária em pacientes com ICNI^{12,15}. É importante ressaltar que, apesar de a FE ser considerada o principal fator de risco para MS, número significativo de eventos ocorre em pacientes com FE > 35%²³. Embora o risco relativo de MS seja significativamente maior em pacientes com FE ≤ 35%, o número absoluto de casos de MS é maior em pacientes com FE mais preservada, já que estes constituem um subgrupo muito maior. Dados do estudo de Maastricht mostram que, em pacientes que tinham FE aferida antes de episódio de MS, 52% tinham FE > 30% e 32% FE > 40%²⁴.

Eletrcardiograma

O eletrcardiograma (ECG) é um método simples, facilmente disponível, com informações que podem ser utilizadas na estratificação de risco de pacientes com ICNI. A prevalência de prolongamento do intervalo QRS nos pacientes com IC varia de 20-50%⁶. Nos estudos de coorte específicos de pacientes com ICNI, não foi demonstrada relação entre presença de bloqueio de ramo e aumento do risco de MS^{19,25}. No estudo DEFINITE (*Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*), ensaio clínico de pacientes com ICNI em que o CDI reduziu a MS de causa arrítmica sem redução significativa da mortalidade total, não houve relação entre duração do QRS e mortalidade total²⁶. No SCD-HeFT houve maior benefício com implante do CDI em pacientes com QRS ≥ 120 ms, mas não foi

realizada análise específica para o grupo com ICNI⁹. A presença de fragmentação do complexo QRS (padrão RSR', duração < 120 ms em duas derivações contíguas) foi associada a maior ocorrência de eventos arrítmicos em pacientes com ICNI em um trabalho²⁷. Esse achado ainda necessita de confirmação em estudos posteriores. Estudos observacionais mostram resultados controversos sobre a associação entre medida do intervalo QT e mortalidade de pacientes com IC, e não há análise específica para pacientes com ICNI²³. A dispersão do intervalo QT (diferença máxima entre os intervalos QT no ECG de superfície) foi avaliada nos pacientes com ICNI. Embora estudos iniciais tivessem mostrado associação positiva, trabalhos recentes não encontraram associação entre a dispersão do intervalo QT e o aumento de eventos arrítmicos graves²⁸.

O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) é um método de amplificação e processamento dos sinais eletrocardiográficos que permite análise da presença de potenciais tardios ao final do complexo QRS e da duração do intervalo QRS. Os trabalhos que avaliaram o papel do ECGAR na estratificação de risco de pacientes com ICNI apresentam resultados conflitantes. Presença de potenciais tardios no ECGAR foi identificada em 27% dos pacientes com ICNI, estando associada a aumento da mortalidade cardiovascular e de eventos arrítmicos²⁹. Em outros trabalhos, porém, apesar da semelhante prevalência de alteração no ECGAR, esse método não se mostrou capaz de estratificar o risco de eventos arrítmicos nos pacientes com ICNI^{19,30}.

Holter (monitoração eletrocardiográfica ambulatorial)

O Holter é um método diagnóstico facilmente disponível, e pode ser considerado na avaliação de risco de pacientes com ICNI levando em consideração a presença de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e a análise de medidas da atividade autonômica, como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a turbulência da frequência cardíaca (TFC).

A incidência de TVNS (Figura 1) em pacientes com ICNI varia de 30-79%, e sua utilização na estratificação de risco de eventos arrítmicos é considerada controversa³¹. Iacoviello e cols.³², em estudo prospectivo de 179 pacientes, demonstraram que a presença de TVNS foi associada a risco relativo de 2,96 (IC95%: 1,17-7,49; $p = 0,022$) para ocorrência de eventos arrítmicos graves. No estudo MACAS, a presença de TVNS isoladamente não foi associada de modo significativo a maior risco de eventos arrítmicos¹⁹. Já a combinação da presença de TVNS com FE < 30% foi associada a aumento de 8,2 vezes no risco de eventos arrítmicos (IC 95%: 3,1-22,6; $p = 0,0001$). Nessa mesma coorte foi realizada análise subsequente levando-se em consideração a duração e a FC da TVNS. A incidência de eventos arrítmicos foi de 2% ao ano nos pacientes sem TVNS, 5% ao ano nos pacientes com TVNS com duração de 5-9 batimentos e 10% ao ano nos pacientes com TVNS com duração ≥ 10 batimentos (Tabela 3)³³. Com relação à FC da TVNS, não houve diferença significativa entre os grupos com e sem eventos arrítmicos. Dados de metanálise indicam que a presença de TVNS foi associada a aumento de 3,2 vezes no risco de MS (IC 95%: 2,12-4,89; $p < 0,05$)³⁴. Em pacientes com ICNI portadores de CDI, presença de TVNS foi associada a aumento de 7,8 vezes no risco de terapias apropriadas pelo

Tabela 3 – Incidência de eventos arrítmicos maiores e TVNS em Holter de 24 h*

| TVNS | Eventos arrítmicos maiores (%/ano)** |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Ausência de TVNS | 2 |
| TVNS de 5-9 batimentos | 5 |
| TVNS ≥ 10 batimentos | 10 |

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada. * Adaptada da referência 33.

** $p < 0,05$.

CDI (IC 95%: 1,8-33,7; $p = 0,006$)³⁵. Presença de TVNS ou 10 ou mais extrassístoles ventriculares por hora no Holter foi critério de inclusão no estudo DEFINITE, já descrito²⁶. A análise conjunta dos resultados dos estudos indica que a presença de TVNS pode indicar maior risco de arritmias ventriculares graves. No entanto, os resultados dos estudos ainda não permitem que se possa atribuir à presença de TVNS no Holter valor suficiente para a tomada de decisão clínica em relação ao implante ou não de CDI.

A VFC é uma medida da atividade autonômica que leva em consideração a variação, batimento a batimento, do intervalo R-R. A análise da VFC pode ser realizada no domínio do tempo ou da frequência, sendo que a medida mais comumente utilizada na prática clínica é o SDNN, que representa o desvio-padrão da média dos intervalos R-R. A redução da VFC foi associada a maior risco de morte por progressão da IC, mas não a maior risco de MS^{36,37}. No estudo MACAS, não houve associação entre redução da VFC e aumento do risco de eventos arrítmicos¹⁹. Por outro lado, análise do estudo DEFINITE aponta que pacientes com VFC preservada apresentam bom prognóstico e poderiam não se beneficiar do implante de CDI³⁸.

A TFC é uma medida da atividade autonômica que leva em consideração variações no intervalo R-R que ocorrem após a presença de extrassístole ventricular. No seguimento de pacientes do estudo MACAS, não houve associação significativa entre TFC e eventos arrítmicos, assim como no estudo de Klingenhoben, que avaliou uma série de marcadores de atividade autonômica^{19,39}.

Microalternância de onda T

A microalternância de onda T (MOT) pode ser definida como alterações batimento a batimento na morfologia, amplitude e/ou polaridade da onda T. Como essas alterações ocorrem em microvolts, existem programas de processamento específicos para detecção de MOT. O estudo ALPHA (*T-Wave Alternans in Patients with Heart Failure*) acompanhou prospectivamente 476 pacientes com ICNI classe funcional II-III⁴⁰. Destes, 44,8% apresentaram MOT positiva, 34,6% negativa e 20,6% indeterminada. O desfecho primário (morte cardíaca + arritmias graves) ocorreu em 6,5% dos pacientes com MOT alterada (positiva ou indeterminada) e em 1,6% daqueles com MOT normal. Na análise multivariada, o risco relativo foi de 3,2 (IC95%: 1,12-9,2; $p = 0,013$). O valor preditivo negativo para esse desfecho em 18 meses foi de 97,3% (IC95%: 93,3-99,3), porém o valor preditivo positivo foi de 9% (IC95%: 5,9-13).

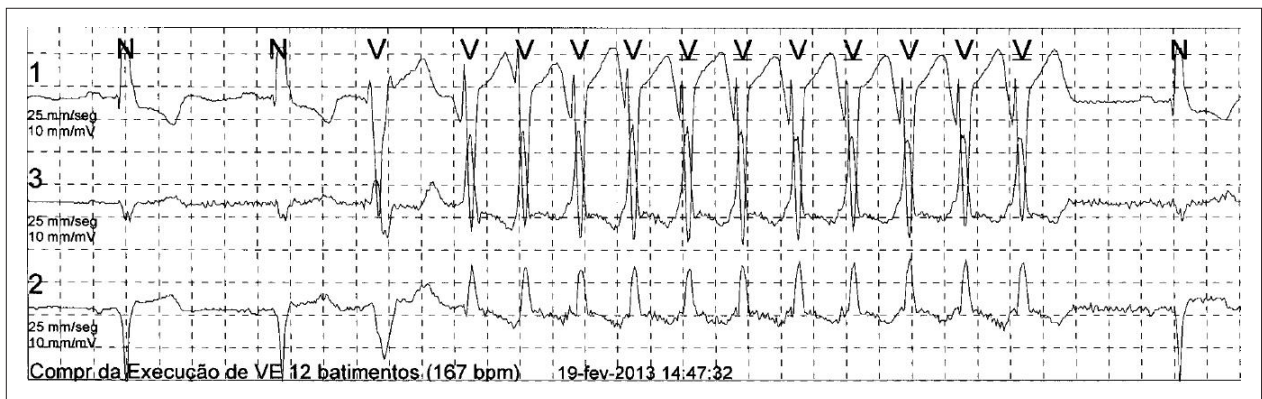


Figura 1 – Exemplo de taquicardia ventricular não sustentada em Holter.

No estudo MACAS, por outro lado, a MOT não foi capaz de estratificar os pacientes com maior risco de eventos arrítmicos¹⁹. A taxa de eventos foi de 13% nos pacientes com MOT positiva, 10% com MOT negativa e 24% com MOT indeterminada, sem diferença estatisticamente significativa. Em metanálise que considerou o desfecho combinado evento arrítmico grave ou morte por qualquer causa, o risco relativo para MOT alterada (anormal ou indeterminada) foi de 2,99 (IC95%: 1,88-4,75), com valor preditivo negativo de 96,2%⁴¹. No estudo de MOT dentro do ensaio clínico SCD-HeFT, não houve diferença significativa de eventos arrítmicos graves entre pacientes com MOT normal, alterada ou indeterminada⁴². Assim, estudos com resultados conflitantes e a ausência de ensaio clínico que tenha considerado a MOT como critério de inclusão fazem com que a MOT não seja considerada nas diretrizes como critério para seleção de pacientes candidatos a implante de CDI.

Teste ergoespirométrico

O teste ergoespirométrico (teste cardiopulmonar) é recomendado para avaliação e seguimento de pacientes com IC⁸. Dados de metanálise indicam que variáveis derivadas do teste ergoespirométrico, como consumo de oxigênio (VO_2), inclinação do equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2 slope) e presença de ventilação periódica, indicam de modo independente aumento do risco de eventos combinados, incluindo mortalidade total, mortalidade cardíaca, transplante cardíaco, hospitalização e necessidade de dispositivo de assistência ventricular⁴³. Dados nacionais de pacientes em uso de betabloqueador mostraram que VO_2 de pico ≤ 10 $ml/kg^{-1}/min^{-1}$ indica alto risco de eventos cardiovasculares, VO_2 entre 10-16 $ml/kg^{-1}/min^{-1}$ indica risco moderado, e $VO_2 > 16$ $ml/kg^{-1}/min^{-1}$ indica menor risco. Inclinação $VE/VCO_2 > 34$ também foi associada a maior risco⁴⁴. Pacientes com ICNI correspondiam a 68% da amostra. Não foi realizada análise estratificada quanto à etiologia da IC.

Guazzi e cols.⁴⁵ avaliaram o desempenho das variáveis do teste ergoespirométrico com relação ao risco de MS. Os pacientes que evoluíram sem eventos apresentavam VO_2 de pico de $16,8 \pm 4,5$ $ml/kg^{-1}/min^{-1}$, inclinação VE/VCO_2 de $32,8 \pm 6,4$ e prevalência de ventilação periódica de 20,3%.

Os pacientes que evoluíram com MS apresentavam VO_2 de pico de $13,58 \pm 3,2$ $ml/kg^{-1}/min^{-1}$, inclinação VE/VCO_2 de $41,5 \pm 11,4$ e prevalência de ventilação periódica de 100%. Em análise multivariada, a única variável associada a maior risco de MSC foi a presença de ventilação periódica. Nesse trabalho, pacientes com ICNI constituíram 37% da amostra ($n = 156$), não tendo sido realizada análise estratificada quanto à etiologia da IC. Esses achados necessitam de confirmação em estudos prospectivos envolvendo maior número de pacientes, preferencialmente possibilitando análise com relação à etiologia da IC.

Cintilografia miocárdica com ^{123}I -MIBG

A cintilografia miocárdica com iodo-123-metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG) pode avaliar a função do sistema nervoso simpático em pacientes com IC. Dados recentes indicam que baixa relação ^{123}I -MIBG coração/mediastino tardia e taxa de washout aumentada foram associadas a maior incidência de eventos cardiovasculares⁴⁶. Em estudo de coorte com 106 pacientes, sendo 44% com ICNI, pacientes com cintilografia com ^{123}I -MIBG anormal tiveram risco de MS significativamente maior (*hazard ratio* 4,79, IC95% 1,55-14,76; $p = 0,006$)⁴⁷. Em outro trabalho, que acompanhou 116 pacientes portadores de CDI, aqueles com alterações na cintilografia com ^{123}I -MIBG apresentaram maior taxa de terapias do CDI (52% versus 5%, $p < 0,01$)⁴⁸. Em ambos os trabalhos, não foi realizada análise específica para pacientes com ICNI. Considerando-se os achados promissores desses e de outros trabalhos, estima-se que venham a ser realizados estudos prospectivos com maior número de pacientes, com possibilidade de análise estratificada quanto à etiologia da IC, que possibilitem a inclusão da cintilografia com ^{123}I -MIBG nas diretrizes para estratificação de risco dos pacientes com ICNI.

Estudo eletrofisiológico

No grupo de pacientes com IC de etiologia isquêmica, o estudo eletrofisiológico (EEF) com estimulação ventricular programada é capaz de identificar pacientes com maior risco de eventos arrítmicos graves¹¹. Porém, entre pacientes com ICNI, os resultados dos trabalhos são controversos. Poll e cols.⁴⁹ realizaram EEF em 20 pacientes com ICNI, com indução de

taquiarritmia ventricular em 30% dos casos. Destes, 50% apresentaram taquiarritmia ventricular durante o seguimento. Entre aqueles com EEF negativo, 36% apresentaram arritmia. Na década de 1990, Brembilla-Perrot e cols.⁵⁰ realizaram EEF em 92 pacientes, com indução de taquiarritmia ventricular em 8%. A incidência de arritmia ventricular nesse grupo foi de 50%, enquanto no grupo com EEF negativo foi de 4%. Grimm e cols.⁵¹, em estudo com 34 pacientes, induziram taquiarritmia ventricular em 38% dos casos. A incidência de arritmia ventricular nesse grupo foi de 30% comparada a 24% no grupo com EEF negativo. Esses estudos envolveram número pequeno de pacientes, apresentaram metodologia heterogênea e foram realizados antes do largo emprego dos betabloqueadores no tratamento da IC.

Estudos recentes têm novamente avaliado o desempenho do EEF nesse cenário. Em subanálise do estudo DEFINITE, o EEF foi positivo em 14% dos pacientes e, destes, 34% apresentaram arritmia ventricular⁵². Entre aqueles com EEF negativo, a incidência de arritmia ventricular foi de 12%. O valor preditivo positivo do EEF foi de 34%, e o valor preditivo negativo foi de 88% para a ocorrência de terapias do CDI. Gatzoulis e cols.⁵³ acompanharam prospectivamente 158 pacientes com ICNI submetidos à realização de EEF tendo em vista a prevenção primária de MS. O EEF foi considerado positivo (indução de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular) em 44 pacientes (28%) e negativo em 114 (72%). Implante de CDI foi realizado em 41 pacientes do grupo EEF positivo e em 28 do grupo EEF negativo. A mortalidade total ao longo de 46,9 meses de acompanhamento não foi estatisticamente diferente entre os pacientes com EEF positivo ou negativo. Entre os pacientes que receberam CDI, a taxa de ocorrência de terapias pelo CDI (choque ou estimulação antitaquicardia) foi de 73,2% no grupo com EEF positivo e de 17,9% no grupo com EEF negativo ($p = 0,001$). EEF positivo foi o único fator prognóstico para ocorrência de terapia pelo CDI (*hazard ratio* 4,19, IC95% 1,467-11,994; $p = 0,007$). Considerando-se o conjunto dos resultados dos estudos, as diretrizes não recomendam a realização de EEF como rotina para estratificação de risco dos pacientes com ICNI^{12,15}. Estudos futuros com maior número de pacientes sob terapia farmacológica ótima e com protocolos de estimulação ventricular uniformes poderão definir melhor o papel do EEF nesse grupo de pacientes.

Avaliação genética

Há vários estudos avaliando a associação entre mutações genéticas com a fisiopatologia e o prognóstico de pacientes com ICNI, particularmente naqueles com doença familiar⁵⁴. Entre as condições mais bem investigadas estão as mutações do gene da lamina A/C (LMNA). Pasotti e cols.⁵⁵ demonstraram que pacientes com ICNI portadores de mutações LMNA apresentam alta incidência de eventos arrítmicos graves (40-67%), tendo como fatores de risco classe funcional da NYHA, tipo de mutação e prática de atividade física competitiva. Em estudo de van Rijsingen e cols.⁵⁶, a incidência de eventos arrítmicos graves foi de 18%, tendo como fatores de risco TVNS, FE, sexo masculino e o tipo de mutação. Mutações no gene dos canais de sódio SCN5A foram igualmente associadas a maior risco de eventos arrítmicos⁵⁷. Mutações no gene RBM20,

responsável por regulação de processo de *splicing* em tecido cardíaco, foram identificadas em 2,8% dos pacientes de uma coorte com ICNI e CDI, não estando associadas a maior risco de arritmias ventriculares⁵⁸. Considerando-se a prevalência e a importante implicação prognóstica, a pesquisa de mutações LMNA pode ser considerada em todos os pacientes com ICNI idiopática, especialmente quando houver comprometimento significativo do sistema de condução⁵⁹. No Brasil, não há disponibilidade dessa avaliação genética para uso clínico rotineiro.

A análise da presença de polimorfismos genéticos também vem sendo avaliada como ferramenta para estratificação de risco de pacientes com ICNI. Em estudo de coorte, a presença do alelo Gly389 no polimorfismo do receptor β_1 -adrenérgico Arg389Gly foi associada a menor ocorrência de arritmias ventriculares⁶⁰. Estudo de coorte nacional, incluindo pacientes com CDI, também identificou efeito protetor da presença do alelo Gly389⁶¹. Não foi realizada análise estratificada para pacientes com ICNI, que correspondiam a 41% do grupo. O genótipo AT1R-1166CC do polimorfismo associado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona foi associado a risco duas vezes maior de terapias do CDI em pacientes com IC⁶². Nesse mesmo trabalho, níveis circulantes de micro-RNA miR-155 também foram associados a maior risco de terapias do CDI. Pacientes com ICNI corresponderam a 23% dos pacientes que receberam terapia do CDI. A análise de polimorfismos genéticos é uma área promissora. Estudos futuros poderão levar à identificação de pacientes com padrão genético de maior risco e que possam apresentar maior benefício com o implante de CDI.

Ressonância nuclear magnética cardíaca

A presença de fibrose miocárdica constitui importante substrato arritmogênico nos pacientes com ICNI^{6,63}. A detecção da presença de fibrose miocárdica através de marcadores séricos do metabolismo do colágeno ou métodos de imagem poderia identificar pacientes de maior risco. Kanoupakis e cols.⁶⁴ demonstraram que pacientes com ICNI e alteração em marcadores séricos do metabolismo do colágeno apresentaram maior taxa de terapias apropriadas do CDI. A ressonância nuclear magnética cardíaca (RNM), pela técnica do realce tardio, é o principal método de imagem utilizado para detectar a presença e quantificar a extensão da fibrose miocárdica. Aproximadamente 30% dos pacientes com ICNI apresentam fibrose miocárdica na RNM⁶⁵ (Figura 2).

Vários estudos avaliaram a relação entre a presença de fibrose na RNM e a ocorrência de eventos arrítmicos graves em pacientes com ICNI. Em estudo pioneiro, Nazarian e cols.⁶⁶ avaliaram 26 pacientes com ICNI submetidos à realização de EEF e RNM. A presença de fibrose envolvendo 26-75% da espessura parietal foi associada a aumento de nove vezes no risco de indução de arritmia ventricular no EEF. Em estudo de coorte com 101 pacientes, Assomull e cols.⁶⁷ evidenciaram que a presença de fibrose foi preditor independente para a ocorrência do desfecho combinado MS ou taquicardia ventricular (*hazard ratio* 5,2 IC95% 1,1-32,2; $p = 0,04$). No estudo de Lehrke e cols.⁶⁸, que acompanhou 184 pacientes, a presença de fibrose foi considerada preditor independente para o desfecho combinado morte cardíaca,

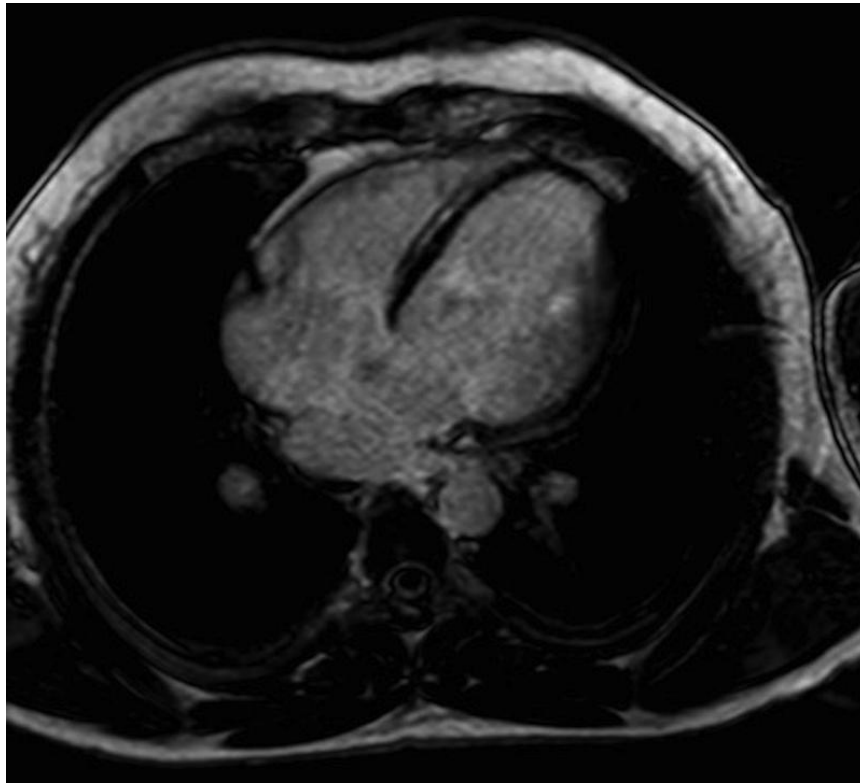


Figura 2 – RNM cardíaca de paciente com ICNI, FE 35%, mostrando área de fibrose mesocárdica no septo interventricular.

terapia apropriada do CDI e hospitalização (*hazard ratio* 3,4 IC95% 1,26-9; $p = 0,015$). Nessa coorte, extensão da fibrose $>4,4\%$ da massa do VE foi associada a pior prognóstico, e o valor prognóstico da presença de fibrose foi restrito aos pacientes com FE $< 30\%$. Esses achados não foram confirmados no trabalho de Hombach e cols.⁶⁹, que não evidenciaram associação entre a presença de fibrose e o desfecho combinado morte cardíaca ou MS, no acompanhamento de 151 pacientes. As variáveis derivadas da RNM associadas ao desfecho foram índice cardíaco e índice do volume diastólico final do ventrículo direito, além da presença de QRS >110 ms e diabetes.

Gulati e cols.⁷⁰ publicaram recentemente os resultados da maior coorte de pacientes com ICNI submetidos a RNM. Foram acompanhados 472 pacientes com mediana de seguimento de 5,3 anos. O desfecho primário mortalidade total ocorreu em 26,8% dos pacientes com fibrose miocárdica e em 10,6% dos pacientes sem fibrose. Após análise multivariada com ajuste para FE e outros fatores prognósticos, a presença de fibrose apresentou *hazard ratio* de 2,43 (IC95% 1,50-3,92; $p < 0,001$), e a extensão da fibrose, *hazard ratio* de 1,11 (IC95% 1,06-1,16; $p < 0,001$). O desfecho combinado MS e MS abortada ocorreu em 29,6% dos pacientes com fibrose miocárdica e em 7,0% dos pacientes sem fibrose. Para esse desfecho, a presença de fibrose apresentou *hazard ratio*

de 4,61 (IC95% 2,75-7,74; $p < 0,001$), e a extensão da fibrose *hazard ratio* foi de 1,10 (IC95% 1,05-1,16; $p < 0,001$). Esses resultados, assim como os dos estudos anteriores, indicam que a RNM pode ser um método útil na estratificação de risco de pacientes com ICNI. A utilidade da RNM necessita de confirmação em estudos prospectivos multicêntricos, delineados especificamente para essa questão.

Conclusão

A estratificação do risco de MS entre os pacientes com ICNI permanece como importante desafio clínico. Tendo em vista a tomada de decisão sobre implante ou não de CDI, os aspectos mais bem estabelecidos no momento e que devem ser considerados são fração de ejeção, classe funcional e presença de síncope (Figura 3). Vários testes não invasivos e o estudo eletrofisiológico invasivo apresentam resultados ainda controversos. A RNM cardíaca vem apresentando resultados promissores e poderá vir a ser considerada na estratificação de risco da ICNI. Estudos prospectivos multicêntricos, avaliando a associação de diferentes métodos não invasivos e invasivos, poderão gerar escores de risco capazes de identificar mais adequadamente os pacientes de maior risco MS e, assim, com maior possibilidade de benefício com implante de CDI.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pimentel M, Rohde LE; Obtenção de dados: Pimentel M; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Maurício Pimentel pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

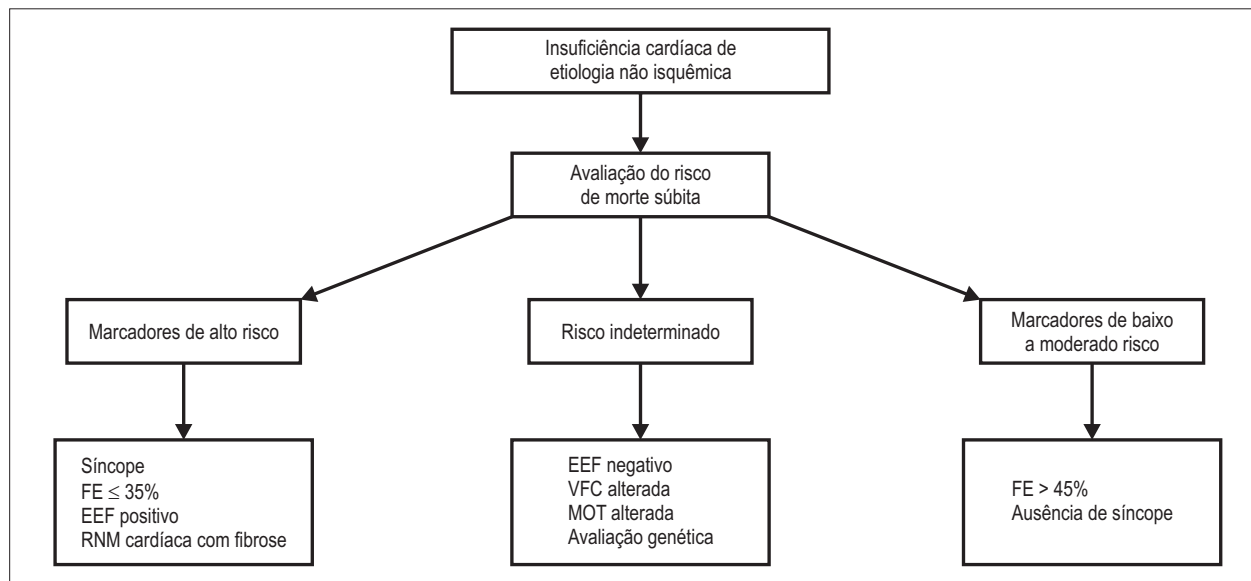


Figura 3 – Estratificação de risco de morte súbita na insuficiência cardíaca não isquêmica. EEF: estudo eletrofisiológico; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MOT: microalternância de onda T; RNM: ressonância nuclear magnética; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

Referências

1. Godoy HL, Silveira JA, Segalla E, Almeida DR. Hospitalização e mortalidade por insuficiência cardíaca em hospitais públicos no município de São Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):402-7.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
3. Mann DL. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 363-89.
4. BREATHE Investigators. Rationale and design: BREATHE registry -- I Brazilian Registry of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):390-4.
5. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98(21):2334-51.
6. Koutalas E, Kanoupakis E, Vardas P. Sudden cardiac death in non-ischemic dilated cardiomyopathy: a critical appraisal of existing and potential risk stratification tools. *Int J Cardiol.* 2013;167(2):335-41.
7. Gauí EN, Klein CH, Oliveira GM. Mortalidade por insuficiência cardíaca: análise ampliada e tendência temporal em três estados do Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):55-61.
8. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37. Erratum in *N Engl J Med.* 2005;352(20):2146.
10. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1009-17.
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, 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.* 1996;335(26):1933-40.
12. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Heart Rhythm.* 2013;10:e11-58.

13. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
14. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
15. Martinelli Filho M, Zimmerman L, Lorga AM, Vasconcelos JT, Rassi A Jr. Diretrizes brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-38.
16. Middlekauff HR, Stevenson WC, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(1):110-6.
17. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1964-70.
18. Phang RS, Kang D, Tighiouart H, Estes NA 3rd, Link MS. High risk of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy presenting with syncope. *Am J Cardiol*. 2006;97(3):416-20.
19. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 2003;108(23):2883-91.
20. Anselmino M, De Ferrari GM, Massa R, Manca L, Tritto M, Molon G, et al; ALPHA Study Group Investigators. Predictors of mortality and hospitalization for cardiac causes in patients with heart failure and nonischemic heart disease: a subanalysis of the ALPHA study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32 Suppl 1:S214-8.
21. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(10):958-66.
22. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, Poole JE, Mozaffarian D, Linker DT, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation*. 2009;120(10):835-42.
23. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association council on clinical cardiology committee on electrocardiography and arrhythmias and council on epidemiology and prevention. *Heart Rhythm*. 2008;5(10):e1-21.
24. Gorgels AP, Gijssbers C, Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest – the relevance of heart failure. The Maastricht circulatory arrest registry. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1204-9.
25. Brebilla-Perrot B, Alla F, Suty-Selton C, Huttin O, Blangy H, Sadoul N, et al. Nonischemic dilated cardiomyopathy: results of noninvasive and invasive evaluation in 310 patients and clinical significance of bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(11):1383-90.
26. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-8.
27. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2010;7(1):74-80.
28. Gang Y, Ono T, Hnatkova K, Hashimoto K, Camm AJ, Pitt B, et al; ELITE II investigators. QT dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: an ELITE II substudy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 2):394-400.
29. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Poret P, Rouesnel P, Fauchier JP. Long-term prognostic value of time domain analysis of signal-averaged electrocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85(5):618-23.
30. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Müller HH, Hufnagel G, et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour holter electrocardiography. *Am Heart J*. 2000;140(1):43-51.
31. Okutucu S, Oto A. Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: current perspectives. *Cardiol J*. 2010;17(3):219-29.
32. Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(3):225-31.
33. Grimm W, Christ M, Maisch B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28 Suppl 1:S207-10.
34. de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro AL. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):1007-14.
35. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(3):320-9.
36. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998;98(15):1510-6.
37. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1009-14.
38. Rashba EJ, Estes NA, Wang P, Schaechter A, Howard A, Zareba W, et al. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm*. 2006;3(3):281-6.
39. Klingenhöben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2008;41(4):306-11.
40. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, Tritto M, Sallusti L, et al; ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of t-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1896-904.
41. De Ferrari GM, Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: Can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm*. 2009;6(3 Suppl):S29-35.
42. Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation*. 2008;118(20):2022-8.
43. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.

Artigo de Revisão

44. Guimarães GV, Silva MS, d'Ávila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. VO₂ pico e inclinação VE/VCO₂ na era dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca: uma experiência brasileira. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):39-48.
45. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(4):299-308.
46. Kelesidis I, Travin MI. Use of cardiac radionuclide imaging to identify patients at risk for arrhythmic sudden cardiac death. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:142-52.
47. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5):426-35.
48. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2769-77.
49. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1986;58(10):992-7.
50. Brembilla-Perrot B, Donetti J, de la Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juillière Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 1):1124-31.
51. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Luck K, Maisch B. Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):739-45.
52. Daubert JP, Winters SL, Subacius H, Berger RD, Ellenbogen KA, Taylor SG, et al; Defibrillators In Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Ventricular arrhythmia inducibility predicts subsequent ICD activation in nonischemic cardiomyopathy patients: a DEFINITE substudy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(6):755-61.
53. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D, Salouros M, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a nonischemic dilated cardiomyopathy population: Reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(3):504-12.
54. Piran S, Liu P, Morales A, Hershberger RE. Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(4):283-9.
55. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(15):1250-60.
56. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):493-500.
57. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, et al; Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(21):2160-8.
58. Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, Islam Z, Frangiskakis JM, Mehdi H, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2012;9(3):390-6.
59. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA; Heart Failure Society of America. Genetic evaluation of cardiomyopathy - a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2009;15(2):83-97.
60. Iwai C, Akita H, Shiga N, Takai E, Miyamoto Y, Shimizu M, et al. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2002;66(8):723-8.
61. Chemello D, Rohde LE, Santos KG, Silvello D, Goldraich L, Pimentel M, et al. Genetic polymorphisms of the adrenergic system and implantable cardioverter-defibrillator therapies in patients with heart failure. *Europace.* 2010;12(5):686-91.
62. Blanco RR, Austin H, Vest RN 3rd, Valadri R, Li W, Lassegue B, et al. Angiotensin receptor type 1 single nucleotide polymorphism 1166A/C is associated with malignant arrhythmias and altered circulating miR-155 levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2012;18(9):717-23.
63. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, Selwyn AP, Couper G, Epstein LM. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1834-42.
64. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, Mavrikas HE, Goudis CA, Saloustros IG, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2753-9.
65. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003;108(1):54-9.
66. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112(18):2821-5.
67. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1977-85.
68. Lehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97(9):727-32.
69. Hombach V, Merkle N, Torzewski J, Kraus JM, Kunze M, Zimmermann O, et al. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009;30(16):2011-8.
70. Gulati A, Jabbar A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309(9):896-908. Erratum in *JAMA.* 2013;310(1):99.