

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**PREDITORES DO RISCO DE EVENTOS ARRÍTMICOS GRAVES EM  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
DE ETIOLOGIA NÃO ISQUÊMICA**

**TESE DE DOUTORADO  
MAURÍCIO PIMENTEL**

**Orientador:**

Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde

**Co-Orientador:**

Prof. Dr. Leandro Ioschpe Zimmerman

PORTO ALEGRE, 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**

Preditores do risco de eventos arrítmicos graves em pacientes com insuficiência  
cardíaca de etiologia não isquêmica

Tese apresentada por **Maurício Pimentel** para obtenção do  
GRAU DE DOUTOR em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde

Co-Orientador: Prof. Dr. Leandro Ioschpe Zimmerman

Porto Alegre, 2014

### CIP - Catalogação na Publicação

Pimentel, Maurício

Preditores do risco de eventos arritmicos graves em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica / Maurício Pimentel. -- 2014.  
114 f.

Orientador: Luis Eduardo Rohde.  
Coorientador: Leandro Zimerman.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Miocardiopatia dilatada. 2. Estratificação de risco. 3. Arritmia. I. Rohde, Luis Eduardo, orient. II. Zimerman, Leandro, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Luís e Zonilse, pelo exemplo e educação que me proporcionaram.

Ao meu irmão, Marcelo, pelo incentivo e companheirismo.

Para minhas filhas, Fernanda e Rafaela, que iluminam minha vida.

Ao meu grande amor Caroline, por tudo que vivemos juntos.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina, André Zimerman e Vanessa Giaretta, por sua inestimável ajuda na seleção de pacientes, montagem do banco de dados e revisão do trabalho. Tenham certeza de que vocês cumpriram todos os objetivos da Iniciação Científica. Espero, algum dia, também poder ajudá-los.

Aos Professores, médicos contratados, equipe de Enfermagem e acadêmicos do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HCPA. Vocês prestam aos pacientes atendimento de excelência. Obrigado pelo incentivo, auxílio na seleção e seguimento dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Michael Andrades, apoiador entusiasmado deste projeto, obrigado pelo auxílio na análise estatística e por ter colocado à minha disposição toda estrutura do Laboratório de Pesquisa Cardiovascular.

À doutoranda Daiane Silvello e aos demais bolsistas do Laboratório de Pesquisa Cardiovascular, obrigado pela acolhida e ajuda que sempre me ofereceram no Laboratório.

À Enfermeira Letícia Orlandini, por sua dedicação na busca aos pacientes que faltavam às consultas.

À equipe de Enfermagem e aos técnicos administrativos da Unidade de Métodos Não Invasivos do HCPA, pelo apoio no atendimento e realização de exames nos pacientes.

À equipe de Enfermagem e aos técnicos administrativos da Unidade de Hemodinâmica do HCPA, pelo apoio no atendimento e realização de exames nos pacientes.

Ao Prof. Dr. Ricardo Stein e aos colegas Dr. Charles Stefani e Dr. Anderson Donelli da Silveira, pelo apoio na realização do teste de esforço cardiopulmonar.

À Dra. Mariana Furtado, por sua disponibilidade para me ajudar nas dúvidas estatísticas e do banco de dados.

Aos senhores Tiago Esquiam e Gustavo Cardoso, pelo apoio técnico na Unidade de Hemodinâmica para realização do Estudo Eletrofisiológico.

Aos médicos residentes do Serviço de Cardiologia do HCPA, pelo apoio no atendimento aos pacientes e realização dos procedimentos.

Ao Dr. Cláudio Medeiros (*in memoriam*), pela ajuda nos primeiros passos na Eletrofisiologia Cardíaca, ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro (*in memoriam*), por seu apoio e sugestões a este projeto em sua fase inicial.

Ao Prof. Dr. Flávio Fuchs, meu primeiro orientador de Iniciação Científica, pelo entusiasmo com a produção do conhecimento e por ter trabalhado pelo meu ingresso como médico contratado do Hospital de Clínicas.

À Prof. Dra. Nadine Clausell, incentivadora de meu ingresso no Mestrado após a Residência e nesta retomada com o Doutorado.

Ao amigo e colega Dr. Diego Chemello, pelo apoio ao projeto, companheirismo, “truques” e ensinamentos que tem me passado no Laboratório de Eletrofisiologia desde seu retorno do Canadá.

Ao Prof. Dr. Leandro Zimmerman, por ter me oferecido a oportunidade de fazer Eletrofisiologia Cardíaca e trabalhar em sua equipe. Espero sempre poder corresponder à confiança que em mim coloca. Nestes anos, muito além do conhecimento médico e apoio para o crescimento profissional, sempre pude contar com sua amizade e seus sábios conselhos em momentos por vezes difíceis. Obrigado pelo carinho com que todos em sua casa sempre trataram a mim e à minha família.

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde, exemplo de como é possível fazer assistência e pesquisa científica da mais alta qualidade. Realizar este projeto sob sua orientação tem sido um momento de intenso aprendizado e para mim motivo de orgulho. Trabalhando ao seu lado, pude mais claramente perceber que a qualidade da pesquisa de grandes centros internacionais também pode ser buscada aqui. Obrigado por sua orientação tranquila, paciência, disponibilidade e participação ativa em tudo que se relacionou a este projeto.

Esta tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, sendo apresentada na forma de artigo de revisão e artigo original sobre o tema da tese:

1. Artigo de Revisão como marco teórico sobre o tema, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2014;103(4):348-357.
2. Artigo Original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional, conforme normas do mesmo.

## SUMÁRIO

Artigo de Revisão – Marco Teórico .....	07
Justificativa de Pesquisa .....	42
Hipóteses.....	43
Objetivos.....	44
Artigo Original em Inglês.....	65
Artigo Original em Português.....	73
Anexos .....	103
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pesquisa.....	104
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Estudo Eletrofisiológico.....	106
Ficha de Coleta .....	108

**ARTIGO DE REVISÃO – MARCO TEÓRICO**

**Título**

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

**Título em Inglês**

**Sudden Death Risk Stratification in Non-Ischemic Heart Failure**

**Título resumido**

**Risco de Morte Súbita na IC Não Isquêmica**

**Sudden Cardiac Death Risk in Non-Ischemic HF**

**Descritores:** morte súbita, miocardiopatia dilatada, risco

**Keywords:** death, sudden; cardiomyopathy, dilated; risk

## **Resumo**

A insuficiência cardíaca é uma condição clínica de elevada prevalência, associada à morbidade e mortalidade significativas, apesar de importantes avanços em sua terapêutica. Em 30 a 40% dos casos a etiologia da insuficiência cardíaca é definida como não isquêmica. O implante de cardioversor-desfibrilador (CDI) mostrou-se capaz de reduzir morte súbita e mortalidade total entre os pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica. Observa-se, porém, que um número significativo de pacientes que recebe 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 pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica que teriam indicação pelas diretrizes. Não há dúvidas 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%<sup>1</sup>. Em 30 a 40% dos casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) reduzida, a etiologia da disfunção ventricular é definida como nãoisquêmica<sup>2, 3</sup>. Dados do Registro BREATHE (I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca) indicam que em 70% dos pacientes que internam com IC a etiologia é não isquêmica (Gráfico 1)<sup>4</sup>. 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 séria de causas 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 1 hora do início dos sintomas<sup>5</sup>. 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<sup>6, 7</sup>. A prevenção primária da MS nos pacientes com ICNI inclui tratamento farmacológico e o uso do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)<sup>8</sup>. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o emprego de betabloqueadores e espironolactona reduziu significativamente MS neste grupo de pacientes. O estudo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), que incluiu tanto pacientes com IC de etiologia isquêmica como não isquêmica, classe funcional II-III da NYHA (*New York Heart Association*), demonstrou que o CDI foi capaz de reduzir MS e mortalidade total nos pacientes com ICNI<sup>9</sup>. No seguimento deste 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 inapropriados<sup>10</sup>. Considerando-se os custos e as potenciais complicações

relacionadas ao implante do CDI, não há dúvidas 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 grupo de pacientes com maior risco de MS<sup>11</sup>, na ICNI ainda se busca melhor seleção dos pacientes<sup>12</sup>. O objetivo deste artigo é revisar as principais opções para estratificação do risco de MS em pacientes com ICNI (Tabela 1).

### **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 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, progressão da IC leva a 56 % dos óbitos e a MS a 33%<sup>13</sup>. 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 escore de risco para mortalidade total. Não foi realizada análise específica para MS<sup>14</sup>. Tanto a diretriz brasileira como as diretrizes internacionais incluem classe funcional entre os critérios para indicação do CDI na prevenção primária de pacientes com ICNI<sup>12, 15</sup>.

A ocorrência de síncope é considerada importante fator de risco para 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 síncope<sup>16</sup>. 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 reanimada<sup>17</sup>. Phang e cols acompanharam 108 pacientes com ICNI e síncope e 71 pacientes com ICNI e arritmia ventricular sustentada<sup>18</sup>. 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<sup>12</sup>,

<sup>15</sup>. Além da classe funcional e síncope, outras variáveis clínicas associadas a maior risco de eventos arrítmicos são a ausência de uso de betabloqueador e a pressão sistólica<sup>19, 20</sup>.

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 (BNP) aparecem em estudos isolados como preditores de mortalidade e eventos arrítmicos<sup>20, 21</sup>. Porém, como os resultados ainda não são consistentes, não há como se considerar isoladamente estes 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 dividiram os pacientes do estudo SCD-HeFT em cinco grupos de risco<sup>22</sup>. 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 de 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<sup>6</sup>,<sup>23</sup>. 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 maiores<sup>19</sup>. Em pacientes com fibrilação atrial, o risco relativo foi de 4,5.

A  $FE \leq 35\%$  foi critério de inclusão no SCD-HeFT, ensaio clínico que fundamenta a indicação do CDI na ICNI<sup>9</sup>. A diretriz brasileira e as diretrizes internacionais colocam  $FE \leq 35\%$  como critério para indicação de CDI como prevenção primária em pacientes com ICNI<sup>12, 15</sup>. Importante ressaltar porém que, apesar da FE ser considerada como principal fator de risco para MS, um número significativo de eventos ocorre em pacientes com  $FE > 35\%$ <sup>23</sup>. Embora o risco relativo de MS seja significativamente maior em pacientes com  $FE \leq 35\%$ , 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%<sup>24</sup>.

### **Eletrocardiograma**

O eletrocardiograma (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 a 50%<sup>6</sup>. 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<sup>19, 25</sup>. No estudo DEFINITE (*Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*), ensaio clínico de pacientes com ICNI em que o CDI reduziu MS de causa arritmica sem redução significativa da mortalidade total, não houve relação entre duração do QRS e mortalidadetotal<sup>26</sup>. No SCD-HeFT houve maior benefício com implante do CDI em pacientes com QRS  $\geq$  120ms, mas não foi realizada análise específica para o grupo com ICNI<sup>9</sup>. A presença de fragmentação do complexo QRS (padrão RSR', duração <120ms em duas derivações contíguas) foi associada a maior ocorrência de eventos arrítmicos em pacientes com ICNI em um trabalho<sup>27</sup>. Este achado ainda necessita 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 ICNI<sup>23</sup>. 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 aumento de eventos arrítmicos graves<sup>28</sup>.

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 arrítmicos<sup>29</sup>. Em outros trabalhos, porém,

apesar da semelhante prevalência de alteração no ECGAR, este método não se mostrou capaz de estratificar o risco de eventos arrítmicos nos pacientes com ICNI<sup>19, 30</sup>.

### **Holter (monitorização eletrocardiográfica ambulatorial)**

O Holter é um método diagnóstico facilmente disponível e pode ser considerado na avaliação de risco de pacientes com ICNI levando-se 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 controversa<sup>31</sup>. Iacoviello e cols, 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<sup>32</sup>. No estudo MACAS a presença de TVNS isoladamente não foi associada de modo significativo a maior risco de eventos arrítmicos<sup>19</sup>. 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). Nesta 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%/ano nos pacientes sem TVNS, 5%/ano nos pacientes com TVNS com duração de 5-9 batimentos e 10%/ano nos pacientes com TVNS com duração  $\geq$  10 batimentos (Tabela 3)<sup>33</sup>. 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)<sup>34</sup>. Em pacientes com ICNI portadores de CDI, presença de TVNS foi associada a aumento de 7,8 vezes no risco de terapias apropriadas pelo CDI (IC 95%: 1,8-33,7; p=0,006)<sup>35</sup>. A presença de TVNS ou 10 ou mais extrassístoles ventriculares por hora no Holter foi critério de inclusão no estudo DEFINITE descrito acima<sup>26</sup>. A análise conjunta dos resultados dos estudos indica que a presença de TVNS pode indicar um 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<sup>36, 37</sup>. No estudo MACAS não houve associação entre redução da VFC e aumento do risco de eventos arrítmicos<sup>19</sup>. Por outro lado, análise do estudo DEFINITE aponta que pacientes com VFC preservada apresentam bom prognóstico e poderiam não se beneficiar do implante de CDI<sup>38</sup>.

A TFC é uma medida da atividade autonômica que leva em consideração variações no intervalo R-R que ocorrem após 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 Klingenheben que avaliou uma série de marcadores de atividade autonômica<sup>19, 39</sup>.

### **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 estas alterações ocorrem em microvolt, 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-III<sup>40</sup>. 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% naqueles 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 este desfecho em 18 meses foi de 97,3% (IC95%:93,3-99,3), porém o valor preditivo positivo de 9% (IC95%:5,9-13).

No estudo MACAS, por outro lado, a MOT não foi capaz de estratificar os pacientes com maior risco de eventos arrítmicos<sup>19</sup>. 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%<sup>41</sup>. 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 indeterminada<sup>42</sup>. 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 IC<sup>8</sup>. 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 um aumento do risco de eventos combinados incluindo mortalidade total, mortalidade cardíaca, transplante cardíaco, hospitalização e necessidade de dispositivo de assistência ventricular<sup>43</sup>. Dados nacionais de pacientes em uso de betabloqueador mostraram que  $VO_2$  de pico  $\leq 10$   $ml/kg^{-1}/min^{-1}$  indica alto risco de eventos cardiovasculares,  $VO_2$  entre 10-16  $ml/kg^{-1}/min^{-1}$  risco moderado e  $VO_2 > 16$   $ml/kg^{-1}/min^{-1}$  menor risco. Inclinação  $VE/VCO_2 > 34$  também foi associada a maior risco<sup>44</sup>. Pacientes com ICNI correspondiam a 68% da amostra, não foi realizada análise estratificada quando à etiologia da IC.

Guazzi e cols avaliaram o desempenho das variáveis do teste ergoespirométrico com relação ao risco de MS<sup>45</sup>. 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. Neste trabalho, pacientes com ICNI constituíram 37% da amostra ( $n = 156$ ), não tendo sido realizada análise estratificada quanto à etiologia da IC. Estes achados necessitam confirmação em estudos prospectivos envolvendo um maior número de pacientes, preferencialmente possibilitando análise com relação à etiologia da IC.

## **Cintilografia miocárdica com <sup>123</sup>I-MIBG**

A cintilografia miocárdica com iodo-123-metaiodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG) pode avaliar a função do sistema nervoso simpático em pacientes com IC. Dados recentes indicam que uma baixa relação <sup>123</sup>I-MIBG coração/mediastino tardia e taxa de *washout* aumentada foram associadas à maior incidência de eventos cardiovasculares<sup>46</sup>. Em estudo de coorte com 106 pacientes, sendo 44% com ICNI, pacientes com cintilografia com <sup>123</sup>I-MIBG anormal tiveram risco de MS significativamente maior (*hazard ratio* 4,79, IC95% 1,55-14,76; p=0,006)<sup>47</sup>. Em outro trabalho, que acompanhou 116 pacientes portadores de CDI, aqueles com alterações na cintilografia com <sup>123</sup>I-MIBG apresentaram maior taxa de terapias do CDI (52% *versus* 5%, p<0,01)<sup>48</sup>. Em ambos trabalhos, não foi realizada análise específica para pacientes com ICNI. Considerando-se os achados promissores destes 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 venham a possibilitar a inclusão da cintilografia com <sup>123</sup>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 graves<sup>11</sup>. Porém, entre pacientes com ICNI, os resultados dos trabalhos são controversos. Poll e cols realizaram EEF em 20 pacientes com ICNI, com indução de taquiarritmia ventricular em 30% dos casos<sup>49</sup>. Destes, 50% apresentaram taquiarritmia ventricular durante o seguimento. Entre aqueles com EEF negativo, 36% apresentaram arritmia. Na década de 90, Brembilla-Perrot e cols realizaram EEF em 92 pacientes, com indução de taquiarritmia ventricular em 8%<sup>50</sup>. A incidência de arritmia ventricular neste grupo foi de 50%, enquanto no grupo com EEF negativo foi de 4%. Grimm e cols, em estudo com 34 pacientes, induziram taquiarritmia ventricular em 38% dos casos<sup>51</sup>. A incidência de arritmia ventricular neste grupo foi de 30% comparada a 24% no grupo com EEF negativo. Estes estudos envolveram número pequeno de pacientes, apresentaram metodologia heterogênea e foram realizados antes do largo emprego dos betabloqueadores no tratamento da IC.

Estudos recentes tem novamente avaliado o desempenho do EEF neste cenário. Em subanálise do estudo DEFINITE, o EEF foi positivo em 14% dos pacientes e destes, 34% apresentaram arritmia ventricular<sup>52</sup>. 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 de 88% para a ocorrência de terapias do CDI. Gatzoulis e cols acompanharam prospectivamente 158 pacientes com ICNI submetidos à realização de EEF tendo em vista prevenção primária de MS<sup>53</sup>. 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 do EEF como rotina para estratificação de risco dos pacientes com ICNI<sup>12,15</sup>. 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 neste 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 familiar<sup>54</sup>. Entre as condições melhor investigadas estão as mutações do gene da lamina A/C (LMNA). Pasotti e cols 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<sup>55</sup>. Em estudo de Rijsingen e cols, a incidência de eventos arrítmicos graves foi de 18%, tendo como fatores de risco TVNS, FE, sexo masculino e o tipo de mutação<sup>56</sup>. Mutações no gene dos canais de sódio SCN5A foram igualmente associadas a maior risco de eventos arrítmicos<sup>57</sup>. 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 ventriculares<sup>58</sup>. Considerando-se a prevalência e a importante implicação prognóstica, a pesquisa de mutações LMNA pode ser considerada em todos pacientes com ICNI idiopática, especialmente quando houver comprometimento significativo do sistema de condução<sup>59</sup>. No Brasil, não há disponibilidade desta 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  $\beta$ 1-adrenérgico Arg389Gly foi associada a menor ocorrência de arritmias ventriculares<sup>60</sup>. Estudo de coorte nacional, incluindo pacientes com CDI, também identificou efeito protetor da presença do alelo Gly389<sup>61</sup>. 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 IC<sup>62</sup>. Neste 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 a 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-se importante substrato arritmogênico nos pacientes com ICNI<sup>6, 63</sup>. 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 demonstraram que pacientes com ICNI e alteração em marcadores séricos do metabolismo do colágeno apresentaram maior taxa de terapias apropriadas do CDI<sup>64</sup>. A ressonância nuclear magnética cardíaca (RNM), através da técnica do realce tardio, é o principal método de imagem utilizada para detectar presença e quantificar a extensão da fibrose miocárdica. Aproximadamente 30% dos pacientes com ICNI apresentam fibrose miocárdica na RNM<sup>65</sup> (Figura 2).

Vários estudos avaliaram a relação entre presença de fibrose na RNM e a ocorrência de eventos arrítmicos graves em pacientes com ICNI. Em estudo pioneiro,

Nazarian e cols avaliaram 26 pacientes com ICNI submetidos à realização de EEF e RNM<sup>66</sup>. 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 evidenciaram que presença de fibrose foi preditor independente para ocorrência do desfecho combinado MS ou taquicardia ventricular (*hazard ratio* 5,2 IC95% 1,1-32,2; p=0,04)<sup>67</sup>. No estudo de Lehrke e cols, que acompanhou 184 pacientes, a presença de fibrose foi considerada preditor independente para o desfecho combinado morte cardíaca, terapia apropriada do CDI e hospitalização (*hazard ratio* 3,4 IC95% 1,26-9; p=0,015)<sup>68</sup>. Nesta 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%. Estes achados não foram confirmados no trabalho de Hombach e cols, que no acompanhamento de 151 pacientes não evidenciaram associação entre a presença de fibrose e o desfecho combinado morte cardíaca ou MS<sup>69</sup>. 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 > 110ms e diabetes.

Gulati e cols publicaram recentemente os resultados da maior coorte de pacientes com ICNI submetidos à RNM<sup>70</sup>. 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), 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 este desfecho, a presença de fibrose apresentou *hazard ratio* de 4,61 (IC95% 2,75-7,74; p<0,001), a extensão da fibrose *hazard ratio* de 1,10 (IC95% 1,05-1,16; p<0,001). Estes resultados, assim como 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 confirmação em estudos prospectivos multicêntricos, delineados especificamente para esta 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 a 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.

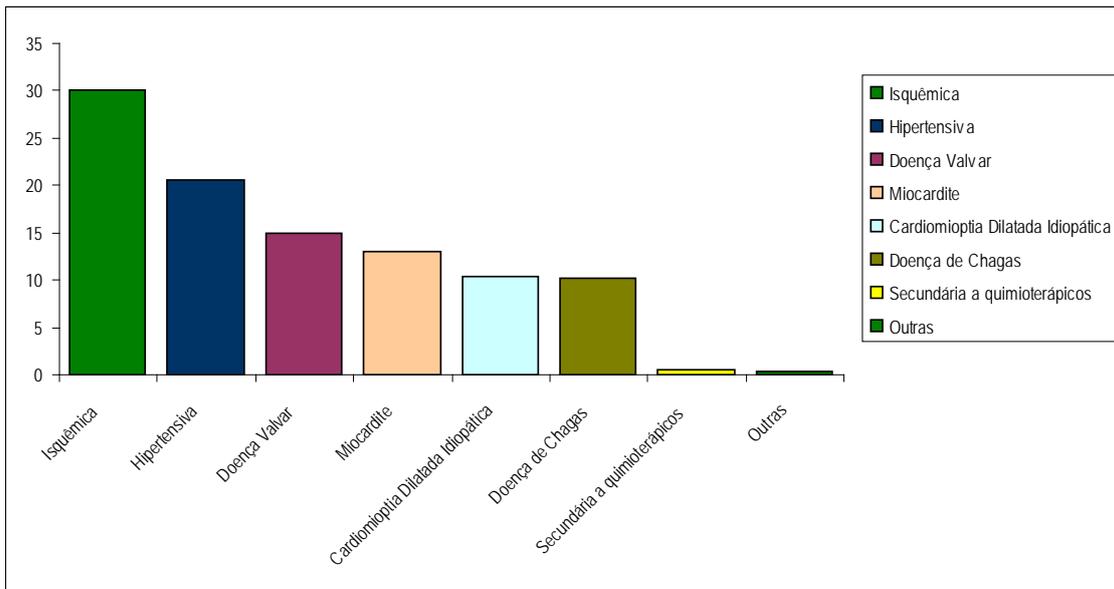


Gráfico 1 Etiologia da IC – Dados do Registro BREATHE. IC – Insuficiência Cardíaca; BREATHE – I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca

Tabela1 Preditores de Risco de MS na ICNI

Método	Marcador / Risco	Comentário
<b>Avaliação Clínica</b>		
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 (classe III e IV da NYHA)
Exames Laboratoriais	BNP, ácido úrico e hemoglobina	Incluídos em escores de predição de risco
Fração de ejeção do VE	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
<b>Holter</b>		
TVNS	TVNS → RR de 3,2 de morte súbita TVNS + FEVE < 30% → RR de 8,2 de eventos	Marcador independente em meta-análise com meta-regressão
Variabilidade da FC	SDNN	Estudos com resultados controversos
Microalternância onda T (MOT)	MOT alterada → RR 2,99 de morte ou arritmia	Marcador independente em meta-análise. 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 <sup>123</sup> I-MIBG	Resultado alterado → HR 4,79 para MS	Em estudo de pacientes isquêmicos e com ICNI
Estudo Eletrofisiológico (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

MS – morte súbita; ICNI – Insuficiência Cardíaca Não Isquêmica; NYHA – New York Heart Association; CDI – cardioversor-desfibrilador;

TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; MIBG – metaiodobenzilguanidina; RNM – ressonância nuclear magnética

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; (\*) Adaptado da referência 13.

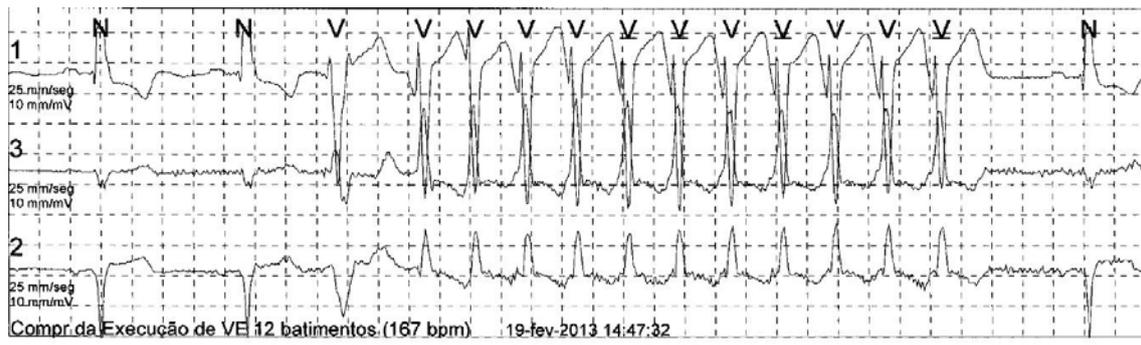


Figura 1 Exemplo de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) em Holter

Tabela 3 Incidência de eventos arritmicos maiores e TVNS em Holter de 24h (\*)

TVNS	Eventos arritmicos maiores (%/ano) (t)
Ausência de TVNS	2
TVNS de 5-9 batimentos	5
TVNS $\geq$ 10 batimentos	10

TVNS – taquicardia ventricular não sustentada (\*) Adaptado da referência 33; (t)  $p < 0,05$

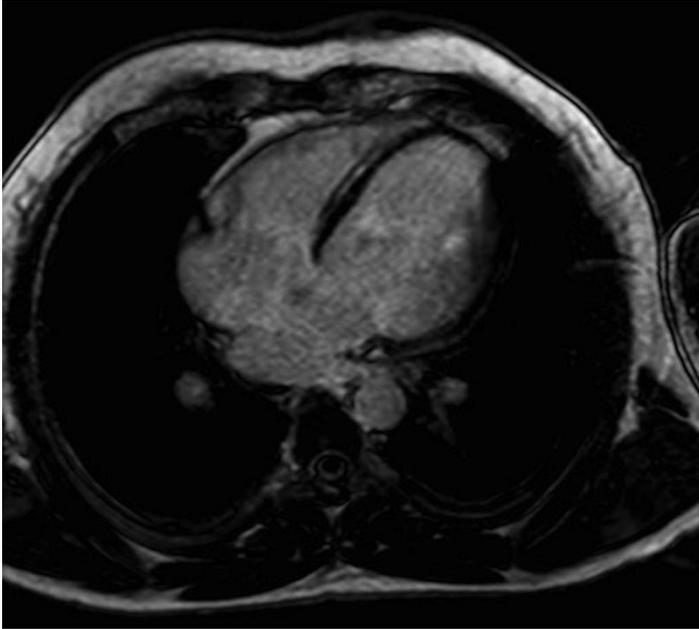


Figura 2 RNM cardíaca de paciente com ICNI, FE 35%, mostrando área de fibrose mesocárdica no septo interventricular

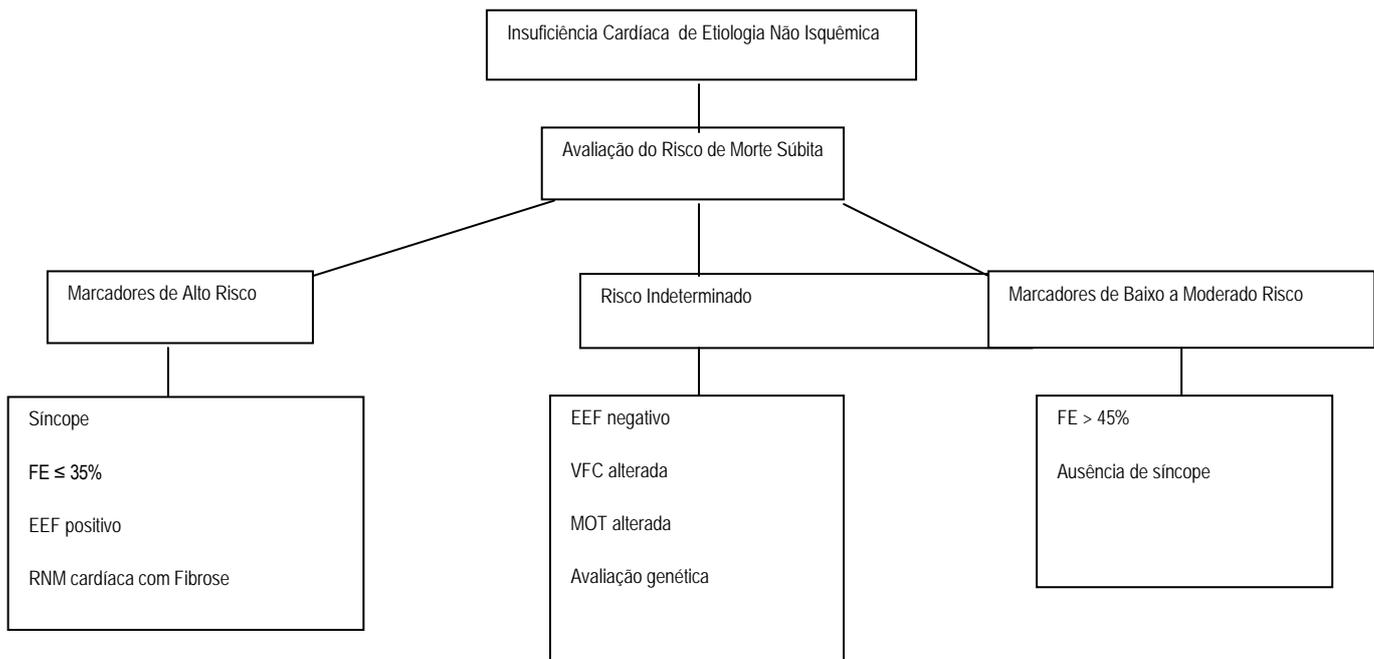


Figura 3 Estratificação de risco de morte súbita na insuficiência cardíaca não isquêmica

FE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EEF – Estudo Eletrofisiológico; RNM – ressonância nuclear magnética; VFC – variabilidade da frequência cardíaca; MOT – microalternância de onda T.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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;97:402-407
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137-1146
3. Mann D. *Heart failure as a consequence of dilated cardiomyopathy. In: Heart failure: A companion to braunwald's heart disease.* St Louis, Missouri: Elsevier; 2011.
4. investigators B. Rationale and design: Breathe registry--i brazilian registry of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100:390-394
5. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98:2334-2351
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;167:335-341
7. Gaudi EN, Klein CH, Oliveira GM. Mortalidade por insuficiência cardíaca: análise ampliada e tendência temporal em três estados do Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:55-61
8. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DeA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:1-33
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237
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;359:1009-1017
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. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-1940
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;353:2001-2007
14. Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808
15. Martinelli Filho M, Zimerman L, Lorga A, Vasconcelos J, Rassi Jr A. Diretrizes brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. *Arq Brasil Cardiol.* 2007;89:e210-e238
16. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: High risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:110-116
17. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, Strickberger SA. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained

- syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1964-1970
18. Phang RS, Kang D, Tighiouart H, Estes NA, Link MS. High risk of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy presenting with syncope. *Am J Cardiol*. 2006;97:416-420
  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;108:2883-2891
  20. Anselmino M, De Ferrari GM, Massa R, Manca L, Tritto M, Molon G, et al. 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:S214-218
  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;11:958-966
  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;120:835-842
  23. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. 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:e1-21
  24. Gorgels AP, Gijsbers C, de 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;24:1204-1209
  25. Brembilla-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;31:1383-1390
  26. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-2158
  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;7:74-80
  28. Gang Y, Ono T, Hnatkova K, Hashimoto K, Camm AJ, Pitt B, Poole-Wilson PA, Malik M, investigators EI. Qt dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: An ELITE II substudy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:394-400
  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;85:618-623
  30. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, Menz V, Müller HH, Hufnagel G, Maisch B. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour holter electrocardiography. *Am Heart J*. 2000;140:43-51
  31. Okutucu S, Oto A. Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: Current perspectives. *Cardiol J*. 2010;17:219-229
  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;50:225-231
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:S207-210
  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;10:1007-1014
  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;33:320-329
  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;98:1510-1516
  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;30:1009-1014
  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;3:281-286
  39. Klingenheben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2008;41:306-311
  40. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, Tritto M, Sallusti L, et al. 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;50:1896-1904
  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:S29-35
  42. Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. 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;118:2022-2028
  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;18:79-94
  44. Guimarães GV, Silva MS, d'Avila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. VO<sub>2</sub> pico e inclinação VE/VCO<sub>2</sub> na era dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca: uma experiência brasileira. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:39-48
  45. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, Pedretti R. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:299-308
  46. Kelesidis I, Travin MI. Use of cardiac radionuclide imaging to identify patients at risk for arrhythmic sudden cardiac death. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:142-152; quiz 153-147
  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;53:426-435
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;55:2769-2777
  49. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1986;58:992-997
  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;121:1124-1131
  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;32:739-745
  52. Daubert JP, Winters SL, Subacius H, Berger RD, Ellenbogen KA, Taylor SG, et al. Ventricular arrhythmia inducibility predicts subsequent icd activation in nonischemic cardiomyopathy patients: A definite substudy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:755-761
  53. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D, Salourou 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;6:504-512
  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;60:283-289
  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;52:1250-1260
  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;59:493-500
  57. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2160-2168
  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;9:390-396
  59. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA, American HFSo. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a heart failure society of america practice guideline. *J Card Fail.* 2009;15:83-97
  60. Iwai C, Akita H, Shiga N, Takai E, Miyamoto Y, Shimizu M, Kawai H, Takarada A, Kajiya T, Yokoyama M. Suppressive effect of the gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2002;66:723-728
  61. Chemello D, Rohde LE, Santos KG, Silvello D, Goldraich L, Pimentel M, Rosa PR, Zimmerman L, Clausell N. Genetic polymorphisms of the adrenergic system and implantable cardioverter-defibrillator therapies in patients with heart failure. *Eurpace.* 2010;12:686-691
  62. Blanco RR, Austin H, Vest RN, 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;18:717-723

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;43:1834-1842
64. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, Mavrakis 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;55:2753-2759
65. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, Pennell DJ. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108:54-59
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;112:2821-2825
67. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1977-1985
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;97:727-732
69. Hombach V, Merkle N, Torzewski J, Kraus JM, Kunze M, Zimmermann O, Kestler HA, Wöhrle J. Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30:2011-2018
70. Gulati A, Jabbour 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;309:896-908

## JUSTIFICATIVA DE PESQUISA

A morte súbita de origem cardíaca (MSC) é responsável por aproximadamente 30% dos óbitos dos pacientes com insuficiência cardíaca. A prevenção primária da MSC inclui tratamento farmacológico e implante de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).

Atualmente, a seleção de pacientes com insuficiência cardíaca para prevenção primária de MSC com implante de CDI está baseada apenas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e na classe funcional da New York Heart Association. Esses critérios, no entanto, não apresentam sensibilidade e especificidade adequadas para identificar pacientes com risco mais alto de MSC. Um número significativo de casos de MSC ocorre em pacientes que não apresentam redução grave da fração de ejeção. Por outro lado, dos pacientes que recebem CDI com base nestes critérios, cerca de dois terços não recebem nenhuma terapia adequada do dispositivo.

Os mecanismos fisiopatológicos da MSC nos pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica ainda não são completamente entendidos. A gênese de arritmias ventriculares graves decorre de um processo multifatorial, relacionado à presença de alterações estruturais, como fibrose e dilatação ventricular, bem como de alterações autonômicas e eletrofisiológicas. Na comparação com os isquêmicos, os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica são mais jovens, com menos comorbidades, têm melhor prognóstico e apresentam benefício com o implante do CDI de menor magnitude. Considerando-se os custos dessa terapia e a limitação dos recursos financeiros, a avaliação e o desenvolvimento de estratégias para melhor seleção de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica que possam ter maior benefício com implante do CDI impõem-se necessários. Evitar custos e potenciais complicações do implante em pacientes com baixa probabilidade de MSC e priorizar pacientes com maior risco teria importantes implicações para o sistema de saúde.

## **HIPÓTESES**

A combinação da avaliação de variáveis clínicas com os resultados de testes não invasivos e invasivo (estudo eletrofisiológico) é capaz de identificar pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica que apresentam maior ou menor risco de eventos arrítmicos graves.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Determinar o valor prognóstico da avaliação de variáveis clínicas, diferentes testes não invasivos e estudo eletrofisiológico invasivo para ocorrência de eventos arrítmicos graves em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica.

### **Objetivos secundários**

1. Determinar o valor prognóstico de variáveis clínicas, diferentes testes não invasivos e estudo eletrofisiológico invasivo para ocorrência de eventos arrítmicos graves e mortalidade total em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica.

2. Criar escore de risco para a ocorrência de eventos arrítmicos graves em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica.

**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

**Predictors of Serious Arrhythmic Events in Patients  
with Non-ischemic Heart Failure**

Mauricio Pimentel MD MSc, André Zimmerman MS, Diego Chemello MD ScD,  
Vanessa Giaretta MS, Michael Andrades ScD, Daiane SilvelloMSc,  
Leandro Zimmerman MD ScD, Luis E. Rohde MD ScD

Cardiac Electrophysiology Group, Heart Failure and Transplant Group, Cardiovascular  
Research Laboratory, Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Post-  
Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Medical School,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Correspondence to:

Luis E. Rohde, MD

Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 2nd floor

[rohde.le@gmail.com](mailto:rohde.le@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background.** Risk stratification of serious arrhythmic events in patients with non-ischemic heart failure (HF), beyond the assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF), remains an important clinical challenge. This study aims to determine the clinical value of different noninvasive and invasive tests for predicting serious arrhythmic events in patients with non-ischemic HF. **Methods and Results.** 106 non-ischemic HF patients underwent a comprehensive clinical and laboratory evaluation, two-dimensional echocardiography, 24-hour-Holter monitoring, cardiopulmonary exercise testing (CPX), and invasive electrophysiological study, and were followed prospectively. During a mean follow-up of  $493 \pm 300$  days, the primary end-point (syncope, appropriate therapy by implantable cardioverter-defibrillator, or sudden cardiac death) occurred in 10 patients (9.4%). In the multivariable analysis, alcoholic etiology (HR 9.96; 95% CI 1.8 to 55;  $p = 0.008$ ), presence of exercise periodic breathing (EPB) in CPX (HR 8.4; 95% CI 1.8 to 40;  $p = 0.007$ ) and non-sustained ventricular tachycardia (NSVT)  $\geq 10$  beats on Holter (HR 25.4, 95% CI 4.4 to 146;  $p < 0.001$ ) were independent predictors for the primary end-point. The absence of all of these factors ( $n = 78$ , 73.6%) identified a subset of patients with very low risk of future arrhythmic events, with a negative predictive value of 97.4%. **Conclusion.** In this cohort study of non-ischemic HF patients, alcoholic etiology, presence of EPB and NSVT  $\geq 10$  beats were independent predictors for the occurrence of serious arrhythmic events. The presence and absence of these characteristics identify subgroups of high and low risk of serious arrhythmic events, respectively.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy, risk stratification, arrhythmia

## INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a major public health issue worldwide, being associated with a persistently high mortality rate despite major therapeutic advances. Data from international observational studies indicate that ischemic heart disease is the most prevalent etiology in HF with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).<sup>1</sup> Brazilian data, however, indicate that nearly 70% of patients with HF admitted in public hospitals have a non-ischemic etiology.<sup>2</sup> Even though new therapeutic strategies have brought significant mortality reduction in the last decades, sudden cardiac death (SCD) remains an important problem, being responsible for approximately 30% of deaths in patients with HF.<sup>3</sup>

Regardless of etiology, primary prevention of SCD includes pharmacological and device-based therapies.<sup>4</sup> The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT), which included patients with both ischemic and non-ischemic HF, demonstrated that treatment with implantable cardioverter-defibrillator (ICD) reduced SCD and total mortality<sup>5</sup>, despite a relatively low rate (22.4%) of appropriate shocks.<sup>6</sup> During follow-up, it was observed that the rate of cardiovascular events was lower in patients with HF of non-ischemic etiology.

Several clinical practice guidelines have “liberal” recommendations for the use of ICD, mainly based on estimates of LVEF and functional class.<sup>4, 7, 8</sup> Despite these recommendations, device based therapies are underused, mostly because of the costs and potential complications related to ICD implants. Within the Brazilian reality and other low- and middle-income countries, ICD cannot be implanted in all patients fulfilling the recommended criteria. Studies suggest the identification of subgroups of patients at higher or lower risk of SCD can make this therapy more cost-effective.<sup>9</sup>

Although several studies have evaluated individually or in association different noninvasive and invasive tests of risk stratification, the results are still controversial and have poor clinical applicability.<sup>10-12</sup> In this scenario, there is an overall agreement that a better selection of patients is still needed. Thus, the identification of risk predictors for arrhythmic events in patients with heart failure is still under investigation, particularly in patients with a non-ischemic etiology, in which the benefit of the ICD may be less pronounced. This study aims to determine the clinical value of different noninvasive and invasive tests for predicting the occurrence of serious arrhythmic events in a cohort of patients with non-ischemic HF on contemporary pharmacological treatment.

## **METHODS**

This was a prospective observational study that included adult patients (age  $\geq$  18 years old) treated in the Cardiac Failure and Cardiac Transplant Outpatient Clinic at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, from March 2011 to June 2014, with diagnosed non-ischemic HF and a LVEF (estimated by transthoracic echocardiography or myocardial perfusion scintigraphy)  $< 40\%$ . Non-ischemic HF was defined as the presence of clinical HF and the absence of atherosclerotic coronary lesions  $> 75\%$  at coronary arteriography, or absence of necrotic or ischemic areas at myocardial scintigraphy. Exclusion criteria were history of SCD or syncope due to arrhythmia, sustained ventricular tachycardia, advanced cerebrovascular disease and the presence of any disease, except HF, associated with a life expectancy less than 1 year. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. A written informed consent was obtained from all participants before taking part in study.

After informed consent patients were submitted to a detailed clinical evaluation, routine laboratory tests, non-invasive tests and an invasive electrophysiological study. Non-invasive tests included an electrocardiogram, a 24-hour Holter recording and a cardiopulmonary exercise test.

**Electrocardiogram (EKG) and 24-hour Holter monitoring.** The 12-lead EKG was performed with a digital device Mortara ELI 350 (Mortara Instrument, Milwaukee, Wisconsin, USA). The 24-hour Holter was performed with digital record SEER Light and analyzed with the GE Marquette MARS (GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, USA) software. Non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) was defined as the presence of 3 or more consecutive premature ventricular beats  $\geq 100$  bpm. Length and rate of NSVT episodes were evaluated. Heart rate variability was measured by calculating the Standard Deviation of Normal to Normal RR Intervals (SDNN). Heart rate variability was not analyzed in patients with atrial fibrillation or pacemakers.

**Cardiopulmonary Exercise Test (CPX).** CPX was performed at the Non-Invasive Cardiac Laboratory at Hospital de Clínicas de Porto Alegre on a standard treadmill (Inbramed KT 10200, Porto Alegre, Brazil). A ramp-staged protocol was used, starting at 2.4 km/h with an inclination of 1% to 2%, followed by progressive speed increments of 0.1 to 0.12 km/h every 20 seconds, and 0.5% to 1.0% increases in slope every 60 seconds, until fatigue was reached. Gas exchange and ventilatory variables were analyzed using a calibrated computer-based exercise system (Cortex Biophysik Metalyzer 3B Stationary CPX system, M13B2.1, Leipzig, Germany). The following parameters of the CPX were evaluated: maximal oxygen consumption ( $VO_{2\text{peak}}$ ), carbon dioxide output ( $VCO_2$ ), minute ventilation (VE), gas exchange relation (R), VE/ $VCO_2$  slope and the presence of exercise periodic breathing (EPB).

$VO_{2peak}$  was defined as the highest value achieved during the test. Ventilatory efficiency was estimated using the relationship between VE and  $VCO_2$ , i.e., the VE/ $VCO_2$  slope, determined by a linear regression model ( $y = mx + b$ ,  $m = \text{slope}$ ) using all data points obtained during CPX. The exercise-related periodic breathing (EPB) was calculated according to presence of: 1) three or more regular oscillations, clearly discernible from inherent data noise; 2) regularity, defined if the standard deviation of three consecutive cycle lengths (time between 2 consecutive nadirs) was within 20% of the average; 3) minimal average amplitude of ventilatory (VE) oscillation of 5 L (peak value minus the average of two in-between consecutive nadirs). CPX was not performed in 10 patients, mainly because of orthopedic limitation.

**Invasive Electrophysiological Study.** Invasive electrophysiology study (EPS) was performed at the Cardiac Electrophysiology Laboratory at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients were sedated with midazolam and fentanyl and locally anesthetized with lidocaine. The right femoral vein was punctured and a quadripolar diagnostic catheter was positioned under fluoroscopy in the right ventricular apex. Programmed ventricular stimulation (PVS) was performed using the EP-Tracer system (CardioTek, Maastricht, The Netherlands), with pulse width of 1 msec and amplitude of 2 times the diastolic threshold. Stimulation protocol consisted of up to triple extra-stimuli (S2S3S4) delivered at 3 paced cycle lengths (600, 500 and 400 ms). Extra-stimuli were applied after 10 beat drive trains with a 2-second interdrive pause. Ventricular extra-stimuli were introduced beginning late in diastole and moved progressively earlier in 10 ms steps until either ventricular refractoriness or a coupling interval of 200 ms was reached. Sustained ventricular tachyarrhythmia (VT) was defined as: monomorphic ventricular tachycardia with a minimum duration of 30 sec or hemodynamic instability, polymorphic ventricular tachycardia

with a minimum duration of 30 sec or hemodynamic instability, or ventricular fibrillation (VF). In cases where no sustained ventricular tachyarrhythmia was triggered, PVS was repeated with up to 2 extra-stimuli (S2S3) after intravenous isoproterenol administration (1-4  $\mu\text{cg}/\text{min}$ ). In patients who already had a definitive pacemaker implanted, non-invasive electrophysiology study was performed using the pacemaker programmer and the same protocol.

**Follow-up and outcomes.** Patients were followed-up in outpatient visits at 3, 6, 18, 24, 30 and 36 months. Patients who failed to return were contacted by telephone, home visits or contact with relatives. Clinical decision about ICD implant was taken by the clinic staff involved in routine care, with no interference of the present research protocol in this decision. The clinic staff had access to all the data collected during the research protocol.

The primary endpoint was the occurrence of serious arrhythmic event, defined as cardiac syncope, appropriate ICD therapy or SCD. The secondary endpoint was defined as cardiac syncope, appropriate ICD therapy or death from any cause. Classification of endpoints was performed by an independent committee (composed of two researchers separately), blinded for results of initial evaluation, based on clinical history, statements from family members, review of ICD or pacemaker electrograms, hospital charts and death certificate. Definition of discordant cases were evaluated by consensus ( $n = 1$ ).

**Statistical Analysis.** Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation or as absolute numbers and percentages. Comparisons between groups (with and without events) were performed using Student's t-test or chi-square test for normally distributed variables, and nonparametric tests for variables with non-normal distribution. Cutoff points for continuous variables were determined using the median or 75% percentile. Univariable

predictors of arrhythmic events (p-value < 0,10) were evaluated with multivariable Cox proportional hazards. Each independent variable was assigned a weight according to the risk (hazard ratio), and summed to calculate risk score. All statistical analyses used the statistical packages SPSS (version 19.0) and Stata (version 12). A two-tailed p-value of 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

**Patient's characteristics.** The study included 106 patients out of a total of 132 patients screened. The sample consisted mostly of male patients with good functional capacity, predominantly in functional class I-II NYHA, with severe ventricular dysfunction. The most common etiology was idiopathic dilated cardiomyopathy, followed by hypertensive and alcoholic cardiomyopathy. Of patients included, 82 (77.4%) were in sinus rhythm, 16 had atrial fibrillation (15.1%), and 8 (7.5%) had a cardiac pacemaker. Patients received treatment based on standard clinical practice guidelines; almost all received beta-blockers and ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (Table 1).

**Follow-up and outcomes.** Mean follow-up was  $493 \pm 300$  days (median 455, interquartile range 239 to 686 days). No patient was lost to follow-up and all patients had a minimum follow up of 3 months. During the study, 14 (13.2%) patients had ICD alone implanted, 12 (11.3%) had ICD plus cardiac-resynchronization therapy (CRT) implanted and 2 (1.9%) underwent heart transplantation. The primary endpoint occurred in 10 patients (9.4%), comprising 2 patients with syncope, 3 patients with appropriate ICD therapy and 5 with SCD. The secondary endpoint, major arrhythmic event or death from any cause, occurred in 15 (14.1%) patients, including 5 patients with death from any cause in addition to the 10 from the primary endpoint group.

**Univariable and Multivariable analysis.** Table 1 shows the main clinical characteristics of patients, stratified by the presence of the primary endpoint. No significant differences were observed between patients with or without arrhythmic events for most of these characteristics (age, sex, functional class, blood pressure, electrocardiographic features, renal function, electrolytes, hemoglobin and current medications). Patients with events had lower values of total lymphocytes and a higher log BNP. Although the etiologies as a whole were similar between groups, alcoholic etiology was 3.2 times more frequent among patients with severe arrhythmic events.

Table 2 describes data of invasive and noninvasive tests stratified by the presence of the primary endpoint. Patients with severe arrhythmic events had more pronounced LV dilation, more frequent NSVT with longer duration, and greater frequency of EPB in the CPX (all p values < 0.01). The induction of sustained VT/FV on electrophysiological testing was not statistically different between groups.

In the univariable Cox analysis (Table 3, left), alcoholic etiology, presence of NSVT  $\geq 10$  beats on the 24-hour Holter monitoring and EPB were predictive of the occurrence of serious arrhythmic events. In the multivariable analysis (Table 3, right), the same variables were significantly and independently associated with the primary outcome. The presence of NSVT  $\geq 10$  beats was the predictor with the highest magnitude of association (hazard ratio [HR] 25.4; p < 0.001).

**Predictive Rule and Values.** Variables with a significant association in the multivariable analysis were included in a risk prediction score based on their HRs values: NSVT  $\geq 10$  beats on Holter (25 points), alcoholic etiology (10 points), and EPB (8 points). Patients were then classified according to the proposed score: low-risk group (n = 78, score zero points), intermediate-risk group (n = 18, score 1-10 points) and high-

risk group (n = 10, score > 10 points). Figure 1 shows the incidence of the primary endpoint for each of the risk groups (p < 0.001). Patients with highest score presented a rate of 60% of primary endpoint.

The positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) of the independent predictors for the primary endpoint were calculated separately and combined (Table 4). The simultaneous presence of two of these predictors presented PPV that ranged from 66.6 to 100%, and the absence of all 3 predictors indicated a NPV of 97.4%.

**Secondary Outcome.** For the secondary endpoint, alcoholic etiology, presence of NSVT  $\geq$  10 beats on a 24-hour Holter monitoring and EPB were also significant predictors in the univariable analysis. In the multivariable analysis, only alcoholic etiology (HR 6.1; 95% CI 1.2 to 19.8; p = 0.002) and NSVT  $\geq$  10 beats (HR 9.4; 95% CI 2.6 to 33.9; p < 0.001) were significant predictors.

## DISCUSSION

This study was designed to determine the value of different noninvasive and invasive tests as predictors for the occurrence of serious arrhythmic events in a cohort of non-ischemic HF patients on contemporary pharmacological treatment. In a multivariable analysis, alcoholic etiology, NSVT  $\geq$  10 beats and EPB were significant predictors of severe arrhythmic events. The absence of these three factors, observed in 73.6% of patients, identified a subset with very low risk of future arrhythmic events, with a negative predictive value of 97.4%.

Alcoholic cardiomyopathy has a prevalence of 23-47% in cases of idiopathic dilated cardiomyopathy.<sup>13</sup> Studies on the prognosis of alcoholic cardiomyopathy were conducted mostly before the current options for HF treatment were widely employed.

Prazak et al., following 23 patients with alcoholic cardiomyopathy and 42 with idiopathic dilated cardiomyopathy, found that patients with alcoholic cardiomyopathy had a better prognosis.<sup>14</sup> Fauchier et al. followed 50 patients with alcoholic cardiomyopathy and 84 with idiopathic dilated cardiomyopathy. In a follow-up of 47 months, survival was higher for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy compared with alcoholic cardiomyopathy.<sup>15</sup> In this study, the only protective factor for cardiac death was abstinence from alcohol. In another report, the authors evaluated the specific occurrence of major arrhythmic events (SCD, VT/VF), stratified for those who managed to stay abstinent or not.<sup>16</sup> When compared to the group of patients with alcoholic cardiomyopathy in abstinence, the relative risk for events was 8.0 ( $p = 0.01$ ) for patients without abstinence and 7.3 ( $p = 0.03$ ) for patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Similarly, Gavazzi et al. demonstrated that the transplant-free survival is significantly lower in patients with alcoholic cardiomyopathy without abstinence.<sup>17</sup> In our study, alcoholic cardiomyopathy had a prevalence of 12.5% and was associated with an increased risk of major arrhythmic events. It could be considered that this risk might be determined by the fact that patients may continue to maintain a high alcohol intake, an aspect that was not adequately addressed in the present protocol.

The presence of EPB during CPX consists in a cyclical increase and decrease in tidal volume, occurring in 12-30% of HF patients, depending on the employed criteria.<sup>18</sup> In this study we found that the EPB, present in 15.6% of patients, was associated with an increased risk of serious arrhythmic events. Isolated studies and meta-analysis data suggest that CPX-derived variables as  $VO_{2peak}$ , VE/VCO<sub>2</sub> slope, and EPB presence independently indicate an increased risk for cardiovascular events.<sup>19-21</sup> Guazzi et al. evaluated the performance of CPX-derived variables for risk prediction of SCD in a cohort of 156 HF patients, but only 37% of non-ischemic etiology.<sup>22</sup> In a multivariable

analysis, the only finding associated with SCD was the presence of EPB. The mechanisms responsible for the presence of EPB in patients with HF and its relation to increased risk of serious arrhythmic events still need to be better established. It is considered that EPB is determined by modifications in the central control of ventilation mediated by chemoreceptors. These changes lead to neuro-endocrine responses that determine a state of sympathetic activity predominance, which could increase the risk of arrhythmias.<sup>23-25</sup> Our data represent the first study to assess the value of EPB as a predictor of arrhythmic event risk in a sample of patients exclusively with non-ischemic HF. In our work,  $VO_{2peak}$  and the VE/VCO<sub>2</sub> slope did not correlate independently with the occurrence of serious arrhythmic events, a finding similar to Guazzi et al.<sup>22</sup>

The presence and length of NSVT on Holter have been associated with an increased risk of arrhythmic events in patients with non-ischemic HF. A meta-analysis that compiled data from 11 studies (n = 4387 patients) indicates that the presence of NSVT determined a significant increase of 3.2 in the risk of SCD.<sup>26</sup> In non-ischemic HF patients with an ICD, the presence of NSVT was associated with an increased risk of appropriate therapies.<sup>27</sup> In MACAS (Marburg Cardiomyopathy Study), the presence of NSVT alone was not associated with an elevated risk of arrhythmic events, only when evaluated in conjunction with the LVEF.<sup>10</sup> In this same cohort it was demonstrated that, similarly to our findings, length of NSVT  $\geq 10$  beats was predictive of the occurrence of serious arrhythmic events.<sup>28</sup>

Post-hoc analysis of patients included in ICD trials have sought to establish clinical scores for risk prediction of serious arrhythmic events in HF patients. Using a modification of the Seattle HF model, it was possible to identify subgroups of patients in the SCD-HeFT trial in which ICD was associated to increased or reduced benefit.<sup>29</sup> Agostoni et al. developed and validated a score including clinical, laboratory,

echocardiographic, and CPX variables, named Mecki score.<sup>30</sup> In the Mecki score, variables considered to be predictors of prognosis were hemoglobin, sodium, renal function, LVEF,  $VO_{2peak}$ , and the VE/VCO<sub>2</sub> slope. With the exception of Chagas' heart disease cardiomyopathy<sup>31</sup>, there is no risk score developed specifically for the non-ischemic HF patient group. In our study, we developed a risk score using the independent predictors alcoholic etiology, NSVT  $\geq$  10 beats and EPB presence. The absence of all these predictors identified a subgroup of very low risk for serious arrhythmic events, which would likely have little benefit with ICD implantation.

Our results did not show an independent prognostic role of LVEF, EPS and BNP (B-type natriuretic peptide) for the occurrence of serious arrhythmic events. LVEF is considered the main risk factor for SCD and total mortality in patients with HF.<sup>3</sup> In our sample, LVEF varied only slightly (interquartile range from 21-34%), which could explain the lack of association with arrhythmic events. While initial studies have not clearly demonstrated the role of EPS in risk stratification of non-ischemic HF patients<sup>32-34</sup>, recent studies indicate that the EPS would be able to identify patients most likely to receive therapy for CDI. Gatzoulis et al. evaluated 158 patients with non-ischemic HF and induced sustained ventricular tachyarrhythmia at EPS in 27.8% of them. There was a significant positive association between induced sustained ventricular tachyarrhythmia at EPS and ICD appropriate therapies.<sup>12</sup> In this study, however, 26% of patients had had a previous episode of syncope at study entry, comprising a group of patients at higher risk. The rate of beta-blocker use was also suboptimal (approximately 70%). Another important difference was the use of a ventricular stimulation protocol at two sites (right ventricular apex and outflow tract), delivering up to three extra-stimuli with isoproterenol. In our study, the number of patients with ventricular tachyarrhythmia induction at EPS was relatively low and there was no association with severe

arrhythmic events. The use of a less aggressive protocol and the high rate of beta-blocker use (98%) may be contributing to this finding. BNP has been established as a predictor of serious arrhythmic events in several studies.<sup>35,36</sup> Levine et al. recently demonstrated that BNP levels are predictors of ventricular tachyarrhythmias in patients with an ICD.<sup>37</sup> In this study, however, most patients (65%) had coronary artery disease, and no specific analysis was performed among those with non-ischemic HF.

**Limitations.** Some methodological aspects of our protocol deserve consideration. The moderate sample size and follow-up are potential limitations of this study, although most of previous studies in this scenario had smaller sample sizes. In our study, the small number of events can be partly explained by the high rate of patients receiving beta-blockers. Some risk markers described in the literature were not assessed in this cohort, such as T-wave alternans, fragmented QRS, and, especially, the presence of myocardial fibrosis detected by late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging (MRI). T-wave alternans and fragmented QRS were risk predictors in a recent meta-analysis<sup>38</sup> and the presence of myocardial fibrosis on MRI has been demonstrated as an important predictor of arrhythmic events in non-ischemic HF patients.<sup>39</sup> MRI, however, is not widely available to most patients with HF.

**Conclusions.** In this cohort study of non-ischemic HF patients on contemporary pharmacological treatment we identified three independent predictors for the occurrence of serious arrhythmic events: alcoholic etiology, presence of EPB and NSVT  $\geq 10$  beats. One should consider using these factors as a strategy to rationally select those patients with non-ischemic HF who will most benefit from ICD implantation. However, future studies with more patients and longer follow-up are needed.

**Table 1.** Clinical characteristics of studied patients.

	<b>All patients (n = 106)</b>	<b>Patients with serious arrhythmic events (n = 10)</b>	<b>Patients with no serious arrhythmic events (n = 96)</b>	<b>p value</b>
<b>Age, years</b>	54.9 ± 12.4	55.2 ± 15.7	54.9 ± 12.1	0.94
<b>Male sex</b>	65 (61.3)	8 (80)	57 (59.4)	0.20
<b>NYHA class</b>				0.91
I	43 (40.6)	5 (50)	38 (39.6)	
II	40 (37.7)	3 (30)	37 (38.5)	
III	23 (21.7)	2 (20)	21 (21.9)	
<b>Etiology</b>				
Idiopathic	44 (41.5)	1 (10)	43 (44.8)	0.11
Hypertensive	22 (20.8)	3 (30)	19 (19.8)	
Alcoholic	12 (11.3)	3 (30)	9 (9.4)	
Chagas	4 (3.8)	0 (0)	4 (4.2)	
Valvulopathies	3 (2.8)	1 (10)	2 (2.1)	
Others	21 (19.8)	2 (20)	19 (19.8)	
<b>Blood Pressure, mmHg</b>				
Systolic	119 ± 20	121 ± 20	119 ± 20	0.76
Diastolic	76 ± 11	77 ± 15	76 ± 11	0.90
<b>LBBB</b>	42 (39.6)	2 (20)	40 (41.7)	0.18
<b>Atrial Fibrillation</b>	16 (15.1)	2 (20)	14 (14.6)	0.65
<b>Laboratory</b>				
Hemoglobin, g/dL	13.5 ± 1.6	13.4 ± 1.5	13.5 ± 1.6	0.88
Creatinine, mg/dL	1.16 ± 0.7	1.20 ± 0.8	1.16 ± 0.8	0.87

Potassium, mEq/L	4.5 ± 0.4	4.7 ± 0.3	4.5 ± 0.3	0.32
Sodium, mEq/L	140 ± 2.7	140 ± 2.3	140 ± 2.7	0.92
Total lymphocytes	2004 ± 699	1510 ± 701	2055 ± 682	0.018
Lymphocytes < 27%	48 (45.3)	7 (70)	41 (42.7)	0.09
Total cholesterol, mg/dL	185 ± 43	170 ± 37	186 ± 43	0.26
Uric Acid,mg/dL	7.6 ± 2.3	7.3 ± 2.1	7.6 ± 2.3	0.71
BNP, pg/mL	241 ± 354	397 ± 345	225 ± 342	0.13
Log BNP	4.8 ± 1.2	5.5 ± 1.1	4.7 ± 1.2	0.05
BNP > 295 pg/mL	26 (24.5)	5 (50)	21 (21.9)	0.049
<b>Medications</b>				
Beta-blockers	104 (98.1)	10 (100)	94 (98.9)	0.64
ACE inhibitors or ARB	102 (96.2)	10 (100)	92 (95.8)	0.51
Spironolactone	69 (65.1)	5 (50)	64 (67.4)	0.27
Digoxin	91 (85.8)	9 (90)	82 (85.4)	0.69

---

Data are expressed as mean ± standard deviation or absolute numbers (percentage).

LBBB – Left Bundle Branch Block; BNP – brain natriuretic peptide B-type; ACE – angiotensin converting enzyme; ARB – angiotensin receptor-blocker.

**Table 2.** Noninvasive and invasive tests for risk stratification of arrhythmic events.

	All patients (n = 106)	Patients with serious arrhythmic events (n = 10)	Patients with no serious arrhythmic events (n = 96)	p value
<b>Echocardiogram</b>				
LVED, mm	67 ± 9.9	75 ± 8.9	66 ± 9.7	0.009
LVED > 73 mm	28 (26.4)	6 (60)	22 (22.9)	0.01
LVEF, %	27 ± 7.4	25 ± 7.2	28 ± 7.4	0.30
<b>24-hour Holter</b>				
NSVT	35 (33.7)	7 (70)	28 (29.5)	0.010
NSVT ≥ 10 beats	7 (6.6)	4 (40)	3 (3.1)	< 0.001
SDNN, ms	100 ± 34	97 ± 18	101 ± 35	0.82
SDNN < 70 ms	14 (19.2)	0	14	0.26
<b>Cardiopulmonary Exercise Test</b>				
Peak VO <sub>2</sub> , mL O <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	17.8 ± 5.1	16.2 ± 6.0	18.0 ± 5.0	0.31
Peak VO <sub>2</sub> , mL O <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>				0.13
≤ 10, n (%)	2 (2.1)	1 (10)	1 (1.2)	
> 10 < 16, n (%)	40 (41.7)	5 (50)	35 (40.7)	
> 16, n (%)	54 (56.2)	4 (40)	50 (58.1)	
VE/VCO <sub>2</sub> slope	42.4 ± 11.9	49.3 ± 16.8	41.7 ± 11.2	0.07
VE/VCO <sub>2</sub> slope > 49	24 (25)	4 (40)	20 (23.2)	0.16
EPB	15 (15.6)	6 (60)	9 (10.4)	< 0.001
<b>Electrophysiological Study</b>				
Induced VT/FV	13 (12.4)	2 (20)	11 (11.5)	0.35

Data are expressed as mean ± standard deviation or absolute numbers (percentage).

LVED - Left Ventricle End-Diastolic Diameter; LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction; NSVT – Non-Sustained Ventricular Tachycardia; SDNN – Standard Deviation of Normal to Normal R-R interval; Peak VO<sub>2</sub>- peak oxygen uptake; VE/VCO<sub>2</sub> slope - ventilation to dioxide of carbon relationship; EPB – Exercise Periodic Breathing; VT – Ventricular Tachycardia; VF – Ventricular Fibrillation.

**Table 3.** Univariable analysis and Cox proportional hazard model for the primary outcome.

	Univariable Analyses			Multivariable Analysis		
	HR	95 % CI	p	HR	95% CI	p
LVED > 73 mm	3.43	0.94-12.5	0.06			
LVEF ≤ 30%	1.73	0.36-8.2	0.48			
NSVT	3.71	0.91-15	0.06			
NSVT ≥ 10 beats	15.6	3.87-62	< 0.001	25.4	4.4-146	< 0.001
VE/VCO <sub>2</sub> slope > 49	2.82	0.74-11	0.13			
EPB	7.55	1.81-31	0.005	8.4	1.8-40	0.007
Induced VT/VF	2.33	0.47-11.5	0.30			
Lymphocytes < 27%	2.23	0.55-9	0.25			
BNP > 295pg/mL	2.53	0.71-9	0.15			
Alcoholic Etiology	3.68	0.92-14.8	0.06	9.96	1.8-55	0.008

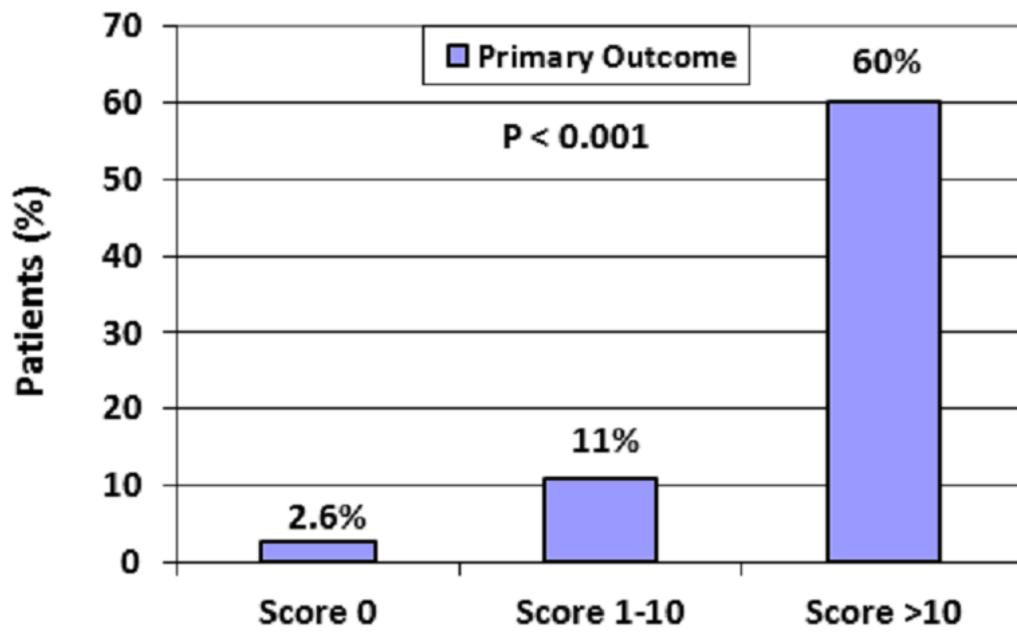
LVED - Left Ventricle End-Diastolic Diameter; LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction; NSVT – Non-Sustained Ventricular Tachycardia; VE/VCO<sub>2</sub> slope - ventilation to dioxide of carbon relationship; EPB – Exercise Periodic Breathing; VT – Ventricular Tachycardia; VF – Ventricular Fibrillation; BNP (brain natriuretic peptide B-type).

**Table 4.** Positive and negative predictive value of the risk predictors.

	<b>All patients</b>	<b>Patients with serious arrhythmic events</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
NSVT $\geq$ 10 beats	7	4	57	93.9
Alcoholic etiology	12	3	25	92.5
EPB	15	6	40	96.3
NSVT $\geq$ 10 + Alcoholic etiology	1	1	100	91.4
NSVT $\geq$ 10 + EPB	2	2	100	92.3
Alcoholic etiology + EPB	3	2	66,6	92.2
All three	0	0	--	97.4

NSVT – Non-Sustained Ventricular Tachycardia; EPB – Exercise Periodic Breathing.

Figure 1.



## REFERENCES

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-1146.
2. Investigators Breathe. Rationale and design: Breathe registry--I Brazilian registry of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:390-394.
3. 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;167:335-341.
4. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, 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 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.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Investigators SCD-HeFT. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
6. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009-1017.

7. Martinelli Filho M, Zimmerman L, Lorga A, Vasconcelos J, Rassi Jr A. Diretrizes Brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. *Arq Brasil Cardiol.* 2007;89:e210-e238.
8. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy: The Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281-2329.
9. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in brazil: Primary prevention analysis in the public sector. *Value Health.* 2010;13:160-168.
10. 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;108:2883-2891.
11. Anselmino M, De Ferrari GM, Massa R, et al, Investigators ASG. Predictors of mortality and hospitalization for cardiac causes in patients with heart failure and non-ischemic heart disease: A subanalysis of the alpha study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32 Suppl 1:S214-218.
12. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a non-ischemic dilated cardiomyopathy population: Reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:504-512.
13. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014;6:771-781.

14. Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, Buser P, Burkart F. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1996;17:251-257.
15. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2000;21:306-314.
16. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Chest.* 2003;123:1320.
17. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol.* 2000;85:1114-1118.
18. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Joint scientific statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2012;33:2917-2927.
19. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1814-1823.
20. Cahalin LP, Chase P, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18:79-94.
21. Guimarães GV, Silva MS, d'Avila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. Peak  $\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope in betablockers era in patients with heart failure: A brazilian experience. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:39-48.
22. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:299-308.

23. Bradley TD. The ups and downs of periodic breathing: Implications for mortality in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2182-2184.
24. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2175-2181.
25. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Prognostic value of time-related changes of cardiopulmonary exercise testing indices in stable chronic heart failure: A pragmatic and operative scheme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:186-192.
26. 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;10:1007-1014.
27. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (icd) therapy in primary prevention patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:320-329.
28. 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:S207-210.
29. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation.* 2009;120:835-842.

30. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the mecki score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013;167:2710-2718.
31. Rassi A, Little WC, Xavier SS, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.
32. 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;32:739-745.
33. 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;121:1124-1131.
34. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1986;58:992-997.
35. 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;11:958-966.
36. Patton KK, Sotoodehnia N, DeFilippi C, Siscovick DS, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: The cardiovascular health study. *Heart Rhythm.* 2011;8:228-233.
37. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014;11:1109-1116.

38. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1879-1889.
39. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309:896-908.

**FIGURE LEGEND**

**Figure 1.** Rate of the primary endpoints (serious arrhythmic events) stratified by the proposed risk score.

**ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS**

**Preditores do risco de eventos arrítmicos graves em pacientes com  
insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica**

Mauricio Pimentel MD MSc, André Zimmerman MS, Diego Chemello MD ScD,

Vanessa Giaretta MS, Michael Andrades ScD, Daiane Silvello MSc,

Leandro Zimmerman MD ScD, Luis E. Rohde MD ScD

Grupo de Arritmia e Eletrofisiologia, Grupo de Insuficiência Cardíaca e Transplante  
Cardíaco e Laboratório de Pesquisa Cardiovascular do Serviço de Cardiologia do  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programa de Pós-Graduação em Saúde:  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Endereço para Correspondência:**

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 2º andar, Sala 2061

e-mail: [rohde.le@gmail.com](mailto:rohde.le@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução.** A estratificação do risco de eventos arrítmicos graves, além da avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica (ICNI), é um importante desafio clínico. Este trabalho tem por objetivo determinar o valor de diferentes testes não invasivos e invasivos para ocorrência de eventos arrítmicos graves em pacientes com ICNI.

**Métodos e Resultados.** Foram avaliados prospectivamente 106 pacientes com ICNI submetidos à avaliação clínica e laboratorial, ecocardiograma bidimensional, Holter de 24h, teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e estudo eletrofisiológico invasivo. Durante seguimento médio de  $493 \pm 300$  dias, o desfecho primário (síncope, terapia apropriada por cardioversor-desfibrilador implantável ou morte súbita cardíaca) ocorreu em 10 (9,4%) pacientes. O desfecho secundário evento arrítmico grave ou morte por qualquer causa ocorreu em 15 (14,1%) pacientes. Na análise multivariável, etiologia alcoólica (HR 9,96; IC95% 1,8-55;  $p = 0,008$ ), presença de ventilação periódica no TECP (HR 8,4; IC95% 1,8-40;  $p = 0,007$ ) e de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS)  $\geq 10$  batimentos no Holter (HR 25,4; IC95% 4,4-146;  $p < 0,001$ ) foram os preditores independentes para evento arrítmico grave. A ausência de todos esses fatores ( $n = 78$ , 73,6%) identificou um subgrupo de pacientes de muito baixo risco de eventos arrítmicos futuros, com valor preditivo negativo de 97,4%. **Conclusão.** Neste estudo de coorte de pacientes com ICNI, etiologia alcoólica, presença de VP e de TVNS  $\geq 10$  batimentos foram preditores independentes para ocorrência de eventos arrítmicos graves. A presença e ausência destas características identificam, respectivamente, subgrupos de alto e baixo risco de eventos arrítmicos graves.

**Palavras chave:** miocardiopatia dilatada, estratificação de risco, arritmia

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, estando associada a elevadas taxas de mortalidade. Registros mundiais apontam que a etiologia mais prevalente é a de origem isquêmica nos casos de IC com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida.<sup>1</sup> Dados locais, entretanto, indicam que aproximadamente 70% dos pacientes que internam com IC em hospitais públicos brasileiros têm etiologia não isquêmica.<sup>2</sup> Mesmo que avanços na terapêutica tenham trazido redução significativa da mortalidade nas últimas décadas, a morte súbita de origem cardíaca (MSC) permanece como problema relevante, sendo responsável por aproximadamente 30% dos óbitos de pacientes com IC.<sup>3</sup>

Independentemente da etiologia, a prevenção primária da MSC inclui tratamento farmacológico e uso do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).<sup>4</sup> O estudo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), que incluiu tanto pacientes com IC de etiologia isquêmica como não isquêmica, demonstrou que o CDI foi capaz de reduzir MSC e mortalidade total.<sup>5</sup> Analisando-se todos os pacientes que implantaram CDI, 33,2% receberam algum choque pelo dispositivo, mas apenas 22,4% receberam choque considerado apropriado.<sup>6</sup> No seguimento desse estudo, observou-se que a taxa de ocorrência de eventos cardiovasculares foi menor nos pacientes com IC de etiologia não isquêmica.

Diversas diretrizes de prática clínica têm recomendações liberais para o uso de CDI, baseadas fundamentalmente em valores de FEVE e classe funcional.<sup>4, 7, 8</sup> Apesar disso, considerando-se os custos e as potenciais complicações relacionadas ao implante, não há dúvidas de que uma seleção mais adequada dos pacientes ainda se faz necessária. Dentro da realidade brasileira e de outros países de baixa ou média renda, o CDI não

pode ser implantado de forma universal em todos pacientes que preenchem os critérios de indicação preconizados por diretrizes. Estudos de custo-efetividade apontam que a identificação de subgrupos de pacientes com maior ou menor risco de MS pode tornar esta terapia mais custo-efetiva.<sup>9</sup> Apesar de vários trabalhos terem avaliado de forma isolada ou em associação diferentes testes não invasivos e invasivos de estratificação de risco, os resultados ainda são controversos e têm pouca aplicabilidade clínica.<sup>10-12</sup> Dessa forma, a identificação de preditores de risco de eventos arrítmicos em pacientes com IC ainda é motivo de investigação, particularmente nos pacientes de etiologia não isquêmica. Este trabalho tem por objetivo determinar o valor clínico de diferentes testes não invasivos e invasivos para ocorrência de eventos arrítmicos graves em uma coorte de pacientes com IC de etiologia não isquêmica em tratamento farmacológico contemporâneo.

## MÉTODOS

O presente estudo tem delineamento prospectivo observacional e incluiu pacientes com idade  $\geq 18$  anos, atendidos no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 2011 a junho de 2014, com diagnóstico de IC de etiologia não isquêmica e FE do ventrículo esquerdo (estimada por ecocardiografia transtorácica ou por medicina nuclear)  $< 40\%$ . IC de etiologia não isquêmica foi definida pela ausência de lesões coronarianas ateroscleróticas  $> 75\%$  em angiografia coronariana ou ausência de áreas de necrose ou isquemia em cintilografia miocárdica. Foram considerados critérios de exclusão para participação no estudo história de morte súbita ou síncope de causa arrítmica, taquicardia ventricular sustentada, doença cerebrovascular avançada, presença de qualquer doença – que não a doença cardíaca – associada à expectativa de vida menor que 1 ano. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Todos os pacientes assinaram Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido antes de participar do protocolo de pesquisa.

Após consentimento informado, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica detalhada, coleta de exames laboratoriais de rotina, testes não invasivos e estudo eletrofisiológico invasivo. Os testes não invasivos realizados foram eletrocardiograma, Holter de 24h e teste de esforço cardiopulmonar.

**Eletrocardiograma (ECG) e Holter de 24 horas.** ECG de 12 derivações foi realizado com aparelho digital Mortara ELI 350 (Mortara Instrument, Milwaukee, Wisconsin, USA). Holter de 24h foi realizado com gravador digital SEER Light e analisado com software GE Marquette MARS (GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, USA). Taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) no Holter foi definida pela presença de 3 ou mais batimentos ventriculares consecutivos com frequência cardíaca  $\geq 100$  bpm. Foram avaliadas a duração em batimentos e a frequência cardíaca dos episódios de TVNS. A variabilidade da frequência cardíaca foi expressa através do SDNN (*Standard Deviation of Normal to Normal RR intervals*). Não foi realizada análise da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes com fibrilação atrial ou ritmo de marcapasso.

**Teste de esforço cardiopulmonar.** Teste de esforço cardiopulmonar (TECP) foi realizado no Laboratório de Métodos Cardiológicos Não-Invasivos do HCPA em esteira Inbramed KT 10200 (Porto Alegre, Brasil), sendo utilizado protocolo incremental acompanhado pela análise de gases expirados. Utilizou-se protocolo em rampa, com velocidade inicial de 2,4 km/h, com inclinação de 1 a 2%, com incrementos de velocidade (0,1 a 0,12 km/h) a cada 20 segundos e de inclinação a cada 60 segundos (0,5 a 1%), até a ocorrência de fadiga voluntária. Análise dos gases expirados foi realizada através de sistema computadorizado (Córtex Biophysik Metalyzer 3B

Stationary CPX system, M13B2.1, Leipzig, Germany). Os seguintes parâmetros do teste cardiopulmonar foram avaliados: consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  pico), produção de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ), ventilação minuto (VE), relação de troca gasosa (R), inclinação  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  e presença de ventilação periódica (VP). O  $\text{VO}_2$  pico foi considerado o consumo máximo alcançado durante o teste. A eficiência ventilatória foi estimada utilizando-se a relação entre VE e  $\text{VCO}_2$ , isto é, a inclinação  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ , determinada através de modelo de regressão linear ( $y = mx + b$ ,  $m =$  inclinação), fazendo-se uso de todos os dados obtidos durante o TECP. Ventilação periódica foi definida de acordo com a presença de: 1) três ou mais oscilações regulares, claramente discerníveis de artefatos; 2) regularidade, definida se o desvio padrão entre três ciclos consecutivos (tempo entre 2 *nadires* consecutivos) foi dentro de 20% da média da ventilação (com desvio padrão dos ciclos dentro de 20% da média); 3) média mínima de amplitude da oscilação ventilatória (VE) de 5L (pico menos a média de 2 entre *nadires* consecutivos). O TECP não foi realizado em 10 pacientes, a maioria por limitação ortopédica.

**Estudo Eletrofisiológico Invasivo.** Estudo eletrofisiológico invasivo (EEF) foi realizado no Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Sob sedação com midazolam e fentanil e anestesia local com lidocaína, foi realizada punção de veia femoral direita e posicionado eletrocater quadripolar sob fluoroscopia em ápice do ventrículo direito. Estimulação ventricular programada foi realizada com sistema EP-Tracer (CardioTek, Maastricht, The Netherlands), com largura de pulso de 1ms e amplitude de 2 vezes o limiar diastólico. O protocolo empregado foi de 1 até 3 extra-estímulos aplicados durante 3 ciclos de estimulação (600, 500 e 400ms). Os extra-estímulos eram aplicados após ciclos de 10 batimentos com pausa de 2 segundos entre os ciclos. Os extra-estímulos eram introduzidos

iniciando-se na diástole tardia, com redução progressiva de 10ms até acoplamento mínimo de 200ms, ou refratariedade ventricular. Foram considerados como taquiarritmia ventricular sustentada (TV): taquicardia ventricular monomórfica com duração de pelo menos 30s ou instabilidade hemodinâmica; taquicardia ventricular polimórfica de pelo menos 30s ou instabilidade hemodinâmica ou fibrilação ventricular (FV). Nos casos em que não houve indução de taquiarritmia ventricular sustentada, estimulação ventricular programada era repetida com introdução de 1 até 2 extra-estímulos após infusão intravenosa de isoproterenol (1-4 mcg/min). Em pacientes com marcapasso cardíaco definitivo, foi realizado estudo eletrofisiológico não invasivo com programador do marcapasso, aplicando-se o mesmo protocolo.

**Desfechos clínicos e seguimento.** Pacientes foram acompanhados em visitas ambulatoriais em 3, 6, 18, 24, 30 e 36 meses. Os pacientes que não retornaram às consultas foram contatados por telefone, visita domiciliar ou contato com familiares. A decisão clínica sobre implante de CDI foi tomada pela equipe assistencial dentro da rotina de atendimento, não ocorrendo interferência do protocolo de pesquisa nessa decisão. A equipe assistencial tinha acesso a todos os dados coletados durante o protocolo de pesquisa.

O desfecho principal foi ocorrência de evento arritmico grave, definido como síncope de causa cardíaca, terapia apropriada pelo CDI ou MSC. Desfecho secundário foi considerado como síncope de causa cardíaca, terapia apropriada pelo CDI ou morte por qualquer causa. A definição dos desfechos foi realizada por comitê independente (composto por 2 investigadores separadamente), de forma cega em relação ao resultado dos exames de avaliação, com base na história clínica, depoimentos de familiares, revisão de registros de CDI ou marcapasso, revisão de prontuário hospitalar e declaração de óbito. Casos discordantes foram definidos por consenso (n = 1).

**Análise estatística.** Os dados estão expressos com média  $\pm$  desvio padrão ou números absolutos e percentuais. As comparações entre grupos (com e sem eventos) foram realizadas por meio do teste t de Student ou qui-quadrado para variáveis com distribuição normal e testes não paramétricos para variáveis com distribuição não normal. Valores de BNP foram transformados aplicando-se logaritmo natural. Pontos de corte para variáveis contínuas foram determinados utilizando-se a mediana ou percentil 75%. Preditores univariados de eventos arrítmicos (com valor de  $p < 0,10$ ) foram avaliados em modelo multivariado proporcional de Cox. Para cada variável independente, foi atribuído peso de acordo com o risco atribuído (hazard ratio) e somados para calcular escore de risco. Foram utilizados para todas as análises estatísticas os pacotes estatísticos SPSS (versão 19.0) e Stata (versão 12). Um valor de p bicaudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

**Características dos Pacientes.** O estudo incluiu 106 pacientes de um total de 132 pacientes rastreados. A amostra foi composta por maioria de homens com boa capacidade funcional, predominantemente em classe funcional I-II da NYHA, com disfunção ventricular grave. A etiologia mais comum foi a miocardiopatia dilatada idiopática, seguida da cardiopatia de origem hipertensiva e da miocardiopatia alcoólica. Dos pacientes incluídos, 82 (77,4%) apresentavam ritmo sinusal, 16 tinham fibrilação atrial (15,1%) e 8 (7,5%) ritmo de marcapasso cardíaco. Os pacientes receberam durante o estudo tratamento farmacológico padrão baseado em diretrizes de prática clínica, uma vez que a quase totalidade recebia beta-bloqueadores, inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina.

**Seguimento e Eventos.** O seguimento médio do estudo foi de  $493 \pm 300$  dias (mediana de 455, intervalo interquartil de 239 até 686 dias). Nenhum paciente foi perdido no seguimento, com acompanhamento mínimo de 3 meses. Durante o estudo, 14 (13,2%) pacientes receberam implante de CDI isolado, 12 (11,3%) receberam implante de CDI biventricular e 2 (1,9%) foram submetidos a transplante cardíaco. Neste período, o desfecho primário ocorreu em 10 pacientes (9,4%), sendo composto por 2 pacientes com síncope, 3 pacientes com terapia apropriada pelo CDI e 5 com MSC. O desfecho secundário, evento arritmico grave ou morte por qualquer causa, ocorreu em 15 (14,1%) pacientes, somando-se 5 pacientes com morte por qualquer causa aos 10 incluídos no desfecho primário.

**Análise Univariável e Multivariável.** A Tabela 1 descreve as principais características clínicas dos pacientes estratificadas pela presença do desfecho primário. Não foram observadas diferenças significativas entre pacientes com e sem eventos arrítmicos para a maioria destas características (idade, sexo, classe funcional, pressão arterial, alterações eletrocardiográficas, função renal, eletrólitos, hemoglobina e medicações em uso). Pacientes com eventos tiveram valores mais baixos de linfócitos totais e mais elevados de log BNP. Embora as etiologias como um todo tenham sido semelhantes entre os grupos, a etiologia alcoólica foi 3,2 vezes mais frequente entre os pacientes com eventos arrítmicos graves.

A Tabela 2 descreve os dados de exames invasivos e não invasivos estratificados pela presença do desfecho primário. Pacientes com eventos arrítmicos graves apresentaram dilatação mais pronunciada de ventrículo esquerdo, TVNS mais frequente e com duração mais prolongada, além de maior frequência de VP induzida pelo exercício no teste cardiopulmonar (todos valores  $p < 0,01$ ). A indução de TV/FV sustentada no estudo eletrofisiológico não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

Na análise univariável de Cox (Tabela 3, lado esquerdo), etiologia alcoólica, presença de TVNS com mais de 10 batimentos no Holter de 24h e presença de VP no TECP foram preditoras da ocorrência de eventos arrítmicos graves. Na análise multivariável (Tabela 3, lado direito), as mesmas variáveis apresentaram associação significativa e independente com o desfecho primário, sendo a presença de TVNS  $\geq 10$  batimentos o preditor com maior magnitude de associação (hazard ratio de 25,4;  $p < 0,001$ ).

**Escore de Predição e Valores Preditivos.** As variáveis com associação significativa na análise multivariável foram incluídas em escore de predição de risco baseado em seus valores de *hazard ratio*: TVNS  $\geq 10$  batimentos no Holter (25 pontos), etiologia alcoólica (10 pontos) e VP (8 pontos). Os pacientes foram então classificados de acordo com escore proposto: grupo de baixo risco ( $n = 78$ , escore de zero pontos), grupo de risco intermediário ( $n = 18$ , escore de 1-10 pontos) e grupo de alto risco ( $n = 10$ , escore  $> 10$  pontos). A Figura 1 ilustra a incidência do desfecho primário para cada um dos grupos de risco ( $p < 0,001$ ). Pacientes com escore elevado apresentaram taxa de 60% do desfecho primário.

Os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) dos preditores independentes de risco para o desfecho primário foram calculados de forma isolada e combinada (Tabela 4). A presença simultânea de dois destes preditores apresentou VPP que variou de 66,6 a 100% e a ausência dos 3 apresentou VPN de 97,4%.

**Desfecho Secundário.** Para o desfecho secundário evento arrítmico grave ou morte por qualquer causa, também foram preditores significativos na análise univariada etiologia alcoólica, presença de TVNS  $\geq 10$  batimentos no Holter de 24h e presença de VP. Na análise multivariável, apenas etiologia alcoólica (HR de 6,1, IC95% 1,2-19,8;  $p =$

0,002) e TVNS  $\geq$  10 batimentos (HR de 9,4, IC95% 2,6-33,9;  $p < 0,001$ ) permaneceram como preditores independentes de risco.

## DISCUSSÃO

Este estudo foi delineado para determinar o valor de diferentes testes não invasivos e invasivos como preditores para ocorrência de eventos arrítmicos graves em uma coorte de pacientes com IC de etiologia não isquêmica em tratamento farmacológico contemporâneo. Na análise multivariável, etiologia alcoólica, TVNS  $\geq$  10 batimentos e VP foram preditores significativos para o desfecho evento arrítmico grave. A ausência de todos estes fatores, o que ocorreu em 73,6% dos pacientes, identificou um subgrupo de pacientes de muito baixo risco de eventos arrítmicos futuros, com valor preditivo negativo de 97,4% .

A miocardiopatia alcoólica tem prevalência de 23 a 47% dos casos de insuficiência cardíaca dilatada.<sup>13</sup> Os estudos sobre o prognóstico da miocardiopatia alcoólica foram realizados em sua maioria antes que as opções atuais para tratamento da insuficiência cardíaca estivessem largamente empregadas. Prazak et al, acompanhando 23 pacientes com miocardiopatia alcoólica e 42 com miocardiopatia dilatada idiopática, encontraram que os pacientes com miocardiopatia alcoólica apresentavam melhor prognóstico.<sup>14</sup> Fauchier et al acompanharam 50 pacientes com miocardiopatia alcoólica e 84 com miocardiopatia dilatada idiopática. Em seguimento de 47 meses, a sobrevida foi maior nos pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática em comparação com miocardiopatia dilatada alcoólica.<sup>15</sup> Nesse estudo, o único fator protetor para morte cardíaca foi abstinência ao álcool. Em outra publicação, os autores apresentaram dados específicos sobre a ocorrência de eventos arrítmicos maiores (MSC, TV e FV), estratificados para aqueles que conseguiram ficar abstinentes ou não.<sup>16</sup> Tendo como

grupo de comparação os pacientes com miocardiopatia alcoólica em abstinência, o risco relativo para ocorrência de eventos foi 8,0 ( $p = 0,01$ ) para pacientes sem abstinência e 7,3 ( $p = 0,03$ ) para pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática. De forma similar, Gavazzi et al demonstraram que a sobrevida livre de transplante é significativamente menor em pacientes com miocardiopatia alcoólica sem abstinência.<sup>17</sup> Em nosso trabalho, a miocardiopatia alcoólica teve prevalência de 12,5%, sendo associada a risco maior de eventos arrítmicos maiores. Pode-se considerar que este risco esteja sendo determinado pelo fato dos pacientes eventualmente continuarem a manter ingestão alcoólica elevada, aspecto não avaliado no presente protocolo.

A VP durante o TECP consiste em aumento e redução cíclicos no volume corrente, ocorrendo em 12 a 30% dos pacientes com IC, dependendo dos critérios utilizados.<sup>18</sup> No presente trabalho, encontramos que a ocorrência de VP, presente em 15,6% dos pacientes, foi associada a maior risco de eventos arrítmicos graves. Estudos isolados e dados de meta-análise indicam que variáveis derivadas do TECP como  $VO_2$  pico, inclinação  $VE/VCO_2$  e presença de VP indicam de modo independente aumento do risco de eventos cardiovasculares.<sup>19-21</sup> Guazzi et al avaliaram o desempenho das variáveis no TECP para ocorrência de MSC em uma coorte de 156 pacientes com insuficiência cardíaca, sendo 37% de etiologia não isquêmica.<sup>22</sup> Na análise multivariável, a única característica associada à MSC foi a presença de VP. Os mecanismos responsáveis pela presença de VP em pacientes com IC e sua relação com aumento do risco de eventos arrítmicos graves ainda necessitam ser melhor estabelecidos. Considera-se que a VP ocorre por alterações no controle central da ventilação mediado por quimiorreceptores. Essas alterações levam a respostas neuroendócrinas que determinam estado de predomínio da atividade simpática, o que poderia aumentar o risco de arritmias.<sup>23-25</sup> Nossos dados representam o primeiro estudo

a avaliar o valor da VP na avaliação do risco de eventos arrítmicos em amostra exclusiva de pacientes com IC de etiologia não isquêmica. Em nosso trabalho,  $VO_2$  pico e inclinação VE/ $VCO_2$  não se correlacionaram de modo independente com a ocorrência de eventos arrítmicos graves, achado semelhante ao de Guazzi et al.<sup>22</sup>

A presença de TVNS no Holter e sua duração têm sido associadas ao aumento do risco de eventos arrítmicos em pacientes com IC. Dados de meta-análise que compilou 11 estudos (n = 4387 pacientes) indicam que a presença de TVNS determinou aumento significativo de 3,2 no risco de MSC.<sup>26</sup> Em pacientes com IC de etiologia não isquêmica portadores de CDI, a presença de TVNS foi associada a aumento do risco de terapias apropriadas.<sup>27</sup> No estudo MACAS (*Marburg Cardiomyopathy Study*), a presença de TVNS isoladamente não foi associada ao risco de eventos arrítmicos, apenas quando avaliada conjuntamente com a FEVE.<sup>10</sup> Nessa mesma coorte, demonstrou-se que, de modo semelhante ao nosso estudo, duração de TVNS  $\geq 10$  batimentos foi preditora da ocorrência de eventos arrítmicos graves.<sup>28</sup>

Estudos de coorte e de seguimento de pacientes em ensaios clínicos de CDI têm buscado estabelecer escores de predição de risco para eventos arrítmicos graves em pacientes com IC. Utilizando-se uma modificação do Modelo de Seattle para IC, foi possível identificar subgrupos de pacientes no estudo SCD-HeFT em que o implante de CDI apresentou menor ou maior benefício.<sup>29</sup> Agostoni et al desenvolveram e validaram escore incluindo variáveis clínicas, ecocardiográficas, laboratoriais e derivadas do TECP.<sup>30</sup> Nesse escore, denominado MECKI, foram consideradas variáveis preditoras de prognóstico hemoglobina, sódio, função renal, FEVE,  $VO_2$  pico e inclinação VE/ $VCO_2$ . Com exceção da miocardiopatia chagásica<sup>31</sup>, não há escore de risco desenvolvido especificamente para o grupo de pacientes com IC de etiologia não isquêmica. Em nosso trabalho, foi possível desenvolver escore de risco utilizando-se as variáveis

preditoras que foram etiologia alcoólica, TVNS  $\geq 10$  batimentos e presença de VP. A ausência de todos estes preditores identificou subgrupo de muito baixo risco para eventos arrítmicos graves, que possivelmente teria benefício menor com implante de CDI.

Nossos resultados não demonstraram papel prognóstico independente da FEVE, do EEF e dos níveis de BNP (peptídeo natriurético tipo B) para ocorrência de eventos arrítmicos graves. A FEVE é considerada o principal fator de risco para MS e mortalidade total em pacientes com IC.<sup>3</sup> Na nossa amostra, FEVE apresentou variação pequena (variação interquartil de 21-34%), o que poderia explicar a ausência de associação com eventos arrítmicos. Estudos iniciais não demonstraram claramente o papel do EEF na estratificação de risco de IC de etiologia não isquêmica<sup>32-34</sup>, porém trabalhos recentes indicam que o EEF seria capaz de identificar pacientes com maior chance de receber terapia pelo CDI. Gatzoulis et al avaliaram 158 pacientes com IC de etiologia não isquêmica, com indução de taquiarritmia ventricular sustentada no EEF em 27,8% dos pacientes, e evidenciaram uma correlação significativa entre EEF positivo e terapias apropriadas pelo CDI.<sup>12</sup> Nesse trabalho, porém, 26% dos pacientes apresentavam síncope no ingresso do estudo, caracterizando um grupo de pacientes de maior risco. A taxa de utilização de betabloqueador também foi sub-ótima (aproximadamente 70%). Outra diferença importante foi a utilização de protocolo de estimulação ventricular em ponta e via de saída do ventrículo direito, com introdução de 3 extra-estímulos com isoproterenol. Em nosso trabalho, o número de pacientes com indução de taquiarritmia ventricular no EEF foi relativamente baixo e não houve associação com eventos arrítmicos graves. A utilização de protocolo pouco agressivo e a alta taxa de uso de betabloqueador (98%) podem ter contribuído para esse achado. O BNP tem sido apontado como preditor de eventos arrítmicos graves em diversos estudos

<sup>35,36</sup>. Levine et al demonstraram recentemente que os níveis de BNP são preditores da ocorrência de taquiarritmias ventriculares em pacientes com CDI.<sup>37</sup> Nesse estudo, entretanto, a maioria dos pacientes (65%) apresentava doença arterial coronariana, não tendo sido realizada análise específica entre aqueles com etiologia não isquêmica.

**Limitações.** Alguns aspectos metodológicos do nosso protocolo merecem consideração. O tamanho da amostra e o tempo de seguimento são potenciais limitações deste estudo, embora muitos dos estudos prévios neste cenário tenham tamanho amostral menor. No nosso estudo, o pequeno número de eventos pode ser explicado em parte pela elevada taxa de uso de betabloqueadores. Alguns marcadores de risco descritos na literatura não foram avaliados na presente coorte, como a avaliação de microalternância de onda T, análise de fragmentação do QRS e, especialmente, a presença de fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio na ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca. A microalternância de onda T e fragmentação do QRS apresentaram-se como bons preditores em recente meta-análise<sup>38</sup> e a presença de fibrose miocárdica na RNM tem sido demonstrada como importante preditor da ocorrência de eventos arrítmicos na IC de etiologia não isquêmica<sup>39</sup>. A RNM, entretanto, não está amplamente disponível para a maioria da população portadora de IC. Mesmo assim, nossos dados conseguiram estratificar subgrupos de alto e baixo risco de eventos maiores.

**Conclusões.** Neste estudo de coorte de pacientes com IC de etiologia não isquêmica em tratamento farmacológico contemporâneo, identificamos 3 preditores independentes para ocorrência de eventos arrítmicos graves: etiologia alcoólica, presença de VP e de TVNS  $\geq 10$  batimentos no Holter de 24 horas. A utilização desses fatores, como estratégia para selecionar de forma racional aqueles pacientes com IC de etiologia não isquêmica que terão maior benefício com o implante de CDI, deve ser considerada.

Porém, estudos futuros, com maior número de pacientes e maior tempo de acompanhamento, são necessários.

**Tabela 1.** Características clínicas dos pacientes estudados.

	<b>Todos pacientes (n = 106)</b>	<b>Pacientes com eventos arrítmicos (n = 10)</b>	<b>Pacientes sem eventos arrítmicos (n = 96)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade, anos</b>	54,9 ± 12,4	55,2 ± 15,7	54,9 ± 12,1	0,94
<b>Sexo Masculino</b>	65 (61,3)	8 (80)	57 (59,4)	0,20
<b>Classe NYHA</b>				0,91
I	43 (40,6)	5 (50)	38 (39,6)	
II	40 (37,7)	3 (30)	37 (38,5)	
III	23 (21,7)	2 (20)	21 (21,9)	
<b>Etiologia</b>				
MD idiopática	44 (41,5)	1 (10)	43 (44,8)	0,11
Hipertensiva	22 (20,8)	3 (30)	19 (19,8)	
Álcool	12 (11,3)	3 (30)	9 (9,4)	
Chagas	4 (3,8)	0 (0)	4 (4,2)	
Valvulopatias	3 (2,8)	1 (10)	2 (2,1)	
Outras	21 (19,8)	2 (20)	19 (19,8)	
<b>Pressão Arterial, mmHg</b>				
Sistólica	119 ± 20	121 ± 20	119 ± 20	0,76
Diastólica	76 ± 11	77 ± 15	76 ± 11	0,90
<b>BRE</b>	42 (39,6)	2 (20)	40 (41,7)	0,18
<b>Fibrilação atrial</b>	16 (15,1)	2 (20)	14 (14,6)	0,65
<b>Laboratório</b>				
Hemoglobina, g/dL	13,5 ± 1,6	13,4 ± 1,5	13,5 ± 1,6	0,88
Creatinina, mg/dL	1,16 ± 0,7	1,20 ± 0,8	1,16 ± 0,8	0,87

Potássio, mEq/L	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,3	4,5 ± 0,3	0,32
Sódio, mEq/L	140 ± 2,7	140 ± 2,3	140 ± 2,7	0,92
Linfócitos totais	2004 ± 699	1510 ± 701	2055 ± 682	0,018
Linfócitos < 27%	48 (45,3)	7 (70)	41 (42,7)	0,09
Colesterol total, mg/dL	185 ± 43	170 ± 37	186 ± 43	0,26
Ácido Úrico, mg/dL	7,6 ± 2,3	7,3 ± 2,1	7,6 ± 2,3	0,71
BNP, pg/mL	241 ± 354	397 ± 345	225 ± 342	0,13
Log BNP	4,8 ± 1,2	5,5 ± 1,1	4,7 ± 1,2	0,05
BNP > 295 pg/mL	26 (24,5)	5 (50)	21 (21,9)	0,049
<b>Medicações</b>				
Betabloqueador	104 (98,1)	10 (100)	94 (98,9)	0,64
Inibidor ECA ou BRA	102 (96,2)	10 (100)	92 (95,8)	0,51
Espironolactona	69 (65,1)	5 (50)	64 (67,4)	0,27
Digoxina	91 (85,8)	9 (90)	82 (85,4)	0,69

---

Dados expressos com média ± desvio padrão ou números absolutos (percentual).

NYHA – New York Heart Association; MD – miocardiopatia dilatada; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; BNP – peptídeo natriurético tipo B; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador do receptor do angiotensina.

**Tabela 2.** Testes não invasivos e invasivos para estratificação de risco de eventos arrítmicos.

	<b>Todos pacientes (n = 106)</b>	<b>Pacientes com eventos arrítmicos (n = 10)</b>	<b>Pacientes sem eventos arrítmicos (n = 96)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Ecocardiograma</b>				
DDVE, mm	67 ± 9,9	75 ± 8,9	66 ± 9,7	0,009
DDVE > 73 mm	28 (26,4)	6 (60)	22 (22,9)	0,01
FEVE, %	27 ± 7,4	25 ± 7,2	28 ± 7,4	0,30
<b>Holter 24 horas</b>				
TVNS	35 (33,7)	7 (70)	28 (29,5)	0,010
TVNS ≥ 10 batimentos	7 (6,6)	4 (40)	3 (3,1)	< 0,001
SDNN, ms	100 ± 34	97 ± 18	101 ± 35	0,82
SDNN < 70 ms	14 (19,2)	0	14	0,26
<b>Ergoespirometria</b>				
VO <sub>2</sub> pico, mL O <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	17,8 ± 5,1	16,2 ± 6,0	18,0 ± 5,0	0,31
VO <sub>2</sub> pico, mL O <sub>2</sub> .kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>				0,13
≤ 10, n (%)	2 (2,1)	1 (10)	1 (1,1)	
> 10 < 16, n (%)	40 (41,7)	5 (50)	35 (41,4)	
> 16, n (%)	54 (56,2)	4 (40)	50 (57,5)	
Inclinação VE/VCO <sub>2</sub>	42,4 ± 11,9	49,3 ± 16,8	41,7 ± 11,2	0,07
Inclinação VE/VCO <sub>2</sub> > 49	24 (25)	4 (44,4)	20 (23,2)	0,16
Ventilação Periódica	15 (15,6)	6 (66,7)	9 (10,4)	< 0,001
<b>Estudo Eletrofisiológico</b>				
Indução de TV/FV	13 (12,4)	2 (20)	11 (11,5)	0,35

Dados expressos com média ± desvio padrão ou números absolutos (percentual).

DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; SDNN – desvio padrão dos intervalos RR; VO<sub>2</sub> – consumo máximo de oxigênio; VE/VCO<sub>2</sub> – relação entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; TV – taquicardia ventricular.

**Tabela 3.** Análise univariável e modelo proporcional de Cox para desfecho primário

	Análise Univariável			Análise Multivariável		
	HR	IC 95 %	p	HR	IC 95%	p
DDVE > 73 mm	3,43	0,94-12,5	0,06			
FE ≤ 30%	1,73	0,36-8,2	0,48			
TVNS	3,71	0,91-15	0,06			
TVNS ≥ 10 batimentos	15,6	3,87-62	< 0,001	25,4	4,4-146	< 0,001
Inclinação VE/VCO <sub>2</sub> > 49	2,82	0,74-11	0,13			
Ventilação Periódica	7,55	1,81-31	0,005	8,4	1,8-40	0,007
Indução TV/FV	2,33	0,47-11,5	0,30			
Linfócitos < 27%	2,23	0,55-9	0,25			
BNP > 295 pg/ml	2,53	0,71-9	0,15			
Etiologia alcoólica	3,68	0,92-14,8	0,06	9,96	1,8-55	0,008

DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TVNS – taquicardia ventricular não sustentada; VE/VCO<sub>2</sub> – relação entre ventilação minuto e produção de dióxido de carbono; TV – taquicardia ventricular; BNP – peptídeo natriurético

tipo

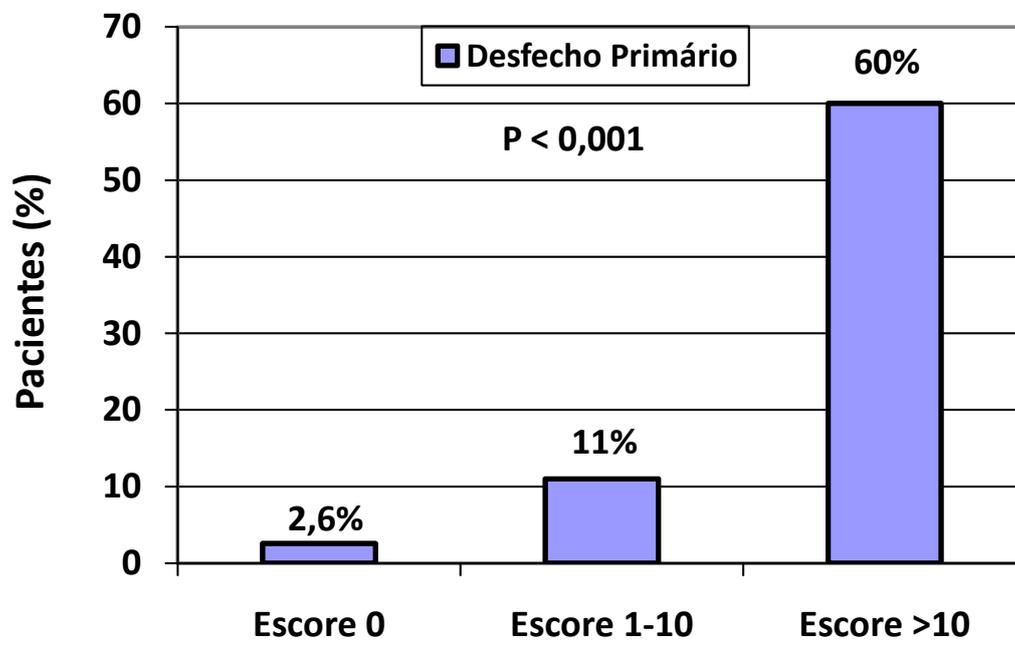
B.

**Tabela 4.** Valor preditivo positivo e negativo dos preditores de risco

	<b>Total pacientes</b>	<b>Paciente com evento</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
TVNS $\geq$ 10 batimentos	7	4	57	93,9
Etiologia alcoólica	12	3	25	92,5
Ventilação Periódica	15	6	40	96,3
TVNS $\geq$ 10 + Etiologia alcoólica	1	1	100	91,4
TVNS $\geq$ 10 + Ventilação Periódica	2	2	100	92,3
Etiologia alcoólica + Ventilação Periódica	3	2	66,6	92,2
Todos os três	0	0	--	97,4

TVNS – Taquicardia Ventricular Não Sustentada.

Figura 1.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-1146.
2. Investigators Breathe. Rationale and design: Breathe registry--I Brazilian registry of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:390-394.
3. 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;167:335-341.
4. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, 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 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.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Investigators SCD-HeFT. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
6. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009-1017.

7. Martinelli Filho M, Zimmerman L, Lorga A, Vasconcelos J, Rassi Jr A. Diretrizes Brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. *Arq Brasil Cardiol.* 2007;89:e210-e238.
8. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy: The Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281-2329.
9. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in brazil: Primary prevention analysis in the public sector. *Value Health.* 2010;13:160-168.
10. 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;108:2883-2891.
11. Anselmino M, De Ferrari GM, Massa R, et al, Investigators ASG. Predictors of mortality and hospitalization for cardiac causes in patients with heart failure and non-ischemic heart disease: A subanalysis of the alpha study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32 Suppl 1:S214-218.
12. Gatzoulis KA, Vouliotis AI, Tsiachris D, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in a non-ischemic dilated cardiomyopathy population: Reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:504-512.
13. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014;6:771-781.

14. Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, Buser P, Burkart F. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1996;17:251-257.
15. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2000;21:306-314.
16. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Chest.* 2003;123:1320.
17. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol.* 2000;85:1114-1118.
18. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Joint scientific statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2012;33:2917-2927.
19. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1814-1823.
20. Cahalin LP, Chase P, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18:79-94.
21. Guimarães GV, Silva MS, d'Avila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. Peak  $\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope in betablockers era in patients with heart failure: A brazilian experience. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:39-48.
22. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:299-308.

23. Bradley TD. The ups and downs of periodic breathing: Implications for mortality in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2182-2184.
24. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2175-2181.
25. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Prognostic value of time-related changes of cardiopulmonary exercise testing indices in stable chronic heart failure: A pragmatic and operative scheme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:186-192.
26. 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;10:1007-1014.
27. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (icd) therapy in primary prevention patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:320-329.
28. 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:S207-210.
29. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation.* 2009;120:835-842.

30. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the mecki score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013;167:2710-2718.
31. Rassi A, Little WC, Xavier SS, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.
32. 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;32:739-745.
33. 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;121:1124-1131.
34. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1986;58:992-997.
35. 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;11:958-966.
36. Patton KK, Sotoodehnia N, DeFilippi C, Siscovick DS, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: The cardiovascular health study. *Heart Rhythm.* 2011;8:228-233.
37. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014;11:1109-1116.

38. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1879-1889.
39. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309:896-908.

## LEGENDA DA FIGURA

**Figura 1.** Taxa do desfecho primário (eventos arrítmicos graves) de acordo com escore de predição de risco.

**ANEXOS**

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O(a) Sr.(a) tem um tipo de doença denominada insuficiência cardíaca. O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem por objetivo identificar se o resultado de exames laboratoriais e cardiológicos é capaz de avaliar o risco de arritmias graves em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este e por isso a sua participação é importante para alcançar este objetivo. Ao aceitar participar da pesquisa, o(a) Sr.(a) realizará entrevista e exame médico. Iremos avaliar os resultados dos exames que o(a) Sr.(a) realiza na rotina de atendimento do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HCPA. Além destes, precisamos coletar uma amostra de sangue, o que pode ser realizado durante o estudo eletrofisiológico ao qual o(a) Sr.(a) será submetido, caso concorde. No dia do estudo eletrofisiológico, será introduzido um introdutor vascular e um cateter na região da virilha à direita para realização do exame. Através do introdutor serão coletados 20 mL de sangue. A coleta será realizada no início do estudo eletrofisiológico, antes dos testes de estímulo elétrico para avaliação da arritmia. A coleta de sangue durante a realização do estudo eletrofisiológico não apresenta riscos adicionais à realização do exame.

O(a) Sr.(a) poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, mesmo após ter começado, e isso não vai lhe trazer nenhum prejuízo à continuidade do tratamento prestado pela equipe de saúde desse hospital. Para participar dessa pesquisa, não será necessário receber nenhum tipo de medicação e não haverá despesas pessoais, incluindo exames e consultas. Pela sua participação no estudo, o(a) Sr.(a) não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não será divulgado em nenhum momento do estudo e sua identificação será através de um número. Os dados e o material coletado serão utilizados somente para essa pesquisa e serão divulgados em conjunto, sem que apareça o nome dos participantes do estudo.

A amostra de seu sangue será parte integrante de um banco de dados para posterior utilização no estudo. Serão analisados marcadores no plasma, soro e serão estudadas variações genéticas (polimorfismos) que podem aumentar o risco de ter arritmias graves. O restante (excedente) será armazenado de forma segura e poderá ser novamente utilizado em outros estudos relacionados a doenças cardiovasculares, igualmente com os mesmos cuidados descritos para o presente estudo. A realização de

nova pesquisa com o material armazenado será submetida previamente à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li e recebi os esclarecimentos acima e compreendi para que serve o estudo e quais os procedimentos a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo.

Eu autorizo o armazenamento de material biológico ( ) sim ( ) não.

Eu entendi que sou livre para sair do estudo a qualquer momento e sem que tenha que prestar qualquer explicação sobre a minha decisão, sem que isto afete a qualidade do meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei qualquer benefício pessoal para participar do estudo.

Este termo é elaborado em duas vias, ficando uma delas com o Sr.(a).

Porto Alegre, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Assinatura do voluntário(a): \_\_\_\_\_

Pesquisador que aplicou o termo de consentimento:

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisadores responsáveis:

Dr Maurício Pimentel – fone (51) 97393210 – Serviço de Cardiologia HCPA

Prof Dr Luis Eduardo Rohde – fone (51) 33598287 – Serviço de Cardiologia HCPA

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo telefone (051) 3359-8304, ou através dos telefones acima.

## **TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO**

Eu, abaixo assinado, autorizo o Dr. \_\_\_\_\_, equipe médica e assistentes, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a realizarem o procedimento proposto - \_\_\_\_\_ - como forma de investigação diagnóstica e/ou tratamento para \_\_\_\_\_. O médico explicou-me de forma clara a natureza e os objetivos do procedimento e me foi dada oportunidade de fazer perguntas, sendo todas elas respondidas completa e satisfatoriamente.

Os possíveis riscos associados a este procedimento foram-me esclarecidos e são os seguintes:

1. Complicações ou dificuldades técnicas durante o procedimento que impeçam a realização do mesmo.
2. Suspensão do procedimento por impossibilidade da realização da anestesia ou por outras condições técnicas ou clínicas surgidas imediatamente antes do seu início.
3. Dor ou desconforto na região da incisão ou punção, requerendo medicamentos analgésicos e sedativos, náusea, vômitos, boca seca e visão borrada.
4. Possibilidade de edema, hematoma e/ou infecção na incisão ou punção requerendo tratamento futuro.
5. Especificamente em relação aos procedimentos da eletrofisiologia cardíaca, as principais complicações são as seguintes: bloqueio atrioventricular total com necessidade de implante de marcapasso cardíaco definitivo, pneumotórax e depressão respiratória, reações alérgicas a medicamentos, trombose venosa profunda, fístula arteriovenosa, tromboembolismo, ritmos cardíacos anormais necessitando medicamentos ou choques elétricos para voltar ao normal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (derrame cerebral), sangramento grave com necessidade de transfusão de sangue, lesão valvular, perfuração cardíaca necessitando eventualmente drenagem e/ou cirurgia cardíaca, necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de urgência de óbito.
6. Outros riscos (especificar quando pertinente):

Estou ciente de que a lista anterior pode não incluir os riscos conhecidos ou possíveis de acontecer neste procedimento, mas é a lista de riscos mais comuns.

Fui informado também sobre alternativas terapêuticas ao tratamento proposto, incluindo

Reconheço que durante o procedimento médico ou no período pós-operatório, novas condições possam requerer procedimentos diferentes ou adicionais daqueles que foram descritos anteriormente neste consentimento, incluindo transfusão de sangue e hemoderivados, além de medicações para auxiliar na indução ou identificação do ritmo cardíaco (isoproterenol, adenosina, atropina, verapamil, betabloqueadores), ou para estabilizar o ritmo cardíaco (lidocaína, procainamida ou amiodarona). Assim sendo, autorizo a equipe médica a executar esses atos e outros procedimentos que sejam considerados necessários e desejáveis. Esta autorização estende-se a todas as condições que necessitem de tratamento e que não sejam do conhecimento do meu médico até o momento em que o procedimento cirúrgico for iniciado.

Estou ciente de que para realizar o procedimento acima especificado será necessário o emprego de raio-X. Está descrito que o uso de grande quantidade de Raio-X em

procedimentos longos pode levar a efeitos como queimadura cutânea e eventualmente câncer. Para mulheres com potencial de engravidar, eu entendo que o uso de Raio-X e medicamentos durante este procedimento podem prejudicar um embrião ou feto e, portanto, não devem ser realizados durante a gestação, exceto em casos especiais. Eu afirmo não estar grávida no momento do procedimento.

Fui informado que o referido procedimento será feito sob uma ou mais punções de uma veia e, em alguns casos, de uma artéria utilizando o emprego de anestesia local, e após o procedimento será necessário um período de observação devido ao risco de sangramento do vaso puncionado. Concordo com a administração dos anestésicos que sejam considerados necessários e reconheço que sempre existem riscos para a vida e complicações com a anestesia.

Autorizo também que qualquer órgão, fluido ou tecido eventualmente removido durante o procedimento seja encaminhado para exames complementares, como parte dos procedimentos necessários para o esclarecimento diagnóstico ou tratamento.

Estou ciente que o tratamento não se limita ao procedimento previsto, sendo que deverei retornar ao consultório/hospital nos dias determinados pelo médico, bem como informá-lo imediatamente sobre possíveis alterações/problemas que porventura possam surgir.

### CONCLUSÃO

Diante do exposto, declaro estar de pleno acordo com o que consta neste documento e ciente de que a obrigação do médico é utilizar todos os meios conhecidos na medicina, e disponíveis no local onde se realiza o tratamento, na busca da saúde do paciente. Fico ciente de que eventuais resultados adversos podem ocorrer mesmo com os melhores cuidados técnicos aplicados. Assim, decidi conjuntamente com o meu médico e sua equipe, que o tratamento proposto acima é a melhor indicação neste momento para o meu quadro clínico.

Certifico que este formulário me foi explicado, que o li ou que o mesmo foi lido para mim e que entendi o seu conteúdo.

Data:            /            /

Nome (em letra de forma) do paciente ou responsável:

Documento de Identificação:

Assinatura do paciente ou responsável:

Assinatura do médico:

Apesar de seu médico poder dar-lhe todas as informações necessárias e aconselhar-lhe, você deve participar do processo de decisão sobre o tratamento e ter sua parcela de responsabilidade pela conduta adotada. Este formulário atesta sua aceitação do tratamento recomendado pelo seu médico.

O médico deverá registrar a obtenção deste consentimento no Prontuário do paciente, no item evolução.



TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Serviço de Cardiologia

ELETRÓFISIOLOGIA CARDÍACA

Nome do Paciente:

Nº do Registro:

**FICHA DE COLETA****Data da inclusão:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**Número de caso:** \_\_\_\_\_**Dados de Identificação**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_ (1-masculino 2-feminino)

Raça: \_\_\_\_ (1-branca 2-negra 3-amarela 4-parda 5-indígena)

Hospital: \_\_\_\_ (1-HCPA)

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ número/complemento \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Fone domicílio: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Fone trabalho: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Fone celular: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

---

**Pessoa de contato: (familiar ou amigo próximo e que não more com o paciente)**

Relação com paciente: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ número/complemento \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Fone domicílio: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Fone trabalho: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Fone celular: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Responsável pelo preenchimento dos dados: \_\_\_\_\_

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

FE (%): \_\_\_\_\_ Data da FE: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Classe funcional NYHA: \_\_\_\_\_

IC de etiologia não isquêmica:

- Cateterismo cardíaco com ausência de lesões > 75%
- Cintilografia miocárdica com ausência de áreas de necrose ou isquemia

Etiologia da IC

- Miocardiopatia Dilatada Idiopática
- Hipertensiva
- Chagas
- Álcool
- Outra:
- Miocardiopatia periparto
- Secundária a quimioterápicos
- Doença valvar
- VE não compactado

### Exame clínico na inclusão:

PA sistólica: \_\_\_\_ mmHg PA diastólica: \_\_\_\_ mmHg

Peso: \_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_ cm

### Medicamentos

Betabloqueador:  sim  não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

IECA:  sim  não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

ARA II:  sim  não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

Espironolactona:  sim  não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

Digoxina:  sim  não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

Furosemide: ( ) sim ( ) não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

Hidralazina: ( ) sim ( ) não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

Isossorbida: ( ) sim ( ) não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

Antiarrítmico: ( ) sim ( ) não

Qual: \_\_\_\_\_ Dosagem diária (mg): \_\_\_\_\_

### **Eletrocardiograma**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

FC: \_\_\_\_ bpm

Ritmo: ( ) sinusal ( ) fibrilação atrial

Intervalo PR: \_\_\_\_ ms

Condução intraventricular: ( ) normal ( ) BRE ( ) BRD ( ) BI

Duração QRS: \_\_\_\_ ms

Intervalo QTc: \_\_\_\_ ms

### **Ecocardiograma:**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

FE: \_\_\_\_% Método: \_\_\_\_ (1-Teicholz 2- Simpson)

Diâmetro AE: \_\_\_\_\_ (mm)

Diâmetro sistólico VE: : \_\_\_\_\_ (mm)

Diâmetro diastólico VE: : \_\_\_\_\_ (mm)

Septo: : \_\_\_\_\_ (mm)

Parede posterior: : \_\_\_\_\_ (mm)

Disfunção diastólica/déficit de relaxamento: \_\_\_\_ (1-sim 2-não)

PSAP: : \_\_\_\_\_ (mmHg)

VD: : \_\_\_\_\_ (mm)

**Exames laboratoriais:**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

HT: :\_\_\_\_%      Hb: :\_\_\_\_g

Linfócitos: \_\_\_\_\_ : total \_\_\_\_ %

Creatinina: :\_\_\_\_mg/dl

Sódio:\_\_\_\_mEq/l

Potássio: :\_\_\_\_mEq/l

Ácido úrico: :\_\_\_\_mg/dl

Glicemia: :\_\_\_\_mg/dl

Colesterol total: :\_\_\_\_mg/dl HDL: :\_\_\_\_mg/dl    Triglic: :\_\_\_\_mg/dl

BNP: :\_\_\_\_

**Holter:**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

FC mín:\_\_\_\_ bpm    FC média: :\_\_\_\_ bpm      FC Max: :\_\_\_\_ bpm

SDNN:

Presença de TVNS: \_\_\_\_\_ (1-sim 2- não)

Duração TVNS: \_\_\_\_ batimentos    FC TVNS: \_\_\_\_\_

**Ergoespirometria**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

VO<sub>2</sub> de pico:\_\_\_\_ ml/kg.minVE/VCO<sub>2</sub> slope:\_\_\_\_\_VE/VCO<sub>2</sub> de pico: \_\_\_\_\_

RER:\_\_\_\_\_

Ventilação periódica: \_\_\_\_\_ (1-presente 2- ausente)

Cinética de Recuperação do Oxigênio: ( ) normal ( ) alterada

### Estudo Eletrofisiológico Invasivo

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Intervalos básicos de condução: PA: \_\_\_\_ms      AH: \_\_\_\_ms      HV: \_\_\_\_ms

Utilização de isoproterenol para indução: \_\_\_\_ (1-sim 2-não)

FC basal: \_\_\_\_bpm

FC após isoproterenol \_\_\_\_bpm

Resultado do exame: \_\_\_\_

- 1 - Sem indução de taquiarritmias
- 2 - Indução de TV monomórfica sustentada
- 3 - Indução de TV polimórfica sustentada
- 4 - Indução de FV

Protocolo em que houve indução:

Ciclo básico: \_\_\_\_ms

Acoplamento: \_\_\_\_-, \_\_\_\_-, \_\_\_\_- ms

Características da taquiarritmia induzida

Ciclo: \_\_\_\_ ms

Duração do QRS em taqui: \_\_\_\_ ms

Padrão: \_\_\_\_ (1-BRE 2-BRD)

Interrupção: \_\_\_\_

- 1 - Espontânea
- 2 - Overdrive
- 3 - Cardioversão/desfibrilação elétrica

**Formulário de Seguimento Clínico:**

3 meses  6 meses  12 meses  18 meses

24 meses  30 meses  36 meses

Data : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número visita: \_\_\_\_\_

Número de caso: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Presença de desfecho primário: \_\_\_\_ (1-sim 2-não)

Qual: \_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1 - Síncope arritmica

2 - Morte súbita cardíaca

3 - Terapia apropriada CDI – Choque

4 - Terapia apropriada CDI – ATP

5 - Óbito de causa cardiovascular

Local:  HCPA  outro hospital  domicílio

6 - Óbito de causa não cardiovascular:

Local  HCPA  outro hospital  domicílio

Presença de outros eventos: \_\_\_\_ (1-sim 2- não)

1 - Choque inapropriado CDI

2 - Implante de dispositivo

3 - Acidente vascular encefálico

4 - Internação por IC

5 - TX cardíaco

**Nome do responsável pelo preenchimento:** \_\_\_\_\_