

ARTIGO ORIGINAL

Incidência de arritmias ventriculares em doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda grave: existe benefício após terapêutica de ressincronização cardíaca

Ana Teresa Timóteo*, Mário Martins Oliveira, Manuel Nogueira Silva, Alexandra Toste, Ruben Ramos, Joana Feliciano, Pedro Silva Cunha, Rui Soares, Sofia Santos, Rui Cruz Ferreira

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, CHLC EPE, Lisboa, Portugal

Recebido a 31 de dezembro de 2010; aceite a 28 de junho de 2011
Disponível na Internet a 26 de outubro de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Terapêutica de ressincronização cardíaca;
Cardioversor-desfibrilhador implantável;
Insuficiência cardíaca;
Taquidisritmias ventriculares

Resumo

Introdução: A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) tem benefícios significativos em doentes seleccionados. O impacto desta modalidade na incidência de taquidisritmias ventriculares permanece controverso. Analisámos a ocorrência de terapêuticas apropriadas em doentes submetidos a TRC combinada com cardioversor-desfibrilhador (CDI).

Métodos: Estudo de 123 doentes com fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 35%, submetidos a implantação com sucesso de TRC-CDI ou CDI isoladamente (prevenção primária).
Resultados: Idade média foi 63 ± 12 anos, FEVE de $25 \pm 6\%$, seguimento mediano de 372 dias. Implantou-se TRC-CDI em 63 doentes (grupo A) e CDI isoladamente em 60 doentes (grupo B). No grupo A tivemos 86% de respondedores clínicos, menor prevalência de miocardiopatia isquémica (30% versus 72%), e mais doentes em classe III da NYHA antes da implantação do dispositivo (90% versus 7%) comparativamente com o grupo com CDI isoladamente. Não se identificaram diferenças relativamente à incidência de terapêuticas apropriadas (19% versus 12%) ou no tempo para a primeira terapêutica (305 dias versus 293 dias). A mortalidade total foi de 11% no grupo A e de 12% no grupo B. As curvas de Kaplan-Meier para eventos arrítmicos em doentes com TRC, não mostraram diferenças significativas (HR 3,02, IC 95% 0,82-11,09, $p = NS$) comparativamente com doentes sem TRC.

Conclusões: Em doentes submetidos a TRC-CDI por prevenção primária, apesar da elevada taxa de respondedores, a incidência de terapêuticas apropriadas não foi diferente do obtido em doentes com CDI isoladamente.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ana.timoteo@yahoo.com (A.T. Timóteo).

KEYWORDS

Cardiac resynchronization therapy; Implantable cardioverter-defibrillator; Heart failure; Ventricular tachyarrhythmias

Incidence of ventricular arrhythmias in patients with severe left ventricular systolic dysfunction: is there a benefit after cardiac resynchronization therapy?

Abstract

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) has significant benefits in selected patients (P). The impact of this modality in the incidence of ventricular tachyarrhythmias remains controversial. We analysed the occurrence of appropriate therapies in P submitted to CRT combined with a cardioverter-defibrillator (ICD).

Methods: Study of 123 P with left ventricular ejection fraction (LVEF) <35%, submitted to successful implantation of CRT-ICD or ICD alone (primary prevention).

Results: Mean age was 63±12 years, LVEF of 25±6%, median follow-up of 372 days. CRT-ICD implanted in 63P (group A) and ICD alone in 60P (group B). Group A has 86% of clinical responders, lower prevalence of ischemic cardiomyopathy (30% vs. 72%), and more P in class III of the NYHA before device implantation (90% vs. 7%) compared with ICD alone patients. There were no differences in the incidence of appropriate therapies (19% vs. 12%) or in the time for first therapy (305 days vs. 293 days). Total mortality was 11% in group A and 12% in group B. Kaplan-Meier curves for arrhythmic events in patients with CRT showed no significant differences (HR 3.02, 95% CI 0.82 – 11.09, p=NS) when compared to patients without CRT.

Conclusions: In P submitted to CRT-ICD for primary prevention, despite a higher rate of responders, the incidence of appropriate therapies is not different from those with an ICD alone.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Os benefícios dos Cardioversores-Desfibriladores Implantáveis (CDI) na prevenção da morte súbita cardíaca (MS) tem sido demonstrados em diversos ensaios clínicos¹⁻⁴. A prevalência da insuficiência cardíaca (IC) varia entre 5 e 10% da população europeia, com mortalidade a longo-prazo elevada por deterioração da função ventricular esquerda (VE), mas também por MS⁵. O CDI tem-se mostrado eficaz na interrupção de arritmias ventriculares malignas e prevenir a MS em doentes com função VE reduzida^{3,4}. O CDI prolonga a sobrevivência em doentes de risco, mas não melhora a qualidade de vida ou os sintomas de IC^{3,4}. A Terapêutica de Ressincronização Cardíaca (TRC) tem o potencial de melhorar os parâmetros hemodinâmicos e sintomas de IC, diminuir o número de admissões hospitalares por descompensação da IC, facilitar a reversão da remodelagem do VE e diminuir a mortalidade^{6,7}. É contudo menos claro se a TRC tem efeito na prevalência de arritmias ventriculares. Teoricamente, a remodelagem reversa do VE após TRC pode contribuir para redução da incidência de arritmias ventriculares. Contudo, a taxa de MS permanece elevada em doentes com IC tratados por TRC isoladamente, e no primeiro relatório do estudo *Cardiac Resynchronization Heart Failure (CARE-HF)*, a TRC não reduziu a taxa de MS nos primeiros 29 meses de seguimento (TRC: 35% versus terapêutica médica isolada: 32%)^{7,8}. No estudo *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillator in Heart Failure (COMPANION)*, a TRC com *back-up* de desfibrilhador (TRC-CDI) conduziu a reduções da mortalidade total assim como da MS, sugerindo que as arritmias ventriculares podem ser a causa de morte em alguns doentes submetidos a TRC⁹.

Muitos dos doentes receptores de TRC são também candidatos a CDI, por isso é comum a implantação de dispositivo combinado de TRC com CDI (TRC-CDI). Os objectivos do

presente estudo foram analisar os resultados clínicos e a incidência de taquidismias ventriculares (TV/FV) em doentes com IC tratados com TRC-CDI.

População e métodos

Avaliaram-se retrospectivamente 123 doentes consecutivos submetidos a implantação de TRC-CDI ou CDI isolado na nossa instituição, sem documentação prévia de TV/FV. Todos os doentes preenchem critérios de Classe I de acordo com as recomendações da AHA/ACC/NASPE/ESC publicadas à data da implantação. No presente estudo, apenas foram incluídos os doentes com fracção de ejeção VE (FEVE) < 35% e indicação por prevenção primária. Foram comparados os 60 doentes nos quais foi implantado CDI isoladamente com 63 doentes em que foi implantado TRC-CDI. Todos os doentes deram consentimento informado para implantação de CDI ou TRC-CDI. A prescrição de bloqueadores-beta e amiodarona ficou ao critério clínico de médico assistente. Miocardiopatia dilatada não isquémica foi diagnosticada após exclusão de estenose significativa de uma ou mais artérias coronárias.

Os doentes foram seguidos na consulta ambulatória de dispositivos implantados por rotina, com intervalos de três a quatro meses, ou mais cedo se ocorressem terapêuticas espontâneas do CDI ou síncope, para interrogar o dispositivo e obtenção dos electrogramas registados. Todos os doentes têm um mínimo de seis meses de seguimento. A incidência de terapêuticas apropriadas pelo CDI foi determinada por análise dos electrogramas registados por dois electrofisiologistas experientes. Definiram-se terapêuticas apropriadas, a ocorrência de *pacing* anti-taquicardia ou choques para interrupção de taquicardia ou fibrilhação ventricular (TV/FV) mantida. Todos os dados foram coligidos numa base de dados desde a data de implantação. Os

Tabela 1 Características basais dos doentes e resultados.

	TRC-CDI n=63	CDI n=60	p
Idade (anos)	62 ± 11	63 ± 13	NS
Sexo masculino (%)	68	90	0,003
Miocardio patia isquémica (%)	30	72	< 0,001
NYHA > 2 (%)	94	7	< 0,001
FEVE (%)	24 ± 6	26 ± 5	NS
Bloqueadores-beta (%)	87	78	NS
Amiodarona (%)	16	15	NS
Seguimento (dias)	405 (192-655)	315 (164-778)	NS
Mortalidade (%)	11	12	NS
Ter. Ap 6 meses (%)	13	5	NS
Ter. Ap 1 ano (%)	16	7	NS
Ter. Ap. Seguimento total (%)	19	12	NS
PAT (%)	13	12	NS
Choque (%)	10	7	NS
Detecção AV (%)	35	40	NS
Tempo para primeiro PAT (dias)	332 (172-515)	293 (143-640)	NS
Tempo para primeiro choque (dias)	372 (165-372)	293 (154-655)	NS
Tempo para primeira Ter. Ap. (dias)	305 (164-305)	293 (143-293)	NS

AV, arritmias ventriculares; CDI, cardioversor-desfibrilhador implantável; FEVE, fracção ejeção ventricular esquerda; PAT, *pacing* anti-taquicardia; Ter. Ap, terapêuticas apropriadas; TRC, terapêutica de ressincronização cardíaca.

doentes com TRC-CDI foram considerados respondedores clínicos se apresentaram melhoria mantida de classe funcional da NYHA de pelo menos um grau. A ocorrência de remodelagem reversa no grupo TRC-CDI foi definida por uma melhoria da FEVE \geq 25% relativamente à FEVE basal.

Análise estatística

A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS, versão 12.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois). As variáveis categóricas estão apresentadas como percentagens e foram comparadas com o teste de Qui-Quadrado com correcção de continuidade. As variáveis contínuas estão apresentadas como média \pm desvio padrão se apresentarem distribuição normal ou como mediana e intervalo inter-quartil se distribuição não normal (testada pelo teste de Shapiro-Wilk) e foram comparadas com o teste t Student ou o teste de Mann-Whitney, consoante apropriado. A probabilidade cumulativa livre de intervenções apropriadas de CDI foi calculada com base no método de Kaplan-Meier, comparando as curvas com o teste Log-rank, medido desde a data de implantação. Foi também utilizada a análise de regressão de Cox para identificar os factores predizentes de terapêuticas apropriadas pelo CDI. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Incluíram-se 123 doentes com idade média de 63 ± 12 anos, 79% sexo masculino submetidos a implantação com sucesso de TRC-CDI ou CDI isoladamente. O seguimento está disponível para todos os doentes e foi de 456 ± 329 dias (mediana 372 dias). Nesta população, 15% recebeu terapêuticas apropriadas pelo CDI e a mortalidade total foi de 11%. As características dos doentes de acordo com o dispositivo

implantado estão descritas na Tabela 1. Implantou-se TRC-CDI em 51% dos doentes. Neste grupo, 86% dos doentes foram considerados respondedores clínicos e em 75% documentou-se remodelagem reversa. No grupo CDI não ocorreu nenhum caso de remodelagem reversa. Para além desta diferença entre os grupos, verificou-se também a existência de outras diferenças significativas nas características basais dos dois grupos, em particular uma maior prevalência de sexo masculino e miocardio patia isquémica no grupo que implantou CDI isoladamente e mais doentes em classe funcional NYHA > 2 no grupo com TRC-CDI. A FEVE basal, a duração do seguimento, a utilização de bloqueadores-beta e amiodarona foi idêntico em ambos os grupos.

A incidência cumulativa de terapêuticas apropriadas pelo CDI por arritmias ventriculares foi semelhante nos dois grupos (Figura 1). Nenhuma das variáveis basais foi predizente de terapêuticas apropriadas no seguimento, incluindo a implantação de TRC, mesmo após ajuste para as restantes variáveis (Tabela 2). Também a ocorrência de remodelagem reversa não reduziu a incidência de terapêuticas apropriadas. A TRC não foi igualmente factor predizente de *pacing* anti-taquicardia (HR 1,06, IC 95% 0,38-2,93, $p = NS$) ou de terapêutica com choque (HR 1,36, IC 95% 0,39-4,83, $p = NS$). O tempo para a primeira terapêutica apropriada foi idêntico em ambos os grupos (Tabela 1).

Discussão

O CDI trouxe importantes benefícios na prevenção da MS quer na prevenção secundária quer primária¹⁻⁴. O *Multicenter Automatic Defibrillator Implant Trial* (MADIT)-II reportou uma redução de 31% da mortalidade total em doentes após enfarte miocárdio com FEVE \leq 30%, mesmo sem documentação de taquicardia ventricular não mantida, um benefício directamente relacionado com a duração do QRS¹⁰.

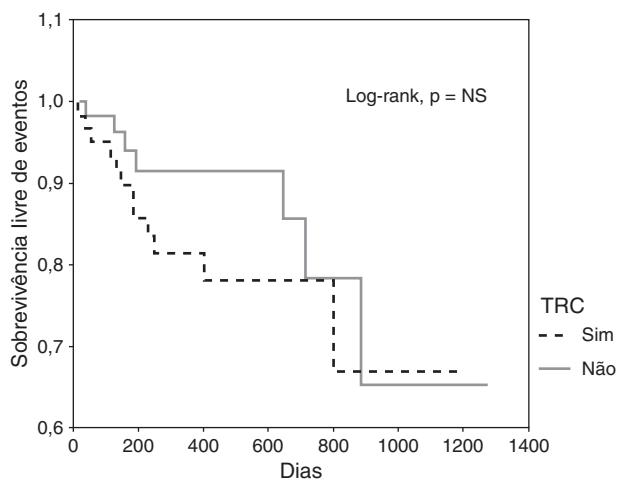


Figura 1 Incidência cumulativa de terapêuticas apropriadas pelo CDI em doentes com e sem TRC.

Estes dados foram confirmados pelo *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT), que mostrou uma redução da mortalidade global de 23% com o CDI¹¹. Associar a TRC em doentes seleccionados tem o potencial de melhorar sintomas, qualidade de vida e reduzir complicações e risco de mortalidade^{6,7}. O estudo COMPANION confirmou a superioridade da TRC-CDI sobre o CDI isoladamente com terapêutica médica optimizada em doentes com insuficiência cardíaca e FEVE < 35%, sugerindo que a MS é uma causa importante de mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca submetidos a TRC⁹. Não é contudo claro se a TRC tem algum efeito na prevalência de arritmias ventriculares. De facto, numa meta-análise da TRC e nos primeiros resultados do CARE-HF (para 29 meses de seguimento), não se verificou benefício em termos de redução de MS^{7,8}.

Na literatura, encontram-se vários relatos de aumento da incidência de arritmias ventriculares após implantação de TRC. Shukla e col, descrevem a ocorrência de TV/FV em 3,5% de doentes com TRC precocemente após implantação, resolvida com suspensão de *pacing* ventricular esquerdo¹². Medina-Ravell e col, relatam um aumento marcado de extrasístoles ventriculares com R-em-T em 14% dos doentes após TRC, que foram completamente suprimidas por *pacing* endocárdico ventricular direito (um caso desenvolveu

TV polimórfica não mantida recorrente e outro *torsade de pointes* incessante)¹³. Rivero-Ayerza apresenta um caso de TV polimórfica induzida por *pacing* ventricular esquerdo¹⁴. Outros autores mostraram uma redução significativa na ocorrência de arritmias ventriculares após *upgrade* para TRC-CDI (de $0,92 \pm 2,2$ para $0,12 \pm 0,2$ por mês), e uma menor frequência de tratamentos por *pacing* anti-taquicardia durante *pacing* biventricular comparado com ausência de *pacing* (16% versus 34%, $p=0,04$)¹⁵⁻¹⁷.

Pode ser antecipado que a remodelagem reversa, como se observa após TRC prolongada, pode reduzir o *stress* de parede e resultar em menos arritmias ventriculares¹⁶. A evidência indica que o miocárdio é electricamente e mecanicamente heterogéneo. A reversão da direcção transmurais de activação que se segue após *pacing* pericárdico (reflectindo o facto de que o epicárdio despolariza e repolariza antes e as células-M despolarizam e repolarizam mais tardiamente), tal como ocorre na TRC, mostrou aumentar o intervalo T_{pico}-T_{final}, uma medida da dispersão transmural de repolarização, que está associada ao desenvolvimento espontâneo de TV e aumento da inducibilidade^{18,19}. Após TRC, alguns doentes exibem um aumento da dispersão do QT, um marcador de risco de eventos arritmicos *major*, o que sugere um efeito diferencial do tratamento, demonstrando que em alguns doentes, a TRC parece ser pró-arritmica¹⁸. Estas questões levantaram sérias preocupações sobre o potencial pró-arritmico da TRC. Para além das alterações da dispersão transmural de repolarização e apesar da redução das dimensões telediastólicas do VE com a TRC, a activação eléctrica não recupera (a remodelagem eléctrica não difere entre os doentes com bloqueio de ramo esquerdo sob TRC e controlos sem indicação para TRC)²⁰.

Numa avaliação prospectiva de doentes com CDI combinado com TRC (44% com indicação de profilaxia primária) e um seguimento mediano de 556 dias, a taxa livre de eventos (terapêuticas apropriadas) actuarial ao 1.º ano foi superior na prevenção primária comparativamente com prevenção secundária (79% versus 45,6%)²¹. Num modelo multivariado, o único factor predizente independente para terapêuticas apropriadas do dispositivo foi uma indicação de prevenção secundária²¹. A doença subjacente (isquémica versus não-isquémica) e a classe funcional não tiveram qualquer papel após análise multivariada. Num outro estudo, doentes com IC tratados por TRC-CDI (incluindo prevenção primária e secundária), com idade, FEVE e percentagem de doentes

Tabela 2 Análise de regressão Cox univariada e multivariada para terapêuticas apropriadas no seguimento em toda a população do estudo.

	Univariada			Multivariada		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Idade	0,99	0,96-1,03	0,625	0,99	0,95-1,03	0,578
Sexo masculino	0,45	0,10-1,94	0,281	2,29	0,49-10,70	0,293
Miocardiopatia isquémica	1,28	0,52-3,15	0,597	1,80	0,61-5,30	0,289
Fracção Ejecção VE	0,95	0,88-1,02	0,170	0,96	0,89-1,04	0,354
Bloqueadores-beta	1,60	0,37-6,96	0,528	1,14	0,24-5,40	0,870
Amiodarona	1,06	0,34-3,30	0,919	1,33	0,40-4,39	0,644
Remodelagem reversa	1,17	0,47-2,92	0,739	0,72	0,20-2,60	0,620
TRC	1,71	0,67-4,36	0,261	3,02	0,82-11,09	0,095

TRC, terapêutica de ressincronização cardíaca; VE, ventricular esquerda.

com etiologia isquêmica semelhantes ao do presente estudo, revelou que um número importante de doentes recebe terapêuticas apropriadas pelo CDI²². De facto, nos primeiros seis meses após implantação de TRC, 20% dos doentes receberam terapêuticas apropriadas. Nesse estudo, a melhoria da classe funcional associou-se significativamente com a redução da ocorrência de arritmias ventriculares. No nosso estudo, 13% e 16% dos doentes no grupo TRC-CDI receberam terapêuticas apropriadas por episódios de TV/FV aos seis meses e ao primeiro ano de seguimento, respectivamente. Estes resultados são inferiores aos referidos nos estudos mencionados previamente. No entanto, apenas incluímos no presente estudo doentes com estratégia de prevenção primária e as taxas de terapêuticas apropriadas são semelhantes à do estudo COMPANION, onde foram também incluídos apenas doentes de prevenção primária com seguimento semelhante²³.

Um estudo da Clínica Mayo em doentes submetidos a *upgrade* de CDI para TRC-CDI revelou que a frequência de arritmias ventriculares ou as terapêuticas apropriadas pelo dispositivo não se alteraram significativamente, sugerindo um efeito nulo da TRC na incidência de terapêuticas apropriadas pelo dispositivo, apesar de 63% dos doentes estarem em fibrilhação auricular²⁴. Os nossos dados não mostram também qualquer diferença na incidência de terapêuticas apropriadas quando comparando o grupo com CDI e TRC-CDI. Com efeito, no seguimento, a presença de um dispositivo de TRC não desencadeou maior ocorrência de terapêuticas ou ocorrência de eventos mais precoces, comparativamente com um dispositivo de CDI isoladamente, o que como já referido, seria um receio a considerar. Também a cardiopatia isquêmica, um dos principais factores que diferencia os dois grupos analisados, não foi predizente de terapêuticas, tal como sugerido num estudo anterior²¹. Por outro lado, confirmando resultados preliminares que obtivemos num estudo ecocardiográfico sobre o mesmo tema, embora numa amostra populacional reduzida, verificámos que a ocorrência de remodelagem reversa não parece ter efeito protector relativamente à ocorrência de terapêuticas apropriadas pelo CDI, mesmo após ajuste para as restantes variáveis²⁵. Assim, apesar dos benefícios funcionais e estruturais da TRC, esta não permite melhorias no que diz respeito à ocorrência de TV/FV no primeiro ano após implantação. Por esse motivo, os candidatos a TRC parecem beneficiar de um dispositivo combinado relativamente à prevenção primária de MS. Outro aspecto importante é o facto de nenhuma das restantes variáveis analisadas permitir predizer a ocorrência de terapêuticas apropriadas, incluindo a terapêutica com bloqueadores-beta e amiodarona, o que reforça a necessidade de encontrar um teste adicional com capacidade preditiva para o risco de arritmias nesta população de doentes de modo a facilitar as decisões clínicas.

Limitações

A natureza observacional retrospectiva é a principal limitação do estudo. A população é também heterogénea, uma vez que inclui doentes com miocardiopatia dilatada de etiologia isquêmica e não-isquêmica. Contudo, tentou-se minorar esta questão por recurso a análise multivariada de modo a controlar o efeito de cada uma das variáveis em

estudo para estas diferenças populacionais. Outra limitação é o relativamente modesto tamanho da amostra, sendo contudo maior do que a dos estudos referidos na discussão.

Factores que podem desencadear arritmias, tais como isquémicas, hipokaliémias ou hipertiroidismo não foram sistematicamente registados na base de dados. Contudo, a maioria destes doentes encontram-se sob um controlo apertado e é pouco provável que tenha desenvolvido factores arritmogénicos exógenos importantes durante o seguimento.

No estudo CARE-HF, verificou-se redução da mortalidade total em 36% aos 29 meses de seguimento com um dispositivo de TRC⁷. Quando o seguimento foi estendido para os 36 meses, o risco de morte por insuficiência cardíaca e morte súbita foram ambos reduzidos²⁶. Assim, foi necessário um seguimento mais prolongado para demonstrar redução da MS. No estudo COMPANION, a MS foi responsável por 28% de todas as mortes no grupo com terapêutica médica optimizada, 37% das mortes no grupo com TRC e 17% das mortes no grupo TRC-CDI²³. Estes dados sugerem que na insuficiência cardíaca avançada, a melhoria da insuficiência cardíaca mediada pela TRC é um alvo terapêutico apropriado para a prevenção da MS em muitos doentes mas não em todos eles. Contudo, não parece haver um benefício directo da TRC no substrato arritmico precocemente após implantação do dispositivo de TRC. O nosso seguimento médio foi de 15 meses. Um seguimento mais prolongado poderia ter revelado resultados mais benéficos.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. The Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillation (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1997;337:1576-83.
2. Conolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000;101:1297-302.
3. Moss AJ, Hall NJ, Cannom DS, et al., MADIT Investigators. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-40.
4. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. Analysis of mortality events in the MADIT-II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1459-65.
5. Cowie M, Mostard A, Wood D, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:208-23.
6. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al., for the MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac Resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al., Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
8. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and

- mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2006;27:2682–8.
9. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–50.
 10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877–83.
 11. Bardy G, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–37.
 12. Shukla G, Chaudhry GM, Orlov M, et al. Potential proarrhythmic effect of biventricular pacing: fact or myth? *Heart Rhythm*. 2005;2:951–6.
 13. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization. Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation*. 2003;107:740–6.
 14. Rivero-Ayerza M, Vanderheyden M, Verstreken S, et al. Images in cardiovascular medicine. Polymorphic ventricular tachycardia induced by left ventricular pacing. *Circulation*. 2004;109:2924–5.
 15. Zagrodzky JO, Ramaswamy K, Page RL, et al. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;87:1208–10.
 16. Higgins SL, Young P, Sheck D, et al., Ventak CHF Investigators. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:824–7.
 17. Kies P, Bax JJ, Molhoek G, et al. Effect of left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy on frequency of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2004;94:130–2.
 18. Leyva F, Foley P. Is cardiac resynchronization therapy proarrhythmic? *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008;8:268–80.
 19. Ray IB, Fenlander L, Singh JP. Cardiac resynchronization therapy and its potential proarrhythmic effect. *Clin Cardiol*. 2007;30:498–502.
 20. Stockburger M, Nitardy A, Fateh-Moghadam S, et al. Electrical remodeling and cardiac dimensions in patients treated by cardiac resynchronization and heart failure controls. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:70–7.
 21. Theuns D, Thornton A, Klootwijk P, et al. Outcome in patients with an ICD incorporating cardiac resynchronisation therapy: differences between primary and secondary prophylaxis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1027–32.
 22. Lepillier A, Piot O, Gerritse B, et al. Relationship between New York Heart Association class change and ventricular tachyarrhythmia occurrence in patients treated with cardiac resynchronization plus defibrillator. *Europace*. 2009;11:80–5.
 23. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation*. 2006;114:2766–72.
 24. Lin G, Rea HF, Hammill SC, et al. Effect of cardiac resynchronisation therapy on occurrence of ventricular arrhythmia in patients with implantable cardioverter defibrillators undergoing upgrade to cardiac resynchronisation therapy devices. *Heart*. 2008;94:186–260.
 25. Timóteo AT, Galrinho A, Branco LM, et al. Variáveis ecocardiográficas predizentes de terapêuticas apropriadas de taquidisritmias ventriculares em doentes submetidos a terapêutica de resincronização cardíaca combinada. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:1009–19.
 26. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effect of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (The CARE-HF trial extension phase). *Eur Heart J*. 2006;27:1928–32.