



NORMA

NÚMERO: 009/2014
DATA: 23/07/2014
ATUALIZAÇÃO: 17/07/2017

ASSUNTO: Cardioversores-Desfibriladores Implantáveis (CDI) e Terapêutica de Ressincronização Cardíaca (TRC)
PALAVRAS-CHAVE: Cardioversores-Desfibriladores, ressincronização cardíaca, morte súbita, insuficiência cardíaca
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.min-saude.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, a Direção-Geral da Saúde, emite a seguinte:

NORMA

1. Nas pessoas com eventual indicação para implantação de CDI ou TRC, nomeadamente aqueles com enfarte do miocárdio (há mais de 40 dias) e/ou de insuficiência cardíaca, devem ser avaliados e documentados no processo clínico os seguintes elementos (Nível de Evidência A) ^{40,42}:

a) Grau de Recomendação I:

- i. Fração de ejeção ventricular esquerda;
- ii. Disritmias ventriculares espontâneas;
- iii. Ritmo cardíaco, duração e morfologia dos complexos QRS;
- iv. Classe funcional da NYHA (*New York Heart Association*),
- v. Otimização da terapêutica médica farmacológica.

2. A pessoa e/ou o seu representante legal devem ser informados e esclarecidos da necessidade de tratamento e das vantagens e riscos das diferentes alternativas terapêuticas, de modo a possibilitar uma decisão esclarecida.

3. O consentimento informado escrito obtido deve ser integrado no processo clínico da pessoa.

4. A implantação de cardioversores-desfibriladores (CDI) está indicada em:

a) Grau de Recomendação I:



- i. Pessoas sobreviventes de paragem cardíaca por fibrilhação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV) hemodinamicamente instável, após exclusão de eventual causa reversível implicada (Nível de Evidência A)¹⁻⁴;
- ii. Pessoas com cardiopatia estrutural e TV mantida, quer esta seja hemodinamicamente estável ou instável (Nível de Evidência B)¹⁻⁴;
- iii. Pessoas com síncope de origem indeterminada e cardiopatia estrutural com FV ou TV com significado clínico e hemodinâmico induzido no exame eletrofisiológico (Nível de Evidência B)³;
- iv. Pessoas com enfarte do miocárdio prévio (com mais de 40 dias) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35% em classe funcional II ou III da *New York Heart Association* (NYHA) (nível de evidência A),⁵ ou com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 30% em classe funcional I da NYHA (Nível de Evidência A)⁶;
- v. Pessoas com miocardiopatia dilatada não-isquémica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35% em classe funcional II ou III da NYHA (Nível de Evidência B)^{5,7-8};
- vi. Pessoas com enfarte do miocárdio prévio, TV não-mantida, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40% e TV ou FV indutíveis no exame eletrofisiológico (Nível de Evidência B)^{9,10}.

5. A implantação de cardioversores-desfibriladores (CDI) não está indicada em:

a) Grau de Recomendação III:

- i. Pessoas com compromisso funcional e expectativa de sobrevida inferior a um ano (Nível de Evidência C);
- ii. Pessoas com TV ou FV incessantes (Nível de Evidência C);
- iii. Pessoas com doença psiquiátrica grave na qual o CDI possa ser fator de agravamento ou em que o seguimento clínico se torne impossível (Nível de Evidência C);
- iv. Pessoas em classe funcional IV da NYHA, nos quais a implantação de TRC-D ou o transplante cardíaco não estejam indicados (Nível de Evidência C);



- v. Pessoas com síncope de origem indeterminada sem cardiopatia estrutural ou disritmias ventriculares indutíveis (Nível de Evidência C);
 - vi. Pessoas com disritmias ventriculares suscetíveis de outra alternativa terapêutica. Por exemplo disritmias malignas no contexto de síndrome de Wolff-Parkinson-White ou TV idiopática suscetível de ablação (por exemplo TV com origem na câmara de saída ventricular ou TV fascicular) na ausência de cardiopatia estrutural (Nível de Evidência C);
 - vii. Pessoas com disritmias ventriculares provocadas por fatores reversíveis sem cardiopatia estrutural, por exemplo alteração eletrolítica grave, pró-arritmia ou traumatismo (Nível de Evidência B)¹².
6. Nas seguintes situações clínicas, a opção terapêutica de implantação de cardioversores-desfibriladores (CD)I obedece a fundamentação no processo clínico:
- a) Grau de Recomendação IIa:
 - i. Pessoas com síncope de origem não explicada, disfunção sistólica ventricular esquerda e miocardiopatia dilatada não-isquémica (Nível de Evidência C);
 - ii. Pessoas com TV mantida e fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal ou pouco diminuída (Nível de Evidência C);
 - iii. Pessoas não hospitalizados a aguardar transplante cardíaco (Nível de Evidência C);
 - iv. Pessoas com miocardiopatia hipertrófica com pelo menos dois fatores de risco para morte súbita cardíaca (Nível de Evidência C);
 - v. Pessoas com Miocardiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito com fatores de risco para morte súbita cardíaca (Nível de Evidência C);
 - vi. Pessoas com síndrome do QT longo e síncope ou TV apesar de terapêutica β -bloqueante (Nível de Evidência B)¹¹;
 - vii. Pessoas com síndrome de Brugada e síncope ou TV (Nível de Evidência C);
 - viii. Pessoas com TV catecolaminérgica com recorrência de síncope ou TV apesar de terapêutica β -bloqueante (Nível de Evidência C);



- ix. Pessoas com sarcoidose cardíaca, doença de Chagas ou miocardite de células gigantes e arritmias ventriculares (Nível de Evidência C);
- x. Pessoas com cardiopatia congénita e síncope recorrente de origem indeterminada na presença de disfunção ventricular ou disritmias ventriculares indutíveis no estudo eletrofisiológico (Nível de Evidência B)⁴⁹.

b) Grau de Recomendação IIb :

- i. Pessoas com miocardiopatia dilatada não-isquémica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior < 35% em Classe I da NYHA (Nível de Evidência C);
- ii. Pessoas com cardiopatia estrutural e síncope de origem não esclarecida após testes não-invasivos e invasivos (Nível de Evidência C);
- iii. Pessoas com miocardiopatia hipertrófica com um fator de risco para morte súbita cardíaca (Nível de Evidência C);
- iv. Pessoas com miocardiopatia familiar associada a morte súbita (Nível de Evidência C);
- v. Pessoas com não-compactação do ventrículo esquerdo (Nível de Evidência C).

7. A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) está indicada em:

a) Grau de Recomendação I

- i. Pessoas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, em ritmo sinusal, QRS com morfologia de BCRE e duração > 150 ms, em classes funcionais II, III ou IV (ambulatória) da NYHA, sob terapêutica médica otimizada há 3 meses ou > 40 dias após enfarte do miocárdio (nível de evidência A para as classes funcionais III e IV¹⁵⁻¹⁷ e nível de evidência B para a classe funcional II)^{13,14};
- ii. Pessoas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, em ritmo sinusal, QRS com morfologia de BCRE e duração entre 120-149 ms, classes funcionais III ou IV (ambulatória), sob terapêutica médica otimizada (Nível de Evidência B)¹³⁻¹⁸;
- iii. Pessoas portadores de pacemaker (ou CDI) com elevadas percentagens de pacing, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%, que desenvolvam insuficiência



cardíaca, classes III-IV, apesar de terapêutica médica otimizada (Nível de Evidência B)19-21.

8. A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) não está indicada em:

a) Grau de Recomendação III:

- i. Pessoas em classe funcional I ou II, QRS < 150 msecs (sem BCRE) (Nível de Evidência B)^{14,15,32};
- ii. Pessoas com QRS < 120 msecs (Nível de Evidência B)^{33,34};
- iii. Pessoas com comorbilidades significativas ou probabilidade de sobrevivência com bom estado funcional inferior a um ano (Nível de Evidência C)³⁵.

9. Nas seguintes situações clínicas, a opção terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) obedece a fundamentação no processo clínico:

a) Grau de Recomendação IIa:

- i. Pessoas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, perturbação da condução intraventricular com QRS > 150 msecs (mas não do tipo BCRE), em classe funcional III ou IV (ambulatória), sob terapêutica médica otimizada (Nível de Evidência B)^{22,24};
- ii. Pessoas com fibrilhação auricular, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, sob terapêutica médica otimizada, classes III-IV (ambulatória) da NYHA, duração QRS > 120 msecs e BCRE 14 ou se houver necessidade de percentagem significativa de *pacings* ventriculares e, a ablação do nódulo auriculoventricular ou controlo farmacológico permitirem praticamente 100% de *pacings* biventriculares (Nível de Evidência B)²⁵⁻²⁷;
- iii. Pessoas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, terapêutica médica otimizada, com indicação para substituição de gerador de *pacemaker* ou CDI, com necessidade previsível de *pacings* ventriculares > 40% do tempo (Nível de Evidência C)^{28,29};
- iv. Pessoas com indicação para *pacemaker* permanente, necessidade de percentagem elevada de *pacings* ventriculares, insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$ (Nível de Evidência B)^{30,31}.



b) Grau de Recomendação IIb:

- i. Pessoas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 30\%$, cardiopatia isquémica, QRS com morfologia de BCRE e duração > 150 msecs, classe funcional I, sob terapêutica médica otimizada (Nível de Evidência B)^{13,14};
- ii. Pessoas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, em ritmo sinusal, perturbação da condução intraventricular, não de tipo BCRE, com QRS entre 120-149 msecs, em classe III ou IV (ambulatória), sob terapêutica médica otimizada (Nível de Evidência B)^{14,32};
- iii. Pessoas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$, em ritmo sinusal, QRS com duração > 150 msecs (mas sem morfologia de BCRE) e classe funcional II, sob terapêutica médica otimizada (Nível de Evidência B)^{13,14}.

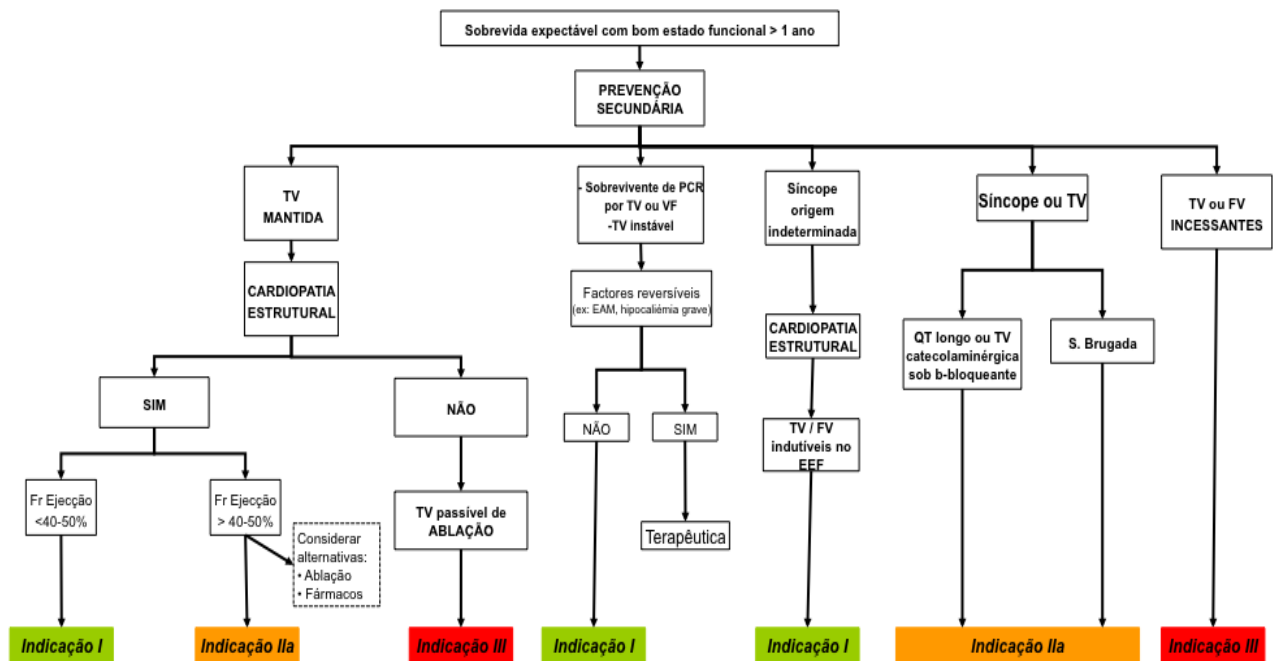
10.A monitorização remota de dispositivos (implantação de cardioversores-desfibriladores (CDI) ou terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC)) deve ser efetuada para deteção precoce de problemas clínicos (disritmias ventriculares, fibrilhação auricular) ou disfunções dos sistemas, por exemplo, fraturas de elétrodo, problemas de isolamento (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)^{36,37}.

11.Qualquer exceção à presente Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

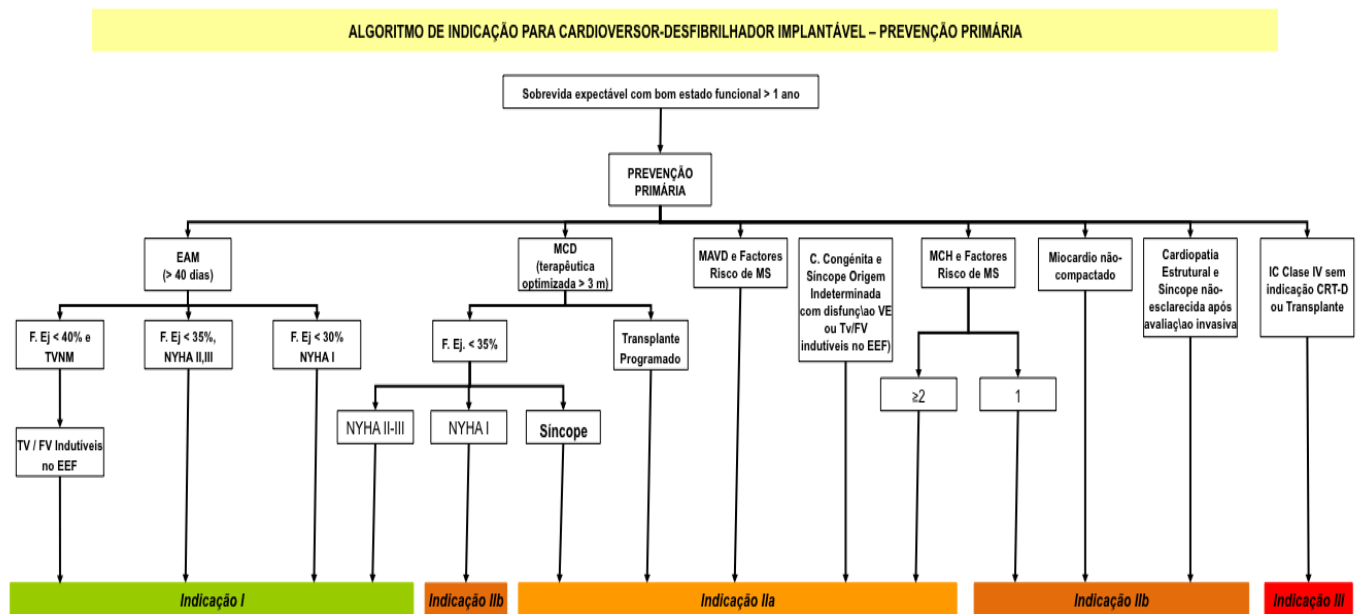
12.Os algoritmos clínicos

Indicação para implantação de cardioversor-desfibrilhador – Prevenção secundária

ALGORITMO DE INDICAÇÃO PARA CARDOVERSOR-DESFIBRILHADOR IMPLANTÁVEL – PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

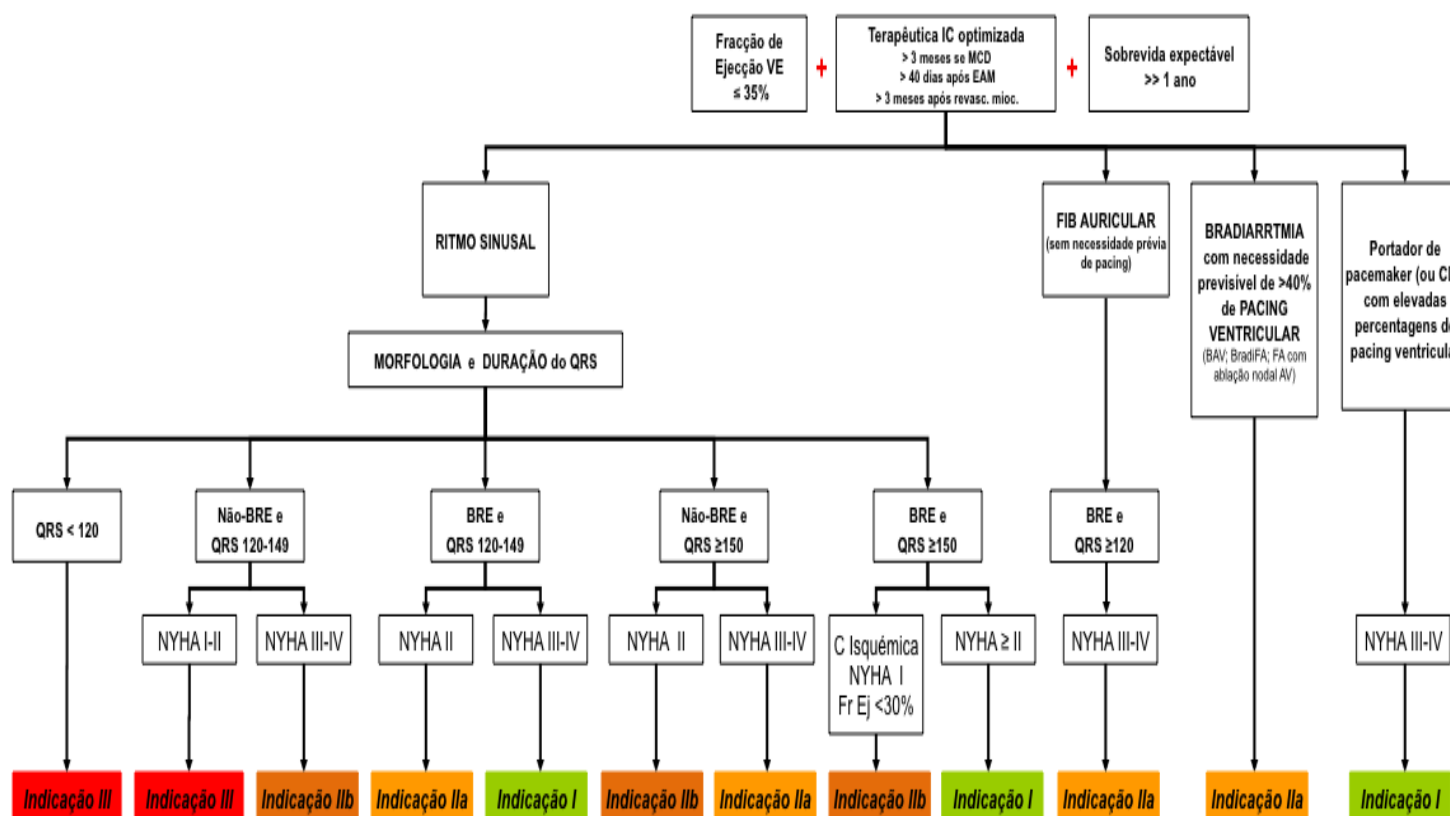


Indicação para implantação de cardioversor-desfibrilhador – Prevenção primária



Indicação para terapêutica de ressincronização cardíaca

ALGORITMO DE INDICAÇÃO PARA TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA



LEGENDA

Indicação I - INDICAÇÃO GRAU I

Indicação IIa - INDICAÇÃO GRAU IIA

Indicação IIb - INDICAÇÃO GRAU IIB

Indicação III - INDICAÇÃO GRAU III

TV – TAQUICARDIA VENTRICULAR
PCR – PARAGEM CARDIORRESPIRATÓRIA
FV – FIBRILHAÇÃO VENTRICULAR
EAM – ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO
EEF – ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO
TVNM – TAQUICARDIA VENTRICULAR NÃO-MANTIDA
NYHA – CLASSES FUNCIONAIS DA *NEW YORK HEART ASSOCIATION*
MCD – MIOCARDIOPATIA DILATADA
F. EJ. – FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO
MAVD – MIOCARDIOPATIA ARRITMOGÉNICA DO VENTRÍCULO DIREITO
MS – MORTE SÚBITA
MCH – MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA
IC – INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
VE – VENTRÍCULO ESQUERDO
FIB – FIBRILHAÇÃO
BAV – BLOQUEIO AURÍCULOVENTRICULAR
BRE – BLOQUEIO COMPLETO DE RAMO ESQUERDO

13.O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Área: Norma "Cardioversores-Desfibrilhadores Implantáveis (CDI) e Terapêutica de Ressincronização Cardíaca (TRC)"				
Unidade:				
Profissional(is) da unidade presentes				
Data: _/ _/ _ Equipa Auditora:				
1. Consentimento Informado				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de consentimento informado escrito integrado no processo clínico				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
2. Avaliação dos Elementos Clínicos				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
No utente com enfarte do miocárdio (há mais de 40 dias) e/ou de insuficiência cardíaca:				
Existe evidência de que é avaliada a fração de ejeção ventricular esquerda				
Existe evidência de que são avaliadas as disritmias ventriculares espontâneas				
Existe evidência da avaliação do ritmo cardíaco, duração e morfologia dos complexos QRS				
Existe evidência da avaliação da classe funcional da NYHA (New York Heart Association)				
Existe fundamentação da otimização da terapêutica médica farmacológica				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
3. Cardioversores-Desfibrilhadores Implantáveis (CDI)				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a implantação de cardioversores-desfibrilhadores (CDI) é prescrita nas situações clínicas com Grau de Recomendação I, nos termos da presente Norma				
Existe evidência de que a prescrição de implantação de cardioversores-desfibrilhadores (CDI) nas situações clínicas com Grau de Recomendação IIa, nos termos da presente Norma, é fundamentada com registo no processo clínico				
Existe evidência de que a prescrição de implantação de cardioversores-desfibrilhadores (CDI) nas situações clínicas com Grau de Recomendação IIb, nos termos da presente Norma, é fundamentada com registo no processo clínico				
Existe evidência de que a implantação de cardioversores-desfibrilhadores (CDI) não é prescrita nas situações clínicas com Grau de Recomendação III, nos termos da presente Norma				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
4. Terapêutica de Ressincronização Cardíaca (TRC)				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) é prescrita nas situações clínicas com Grau de Recomendação I, nos termos da presente Norma				
Existe evidência de que a prescrição de terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) nas situações clínicas com Grau de Recomendação IIa, nos termos da presente Norma, é fundamentada com registo no processo clínico				
Existe evidência de que a prescrição de terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) nas situações clínicas com Grau de Recomendação IIb, nos termos da presente Norma, é fundamentada com registo no processo clínico				
Existe evidência de que a prescrição de terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) não é prescrita nas situações clínicas com Grau de Recomendação III, nos termos da presente Norma				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
5. Monitorização de Dispositivos CDI e TRC				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência da monitorização remota de dispositivos (CDI ou TRC) para deteção precoce de problemas clínicos (disritmias ventriculares, fibrilhação auricular) ou disfunções dos sistemas, por exemplo fraturas de elétrodo, problemas de isolamento				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

14.O conteúdo da presente Norma foi validado cientificamente pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas e será atualizado sempre que a evidência científica assim o determine.

15.O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceitos, definições e orientações

- A. Os Graus de Recomendação utilizadas foram: Grau I – o procedimento deve ser adotado; é mandatório ponderar o procedimento no Grau IIa (indicação razoável) e no Grau IIb (indicação controversa); e Grau III – o procedimento não deve ser adotado ou está contraindicado.
- B. Os Níveis de Evidência considerados foram: Nível A – múltiplos ensaios aleatorizados ou meta análises suportam a recomendação; Nível B – apenas um estudo aleatorizado ou vários estudos não aleatorizados suportam a recomendação; e Nível C – recomendação baseada na opinião de peritos ou na prática clínica habitual.
- C. As recomendações para a implantação de CDI aplicam-se apenas a pessoas nos quais a terapêutica médica esteja otimizada e em que seja expectável a sobrevida com bom estado funcional superior a um ano. A utilidade do CDI é de benefício incerto no prolongamento da sobrevida em pessoas com risco elevado de mortalidade não súbita, por exemplo em situações de insuficiência cardíaca grave com frequentes hospitalizações e com morbidades significativas, nomeadamente disfunção renal grave. Neste contexto, a decisão deve ser debatida e individualizada.
- D. Quando se considera a indicação para TRC, é fundamental assegurar que a terapêutica médica da pessoa se encontra otimizada há pelo menos 3 meses, que a evolução da cardiopatia estrutural se encontra estabilizada (pelo menos 40 dias após enfarte do miocárdio ou 3 meses após revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica) e que o grau de disfunção ventricular esquerda cumpre os critérios após este período.
- E. As indicações para implantação de um CDI ou para TRC estão dependentes da caracterização das disritmias ventriculares (mantidas, não mantidas ou indutíveis no estudo eletrofisiológico), da presença e gravidade de cardiopatia estrutural, nomeadamente antecedentes de enfarte do miocárdio e grau de disfunção sistólica ventricular esquerda (avaliada habitualmente por ecocardiograma na prática clínica), da classe funcional de insuficiência cardíaca (Classes da NYHA), do ritmo (sinusal, fibrilhação auricular, ritmo de *pacings*) e da morfologia e duração dos complexos QRS. Todos estes parâmetros deverão ser documentados na avaliação prévia ao implante.

F. A identificação e tratamento da cardiopatia estrutural subjacente são de importância primordial nestas pessoas. Assim, por exemplo, na cardiopatia isquémica devem ser caracterizadas as lesões coronárias presentes e colocada eventual indicação para revascularização cirúrgica ou percutânea.

G. Tipo de Dispositivo CDI: câmara única, dupla câmara e sistema subcutâneo:

- 1) A escolha do tipo de gerador de CDI depende de vários fatores, incluindo o substrato cardíaco presente, o tipo de disritmia ventricular documentada e a presença concomitante de disfunção do nóculo sinusal, perturbação da condução auriculoventricular, fibrilhação auricular ou indicação para TRC;
- 2) O estudo DAVID²⁰ (Dual Chamber and VVI *Implantable Defibrillator*), realizado em portadores de CDI com disfunção ventricular esquerda, demonstrou que uma percentagem elevada de *pacing* apical do ventrículo direito é prejudicial, resultando em aumento de insuficiência cardíaca e mortalidade. Assim, a maioria dos geradores utilizados são do tipo câmara única com *pacing* VVI, sendo este programado em *backup* para frequências mínimas de 40-50 ppm:
 - a) Em pessoas com disfunção do nóculo sinusal (espontânea ou iatrogénica, nomeadamente pela utilização de β -bloqueante, muito prevalente nesta população) ou com perturbação da condução auriculoventricular, está indicada a colocação de CDI de dupla câmara (ou eventualmente de TRC-D, - ver secção correspondente), de preferência com a possibilidade de programação de algoritmos de minimização do *pacing* ventricular;
 - b) Nos dispositivos de dupla câmara, o registo do eletrograma auricular facilita a discriminação do tipo de disritmia presente (supraventricular versus ventricular), podendo assim a percentagem de terapêuticas inapropriadas ser inferior à dos dispositivos de câmara única.
- 3) Foi introduzido, recentemente, um sistema de CDI com elétrodos subcutâneos³⁸, apenas com capacidade de choque, não permitindo portanto *pacing* cardíaco:
 - a) Este sistema tem sido utilizado em pessoas em que o acesso transvenoso para colocação de eletrocateres nas cavidades cardíacas é difícil ou impossível (caso de pessoas com cardiopatias congénitas complexas ou pessoas com insuficiência renal crónica sem acessos venosos) ou em pessoas jovens em que não se perspetive a necessidade de *pacing* (por exemplo em casos de canalopatias).

H. Tipo de Dispositivo na Ressincronização Cardíaca (TRC-D versus TRC-P):

- 1) Os benefícios da TRC encontram-se bem estabelecidos. No entanto, a evidência comparando os efeitos da ressincronização isolada (TRC-P) com aqueles obtidos associada a CDI (TRC-D) é escassa (apenas avaliada de modo aleatorizado no estudo COMPANION¹⁶), não permitindo determinar claramente a superioridade de qualquer uma delas. Neste estudo, foi observada superioridade da terapêutica com TRC-D comparativamente ao TRC-P no que respeita à redução da morte súbita, mas não em relação à mortalidade global;
- 2) O estudo CARE-HF¹⁷ foi o primeiro estudo aleatorizado a mostrar a superioridade no que respeita à mortalidade da terapêutica com TRC-P comparativamente à terapêutica médica otimizada, em pessoas com classe funcional III-IV. Além da diminuição da mortalidade global, com seguimento clínico mais longo foi também evidenciada a redução da morte súbita (provavelmente pelo efeito benéfico da remodelagem ventricular inversa);
- 3) Nos estudos mais recentes de TRC (MADIT-CRT¹³, RAFT¹⁴) realizados em pessoas com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca ligeira, apenas foi testada a terapêutica de TRC-D, pelo que as indicações derivadas destes estudos não podem ser extrapoladas para terapêutica com TRC-P isolado;
- 4) A subpopulação de pessoas em classe IV da NYHA incluídas nos estudos de CRT foi reduzida ($\leq 10\%$ do total de pessoas). Estas pessoas foram sujeitas a uma seleção estrita, sendo pessoas ambulatoriais, sob terapêutica oral estável e sem internamentos recentes por descompensação grave. Nesse subgrupo, a associação de função CDI produziu benefício adicional à TRC mas de magnitude reduzida;
- 5) Os estudos disponíveis sugerem que o benefício da associação da função CDI estará provavelmente correlacionado com o risco de morte de causa arritmica. Nesse sentido, a opção por TRC-D será favorecida nas pessoas mais jovens, com insuficiência cardíaca em classe II da NYHA, etiologia isquémica e sem comorbilidades significativas. Por oposição, a opção por TRC-P será favorecida nas pessoas mais idosas, com insuficiência cardíaca de maior gravidade ou com comorbilidades significativas (incluindo insuficiência renal grave). Nas pessoas com comorbilidades significativas ou com insuficiência cardíaca de maior gravidade, a implantação de CDI concomitante com a terapêutica de TRC deverá ser debatida e individualizada.

I. Otimização da Terapêutica de Ressincronização Cardíaca:

- 1) Para que a TRC tenha sucesso, a percentagem de *pacings* biventricular tem de ser a mais elevada possível (idealmente de 100%). Os motivos mais frequentes para não alcançar percentagens elevadas de *pacings* biventricular (e que devem ser corrigidos durante o seguimento) são: programação de intervalo AV longo (34%), disritmias supraventriculares, nomeadamente fibrilhação auricular (31%) e extrassistolia ventricular frequente (17%);
- 2) A otimização individualizada da programação do TRC (guiada por ecocardiograma, por métodos eletrocardiográficos ou por algoritmos automáticos) não se justifica na maioria das pessoas:
 - a) Habitualmente são programados de forma empírica intervalo de *pacings* interventricular (VV) de 0 msecs e intervalo auriculoventricular (AV) de 100-120 msecs;
 - b) Tem sido sugerido que a otimização da programação se justificará apenas em pessoas não respondedoras;
 - c) Atualmente, encontram-se, em fase de avaliação clínica, dispositivos com ajuste automático da programação de acordo com variações de parâmetros fisiológicos da pessoa (por exemplo repouso e em exercício). No entanto, permanece por esclarecer o significado clínico, a consistência e a manutenção do seu benefício.

J. Seguimento remoto de CDI e TRC:

- 1) Tornou-se possível, recentemente, a monitorização remota destes dispositivos via eletrónica. Esta monitorização permite a deteção precoce de problemas clínicos ou de disfunções do sistema.

Estudos publicados^{36,37} demonstram as vantagens, em termos de custo efetividade desta opção.

Fundamentação

A. Estas Normas de Orientação Clínica em Cardioversores-Desfibrilhadores Implantáveis (CDI) e Ressincronização Cardíaca (TRC) baseiam-se:

- 1) Nas Normas de Orientação Clínica da Sociedade Europeia de Cardiologia, publicadas em 2006¹² e atualizadas em 2010³⁹ e 2013⁴⁰;
- 2) Nas Normas da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society*, publicadas em 2008⁴¹ e atualizadas em 2012⁴²;
- 3) Nas Normas do *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2007⁴³; e
- 4) No *Heart Rhythm UK position statement on clinical indications for implantable cardioverter defibrillators in adult patients with familial sudden cardiac death syndromes* de 2010⁴⁴.

B. A evidência científica suportando estas terapêuticas resulta de múltiplos ensaios clínicos controlados e aleatorizados de grandes dimensões acerca da profilaxia secundária (estudos AVID¹, CASH² e CIDS³ ou primária (estudos MADIT-I⁹, MADIT-II⁶ e SCD-HeFT⁵ da morte súbita cardíaca, e do tratamento da insuficiência cardíaca grave (estudos COMPANION¹⁶, CARE-HF¹⁷, REVERSE⁴⁵, MADIT-CRT¹³ e RAFT¹⁴).

C. As análises de custo/efetividade baseadas nos estudos referidos no ponto anterior suportam consistentemente a utilização dos CDI, com custos de 20.000€ a 40.000€ por cada ano de vida ganho com qualidade (QALY) no âmbito da prevenção primária de morte súbita.

D. A TRC reduz a mortalidade e diminui significativamente as hospitalizações por insuficiência cardíaca, atingindo portanto ainda melhor perfil de custo-efetividade. Assim, estas terapêuticas apresentam relações de custo-efetividade comparáveis a outras terapêuticas cardiovasculares quotidianamente aceites e mais favoráveis do que o indicador de referência (hemodiálise). No entanto, a obtenção de relação favorável depende decisivamente da seleção apropriada das pessoas. Genericamente, estas terapêuticas serão mais custo-eficazes nas pessoas que apresentem maior risco de morte arritmica e menor risco de outras causas de mortalidade. A redução do custo dos dispositivos e o aumento da sua longevidade, dois fatores que se têm vindo a concretizar, irão melhorar a relação de custo-efetividade destas terapêuticas.

E. Diversos estudos aleatorizados (AVID, CASH e CIDS) demonstraram a superioridade da implantação de CDI em relação à terapêutica farmacológica antiarritmica (empírica ou guiada por estudo

eletrofisiológico) em pessoas que sobreviveram a um episódio de disritmia ventricular maligna com paragem cardiorrespiratória ou taquicardia ventricular (TV) mantida com compromisso hemodinâmico, quer na mortalidade arritmica (redução de risco de 50%) como na mortalidade total (redução de risco de 25%):

1) Esses ensaios clínicos aleatorizados incluíram maioritariamente pessoas com cardiopatia isquémica e miocardiopatia dilatada não-isquémica, pelo que a evidência científica noutros tipos de cardiopatia (miocardiopatia hipertrófica ou miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito) ou nas canalopatias (síndrome de Brugada, síndrome do QT longo, síndrome do QT curto ou fibrilhação ventricular idiopática) não está tão consolidada e deriva sobretudo de registos clínicos e estudos observacionais da ocorrência de terapêuticas apropriadas do CDI ao longo do seguimento clínico.

F. Não se considera apropriada a implantação de CDI nas pessoas cujo evento disrítico ventricular seja devido a fenómenos completamente reversíveis, de que são exemplo as alterações hidroeletrólíticas graves e a isquemia/enfarte agudo do miocárdio:

a) A isquemia miocárdica aguda pode causar TV polimórfica e fibrilhação ventricular (FV). Por isso, a ocorrência destes tipos de arritmia ventricular maligna na concomitância de isquemia miocárdica (enfarte agudo do miocárdio) e função ventricular esquerda preservada não obriga a implantação de CDI, caso seja possível assegurar a adequada revascularização miocárdica;

b) Nas pessoas com cardiopatia estrutural significativa, as alterações reversíveis concomitantes deverão ser valorizadas numa perspetiva individualizada e não impedirão necessariamente a implantação de CDI.

G. Nas pessoas com TV monomórfica mantida e função sistólica global ventricular esquerda conservada poderão ser alternativamente consideradas outras opções terapêuticas, nomeadamente fármacos antiarrítmicos ou ablação percutânea por cateter, além de implantação de CDI. Pessoas com cardiopatia estrutural e síncope de etiologia não esclarecida que tenham TV ou FV indutíveis de modo reprodutível no estudo eletrofisiológico podem beneficiar também da implantação do CDI.

H. Vários estudos aleatorizados demonstraram o valor do CDI na redução da mortalidade global (por diminuição da mortalidade súbita) em pessoas com risco elevado de disritmia ventricular maligna ou de morte súbita, a chamada prevenção primária. Apesar de vários fatores de risco terem sido

estudados, o grau de disfunção sistólica ventricular esquerda afirmou-se como o critério primordial na estratificação do risco de morte súbita cardíaca.

- I. A eficácia da terapêutica com o CDI foi assim demonstrada na cardiopatia isquémica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (estudos MADIT, MADIT II e MUSTT¹⁰) e na insuficiência cardíaca de causa isquémica ou não-isquémica (SCD-HeFT), embora com discretas diferenças na definição do grau de disfunção ventricular esquerda entre os diversos ensaios. Assim, a definição da disfunção ventricular esquerda variou de fração de ejeção < 40% no MUSTT, a < 35% no SCD-HeFT e MADIT I, até < 30% no MADIT II. Os benefícios em termos de mortalidade foram muito significativos em todos estes estudos de prevenção primária, com reduções de risco relativo de mortalidade total entre 54% (no MADIT I), 31% (no MADIT II) ou 23% (SCD-HeFT).
- J. Em algumas patologias específicas, a evidência do benefício da terapêutica não advém de estudos aleatorizados mas de registos prospetivos, como por exemplo na miocardiopatia hipertrófica, na miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito (MAVD) e na síndrome do QT longo, em que são valorizados outros fatores de risco.
- K. Na miocardiopatia hipertrófica, beneficiam de CDI para prevenção secundária as pessoas com história de paragem cardíaca ou TV mantida. Entre as restantes pessoas, são aceites como principais fatores de risco: história de síncope; gravidade da hipertrofia (> 30 mm de espessura de paredes); presença de disritmias ventriculares não-mantidas em registos ambulatorios; antecedentes familiares de morte súbita; e resposta anormal da pressão arterial ao exercício. O poder preditivo destes fatores de risco isoladamente é baixo, pelo que a implantação de CDI deve ser decidida numa base individual, sendo a recomendação mais evidente na presença de pelo menos dois destes fatores de risco (subgrupo de risco com uma incidência anual de morte súbita de 3%).
- L. As pessoas com MAVD que tenham sobrevivido a paragem cardíaca ou a TV mantida beneficiarão de CDI para prevenção secundária. A estratificação nas restantes pessoas encontra-se menos bem estabelecida, mas os fatores de risco mais importantes para morte súbita cardíaca parecem ser: a extensão do compromisso estrutural (envolvimento extenso do ventrículo direito ou envolvimento concomitante do ventrículo esquerdo); antecedentes familiares de morte súbita em idade precoce; documentação de TV não mantida e história de síncope (potencialmente atribuível a disritmia ventricular).

- M. Na síndrome do QT longo a terapêutica com β -bloqueantes, *pacings* permanente ou simpaticectomia cervicotorácica podem ser eficazes. As pessoas com síndrome do QT longo e história de paragem cardíaca beneficiam de CDI concomitantemente com terapêutica β -bloqueante. Entre os restantes, o CDI está reservado para as situações de inadequação ou insucesso destas terapêuticas (pessoas que mantenham episódios sincopais ou TV recorrente apesar de terapêutica β -bloqueante). A relevância da história familiar de morte súbita enquanto fator de risco permanece controversa. O genótipo identificado não parece apresentar valor preditivo suficiente para isoladamente justificar a implantação de CDI.
- N. Em doenças mais raras, como a TV catecolaminérgica, a síndrome de Brugada ou a não-compactação do ventrículo esquerdo, a evidência do benefício desta terapêutica deriva somente de casos clínicos ou séries com análise retrospectiva. Na síndrome de Brugada, várias estratégias de estratificação de risco de morte súbita têm sido apresentadas. Os fatores mais importantes são a forma de apresentação clínica (síncope ou disritmia ventricular), o padrão eletrocardiográfico tipo 1 espontâneo e a indução de disritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico. As pessoas com não-compactação do ventrículo esquerdo apresentam risco aumentado de disritmias ventriculares e morte súbita. Apesar de não existirem estudos prospetivos, a morte súbita arritmica é a principal causa de morte, pelo que, na ausência de informação sobre a metodologia mais adequada de estratificação de risco, se considera razoável a implantação de CDI nesta patologia.
- O. Na insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, a presença de perturbações da condução auriculoventricular (nomeadamente bloqueio auriculoventricular de 1º grau) ou intraventricular (sobretudo bloqueio completo de ramo esquerdo) é frequente, ocorrendo em cerca de 30% destas pessoas. Estas perturbações contribuem fisiopatologicamente para o compromisso hemodinâmico por causarem dessincronia da contração auriculoventricular (perda do contributo auricular) e intraventricular (menor eficácia da contração ventricular). Estas alterações contribuem ainda para o agravamento da regurgitação mitral e para a remodelagem ventricular (dilatação e disfunção ventricular esquerda progressivas). Assim, não é surpreendente que a duração do QRS e a documentação de dessincronia intraventricular sejam fatores preditores da gravidade da insuficiência cardíaca e de mortalidade (súbita e não súbita). A correção destas perturbações através da TRC com a estimulação biventricular associa-se a melhoria da função sistólica ventricular, remodelagem inversa (diminuição das dimensões ventriculares), melhoria do metabolismo miocárdio

- e redução da insuficiência mitral, conduzindo a melhoria funcional global (redução dos sintomas, aumento da capacidade de exercício e de consumo de oxigénio, e melhor qualidade de vida).
- P. Estudos aleatorizados de grande dimensão (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, RAFT) e meta-análises recentes (Stravakis et al²², Sipahi et al²³) mostraram que a TRC reduz a hospitalização em 30% a 50% e a mortalidade global em 24% a 36%. O benefício correlacionou-se com a duração do QRS, sendo mais evidente nas pessoas em que esta foi superior a 150 msecs, para todas as classes funcionais de insuficiência cardíaca. Alguns subgrupos de pessoas com QRS inferior a 150 msecs beneficiaram ainda da TRC. No entanto, a TRC não teve efeito benéfico nas pessoas com duração de QRS inferior a 120 msecs, como foi recentemente verificado nos estudos RethinQ³³ ou LESSER-EARTH³⁴.
- Q. A morfologia do QRS do tipo bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) correlacionou-se também com o maior benefício clínico (versus bloqueio completo do ramo direito ou perturbação inespecífica da condução ventricular), como demonstrado nos estudos MADIT-CRT, REVERSE e RAFT. Assim, apenas se considera haver indicação de classe I para TRC em pessoas com BCRE. Em nenhum estudo a TRC foi útil na presença isolada de dessincronia da contração ventricular, sem alargamento do QRS.
- R. O benefício da TRC foi mais amplamente demonstrado nas classes funcionais III-IV (ambulatória), embora na insuficiência cardíaca ligeira (classe funcional II) haja evidência de melhoria de função sistólica, da redução da mortalidade e das hospitalizações (REVERSE, MADIT-CRT e RAFT). Estes estudos aleatorizados não incluíram um número suficiente de pessoas em classe I com poder para obter conclusões significativas neste subgrupo de pessoas.
- S. Alguns fatores relacionados com a técnica de implantação influenciam o sucesso terapêutico, nomeadamente o local de estimulação do ventrículo esquerdo (por exemplo uma posição basal ou medio-ventricular versus apical, ou lateral/posterior versus anterior), ou a distância do local de estimulação do ventrículo direito. De igual modo, a estimulação ventricular esquerda no local de ativação mais tardia parece melhorar a percentagem de respondedores (Estudo Target)⁴⁶. Assim, na colocação do eletrocáteter do seio coronário o alvo da estimulação ventricular esquerda deverá ser nas zonas de ativação mais tardia em ritmo sinusal e devem ser evitadas posições “apicais”.

- T. Globalmente, segundo os diferentes estudos publicados, o benefício da TRC é maior em pessoas do sexo feminino, com miocardiopatia dilatada não-iskémica e naqueles com duração de QRS superior a 150 msecs.
- U. A associação de insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular ocorre em cerca de 40% das pessoas com disfunção sistólica grave. A presença de fibrilhação auricular tem significado prognóstico adverso. O benefício da TRC em pessoas com fibrilhação auricular permanente e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi demonstrado naqueles com QRS alargado ou após ablação do nódulo aurículoventricular, tornando o *pacing* ventricular “obrigatório”. Nestas pessoas é fundamental especial atenção à percentagem de *pacing* biventricular obtida e equacionar efetuar ablação da junção aurículoventricular se for inferior a 99%.
- V. Os estudos DAVID e MADIT-II mostraram que em pessoas com função sistólica diminuída, percentagens elevadas de *pacing* ventricular direito apical (> 40-50%) se associavam a aumento da mortalidade e necessidade de hospitalização por insuficiência cardíaca de novo ou agravada. Em vários estudos o *upgrade* para sistemas de ressincronização em pessoas com necessidade de estimulação ventricular, conduziu a melhoria prognóstica e funcional, embora associada a percentagem significativa de complicações.
- W. Em pessoas com disfunção ventricular esquerda e indicação para terapêutica de *pacing* permanente por bradiarritmia, a implantação de TRC pode permitir reduzir as hospitalizações subseqüentes e melhorar a sintomatologia e a função cardíaca (estudos PREVENT-HF⁴⁷ e BLOCK-HF)³⁰. No entanto, o nível de evidência não é conclusivo e a percentagem de complicações pode ser significativa, pelo que parece mais razoável uma estratégia de implantação inicial de sistemas com estimulação não-apical do ventrículo direito e algoritmos de minimização da percentagem de *pacing* ventricular, seguida de *upgrade* para TRC caso se verifique significativo agravamento clínico ou da função sistólica ventricular esquerda.
- X. Vários estudos recentes (MADIT-CRT, RAFT, REVERSE e MIRACLE ICD-II⁴⁸) avaliaram o efeito da TRC em pessoas com disfunção sistólica grave e insuficiência cardíaca ligeira. No estudo MADIT-CRT, a terapêutica com TRC-D comparativamente com CDI isolado em pessoas com fração de ejeção ventricular esquerda <30%, QRS > 130 msecs e classe funcional I-II reduziu em 41% os eventos de insuficiência cardíaca, sem efeito significativo na mortalidade. As pessoas que mais beneficiaram da terapêutica de ressincronização foram os do sexo feminino, com QRS > 150 msecs e morfologia de

BCRE. O estudo RAFT em pessoas com fração de ejeção < 30%, classes II ou III e QRS > 120 msecs, além de demonstrar redução na hospitalização por insuficiência cardíaca (32%), evidenciou redução da mortalidade (25%), embora com maior incidência de efeitos adversos entre as pessoas tratados com TRC-D. As pessoas com QRS < 150 msecs não beneficiaram da implantação de TRC-D.

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Taxa de primeiras implantações de CDI, TRC-D e TRC-P por milhão de habitantes:
 - a) Numerador: Número de primeiras implantações de CDI, TRC-D, TRC-P;
 - b) Denominador: População de Portugal a meio do ano.
 - 2) Percentagem (%) de CDI e TRC-D implantados no contexto de prevenção primária de morte súbita:
 - a) Numerador: Número de implantações de CDI, TRC-D em contexto de prevenção primária de morte súbita;
 - b) Denominador: Total de implantações de CDI, TRC-D.
 - 3) Percentagem (%) de CDI e TRC-D implantados no contexto de prevenção secundária de morte súbita:
 - a) Numerador: Número de implantações de CDI, TRC-D em contexto de prevenção secundária de morte súbita;

- b) Denominador: Total de implantações de CDI, TRC-D.
- 4) Percentagem (%) de pessoas reanimadas de paragem cardiorrespiratória ou com taquicardia ventricular mantida ou com fibrilhação ventricular que implantaram CDI ou TRC-D:
- a) Numerador: Número de implantações de CDI, TRC-D em pessoas reanimadas de paragem cardiorrespiratória ou com taquicardia ventricular mantida ou com fibrilhação ventricular;
- b) Denominador: Total de pessoas reanimadas de paragem cardiorrespiratória ou com taquicardia ventricular mantida ou com fibrilhação ventricular.
- 5) Percentagem (%) de pessoas com cardiopatia isquémica ou miocardiopatia dilatada e fração de ejeção do VE < 35% que implantaram CDI ou TRC-D:
- a) Numerador: Número de implantações de CDI, TRC-D em pessoas com cardiopatia isquémica ou miocardiopatia dilatada e fração de ejeção <35%;
- b) Denominador: Total de pessoas com cardiopatia isquémica ou miocardiopatia dilatada e fração de ejeção do VE <35%.
- 6) Percentagem (%) de pessoas com insuficiência cardíaca, com fração de ejeção do VE < 35% e BCRE (ou ritmo de *pac*ing permanente) que implantaram TRC-D ou TRC-P:
- a) Numerador: Número de implantações em pessoas com insuficiência cardíaca, com fração de ejeção do VE < 35% e BCRE (ou ritmo de *pac*ing permanente) que implantaram TRC-D ou TRC-P;
- b) Denominador: Número de pessoas com insuficiência cardíaca, com fração de ejeção do VE < 35% e BCRE (ou ritmo de *pac*ing permanente).
- 7) Percentagem (%) de pessoas com QRS < 120 msecs que implantaram TRC-D ou TRC-P:
- a) Numerador: Número de pessoas com QRS < 120 msecs que implantaram TRC-D ou TRC-P;
- b) Denominador: Total de pessoas com implantação de TRC-D ou TRC-P.

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por João de Sousa (coordenação científica) e Nuno Cortez Dias.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Coordenação técnica

A coordenação técnica da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Ribeiro Gomes.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Carlos Santos Moreira.

Siglas/acrónimos

Sigla/Acrónimo Designação

CDI	Cardioversor-Desfibrilhador Implantável
TRC	Terapêutica de Ressincronização Cardíaca
TRC-P	Terapêutica de Ressincronização Cardíaca com <i>Pacing</i>
TRC-D	Terapêutica de Ressincronização Cardíaca com Desfibrilhação
FV	Fibrilhação ventricular
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
TV	Taquicardia ventricular

Referências Bibliográficas

1. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias*. N Engl J Med. 1997; 337:1576–83.
2. Siebels J, Kuck KH. *Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg)*. Am Heart J. 1994; 127:1139–44.
3. Connolly 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.
4. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. *Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies*. Eur Heart J 2000; 21: 2071-8.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med. 2005; 352:225–37.
6. 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.
7. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl j Med 2004; 350:2151-8.
8. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. *Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA 2004; 29:2874-9.

9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. *Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators.* N Engl J Med. 1996; 335:1933–40.
10. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. *A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators.* N Engl J Med. 1999; 341:1882–90.
11. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al. *Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients.* J. Cardiovascular Electrophysiol. 2003; 14:337-41.
12. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary.* Eur Heart J 2006, 27 (17): 2099-2140.
13. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. *Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events.* N Engl J Med 2009; 361:1329-1338.
14. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. *Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure.* N Engl J Med 2010; 363:2385-2395.
15. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. *Cardiac resynchronization in chronic heart failure.* N Engl J Med 2002; 346:1845-53.
16. 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.
17. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.* N Engl J Med 2005; 352: 1539-1549.
18. Linde C, Abraham WT, Gold MR et al. *Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms.* J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1834-43.
19. Leclercq C, Cazeau S, Lellouch D et al. *Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure.* The RD-CHF Studt. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30 Sppl 1: 523-30.

20. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. *Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study.* *Europace* 2006;8: 51-55.
21. Van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas et al. *Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy.* *Europace* 2010;12: 223-229.
22. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. *The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis.* *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Feb;23(2):163-8.
23. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. *Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials.* *Am Heart J.* 2012 Feb;163(2):260-7.
24. Zareba W, Klein H, Cygankiewics I et al. *Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantable Trial – Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT).* *Circulation* 2011; 123: 1061-72.
25. Brignole M, Botto G, Mont L et al. *Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junctional ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial.* *Eur Heart J* 2011; 32: 2420-2429.
26. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. *Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation.* *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-87.
27. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A et al. *Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies.* *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1239-46.
28. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. *Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial.* *JAMA.* 2002; 288:3115–23.
29. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG et al. *Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices.* *Am J Cardiol* 2009; 103: 1280-4.
30. Curtis AB, Worley S, Adamson PB, et al. *Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction.* *N Engl J Med* 2013; 368:1585-1593.

31. Kindermann M, Hennen B, Jung J et al. *Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indications and left ventricular dysfunction: the homburg Biventricular Pacing evaluation (HOBIPACE)*. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1927-37.
32. Rickard J, Bassiouny M, Cronin EM et al. *Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with a non-left bundle branch block morphology*. Am J Cardiol 2011; 108: 1576-80.
33. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF et al. *Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes*. N Engl J Med 2007; 357:2461-2471.
34. Thibault B, Harel F, Ducharme A, et al. *LESSER-EARTH Investigators. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and a QRS complex < 120 Milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure*. Circulation 2013; 127:873-881.
35. Goldstein NE, Lampert R, Bradley E et al. *Management of implantable cardioverter defibrillator in end-of-life care*. Ann Intern Med 2004; 141: 835-8.
36. Landolina M, Perego GB, Lunati M, et al. *Remote monitoring reduces healthcare use and improve quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study*. Circulation 2012.
37. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR et al. *Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study*. Circulation 2010; 122: 2359-67.
38. Dabiri Abkenari L, Boersma LV, Maass AH, de Groot JR, van Oostrom AJ, Theuns DA, Jordaens LJ, Wilde AA, Knops RE. *The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort*. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov 6; 60(19):1933-9.
39. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. Eur Heart J 2010, 31: 2677-2687
40. M Brignole, A Auricchio, G Baron-Esquivias et al: 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/eh150
41. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. Circulation 2008; 117:2820-2840
42. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:1297-313.*
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias Review of Technology Appraisal 11*. July 2007. www.nice.org.uk/TA095
44. Garratt CJ, Elliott P, Behr E et al. *Heart Rhythm UK position statement on clinical indications for implantable cardioverter defibrillators in adult patients with familial sudden cardiac death syndromes. Europace. 2010, 12 (8): 1156-1175.*
45. Gold MR, Thebault C, Linde C et al. *Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. Circulation 2012; 126:822-829.*
46. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. *Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1509-1518.*
47. Stockburger M, Gomez-Dobias JJ, Lamas G, et al. *Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multi-centre international randomized trial (PREVENT-HF). Eur J Heart Fail 2011; 13: 633-641.*
48. Abraham WT, Young JB, Leon AR et al. *Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. Circulation 2004; 110:2864-2868.*
49. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA et al. *Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of Fallot repair: a multicenter study. Circulation 2004; 109:1994-2000.*