

## Episódios de Taquicardia Ventricular não Sustentada Predizem Futura Hospitalização em Receptores de CDI com Insuficiência Cardíaca

*Non-Sustained Ventricular Tachycardia Episodes Predict Future Hospitalization in ICD Recipients with Heart Failure*

Fatih Mehmet Uçar, Mustafa Adem Yilmaztepe, Gökay Taylan, Meryem Aktoz

Trakya University Hospital - Department of Cardiology, Turquia

### Resumo

**Fundamentos:** A terapia de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) é bem conhecida por reduzir a mortalidade em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (IC).

**Objetivo:** Investigar se os episódios monitorados de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) poderiam prever futuras hospitalizações por IC em receptores de CDI com IC.

**Métodos:** Examinamos 104 receptores da CDI (idade média:  $60 \pm 10,1$  anos, 80,8% do sexo masculino) com IC que foram encaminhados para o nosso ambulatório para acompanhamento do dispositivo. Após a interrogação do dispositivo, os pacientes foram divididos em grupos positivo e negativo de TVNS. O desfecho primário foi a taxa de hospitalização nos próximos 6 meses após a avaliação inicial do CID.

**Resultados:** A avaliação do dispositivo demonstrou pelo menos um episódio de TVNS monitorado em 50 dos 104 pacientes. Como esperado, não foi necessária terapia de dispositivo (choque ou anti-taquicardia) para tais episódios. Aos 6 meses, 24 pacientes foram hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada aguda. A taxa de hospitalização foi significativamente menor na TVNS negativa em relação ao grupo positivo (38% contra 62%; Razão de risco ajustada [RR] 0,166; IC 95%: 0,056 a 0,492;  $p = 0,01$ ).

**Conclusões:** Os episódios de TVNS monitorados em gravações de CDI podem servir como preditores de hospitalizações futuras por insuficiência cardíaca em receptores CDI com IC sugerindo otimização de modalidades terapêuticas nesses pacientes, além de uma estreita supervisão no cenário clínico. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):284-289)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca, Taquicardia Ventricular, Desfibriladores Implantáveis, Hospitalização.

### Abstract

**Background:** Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy is well known to reduce mortality in selected patients with heart failure (HF).

**Objective:** To investigate whether monitored episodes of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) might predict future HF hospitalizations in ICD recipients with HF.

**Methods:** We examined 104 ICD recipients (mean age:  $60 \pm 10.1$  years, 80.8 % male) with HF who were referred to our outpatient clinic for device follow-up. After device interrogation, patients were divided into NSVT positive and negative groups. The primary endpoint was the rate of hospitalization within the next 6 months after initial ICD evaluation.

**Results:** Device evaluation demonstrated at least one episode of monitored NSVT in 50 out of 104 patients. As expected, no device therapy (shock or anti-tachycardia) was needed for such episodes. At 6 months, 24 patients were hospitalized due to acute decompensated HF. Hospitalization rate was significantly lower in the NSVT negative as compared with positive groups (38% versus 62%; adjusted hazard ratio [HR] 0.166 ; 95% CI 0.056 to 0.492;  $p = 0.01$ ).

**Conclusions:** Monitored NSVT bouts in ICD recordings may serve as a predictor of future HF hospitalizations in ICD recipients with HF suggesting optimization of therapeutic modalities in these patients along with a close supervision in the clinical setting. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):284-289)

**Keywords:** Heart Failure; Tachycardia, Ventricular; Defibrillators, Implantable; Hospitalization.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fatih Mehmet Uçar •

Trakya University Hospital Department of Cardiology - Balcan campus Edirne/Turkey. Postal code: 22060

E-mail: dr\_fmucar@hotmail.com, fmehmetucar@trakya.edu.tr

Artigo recebido em 04/10/2016, revisado em 17/07/2017, aceito em 24/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170141

## Introdução

O cardioversor desfibrilador implantável (CDI) tem sido considerado o pilar da prevenção de morte cardíaca súbita (MCS) em pacientes com insuficiência cardíaca e reduz significativamente a mortalidade global nestes pacientes.<sup>1,2</sup> Na prática clínica, a diminuição das re-hospitalizações em um dado paciente com insuficiência cardíaca serve como preditor de desfecho favorável e pode também refletir a otimização da estratégia terapêutica. Consistentemente com esta noção, foi sugerido que a terapia de CDI estava associada com menores taxas de readmissão de IC.<sup>3</sup>

A taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) tem sido um dos desafios mais comuns em cardiologia clínica. Geralmente é definida como três ou mais batimentos consecutivos abaixo do nódulo atrioventricular com uma frequência > 120 BE / min e durando menos de 30 s.<sup>4,5</sup> O CDI representa tratamento assim como opções de monitorização para TVNS. A TVNS está associada com um risco aumentado de taquiarritmia sustentada<sup>5</sup> e é também um fator de risco para MSC em pacientes com disfunção ventricular esquerda e cardiomiopatia hipertrófica.<sup>6-8</sup> Em outras palavras, a TVNS é um achado comum no monitoramento Holter de pacientes com insuficiência cardíaca e está associada com mau resultado.<sup>9</sup> Este estudo tem como objetivo investigar o impacto potencial de episódios de TVNS na futura incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca entre receptores de CDI com IC.

## Métodos

### População do estudo e inscrição

Este estudo observacional, prospectivo foi realizado entre novembro de 2015 e maio 2016 na Clínica Cardiológica do Hospital Universitário de Trakya em Edirne, Turquia. Os registros de CID contêm dados coletados entre a avaliação do índice anterior e o dia atual. O anterior estudo de seguimento de pacientes com CDI foi realizado 6 meses antes do início do dia de estudo. A TVNS foi definida na área monitorada de CID como 4 ou mais batimentos consecutivos abaixo do nódulo atrioventricular a uma taxa > 167 batimentos por minuto e mais curto que 16 batimentos (Figura 1). Pacientes que tiveram episódios de TVNS foram definidos como grupo I e aqueles que não tiveram episódios de arritmia foram definidos como grupo II.

Pacientes com insuficiência cardíaca descompensada no momento da inscrição, fibrilação atrial ou flutter, patologia valvular primária, doença pulmonar obstrutiva crônica avançada, infecção recente, malignidade, discrasias sanguíneas, doenças autoimunes ou inflamatórias, insuficiência renal e insuficiência hepática foram excluídos do estudo. Além disso, para as arritmias ventriculares e arritmias supraventriculares discriminantes mais precisamente, apenas pacientes com CDI de dupla câmara foram selecionados e os pacientes que recebiam qualquer terapêutica com CDI (choque ou ATP) ou de TV monitorada (133-167 bpm) foram excluídos.

Foram coletados dados incluindo idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão e hiperlipidemia. A definição de HT foi um valor de pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg

e/ou valor da pressão diastólica  $\geq$  90 mmHg, pelo menos, > 2 PAS medições ou estar em tratamento anti-hipertensivo.<sup>10</sup> A definição de DM considerou um valor de açúcar no sangue  $\geq$  126 mg / dL (7,0 mmol / l) em jejum ou estar em tratamento antidiabético<sup>11</sup> enquanto a hiperlipidemia baseou-se na presença de colesterol no sangue de  $\geq$  200 mg/dL ou o nível de triglicerídeos  $\geq$  150 mg/dl em jejum. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e foi implementado em plena conformidade com a Declaração de Helsinque, em pesquisa com seres humanos. Todos os indivíduos deram seu consentimento informado para participar.

### Monitoramento e coleta de dados

A interrogação do desfibrilador cardíaco implantável foi realizada no começo do estudo. Todas as zonas do ICD eram como VT (167-200 bpm) com discriminadores e VF (> 200 bpm. A TV padrão foi definida como um intervalo do ciclo de taquicardia sustentada que varia entre 300 e 360 ms. A FV foi definida quando o intervalo do ciclo era mais curto do que 300 ms. A TVNS foi definida como uma taquicardia complexa de ritmo regular, com duração de quatro ou mais batidas, maior taxa do que 167 bpm e menor que 16 batimentos. Dois eletrofisiologistas independentes cegos para o desenho do estudo realizaram interrogatórios do CDI, revisaram e classificaram os episódios de arritmia. Quando não houve consenso, um terceiro médico foi incluído, e o julgamento final foi com base na decisão da maioria.

No ato da inscrição, foi anotada uma história detalhada do paciente e da medicação. A ecocardiografia foi realizada para a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e os resultados do controle do dispositivo foram coletados na unidade de seguimento do CDI. Visitas clínicas de acompanhamento foram agendadas a cada mês. Em cada visita de acompanhamento, o mesmo médico cego para a causa da apresentação do paciente avaliou sinais e sintomas de piora da IC por auscultação e exame de edema nas pernas e veia jugular distendida. Uma radiografia de tórax foi feita para sinais de congestão pulmonar e, quando foi suspeita descompensação cardíaca, o paciente foi admitido no hospital.

### Análise estatística

As variáveis contínuas são expressas como média (desvio padrão), se a distribuição era normal e como mediana (gama interquartil), se a distribuição era anormal. A distribuição normal para as variáveis contínuas foi confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas são expressas como números e percentagens. Teste  $\chi^2$  ou exato de Fisher foi realizado para comparar as variáveis categóricas. Teste t de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas, conforme o caso. Análise de regressão de Cox foi utilizado para avaliar a relação entre variáveis e episódios de TVNS. Os resultados da análise de Cox foram apresentados na forma de razões de risco (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC). A análise da curva característica do receptor foi utilizada para determinar os níveis ótimos de corte dos episódios de TVNS para prever a admissão hospitalar. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Um valor de p de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Sem TV-NS		Com TV-NS	
<b>Tratada</b>		<b>Tratada</b>	
VF	0	VF	0
FVT (off)		FVT (off)	
VT	0	VT	0
		AT/AF (Monitor)	
<b>Monitorada</b>		<b>Monitorada</b>	
VT (133-167 bpm)	0	VT (133-167 bpm)	0
VT-NS (> 4 beats, > 167 bpm)	0	VT-NS (> 4 beats, > 167 bpm)	2
SVT: VT/VF Rx Withheld	0	SVT: VT/VF Rx Withheld	0
AT/AF	0	AT/AF	0

Figura 1 – Definição de TVNS positiva e negativa para registro de CDI.

## Resultados

Episódios de TVNS foram observados em 50 dos 104 pacientes (48%) na avaliação inicial do CDI. A população em estudo foi dividida em dois respectivos subconjuntos de um episódio de TVNS existente (Grupo I: 54 pacientes com TVNS e Grupo II: 50 pacientes sem TVNS). As características de linha de base da população do estudo estão apresentadas na Tabela 1. As características da linha de base foram semelhantes entre os dois grupos. Os resultados dos parâmetros hematológicos e bioquímicos estão listados na Tabela 2. Os parâmetros laboratoriais também foram comparáveis entre os grupos.

Seis meses após o interrogatório inicial do CDI, 24 pacientes foram eventualmente internados por IC descompensada. A hospitalização foi significativamente menor no grupo de TVNS negativa em relação ao grupo positivo (38% versus 62%, ajustado por razão de risco [RR] 0.166, IC de 95%: 0.056-0.492;  $p = 0.01$ ). Os pacientes foram readmitidos por IC mais frequentemente no primeiro mês em comparação com os meses seguintes. No total, 10 dos 24 pacientes hospitalizados foram admitidos no primeiro mês. Além disso, 8 destes 10 estavam no grupo II (Figura 2). Análise de curva ROC para episódios de TVNS (área sob a curva de 0.816, IC de 95% 0.650-0.812,  $p < 0.001$ ) mostraram que um número total de  $\geq 19$  TVNS tinha um forte poder discriminatório para prever futura hospitalização por IC (Sensibilidade 67%, especificidade 88%) (Figura 3).

## Discussão

Este estudo demonstra claramente que os episódios de TVNS monitorada nas gravações iniciais do CID parecem estar associados com descompensação e re-hospitalização por IC dentro de 6 meses após o índice de avaliação com uma taxa predominantemente mais elevada de admissões no primeiro mês comparada nos meses seguintes.

Estudos anteriores sugeriram à TVNS como um importante determinante prognóstico para eventos arrítmicos.<sup>12,13</sup> A TVNS e batimentos prematuros ventriculares frequentes mostraram

previamente que têm uma associação significativa com um risco aumentado de arritmia em pacientes com cardiomiopatia dilatada.<sup>14</sup> Mais importante, a TVNS está fortemente associada com um risco aumentado de MCS no estabelecimento de cardiomiopatia hipertrófica.<sup>8,15</sup> Embora a potencial associação da TVNS com outros eventos arrítmicos malignos foi esclarecido até certo ponto, a relação entre insuficiência cardíaca descompensada e TVNS ainda não foi completamente elucidada.

Arritmias ventriculares são frequentemente encontradas em pacientes com IC,<sup>9</sup> com uma incidência global de TVNS entre 30% e 80%.<sup>16,17</sup> A TVNS também é comum nos registros de ECG ambulatorio de pacientes com IC e está associada com mau prognóstico.<sup>9</sup> A TVNS foi sugerida como um preditor independente da mortalidade total em pacientes com IC.<sup>16</sup> Além disso, se verificou que aTVNS foi preditiva de arritmias derivadas de CDI em pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou não-isquêmica.<sup>18</sup>

Os mecanismos exatos que vinculam a TVNS com resultados adversos não estão claros. O mecanismo de esta associação pode atribuir-se à hiperativação simpática: durante um episódio de TVNS, a pressão arterial pode cair drasticamente provocando uma subsequente descarga simpática, que, pela sua vez, pode alterar a estrutura cardíaca e o desempenho a longo prazo como resultado de episódios arrítmicos repetitivos, que levam finalmente a um estado de insuficiência cardíaca progressiva e descompensação cardíaca.<sup>19</sup>

Em segundo lugar, o aumento da atividade simpática é um preditor de arritmias malignas<sup>20</sup> e também um disparador de remodelação miocárdica adversa. Conseqüentemente, a TVNS pode ser considerada como uma conseqüência da insuficiência miocárdica progressiva associada à ativação simpática aprimorada ou a outros disparadores. Em outras palavras, uma condição primária existente ou anormalidade que se manifesta como insuficiência miocárdica progressiva pode em última instância predispor para arritmias malignas, incluindo a TVNS. Por exemplo, a tempestade elétrica é uma descoberta ameaçadora em receptores de CDI e está associada à piora de IC, levando a um risco aumentado de mortalidade cardíaca súbita e não súbita.<sup>21,22</sup>

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de base em pacientes com CDI com e sem TVNS

	Grupo I TVNS (-) (n = 54)	Grupo II TVNS (+) (n = 50)	p
Masculino, n (%)	(42) (77,7)	(42) (84,0)	0,42
Idade (anos, média ± DP)	60 ± 10,1	61 ± 10,1	0,72
Hipertensão, n (%)	25 (46)	24 (48)	0,86
Diabetes, n (%)	15 (27)	12 (24)	0,66
<b>Dispositivo</b>			
TRC, n (%)	11 (20)	6 (12)	0,24
CDI, n (%)	43 (80)	44(78)	
Etiologia isquêmica, n (%)	25 (46)	30 (60)	0,16
Prevenção Secundária, n (%)	21 (38)	17 (34)	0,60
Fração de ejeção (%)	28 ± 5,1	28 ± 5,7	0,98
Inibidores da enzima conversora de angiotensina, n (%)	42 (77)	40 (80)	0,78
Espirinolactona, n (%)	29 (53)	34 (68)	0,13
Digoxina, n (%)	11 (20)	13 (26)	0,50
Diuréticos, n (%)	30 (55)	35 (70)	0,13
Betabloqueadores, n (%)	47 (87)	46 (92)	0,24
Estatina, n (%)	27 (50)	28 (56)	0,56
Amiodarona, n (%)	7 (12)	2 (4)	0,10
Ívabradine, n (%)	8 (14)	8 (16)	0,86

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; DP: desvio padrão.

Tabela 2 – Comparação de características bioquímicas e hematológicas e hospitalização em pacientes com CDI com e sem TVNS

	Group I NSVT (-) (n = 54)	Group II NSVT (+) (n = 50)	p
Glucose, mg/dL	124 ± 70,1	114 ± 40,1	0,40
Creatinina, mg/dL	1,01 ± 0,34	0,9 ± 0,24	0,63
Sódio, mg/dL	135 ± 17,3	137 ± 3,9	0,52
Potássio, mg/dL	4,5 ± 0,53	4,5 ± 0,57	0,98
Lipoproteína de baixa densidade, mg/dL	107 ± 39,9	106 ± 36,1	0,97
Lipoproteína de alta densidade, mg/dL	40 ± 12,4	38 ± 12,8	0,57
Aspartato transaminase, mg/dL	28 (14-113)	26 (8-65)	0,53
Alanina transaminase, mg/dL	25 (5-115)	25 (3-71)	0,95
Hemoglobina, g/dL	12,9 ± 1,72	13 ± 2,04	0,82
Plaquetas, x 10 <sup>3</sup> /L	244 ± 90,6	235 ± 63,6	0,54
Glóbulos brancos, x 10 <sup>9</sup> /µl	8,1 ± 2,32	8,9 ± 3,02	0,14
HET, mU/L	2,1 ± 1,75	2,2 ± 2,85	0,80
T3 livre, ng/dL	2,5 ± 0,75	2,7 ± 0,81	0,31
T4 livre, ng/dL	1,1 ± 0,32	1,1 ± 0,25	0,67
Hospitalização, n (%)	5 (9)	19 (38)	0,001

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; HET: hormônio estimulante da tireóide.

No presente estudo, encontramos uma relação significativa entre os episódios de TVNS monitorados e as taxas de hospitalização aos 6 meses. Nosso estudo tem importantes

implicações clínicas; os marca-passos são exitosos dispositivos de detecção do ritmo e o acompanhamento da CDI serve como uma forma fácil de detectar um registro de ritmo a longo

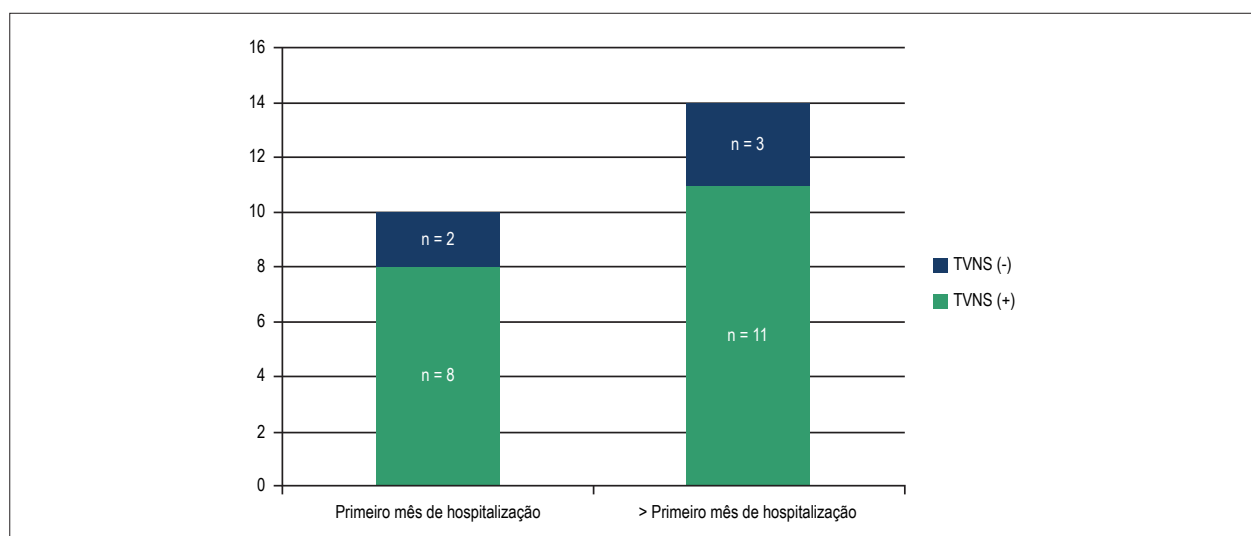


Figura 2 – Tempo para a admissão hospitalar de pacientes em estudo devido à descompensação.

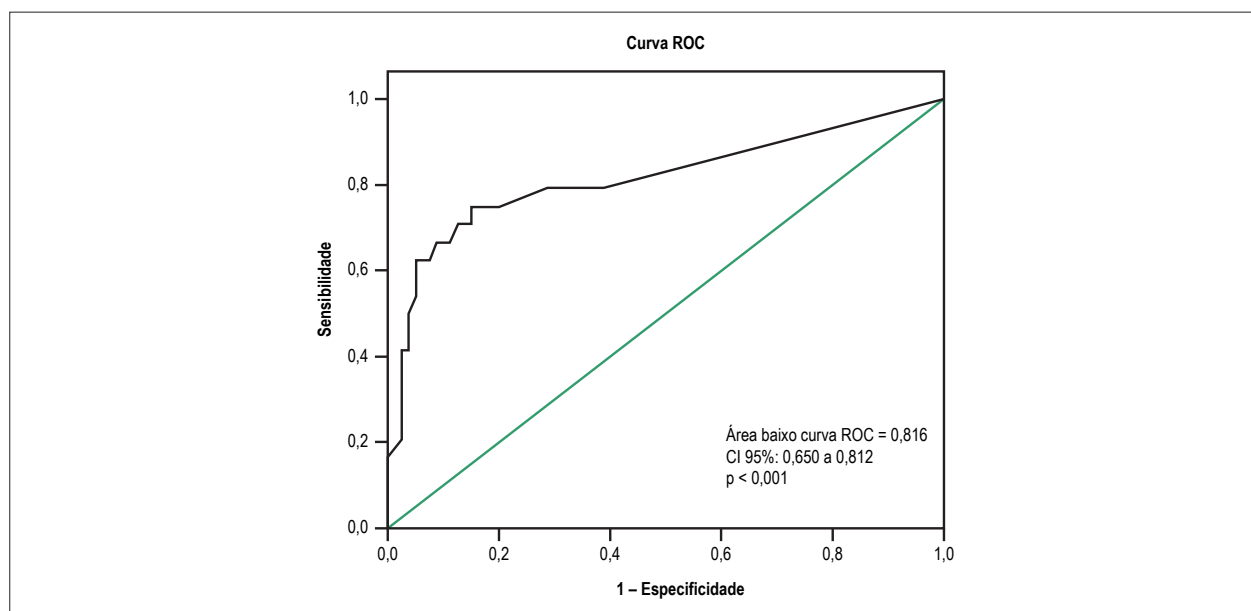


Figura 3 – Análise da Curva ROC entre hospitalização e episódios de taquicardia ventricular não sustentada.

prazo dos pacientes. A detecção da TVNS em registro de CDI de pacientes com IC pode ser uma ferramenta importante para a previsão do desenvolvimento da insuficiência cardíaca descompensada em um futuro próximo. Os índices de re-hospitalização por IC podem diminuir substancialmente por meio de monitoramento de perto e otimização da terapia médica nos pacientes.

Existem algumas limitações no presente estudo. Este foi um estudo de um único centro e um número limitado de pacientes. Devido ao tamanho da amostra e ao poder inadequado, parece muito possível que algumas associações tenham passado inadvertidas. Além disso, não se teve em conta o impacto potencial de outras arritmias, incluídos as CVP.

São necessários estudos prospectivos adicionais para corroborar o papel prognóstico dos episódios de TVNS na previsão da futura descompensação da insuficiência cardíaca.

### Conclusão

Os episódios de taquicardia ventricular não sustentada podem prever a futura descompensação da insuficiência cardíaca em receptores de CDI com IC. A detecção de episódios de TVNS em registros de CDI pode significar a otimização da terapia médica, assim como uma estreita supervisão desses pacientes em um esforço para evitar futuras admissões por IC.



## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Uçar FM, Yilmaztepe MA; Obtenção de dados: Uçar FM, Taylan G, Aktöz M; Análise e interpretação dos dados: Uçar FM, Yilmaztepe MA, Taylan G, Aktöz M; Análise estatística: Uçar FM, Taylan G; Obtenção de financiamento: Uçar FM, Aktöz M; Redação do manuscrito: Uçar FM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Uçar FM, Yilmaztepe MA, Aktöz M.

## Referências

1. Hua W, Niu H, Fan X, Ding L, Xu YZ, Wang J, et al; ICD Study Group. Preventive effectiveness of implantable cardioverter defibrillator in reducing sudden cardiac death in the Chinese population: a multicenter trial of ICD therapy versus non-ICD therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23 Suppl 1:S5-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02435.x.
2. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Eng J Med*. 1996;335(26):1933-40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601
3. Khazanie P, Hellkamp AS, Fonarow GC, Bhatt DL, Masoudi FA, Anstrom KJ, et al. Association between comorbidities and outcomes in heart failure patients with and without an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002061. doi: 10.1161/JAHA.115.002061.
4. Buxton AE, Duc J, Berger EE, Torres V. Nonsustained ventricular tachycardia. *Cardiol Clin*. 2000;18(2):327-36. PMID: 10849876.
5. Katritsis DG, Siontis GC, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):133-42. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.005.
6. de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, Nogueira Filho AM, Ribeiro AL. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):1007-14. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.002.
7. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981 Aug;48(2):252-7. PMID: 7196685.
8. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-9. PMID: 12957435.
9. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):e385-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178233.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA*. 2014;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062.
12. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1983;309(6):331-6. doi: 10.1056/NEJM198308113090602.
13. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ Jr, Strauss HW, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: Two-year follow-up. *Am J Cardiol*. 1984;54(1):31-6. PMID: 6741836
14. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: Results of the marburg cardiomyopathy study. *Circulation*. 2003;108(23):2883-91. doi: 10.1161/01.CIR.0000100721.52503.85.
15. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2599-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehp327.
16. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. Gesica-GEMA investigators. *Circulation*. 1996;94(12):3198-203. PMID: 8989129.
17. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. Department of veterans affairs chf stat investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):942-7. PMID: 9768715.
18. Verma A, Sarak B, Kaplan AJ, Oosthuizen R, Beardsall M, Wulffhart Z, et al. Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (icd) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(3):320-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02566.x
19. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015.
20. Smith ML, Joglar JA, Wasmund SL, Carlson MD, Welch PJ, Hamdan MH, et al. Reflex control of sympathetic activity during simulated ventricular tachycardia in humans. *Circulation*. 1999;100(6):628-34. PMID: 10441100.
21. Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace*. 2005;7(2):184-92. doi: 10.1016/j.eupc.2005.01.003.
22. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martinez A, Sanchez-Gomez J, Bonanad C, et al. Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: Differences in outcome. *Europace*. 2012;14(12):1734-9. doi: 10.1093/europace/eus186.