

Acompanhamento a Longo Prazo de Pacientes com Indicação de Desfibrilador Implantável como Prevenção Primária de Morte Súbita

Long-Term Follow-up of Patients with Indication for a Implantable Defibrillator for Primary Prevention of Death

Claudio Hadid, Patricia Avellana, Darío Di Toro, Claudia Fernández Gomez, Miguel Visser, Noemí Prieto

Hospital Donación Francisco Santojanni, Buenos Aires - Argentina

Resumo

Fundamento: Os recentes estudos MADIT II e SCD-HeFT levaram a uma expansão das indicações do uso profilático de cardiodesfibrilador implantável (CDI) em pacientes com grave disfunção ventricular esquerda. Essa terapia não foi totalmente adotada em nosso sistema de saúde, sobretudo em virtude de seu alto custo.

Objetivo: Avaliar a taxa de mortalidade global de pacientes da nossa prática diária que têm o mesmo perfil dos participantes do estudo SCD-HeFT, estão recebendo tratamento clínico otimizado e não foram submetidos a implante de CDI, e comparar essa taxa com a do grupo de placebo do estudo SCD-HeFT.

Métodos: Foram incluídos neste estudo pacientes com o mesmo perfil dos participantes do estudo SCD-HeFT identificados a partir de prontuários médicos. A taxa de mortalidade global foi avaliada por contato telefônico. A análise estatística foi realizada com o teste *t* de Student, teste de Mann-Whitney ou teste de qui-quadrado, dependendo do tipo de variável. As taxas cumulativas de mortalidade foram calculadas de acordo com o método de Kaplan-Meier.

Resultados: Este estudo englobou 102 pacientes, 74 dos quais do sexo masculino. A mediana da idade foi 64 anos e a média da fração de ejeção, 25%. Não encontramos diferenças entre os nossos pacientes e os pacientes do estudo SCD-HeFT em relação a essas três variáveis. Durante o período de acompanhamento de 19,6 meses, 21 pacientes morreram (20,6%), contra 28,8% do estudo SCD-HeFT. Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,08$).

Conclusão: Não houve diferença na taxa de mortalidade dos nossos pacientes e dos pacientes do grupo de placebo do estudo SCD-HeFT. Esses resultados indicam que a população do SCD-HeFT é representativa dos nossos pacientes. (Arq Bras Cardiol 2008; 90(5): 339-344)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca congestiva/mortalidade, desfibriladores implantáveis, morte súbita.

Summary

Background: Recent MADIT II and SCD-HeFT trials have led to an expansion of indications for use of prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) in patients with severe left-ventricular impairment. This therapy has not been fully adopted in our health care system, mainly due to its high cost.

Objective: To assess total mortality of SCD-HeFT-like patients from our daily practice who are under stable, optimal medical treatment and who have not received an ICD; and to compare it to that of the placebo arm of the SCD-HeFT Trial.

Methods: SCD-HeFT-like patients identified from office medical records were included in our study. Total mortality was assessed by telephone contact. Statistical analysis was performed by Student's *t*-Test, Mann-Whitney Test or χ^2 test, depending on the type of variable. Cumulative mortality rates were calculated according to the Kaplan-Meier method.

Results: Our study comprised 102 patients (seventy-four of which were men) with a median age of 64 years, and an overall median ejection fraction of 25%. We found no differences between our patients and SCD-HeFT patients across these 3 variables. Over a 19.6-month follow-up period, 21 patients died (20.6%) vs. 28.8% of the SCD-HeFT patients. This difference was not statistically significant ($p = 0.08$).

Conclusion: SCD-HeFT-like patients from our practice had no difference in mortality rate than patients enrolled in the placebo arm of the SCD-HeFT trial. These results suggest that the SCD-HeFT population is representative of our patients. (Arq Bras Cardiol 2008; 90(5): 311-315)

Key words: Heart failure, congestive/mortality; defibrillators, implantable; death, sudden.

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

Correspondência: Claudio Hadid •

Arcos, 2252 4 B, Belgrano, 1428, Buenos Aires - Argentina

E-mail: chadid@intramed.net.ar

Artigo recebido em 27/06/2007; revisado recebido em 02/11/2007; aceito em 06/11/2007.

Introdução

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresentam maior risco de mortalidade global e podem morrer subitamente de arritmia, a despeito do uso de medicamentos comprovadamente úteis, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e espironolactona¹⁻¹¹. O uso de amiodarona também foi avaliado nesses pacientes, mas os achados foram inconclusivos^{12,13}. Embora esse medicamento tenha reduzido a incidência de mortalidade global e morte súbita cardíaca no estudo GESICA, os betabloqueadores não eram tão amplamente usados como hoje em dia nesses pacientes¹⁴. O estudo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* - Morte Súbita em Pacientes com Insuficiência Cardíaca) testou o efeito adicional da amiodarona e de um cardiodesfibrilador implantável (CDI) na prevenção primária de morte súbita em pacientes com ICC em classe funcional II-III da *New York Heart Association* (NYHA) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de 35% ou menos¹⁵. A evolução dos pacientes no grupo de amiodarona foi semelhante à do grupo de placebo, enquanto o implante de CDI foi associado com redução significativa (23%) na mortalidade global após cinco anos de acompanhamento. Em conformidade com esses achados, o estudo MADIT-II demonstrou menor mortalidade após o implante de CDI em pacientes com infarto do miocárdio prévio e FEVE reduzida¹⁶. Esses resultados concordantes levaram a uma expansão das indicações de CDI profilático em pacientes com grave comprometimento da FEVE¹⁷.

Entretanto, a implementação dessa terapia representaria um impacto econômico significativo. Provavelmente, esse é o maior impedimento à ampla adoção da terapia com CDI para prevenção primária de morte súbita em pacientes com ICC no sistema de saúde argentino.

Para verificar se os resultados do estudo SCD-HeFT podem ser extrapolados para a nossa população, avaliamos a evolução de pacientes com o mesmo perfil dos participantes desse estudo e comparamos com a evolução dos pacientes do grupo de placebo do SCD-HeFT.

Métodos

Os pacientes da unidade de ICC do Serviço Cardiovascular do nosso hospital que preenchiem os critérios de inclusão do estudo SCD-HeFT foram incluídos no presente estudo. Os pacientes tinham 18 anos de idade ou mais, eram portadores de ICC crônica estável em classe funcional II-III da NYHA de etiologia isquêmica ou não-isquêmica e apresentavam FEVE de no máximo 35%. Pacientes com valvopatia ou que já tinham sido submetidos a um implante de CDI foram excluídos.

As características e os dados clínicos iniciais dos nossos pacientes foram extraídos de prontuários médicos. A mortalidade global foi avaliada por contato telefônico.

Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da nossa instituição, de acordo com a Declaração de Helsinque.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição paramétrica foram

apresentadas como média \pm desvio-padrão, enquanto as variáveis não-paramétricas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). O teste *t* de Student foi usado para as variáveis contínuas com distribuição paramétrica, o teste de Mann-Whitney foi usado para as variáveis com distribuição não-paramétrica e o teste de qui-quadrado, para dados categóricos. As taxas cumulativas de mortalidade foram calculadas de acordo com o método de Kaplan-Meier e o teste de Cox-Mantel.

Resultados

Dos 116 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 102 (87,9%) puderam ser contatados por telefone e fizeram parte do estudo. A média de idade dos participantes era $63,5 \pm 10,9$ anos, e 72,5% eram do sexo masculino. Sessenta e cinco pacientes (63,7%) tinham cardiomiopatia dilatada de etiologia isquêmica e os outros 37 (36,3%) de etiologia não-isquêmica. Sessenta e nove pacientes (67%) estavam em classe II da NYHA, e a mediana da FEVE era 25% (IIQ 21-30). Em relação ao tratamento convencional para ICC, 89,7% dos pacientes estavam recebendo IECA, 69,2% betabloqueadores, 43,2% espironolactona, 35,3% digoxina e 45,9% amiodarona.

Durante um acompanhamento mediano de 19,6 meses (3,3 a 74,3) 21 pacientes morreram (20,6%). A taxa de mortalidade foi de 23,1% entre os pacientes isquêmicos (15 pacientes) e de 16,2% entre os não-isquêmicos (6 pacientes); teste de Cox-Mantel, $p = 0,52$ (Figura 1).

Comparação com os pacientes do estudo SCD-HeFT

As características iniciais dos dois grupos são apresentadas na Tabela 1. Dos pacientes inscritos no grupo de placebo do estudo SCD-HeFT ($n = 847$), 655 (77,3%) eram do sexo masculino, contra 72,5% dos pacientes incluídos neste estudo; $p = 0,27$. As medianas da idade (60, IIQ 51-68) e da FEVE (25%, IIQ 20-30) foram semelhantes às dos nossos pacientes. Setenta por cento dos pacientes do estudo SCD-HeFT estavam em classe funcional II da NYHA, contra 67% no nosso estudo. Em ambos os grupos, a cardiopatia isquêmica era a origem mais freqüente da cardiomiopatia dilatada (53,5% no SCD-HeFT e 63,7% na nossa população; OR 1,52; $p = 0,05$). O uso de IECA e betabloqueadores foi semelhante nos dois grupos, ao passo que a digoxina foi usada com maior freqüência nos pacientes do SCD-HeFT.

A taxa de mortalidade dos pacientes inscritos no grupo de placebo do estudo SCD-HeFT foi de 28,8% após o período de acompanhamento (mediana de 45,5 meses), contra 20,6% do presente estudo. Essa diferença não foi estatisticamente significativa: OR 0,64 (IC 95% 0,38-1,05); $p = 0,08$. A estimativa de morte por qualquer causa pela análise atuarial de Kaplan-Meier mostrou curvas semelhantes de mortalidade para as duas populações e uma taxa de mortalidade anual de 8,25% para os nossos pacientes, contra 7,25% para os pacientes do estudo SCD-HeFT ($p = \text{NS}$) (Figura 2).

Discussão

Diversos estudos clínicos mostraram a eficácia da terapia

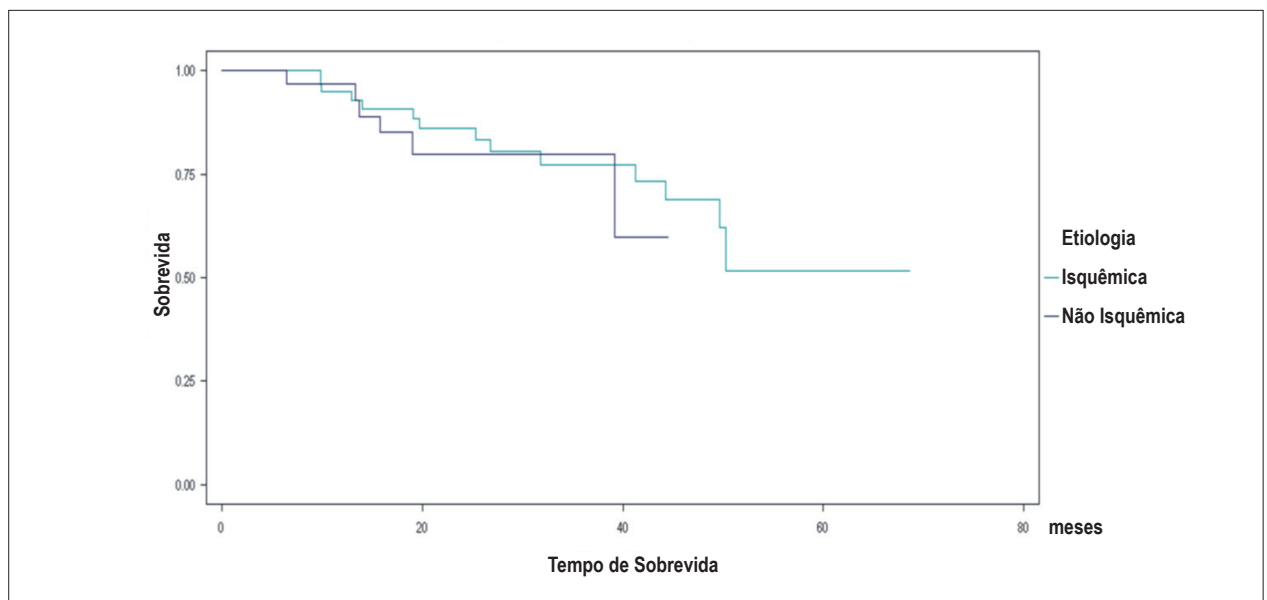


Fig. 1 - Estimativa de Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevivência na nossa população de acordo com a etiologia da ICC.

Tabela 1 - Características iniciais dos nossos pacientes e dos pacientes inscritos no grupo de placebo do estudo SCD-HeFT

Variável	Nossos pacientes	Pacientes do SCD-HeFT
n	102	847
Idade (anos)*	64 (57 a 71)	60 (51 a 68)
Sexo Masculino	72,5%	77%
Etiologia isquêmica	63,7%	53,5% †
Etiologia não-isquêmica	36,3%	46,5% †
FEVE*	25 (21 a 30)	25 (20 a 30)
Classe II/III NYHA	67 / 33 %	70 / 30 %
Terapia com IECA	89,7%	84,8%
Terapia com betabloqueadores	69,2%	68,6%
Terapia com digoxina	35,3%	69,5% ‡

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA - New York Heart Association; IECA - Inibidores da enzima conversora da angiotensina. * As variáveis foram apresentadas com mediana e intervalo interquartilico. † $p = 0.05$. ‡ $p < 0.001$.

com CDI na prevenção secundária de morte súbita em pacientes com grave comprometimento da FEVE¹⁸⁻²⁰. Os primeiros estudos a revelar que o implante de CDI melhora o resultado na prevenção primária de morte súbita incluíram portadores de doença arterial coronariana e disfunção ventricular esquerda que tinham taquicardia ventricular (TV) não-sustentada espontânea e TV sustentada induzida por estudo eletrofisiológico (EEF)^{21,22}.

No entanto, a não-indutibilidade de arritmia ventricular não identifica, necessariamente, um subgrupo de pacientes com menor risco de morte súbita cardíaca. Esse fato foi relatado tanto em sobreviventes de parada cardíaca²³⁻²⁵ como em um

subestudo recente do MADIT-II²⁶. Além disso, os pesquisadores do MUSTT mostraram que o EEF tem valor limitado para pacientes com FEVE inferior a 30%²⁷. Esses achados confirmam que o valor preditivo negativo da estimulação ventricular programada é baixo nesses pacientes.

O estudo MADIT-II incluiu pacientes com infarto do miocárdio prévio e FEVE < 30%¹⁶. Embora arritmias ventriculares ou sintomas de ICC não fossem critérios de inclusão, 60% dos pacientes estavam em classe II e III da NYHA. Neste estudo, a terapia com CDI reduziu significativamente a mortalidade em até 31% ($p = 0,016$). O MADIT-II foi o primeiro estudo a demonstrar o benefício da terapia com CDI na prevenção primária de morte súbita em pacientes não-selecionados portadores de cardiomiopatia dilatada isquêmica.

O estudo AMIOVIRT analisou o papel do CDI na prevenção primária de pacientes com grave disfunção ventricular esquerda não-isquêmica e TV não-sustentada²⁸. Comparado com amiodarona, não houve diferença na taxa de mortalidade, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra de pacientes.

O estudo DEFINITE incluiu pacientes com características semelhantes e revelou uma redução de 35% na mortalidade com o uso de terapia com CDI, mas essa diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,08$)²⁹. Em uma análise mais detalhada, porém, observou-se grande redução na morte por arritmia (RRR 80%; $p = 0,006$), enquanto não foram encontradas diferenças relativas à mortalidade por outras causas.

O estudo SCD-HeFT incluiu pacientes com ICC de classe funcional II e III e FEVE < 35% de etiologia isquêmica e não-isquêmica¹⁵. Os pacientes foram randomizados para receber terapia com CDI, amiodarona ou placebo em uma proporção de 1:1:1. O grupo de CDI foi delineado de maneira conservadora, com implantação de dispositivos somente para choque com apenas um cabo. Como a estimulação

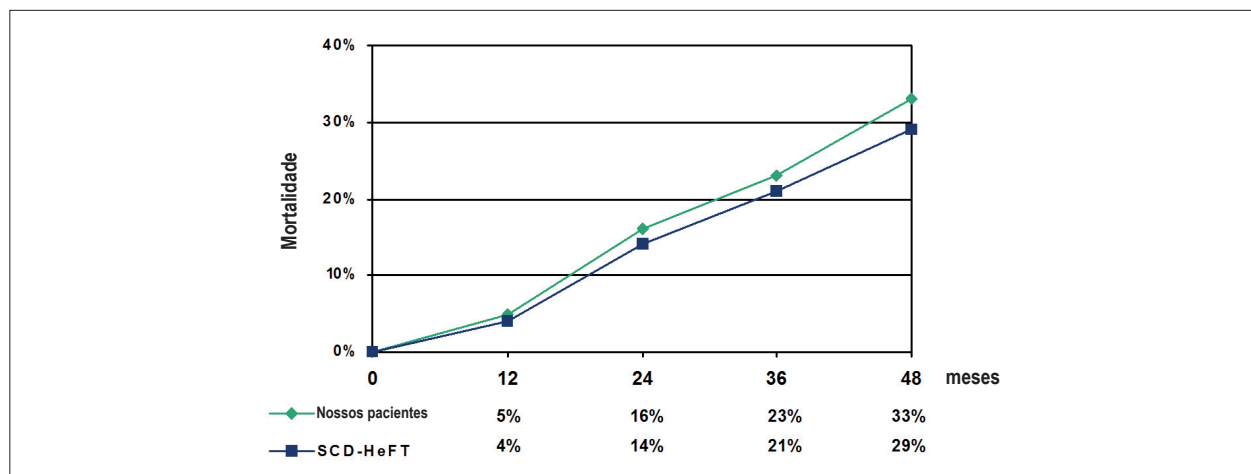


Fig. 2 - Estimativa de Kaplan-Meier de morte de qualquer causa para os nossos pacientes e para os pacientes inscritos no grupo de placebo do estudo SCD-HeFT.

antibradicardia pode piorar a ICC, ela só era iniciada se a frequência intrínseca caísse para menos de 34 batidas por minuto. A terapia com CDI reduziu significativamente a mortalidade em até 23% comparado com placebo, tendo sido necessário implantar 14 dispositivos para salvar uma vida. Embora o benefício tenha sido observado tanto nos casos de ICC isquêmica como de ICC não-isquêmica, ele se restringiu a pacientes em classe funcional II. A amiodarona não exerceu efeito sobre a sobrevivência.

O presente estudo comparou a evolução de portadores de ICC com os pacientes do grupo de placebo do estudo SCD-HeFT que não receberam amiodarona. Embora 45% dos nossos pacientes recebessem esse antiarrítmico, a taxa de mortalidade foi semelhante nos grupos de amiodarona e placebo do estudo SCD-HeFT. Portanto, parece seguro presumir que essa diferença no tratamento não invalida a comparação feita no nosso centro de estudo. Embora a mediana do acompanhamento tenha sido diferente (45,5 meses no SCD-HeFT e 19,6 meses no nosso estudo), o período de acompanhamento máximo foi semelhante nos dois grupos (72,6 vs 74,3).

Em relação ao restante do tratamento clínico, o emprego de digoxina foi maior nos pacientes do SCD-HeFT (provavelmente em decorrência do maior número de ICC não-isquêmica), mas o uso dos outros medicamentos não diferiu nos dois grupos. Embora a prescrição de IECA e betabloqueadores fosse bastante semelhante à dos participantes do SCD-HeFT, ela foi claramente maior do que a encontrada nos dados epidemiológicos. Na verdade, o *EuroHeart Failure Survey* (Programa de Pesquisa sobre Insuficiência Cardíaca) mostrou uma subutilização das medicações recomendadas tanto em termos de proporção de pacientes que recebiam as medicações como das doses empregadas. Isso se aplica particularmente aos betabloqueadores, que foram prescritos para apenas 37% dos pacientes incluídos nessa pesquisa³⁰. Essa diferença em relação ao tratamento reforça a carência de áreas especializadas em cuidados com a saúde, como um Programa de Insuficiência Cardíaca.

A etiologia da cardiomiopatia de 8/37 pacientes (21%) do grupo não-isquêmico era doença de Chagas, e teria sido interessante analisar essa população. Em virtude do pequeno tamanho dessa amostra (8% de todo o grupo do estudo), achamos que esses resultados podem não ser confiáveis.

Esses resultados mostram que os pacientes com ICC que tratamos rotineiramente têm características semelhantes aos do estudo SCD-HeFT. Além disso, eles contrariam a teoria de que os pacientes incluídos em grandes estudos clínicos não representam a população do nosso país, e indicam que nossos pacientes também podem se beneficiar da terapia com CDI. Entretanto, talvez não seja apropriado extrapolar esses resultados para a população em geral portadora de ICC, considerando-se que os inibidores da ECA e betabloqueadores ainda são pouco receitados, como mencionado acima. Além disso, os autores do estudo MADIT-II sugeriram que o benefício da terapia com CDI pode ser menor em pacientes que não recebem betabloqueadores ou que recebem doses insuficientes desses medicamentos³¹. Da mesma forma, seria interessante conhecer a evolução de pacientes tipo MADIT-II que não foram selecionados de acordo com a presença de ICC ou arritmias ventriculares.

Conforme o delineamento do estudo, as características clínicas dos nossos pacientes foram obtidas retrospectivamente, e o desfecho do estudo (morte por qualquer causa) foi avaliado por contato telefônico. Apesar de não ter sido possível acompanhar 14 pacientes que não tinham linha telefônica, suas variáveis clínicas não diferiram daquelas dos 102 pacientes analisados. O acompanhamento foi concluído em 88% dos pacientes, o que permitiu uma análise apropriada dos dados.

O impacto econômico provavelmente é o maior obstáculo à adoção total da terapia com CDI em pacientes com ICC de classes II e III no nosso sistema de saúde. Como esses pacientes não apresentam arritmias ventriculares nem requerem estimulação antibradicardia, os autores do estudo SCD-HeFT propuseram que o implante de CDI fosse feito em ambiente ambulatorial, sem a realização de testes de desfibrilação. Outros autores identificaram mais de 5% de pacientes

submetidos a implante de CDI para prevenção primária com margem de segurança insuficiente, indicando que os testes de limiar de desfibrilação ainda são parte importante do implante de CDI e não devem ser omitidos³². Além disso, no nosso sistema de saúde atual, o dispositivo representa o componente de maior custo isolado do procedimento. Portanto, o implante em ambiente ambulatorial pode ser arriscado, com benefício insignificante em termos de custo. Em um estudo sobre custo-efetividade, os autores do SCD-HeFT afirmaram que a terapia com CDI é economicamente aceitável para o Sistema de Saúde americano e que a implantação de CDI em pacientes com ICC em classe III não seria eficaz em termos de custo³³. Infelizmente, não existem dados publicados sobre análise de custo-efetividade no nosso sistema de saúde. Talvez no futuro, quando o preço do CDI ficar mais acessível, a indicação desse dispositivo para prevenção primária de morte súbita não suscitará o mesmo nível de discussão que gera atualmente em relação ao tratamento de portadores de ICC em classes funcionais II e III.

Referências

1. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1994; 90: 1765-73.
2. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*. 1999; 353: 9-13.
3. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL: randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001-7.
4. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus H, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1651-8.
5. Doval H, Ferrante D. Meta-analysis of trials of beta-blockers in heart failure. In: Doval HY, Tajer C. *Evidencias en cardiología IV*. 4th. ed. GEDIC; 2005. p. 445-70.
6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429-35.
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293-302.
8. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995; 273: 1450-6.
9. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993; 342: 821-8.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-17.
11. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. EPHEsus Trial. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309-21.
12. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Survival trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (CHF-STAT). Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 77-82.

Conclusão

Não houve diferença na taxa de mortalidade dos nossos pacientes e dos pacientes do grupo de placebo do estudo SCD-HeFT. Esses resultados podem indicar que a população do estudo SCD-HeFT é representativa dos nossos pacientes.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

13. Amiodarone Trials Meta Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet*. 1997; 350: 1417-24.
14. Doval H, Nul D, Grancelli H, Perrone S, Bortman G, Curriel R. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*. 1994; 344: 493-8.
15. Bardy G, Lee K, Mark D, Poole J, Packer D, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure (SCD-HeFT) Trial. *N Engl J Med*. 2005; 352: 225-37.
16. Moss A, Zareba W, Jackson Hall W, Klein H, Wilber D, Cannom D, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 877-83.
17. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1064-108.
18. 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.
19. Connolly S, Gent M, Roberts R, Dorian P, Roy D, Sheldon R, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000; 101: 1297-302.
20. Kuck K, Cappato R, Siebels J, Ruppel R, for the CASH Investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000; 102: 748-54.
21. Moss A, Hall W, Cannom D, Daubert J, Higgins S, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1933-40.
22. Buxton A, Lee K, Fisher J, Josephson M, Prystowsky E, Hafley, et al. 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.
23. Brodsky M, Mitchell L, Halperin B, Raitt M, Hallstrom A, AVID Investigators. Prognostic value of baseline electrophysiology studies in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *Am Heart J.* 2002; 144: 478-84.
24. Wilber D, Garan H, Finkelstein D, Kelly E, Newell J, McGovern B, et al. Out-of-hospital cardiac arrest: use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med.* 1988; 318: 19-24.
25. Roy D, Waxman H, Kienzle M, Buxton A, Marchlinski M, Josephson M. Clinical characteristics and long-term follow up of 119 survivors of out-of-hospital cardiac arrest: relation to inducibility at electrophysiologic testing. *Am J Cardiol.* 1983; 52: 969-74.
26. Daubert J, Zareba W, Hall J, Schuger C, Corsello A, Leon A, et al. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 98-107.
27. Buxton A, Lee K, Hafley G, Wyse G, Fisher J, Lehmann M, et al. for the MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation.* 2002; 106: 2466-72.
28. Strickberger S, Hummel J, Bartlett T, Frumin H, Schuger C, Beau S, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1707-12.
29. Kadish A, Dyer A, Daubert J, Quigg R, Estes N, Anderson K, et al. for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2151-8.
30. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: Treatment. *Eur Heart J.* 2003; 24: 464-74.
31. Brodine WN, Tung RT, Lee JK, Hockstad ES, Moss AJ, Zareba W, et al. for the MADIT II Research Group. Effects of beta-blockers on implantable cardioverter defibrillator therapy and survival in the patients ischemic Cardiomyopathy (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II). *Am J Cardiol.* 2005; 96: 691-5.
32. Toal S, Harris L, Asta J, Hill A, Cameron D. Routine defibrillation threshold testing at implant in patients receiving defibrillators for primary prevention: is this necessary? (Abstract). *Heart Rhythm.* 2006; 3: S157.
33. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA, et al. for the SCD-HeFT Investigators. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure. *Circulation.* 2006; 114: 135-42.