

Tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável e ressincronização cardíaca: isolados ou associados?

Treatment with implantable defibrillators and cardiac resynchronization: isolated or in association?

Carlos KALIL¹, Pablo Balbuena NERY², Eduardo BARTHOLOMAY³, Luciano Cabral ALBUQUERQUE⁴

RBCCV 44205-799

Descritores: Estimulação cardíaca artificial. Desfibriladores implantáveis. Insuficiência cardíaca congestiva. Terapia combinada.

Descriptors: Cardiac pacing, artificial. Defibrillators, implantable. Heart failure, congestive. Combined modality therapy.

1 - Mestre em Cardiologia pela Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Responsável pelo Serviço de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS

2 - Cardiologista do Hospital São Lucas da PUCRS. Fellow em Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

3 - Mestre em Cardiologia pela Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Cardiologista do Hospital São Lucas da PUCRS

4 - Mestre em cardiologia pela UFRGS. Cirurgião Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS. Membro Titular da SBCCV.

Trabalho realizado no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Carlos Kalil. Serviço de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas PUCRS. Av. Ipiranga, nº 6690, 3º andar - Hemodinâmica. Bairro Jardim Botânico. CEP 90610-000. Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone/Fax: (51) 3320-5094.

E-mail: carlos.kalil@pucrs.br

Artigo recebido em novembro de 2005
Artigo aprovado em fevereiro de 2006

INTRODUÇÃO

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) dispõe, atualmente, de uma terapêutica medicamentosa efetiva, com importante impacto na sobrevivência [1-3]. Entretanto, a mortalidade persiste alta, especialmente nos pacientes com disfunção ventricular grave [4,5]. A morte súbita (MS) e a progressão da IC propriamente dita são as causas mais frequentes de óbito nesta população [5]. Neste contexto, a utilização do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) constituem grandes avanços. Ambas intervenções demonstraram efetividade, de forma independente, na redução da mortalidade dos pacientes com IC e disfunção ventricular grave [6,7]. A evolução tecnológica destes dispositivos é surpreendente e, atualmente, temos a possibilidade de implantar um aparelho com as funções de CDI e TRC associadas. Sendo assim, surge a dúvida de como devemos abordar esta população, indicando a estes pacientes o CDI, a TRC, ou ambos?

Nesta revisão, serão abordadas as evidências disponíveis para indicação do CDI e TRC isolados, ou em associação, independente do impacto econômico atribuído ao implante desses dispositivos.

CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

A fisiopatologia da MS envolve a interação entre um evento gerador de instabilidade elétrica com indução de taquicardia ventricular, que degenera em fibrilação ventricular em 80 a 85% dos casos [8]. A maior causa de MS é a doença arterial coronariana, associada ou não ao infarto do miocárdio, sendo responsável por aproximadamente 75% dos episódios [8].

Desde o primeiro relato de implante de CDI, em 1980, o tratamento das taquiarritmias ventriculares sofreu grandes transformações [9]. Inicialmente utilizado em pacientes sobreviventes de MS, o CDI passou a ser utilizado como terapia preventiva em pacientes de alto risco para eventos arrítmicos.

Os estudos CIDS (*Canadian Implantable Defibrillator Study*) [10], AVID (*The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*) [11] e CASH (*The Cardiac Arrest Study Hamburg*) [12] foram conduzidos simultaneamente e avaliaram populações semelhantes com história de parada cardiorrespiratória revertida ou episódios de taquicardia ventricular hemodinamicamente instável. Os estudos comprovaram a redução de 30% de mortalidade e o CDI passou a ser terapia de escolha neste grupo [13]. A análise mais detalhada destes estudos permitiu identificar a fração de ejeção (FE) reduzida ($\leq 35\%$) e não a presença de arritmias, como o grande marcador de risco para MS [14].

Os primeiros ensaios de prevenção primária foram

realizados em pacientes com FE reduzida e inducibilidade de arritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico [15,16]. O estudo MADIT (*Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial*) foi o primeiro grande trial em profilaxia primária e demonstrou uma redução da mortalidade de 54% nos pacientes isquêmicos que receberam CDI em relação ao tratamento clínico [15]. À semelhança de relatos anteriores, a FE reduzida foi o grande marcador de risco, enquanto o estudo eletrofisiológico não se demonstrou um efetivo marcador independente de prognóstico, para arritmias ventriculares [15,16].

Baseado nos resultados do estudo MADIT, foi desenhado estudo MADIT II, utilizando exclusivamente a FE reduzida ($\leq 30\%$) como critério de inclusão para tratamento por CDI ou tratamento farmacológico, em pacientes como infarto agudo do miocárdio há mais de 30 dias [17]. Observou-se redução de 31% no risco de morte no grupo tratado com CDI, ampliando a indicação desse dispositivo.

Todas as informações até 2004 baseavam-se em pacientes com doença isquêmica e disfunção ventricular. O estudo DEFINITIVE (*Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*) randomizou 448 pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica, FE $< 36\%$, e presença de extra-sístoles ventriculares frequentes, ou taquicardia ventricular não-sustentada para tratamento com terapia médica otimizada (TMO) – diurético, inibidores da enzima de conversão, β -bloqueadores e espirolactona – e TMO + CDI [18]. Após seguimento médio de 29 meses, houve uma tendência estatisticamente não significativa de diminuição de mortalidade por todas as causas ($p=0,08$) e uma redução dos episódios de MS ($p=0,006$) no grupo CDI. Posteriormente, foi publicado o estudo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) que apresentou um maior poder estatístico para avaliar diferenças na mortalidade com CDI em pacientes não-isquêmicos, devido à inclusão de um número superior de pacientes [6].

Este estudo randomizou 2521 pacientes com IC e classe funcional II ou III e FE $\leq 35\%$, para TMO + placebo (847 pacientes), TMO + amiodarona (845 pacientes), ou TMO + CDI (829 pacientes). Foram incluídos 52% de pacientes portadores de miocardiopatia de origem isquêmica, 48% de origem não-isquêmica, e o objetivo primário avaliado foi mortalidade por todas as causas. Em seguimento médio de 45 meses, a terapia com CDI resultou em redução de 23% (NNT=14) da mortalidade por todas as causas, com razão de chance (RC) 0,77 (intervalo de confiança 97,5%, 0,62–0,96) em comparação com a TCO. A amiodarona apresentou efeito nulo na mortalidade em relação ao placebo com RC 1,06 (intervalo de confiança 97,5%: 0,86-1,30). A análise de subgrupos demonstrou um efeito semelhante na redução de mortalidade com CDI nas populações isquêmicas e não-isquêmicas. Os estudos de profilaxia primária de MS utilizando CDI estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos clínicos de prevenção primária de morte súbita utilizando CDI.

Estudo	Inclusão	n	FE média (%)	Tratamento	Seguimento Médio (meses)	Resultado
MADIT	Pós-IAM, TVNS, FE<35%, IC classe I-III,TV induzível resist. procainamida	196	27	CDI ou agentes antiarrítmicos 80% amiodarona	27	Diminuição do risco de morte (54%) com CDI
MUSTT	FE <40% e DAC, NYHA I-III, TVNS ou TVS induzível no EEF	704	30	CDI em pacientes com TV sem resposta à procainamida	39	Diminuição do risco de morte (55%) com CDI
MADIT II	Pós-IAM FE <30%, >10 ESV/h ou pareadas	1232	23	CDI ou tratamento clínico	20	Diminuição do risco de morte (31%) com CDI
SCD-HeFT	IC classe II-III, FE <35%	2521	25	CDI ou amiodarona ou placebo	45	Diminuição do risco de morte (23%) com CDI

ESV: Extra-sístoles ventriculares; EEF: Estudo eletrofisiológico; DAC: Doença arterial coronariana; IAM: Infarto agudo do miocárdio; TVS: Taquicardia ventricular sustentada; TVNS: Taquicardia ventricular não-sustentada; CDI: Cardioversor-desfibrilador implantável; FE: Fração de ejeção ventricular esquerda

Com a publicação dos estudos MADIT II e SCD-HeFT, o CDI passa a ocupar um papel importante na profilaxia primária da MS em pacientes com IC e FE \leq 35%, independente da etiologia.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

O tratamento com CDI apresentou um grande impacto na redução da mortalidade por MS nos pacientes com IC, embora o CDI possa apresentar menor benefício em populações distintas. No estudo MERIT- HF, enquanto 64% dos pacientes com IC classe II sofreram MS, a progressão IC foi responsável por 68% dos óbitos nos pacientes com IC classe IV [5].

A TRC foi desenvolvida visando reverter os efeitos adversos da dissincronia cardíaca na função ventricular esquerda e na capacidade funcional dos pacientes com IC avançada e intervalo QRS alargado (\geq 120 ms) [19]. O retardo eletromecânico, nesse cenário clínico, resulta em dissincronia interventricular, entre os ventrículos direito e esquerdo e na contração ventricular esquerda (dissincronia intraventricular). A última resulta mais frequentemente do bloqueio de ramo esquerdo, modificando o padrão de sinergismo contrátil. Assim, ocorre prejuízo na função sistólica, redução do débito cardíaco, aumento do volume diastólico final, piora da regurgitação mitral e movimento

anormal da parede septal [20].

Grande parte das informações disponíveis a respeito dos benefícios clínicos da TRC é fornecida por estudos clínicos recentes. Os ensaios MIRACLE [21], MUSTIC [22], CONTAK CD [23] demonstraram que a TRC determina melhora da classe funcional da IC, da tolerância ao exercício (teste da caminhada de 6 minutos e pico de VO₂), redução da taxa de hospitalização por IC e melhora da qualidade de vida através do questionário de Minnessota. No entanto, nenhum destes estudos demonstrou diminuição da mortalidade com a TRC, embora não apresentassem poder estatístico para avaliar este desfecho.

Existem alguns limitantes a serem discutidos em relação à TRC. O primeiro diz respeito à técnica do procedimento, que apresenta taxa de insucesso no implante endocárdico do eletrodo ventricular esquerdo de 8% a 13%, decorrente de variações anatômicas [24]. Além disso, devemos reconhecer que, mesmo após um procedimento tecnicamente efetivo, cerca de 30% dos pacientes podem não apresentar melhora clínica [21-23], o que pode ser explicado pela limitação dos critérios atuais de seleção. Embora o achado eletrocardiográfico do complexo QRS alargado seja sugestivo de dissincronia, provavelmente ele não seja preditor isolado de resposta à TRC [25].

O estudo CARE-HF (*Cardiac Resynchronization* –

Heart Failure) foi o primeiro desenhado para testar a hipótese de que a TRC isolada melhora a sobrevida na IC [7]. Foram alocados 813 pacientes com IC classe III e IV, FE \leq 35%, intervalo QRS \geq 120ms, associados a critérios de dissincronia ventricular (exigidos para intervalos QRS entre 120 e 149 ms). Os pacientes foram randomizados para terapia médica ou TRC isolada, com desfecho primário de morte por qualquer causa. Os critérios de dissincronia utilizados foram retardo pré-ejeção aórtico $>$ 140 ms, retardo na contração mecânica interventricular $>$ 40ms, ou atraso na ativação da parede pósterolateral do ventrículo esquerdo. Durante o seguimento médio de 29 meses, demonstrou-se redução da mortalidade total no grupo da TRC isolada com RC de 0,63 (intervalo de confiança de 95%, 0,51-0,77). Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal para a inclusão no estudo e mais de 90% da amostra apresentava IC classe III.

Uma diferença significativa do estudo CARE-HF, em relação aos estudos anteriores, diz respeito ao critério de seleção. A exigência de critérios de dissincronia cardíaca confirmados pelo ecocardiograma em pacientes com intervalo do complexo QRS entre 120 e 149ms, possivelmente, diminuiu o número de pacientes que não responderam à TRC.

CDI, TRC OU AMBOS?

Após a publicação dos estudos SCD-HeFT e CARE-HF, ocorreu importante incremento do número de pacientes candidatos à terapia elétrica, utilizando estes dispositivos [6,7]. Estes estudos incluíram em sua amostra pacientes com características semelhantes, exceto, obviamente, a necessidade de dissincronia ventricular para TRC. No entanto, respectivamente, 50% e 41% dos pacientes incluídos nos estudos MADIT II e SCD-HeFT possuíam intervalos QRS \geq 120ms e ambos demonstraram um maior benefício do CDI nesses subgrupos. Assim, responder à pergunta de quando devemos indicar um CDI isolado a pacientes com IC é simples: na presença de IC classe II-III, FE \leq 35% e ausência de complexo QRS alargado. Essa indicação pode ser estendida aos pacientes em classe funcional I, FE \leq 30% e infarto do miocárdio prévio [17]. Entretanto, existem cenários clínicos onde podem surgir dúvidas, como:

“Devemos sempre associar um CDI aos pacientes com indicação para TRC ?”

“Devemos sempre associar a TRC aos pacientes com indicação de CDI quando houver dissincronia ventricular ?”

Até o momento, não existem estudos desenhados especificamente para responder estas questões. O estudo COMPANION (*Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure trial*) randomizou 1520 pacientes com IC classe III e IV, FE \leq 35% e intervalo QRS \geq 120ms para TMO isolada, ou em associação com TRC, ou

associada a TRC+CDI [24]. O objetivo primário foi avaliar a diferença em relação ao desfecho combinado de morte por todas as causas e número de internações hospitalares, e o desfecho secundário foi morte por todas as causas. Comparados à TMO, os grupos de TRC isolada e TRC+CDI demonstraram diminuição no desfecho primário com RC respectivamente de 0,81 (intervalo de confiança 95%, 0,69-0,96) e 0,80 (intervalo de confiança 95%, 0,68-0,95). Houve redução de 36% na mortalidade no grupo TRC+CDI em relação à TMO ($p=0,003$), enquanto o grupo de TRC isolada mostrou uma tendência não significativa para o mesmo desfecho, com redução de 24% ($p=0,059$), em relação à TMO. Não houve diferença em relação ao desfecho primário ou secundário, quando comparados os grupos de TRC isolada e TRC+CDI, sendo que a taxa de desfecho primário foi a mesma (56%) em ambos.

No entanto, cabe ressaltar que o estudo COMPANION não foi desenhado para identificar diferenças entre os grupos de TRC isolada e TRC+CDI, mas sim de ambos os grupos em relação à TMO. Outro aspecto importante refere-se à diferença do critério de dissincronia utilizado no estudo COMPANION, em relação ao CARE-HF [7,24]. Desta forma, apesar do COMPANION ser o único estudo que comparou TRC isolada com TRC+CDI, o mesmo não serve para responder de forma definitiva se existe vantagem nesta associação, pois não possui poder estatístico para detectar esta diferença.

A avaliação da classe funcional da IC pode, eventualmente, tornar-se um aspecto importante. Enquanto o estudo SCD-HeFT randomizou pacientes com IC classe II e III, o estudo CARE-HF incluiu pacientes com IC classes III e IV. No SCD-HeFT, a maioria dos pacientes (70%) apresentava a classe funcional II. Na análise de subgrupos, os pacientes da classe funcional II apresentaram melhores resultados com o implante do CDI. Desta forma, para os pacientes com FE \leq 35% e IC classe II não existe evidência de redução de mortalidade com a TRC até o momento, e acreditamos não existir conflito na indicação do CDI isolado, independente do intervalo QRS observado no eletrocardiograma. Por outro lado, em pacientes com IC classe IV, FE \leq 35% e critérios de dissincronia, parece prudente indicar a TRC isolada devido à falta de evidência de benefício do CDI nesta população. Ainda, sabemos que a progressão da disfunção ventricular é a causa mais frequente de morte nesta população, tornando esta decisão menos controversa [5]. No entanto, a grande variabilidade da classe funcional da IC pode tornar inconsistente a escolha deste critério na indicação do dispositivo específico. Além disso, mais de 90% da amostra dos pacientes arrolados no estudo CARE-HF apresentavam-se em classe funcional III [7]. As características basais da população dos estudos CARE-HF, SCD-HeFT e COMPANION estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Características basais dos pacientes randomizados para os estudos COMPANION, CARE-HF E SCD-HeFT.

	COMPANION			CARE-HF		SCD-HeFT		
	TCO	TCO + TRC	TCO + TRC-CDI	TCO	TCO + TRC	Amio-darona	Placebo	CDI
n	308	617	595	404	409	845	847	829
Idade	68	67	66	66	67	60,4	59,7	60,1
Homens (%)	69	67	67	73	74	76	77	77
FE (%)	22	20	22	25	25	25	25	24
NYHA II	-	-	-	-	-	71	70	69
NYHA III	82	87	86	93	94	29	30	31
NYHA IV	18	13	14	7	6	-	-	-
QRS (ms)	158	160	160	160	160	<120ms (59%); ≥120ms (41%)		
BRE	70	69	73	?	?	?		
MCD (%)	41	46	45	48	43	48		
MCI (%)	59	54	55	36	40	52		
Seguimento	14,8	16,5	16,0	29		45,5		
médio	meses	meses	meses	meses		meses		

TCO: Terapia clínica otimizada; TRC: Terapia de ressincronização cardíaca; CDI: Cardioversor-desfibrilador implantável; FE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: Classe funcional de IC da New York Heart Association; BRE: Bloqueio de ramo esquerdo; MCD: Miocardiopatia dilatada; MCI: miocardiopatia isquêmica

Outro fator que merece destaque são as conseqüências da estimulação cardíaca artificial. Sabe-se que a TRC aumenta de forma sustentada o valor absoluto da FE em 2% a 10%, em pacientes com dissincronia ventricular [20-22]. Sabendo-se que apenas os pacientes com FE ≤35% apresentam benefício comprovado com implante profilático de um CDI, como ficaria um paciente com IC classe II, FE 30% – paciente com critérios de inclusão do SCD-HeFT, por exemplo – e dissincronia ventricular, que foi submetido à TRC com melhora da FE para 40%? Este paciente já não estaria mais no grupo com indicação para profilaxia primária com CDI e ainda não sabemos qual o benefício do CDI nesta população específica. Por outro lado, parece evidente que ao implantarmos um CDI em um paciente com IC e FE reduzida, devemos evitar o uso da função marca-passo do CDI, por meio da programação adequada e cuidado no uso de drogas cronotrópicas negativas. A estimulação artificial do eletrodo, a partir do ápice do ventrículo direito, pode

gerar o mesmo dissinergismo eletromecânico causado pelo bloqueio de ramo esquerdo [26]. O uso excessivo da função de marca-passo no grupo CDI foi uma das justificativas apresentadas pelos autores do estudo MADIT II para a não melhora da sobrevida nos primeiros 9 meses de seguimento, e maior número de internações por IC no grupo CDI em relação à TMO [17].

CONCLUSÃO

O tratamento da insuficiência cardíaca obteve avanço importante nos últimos 5 anos em relação ao uso do CDI e da TRC isolados. No entanto, a informação disponível em relação à associação destas duas formas de terapia ainda é escassa. Desta forma, devemos individualizar a indicação de CDI associado à TRC, reportando-nos às evidências disponíveis, enquanto aguardamos os resultados dos próximos estudos em relação a este tema.

REFERÊNCIAS

1. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé L, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
3. 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 Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
4. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9.
5. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
8. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia:WB Saunders;2001. p.890-931.
9. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303(6):322-4.
10. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302.
11. 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(22):1576-83.
12. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. 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.
13. 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 arrhythmias. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(26):1933-40.
14. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.
15. 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 Engl J Med*. 1996;335(26):1933-40.
16. 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(25):1882-90.
17. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT II). *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
18. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-8.
19. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices –summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1703-19.

20. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):723-30.
21. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53.
22. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80.
23. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):2026-33.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
25. Doshi RN. Optimizing resynchronization therapy: can we increase the number of true responders? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(suppl 1):S48-51.
26. Ellenbogen KA, Thames MD, Mohanty PK. New insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamic, humoral and vascular responses during ventriculo-atrial pacing. *Am J Cardiol.* 1990;65(1):53-9.