

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares**

Dissertação de Mestrado

**PAPEL DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO PREDITORES DO PERFIL DE
USO DE CARDIODESFIBRILADORES IMPLANTÁVEIS**

Diego Chemello (Mestrando)

Leandro Ioschpe Zimerman (Orientador)

Nadine Clausell (Co-Orientadora)

Luis Eduardo Paim Rohde (Co-Orientador)

Porto Alegre, 1º de março de 2008.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade de formular perguntas e buscar suas respostas, bem como proporcionarem os recursos necessários à formação de cientistas e, dessa forma, contribuir para o aprimoramento da educação no nosso país.

Ao Serviço de Cardiologia e ao Grupo de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo excelente convívio e amizade ao longo dos anos. Em especial, à Médica Residente Livia Goldraich, pelo grande auxílio prestado na análise estatística, na revisão do artigo e na companhia em momentos difíceis. Ao professor Luis Eduardo Rohde pelas orientações e inestimável auxílio na análise estatística, sem a qual este trabalho não seria possível.

Aos Acadêmicos de Medicina Eliza Ricardo Dalsasso, Laís Pilau Abreu, Priscila Raupp da Rosa e Vinícius Leite Gonzalez. A dedicação e o interesse de vocês nas diversas etapas foram notáveis e fundamentais para a conclusão deste trabalho. Especialmente a vocês, Laís e Vinícius, por iniciarem este trabalho, ocasião em que estava longe de Porto Alegre.

Ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, especialmente ao Hospital São Francisco e seus competentes e gentis funcionários, pela ajuda na coleta dos dados em meio à correria da assistência (de grande qualidade) aos pacientes. Aos médicos arritmologistas Hibanés Rodrigues e Ana Paula Arbo Magalhães, pela ajuda na coleta dos dados dos pacientes e análise dos CDI. Especialmente ao Dr. Fernando Antônio Lucchese, pelo respeito às atividades acadêmicas, valorização da pesquisa clínica e auxílio no enriquecimento deste artigo, através da inclusão do Hospital São Francisco no projeto, fator decisivo para sua conclusão.

Ao Laboratório de Pesquisa Cardiovascular e todos seus membros, em especial à Bióloga Kátia Santos e a Daiane Nicoli Silvello dos Santos Ferreira, pela dedicação e qualidade do trabalho, mostrando competência e interesse incalculáveis. A fase de análise dos polimorfismos, elaboração de trabalhos apresentados em congressos e auxílio científico foram extremamente valiosos e imprescindíveis para os resultados obtidos.

Aos médicos eletrofisiologistas Maurício Pimentel e Eduardo Bartholomay, por contribuírem para a minha formação como futuro colega de profissão, sem a preocupação com retribuições e benefícios futuros. A vocês, muito obrigado e minha promessa de respeito e gratidão. Ao professor Leandro Loschpe Zimerman, por acreditar desde o início no projeto e auxiliar em minha formação científica e como médico. Obrigado!

À minha querida professora Nadine Clausell, por me fazer acreditar no que muitas vezes parece impossível, pela confiança depositada na minha capacidade como médico e por me proporcionar as oportunidades que, de outra forma, jamais aconteceriam. Gratidão e respeito eterno por tudo!

Finalmente, à minha família (em especial os meus pais Orlando e Marlene), pela educação que me deram, pela convivência nesses anos e pelo exemplo de trabalho honesto e digno como forma de alcançar os objetivos. À minha amada esposa Raíssa Massaia Londero Chemello, por me apoiar em todos os dias de minha vida, por me fazer acreditar que é possível ser feliz e ter com quem compartilhar as coisas boas e más que acontecem em nossa vida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS: PORTUGUÊS	I
LISTA DE ABREVIATURAS: INGLÊS	IV
ARTIGO DE REVISÃO	01
MORTE SÚBITA: REVISÃO DA LITERATURA E PERSPECTIVAS FUTURAS	
ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM PORTUGUÊS	53
PAPEL DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO PREDITORES DE USO DE CARDIODESFIBRILADORES IMPLANTÁVEIS	
ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM INGLÊS	84
ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN THE PATTERN OF THERAPIES IN PATIENTS WITH IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR	
ANEXOS	114
ANEXO 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO	114
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	120

LISTA DE ABREVIATURAS: PORTUGUÊS

AHA	American Heart Association
Arg	Arginina
AVAQ	Anos de Vida Salvos Ajustados para Qualidade de Vida
AVE	Acidente Vascular Encefálico
β1 Arg389Gly	Substituição de Arginina por Glicina na Posição 389 do Receptor Adrenérgico β 1
β1 389Gly	Glicina na Posição 389 do Receptor Adrenérgico β 1
β1 389Arg	Arginina na Posição 389 do Receptor Adrenérgico β 1
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DATASUS	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
DAVD	Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito
DEA	Desfibriladores Externos Automáticos
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECGar	Eletrocardiograma de Alta Resolução
Eco TT	Ecocardiograma Transtorácico
EEF	Estudo Eletrofisiológico
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação Atrial
FE	Fração de ejeção Ventricular Esquerda
FV	Fibrilação Ventricular
Gly	Glicina
GNB3 C825T	Substituição de Citosina por Timina na Posição 825 da Subunidade β 3 da Proteína G
GNB3 825C	Citosina na Posição 825 da Subunidade β 3 da Proteína G
GNB3 825T	Timina na Posição 825 da Subunidade β 3 da Proteína G

GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}	Substituição de Citosina por Timina na posição 1565 no <i>exon</i> 2 do gene codificador da Glicoproteína IIb/IIIa
GP IIb/IIIa PI^{A1}	Citosina na posição 1565 no <i>exon</i> 2 do gene codificador da Glicoproteína IIb/IIIa
GP IIb/IIIa PI^{A2}	Timina na posição 1565 no <i>exon</i> 2 do gene codificador da Glicoproteína IIb/IIIa
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
I/D ECA	Polimorfismo Inserção/Deleção da ECA
i-ECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
LQT	Síndrome do QT longo
MaT	Micro-alternância de Ondas T
MSC	Morte Súbita (de origem) Cardíaca
NCBI	Centro Nacional de Informação em Biotecnologia
NNT	Número Necessário Tratar para Prevenção de 1 Evento
NYHA	Classe Funcional da <i>New York Heart Association</i>
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio
PAI-1 4G/5G	Deleção/Inserção na posição -675 do gene codificador do Inibidor do Ativador do Plasminogênio
PAI-1 4G	Inserção na posição -675 do gene codificador do Inibidor do Ativador do Plasminogênio
PAI-1 5G	Deleção na posição -675 do gene codificador do Inibidor do Ativador do Plasminogênio
PCR	Reação em Cadeia da Polimerize
PK2	Placofilina
QTc	Síndrome do QT curto
RCP	Reanimação Cardiopulmonar
RFLP	Polimorfismo de Comprimento dos Fragmentos de Restrição
RMN	Ressonância Nuclear Magnética

RyR2	Receptor Ryanodina
SB	Síndrome de Brugada
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Isolado
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
TV	Taquicardia Ventricular
TVC	Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica
TVNS	Taquicardia Ventricular Não-sustentada
U\$	Dólares Americanos
VSVE	Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

LISTA DE ABREVIATURAS: INGLÊS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AMI	Acute Myocardial Infarction
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
ATP	Anti-tachycardia Pacing
β1 Arg389Gly	Arginine to Glycine Substitution at Codon 389 of β 1 Adrenergic Receptor
β1 389Gly	Glycine at Codon 389 of β 1 Adrenergic Receptor
β1 389Arg	Arginine at Codon 389 of β 1 Adrenergic Receptor
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DM	Diabetes Mellitus
GNB3 C825T	Cytosine to Timine Substitution at Codon 825 of β 3 Subunit of G-protein
EF	Ejection Fraction
EKG	Electrocardiogram
GNB3 825C	Cytosine at Codon 825 of β 3 Subunit of G-protein
GNB3 825T	Timine at Codon 825 of β 3 Subunit of G-protein
GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}	Cytosine to Timine Substitution at Codon 1565 on <i>exon</i> 2 of Glicoprotein IIb/IIIa Gene
GP IIb/IIIa PI^{A1}	Cytosine at Codon 1565 on <i>exon</i> 2 of Glicoprotein IIb/IIIa Gene
GP IIb/IIIa PI^{A2}	Timine at Codon 1565 on <i>exon</i> 2 of Glicoprotein IIb/IIIa Gene
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy
HF	Heart Failure
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
LBBB	Left Bundle Branch Block
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
NYHA	New York Heart Association Functional Class
NSVT	Non-sustained Ventricular Tachycardia

PCR – RFLP	Polymerase Chain Reaction – Restricted Fragments Length Polymorphisms
QALY	Quality-adjusted Life Year Saved
RBBB	Right Bundle Branch Block
SCD	Sudden Cardiac Death
SOBRAC	Brazilian Society of Cardiac Arrhythmias
VF	Ventricular Fibrillation
VT	Ventricular Tachycardia

ARTIGO DE REVISÃO

Morte Súbita: revisão da literatura e perspectivas futuras.

Introdução

As doenças do aparelho cardiovascular são a principal causa de morbimortalidade no mundo. Das quase 2.500.000 mortes ocorridas nos Estados Unidos (EUA) no ano de 2003, aproximadamente 685.000 (28%) foram atribuídas a doenças cardiovasculares.¹

No Brasil, informações do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) mostram que no ano de 2006 ocorreram mais de 88 mil óbitos por doenças do aparelho circulatório, sendo quase 24.000 por insuficiência cardíaca (IC), mais de 8.000 por infarto do miocárdio (IAM) e pouco menos de 3.000 óbitos por arritmias cardíacas. Além disso, neste mesmo ano, aproximadamente 1.500.000 internações por doenças do aparelho circulatório foram registradas, a maior parte delas por IC, cardiopatia isquêmica (CI) e acidente vascular encefálico (AVE). Em termos de gastos públicos, são mais de 1 bilhão e 300 milhões de reais, somente no ano de 2006, totalizando mais de 20% com os gastos em saúde.²

Desse modo, observa-se que a morbidade, a mortalidade e os gastos associados com doenças cardiovasculares apresentam padrão semelhante ao descrito nos países norte-americanos. Entretanto, os países em desenvolvimento têm como agravante o fato de que muitas regiões ainda apresentam padrão elevado de óbitos e internações por doenças infecciosas e parasitárias. Sendo assim, a prevenção e a busca de tratamentos potencialmente custo-efetivos para doenças do sistema cardiovascular é absolutamente necessária em países como o Brasil, ainda bastante carente de recursos financeiros.³

Morte Súbita Cardíaca

A morte súbita cardíaca (MSC) é caracterizada pela perda abrupta e não esperada da consciência, geralmente no intervalo máximo de até uma hora do início de algum sintoma, caso exista. Geralmente tem como causa eventos arrítmicos ventriculares que podem levar à morte, caso não ocorra intervenção rápida. Doenças cardíacas preexistentes podem ou não estar presentes, mas o momento e o modo do

evento são inesperados.⁴ Do ponto de vista epidemiológico esta definição encontra algumas limitações, já que os atestados de óbito geralmente não especificam sintomas prévios ao evento.

Registros norte-americanos apontam a MSC como uma das principais causas de morte neste país; dados recentes mostram que mais de 450.000 eventos letais tiveram como mecanismo a MSC, ou seja, aproximadamente 50% de todas as mortes por causas cardiovasculares.⁵⁻⁹ Para dimensionar ainda mais o problema, destaca-se que apenas a morte por todos os cânceres somados foi maior do que MSC neste levantamento. A maioria desses episódios é causada por taquiarritmias ventriculares, freqüentemente desencadeadas por episódios isquêmicos coronarianos, os quais por sua vez podem acontecer em pacientes sem doença cardíaca estrutural previamente conhecida.⁵⁻⁷ Aproximadamente 85 a 90% dos episódios de MSC devem-se a um primeiro evento arritmico; os restantes 10 a 15% são devidos a episódios recorrentes.¹⁰ Adicionalmente, dados epidemiológicos indicam que 80% das taquiarritmias ventriculares fatais ocorrem em pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC).^{5-7, 10}

Dados de registros mostram ainda a existência de um *paradoxo epidemiológico*: enquanto a incidência de MSC é baixa na população geral, o número absoluto de eventos é o mais elevado de todos. Por outro lado, nos grupos com alta incidência (como aquelas com MSC prévia ou IC) o número de eventos absolutos é muito menor em relação à população geral (Figura 1 – Figura 2). Devido a esse fato, muitas das estratégias de prevenção de MSC na população geral esbarram na falta de ferramentas de identificação dos pacientes em risco, bem como na forma de prevenir eventos na população de baixo risco.¹¹

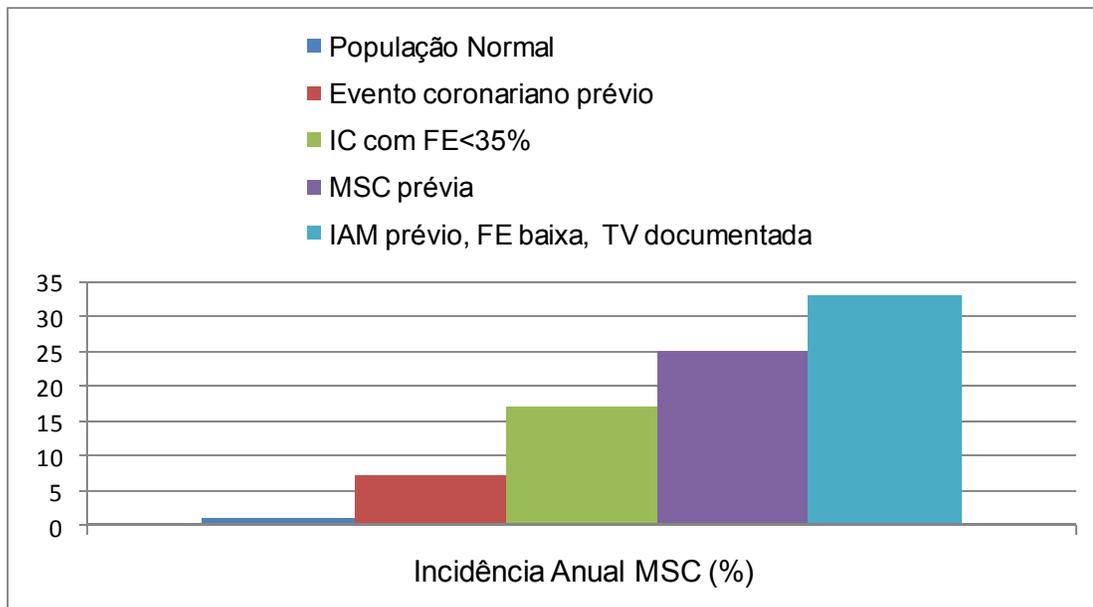


Figura 1 – Incidência Anual de MSC na população norte-americana, em proporções. Extraído de Huikuri HV e cols.¹¹ IC=insuficiência cardíaca; FE= fração de ejeção; MSC=morte súbita cardíaca; IAM=infarto do miocárdio; TV=taquicardia ventricular.

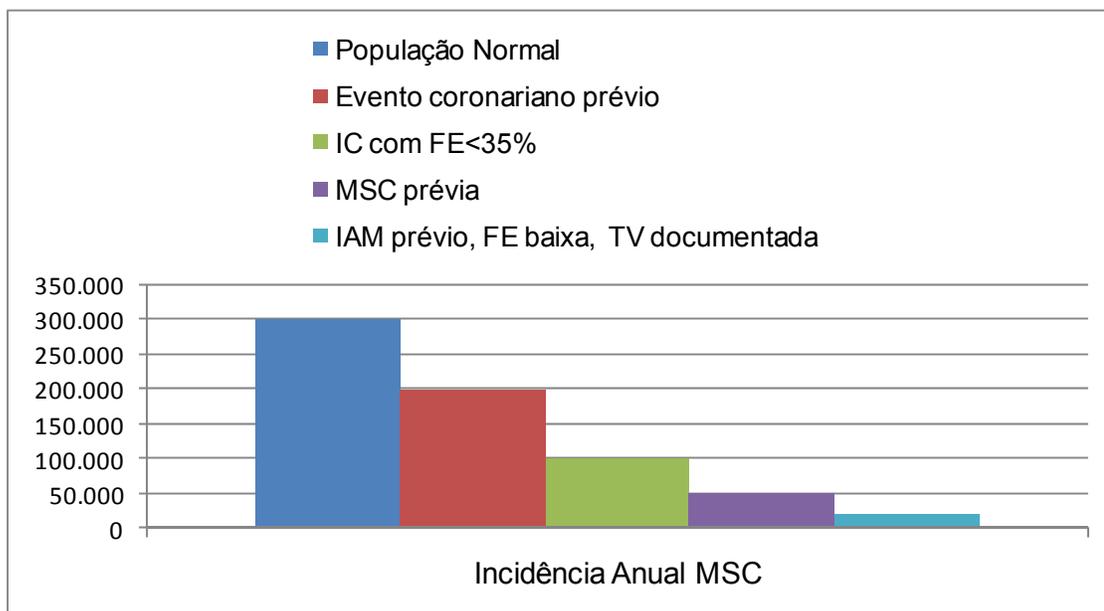


Figura 2 – Incidência anual de MSC na população norte-americana, em números absolutos. Extraído de Huikuri HV e cols.¹¹ IC=insuficiência cardíaca; FE= fração de ejeção; MSC=morte súbita cardíaca; IAM=infarto do miocárdio; TV=taquicardia ventricular.

Em relação à sobrevida, pacientes com MSC apresentam em geral mau prognóstico, o qual é estritamente dependente do ritmo cardíaco que a desencadeou e do tempo para manobras de reanimação cardiopulmonar (RCP). Quando o mecanismo responsável inicial é assistolia ou atividade elétrica sem pulso (AESP) a sobrevida após hospitalização é menor que 10% e praticamente nenhum paciente recebe alta hospitalar. Por outro lado, quando o mecanismo responsável é fibrilação ventricular (FV) 25% dos pacientes sobrevivem à hospitalização. Nos casos de taquicardia ventricular (TV) a sobrevida pode chegar a 60-75%.¹²

Quanto ao mecanismo desencadeante das arritmias, vários fatores são descritos como responsáveis. No entanto, nenhum mecanismo supera a isquemia miocárdica aguda como causa principal relacionada com MSC. Relatos apontam a DAC e suas conseqüências como fatores relacionados com até 80% dos casos de arritmias fatais. Os demais casos são relacionados com IC, valvulopatias, alterações genéticas, entre outros.¹³

Insuficiência Cardíaca e Morte Súbita

A IC representa a manifestação de doença cardiovascular terminal da maioria das doenças cardíacas. Caracteriza-se por uma síndrome clínica que resulta na deterioração da função cardíaca, gerando uma série de alterações hemodinâmicas e neuro-humorais que se manifestam por dispnéia, fadiga, redução da capacidade funcional, retenção de líquidos, congestão pulmonar e edema periférico.¹⁴

Dados epidemiológicos referentes a esta síndrome mostram que ela é um problema de saúde pública. Nos EUA, por exemplo, a IC apresenta alta prevalência (mais de cinco milhões de casos) e alta incidência (mais de 550.000 casos novos por ano). Paralelamente, nota-se um aumento marcado dos índices de hospitalização neste país, variando de 400.000 casos em 1979 para mais de um milhão em 2004. Isto gera elevados gastos governamentais, com custos diretos e indiretos previstos para o ano de 2007 acima de 33 bilhões de dólares naquele país.¹⁵

Nos últimos 10 anos, o número de hospitalizações e de mortes por IC nos EUA aumentou, apesar dos avanços em seu tratamento, como a utilização de beta-

bloqueadores e bloqueadores da aldosterona, além dos já consagrados inibidores da enzima de conversão da angiotensina (i-ECA).^{16, 17} A mortalidade anual dos pacientes em classe funcional III e IV da classificação *New York Heart Association* (NYHA) encontra-se em torno de 10-15% após tratamento farmacológico otimizado.¹⁸ Igualmente no Brasil, a IC é uma das principais causas de mortalidade, sendo também responsável por um número elevado de admissões hospitalares.¹⁹

Por todos estes motivos, a pesquisa para o desenvolvimento de novos tratamentos que possam reduzir a incidência anual de desfechos clinicamente relevantes (mortalidade total e cardiovascular, hospitalizações, entre outros) torna-se opção interessante, na medida em que reduziria gastos relacionados com IC no Brasil e no mundo.

A IC é uma síndrome que apresenta íntima correlação com MSC. Não apenas a capacidade funcional (medida pela NYHA), como o grau de disfunção ventricular são fatores de risco importantes que explicam, ao menos parcialmente, a elevada incidência de MSC nestes pacientes.^{6, 7, 20-22} Considerando-se a prevalência de DAC e IC nos dias atuais, a MSC é hoje um problema de saúde pública, não apenas devido às vidas perdidas, mas também devido aos custos relacionados aos tratamentos atualmente disponíveis ou sua prevenção.²³

Apesar dos empenhos da indústria farmacêutica, nenhum fármaco antiarrítmico até hoje comercializado apresenta propriedades de reduzir o número de mortes provocado por taquiarritmias ventriculares em pacientes com ou sem doença cardíaca estrutural, à exceção dos beta-bloqueadores, os quais apresentam evidentes benefícios em sobrevida nos pacientes com IC e em pacientes pós IAM.²⁴⁻²⁶ Alguns dos medicamentos testados em estudos prospectivos mostraram-se inclusive prejudiciais, devido ao aumento incidência de efeitos pró-arrítmicos. É o caso dos antiarrítmicos I-C da classificação de Vaughan Williams que, apesar de reduzirem a incidência de arritmias ventriculares detectadas por Holter de 24 horas, mostraram aumento de mortalidade em pacientes pós IAM.²⁷ Mesmo o uso de amiodarona, até pouco tempo considerada terapêutica fundamental para a prevenção de MSC em pacientes com IC, tem se mostrado ineficaz para prevenção primária ou secundária de eventos.²⁸

Nos últimos anos, grande número de pesquisas tem desviado o foco de atenção para prevenção de MSC, de modo a se buscar alternativas não-medicamentosas capazes de melhorar a sobrevida dos pacientes com risco elevado para taquiarritmias ventriculares. Deste modo, foram criados cardiodesfibriladores automáticos implantáveis (CDI), aparelhos com propriedades de detecção, monitoramento e reversão (através de terapia elétrica) de arritmias potencialmente fatais. Desde a sua criação até os dias atuais, inúmeros estudos foram desenvolvidos com estes dispositivos, os mais recentes mostrando resultados promissores, à medida que foram sendo agregadas a eles novas tecnologias e softwares para aprimoramento da detecção de arritmias. Atualmente, o CDI é considerado a terapia mais eficaz para prevenção primária e secundária de MSC, apresentando papel de relevância nos pacientes de alto risco, onde predominam aqueles com IC.²⁸⁻³⁶ Diversos ensaios clínicos randomizados, em populações de pacientes isquêmicos ou não-isquêmicos, mostram benefícios consistentes em termos de redução de mortes por arritmias ventriculares, além de redução de mortalidade por todas as causas, nos pacientes que recebem o CDI.²⁸⁻³⁷

Apesar destes benefícios evidentes em pacientes com IC, os CDI são dispositivos de custo muito elevado para implantação em larga escala, sendo inviável do ponto de vista econômico em diversos países, entre os quais o Brasil. Desde a publicação do estudo de nome SCD-HeFT em 2005²⁸, os sistemas de saúde norte-americanos *Medicare* e *Medicaid* ampliaram os critérios de colocação de CDI para prevenção primária de morte súbita, fato que ocasionou considerável aumento de custos com o tratamento de pacientes em risco. Essa ampliação das indicações de implante de CDI ocorreu mais recentemente no Brasil, após publicação das Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis no ano de 2007.³⁸

Além disso, o implante de CDI pode provocar redução da qualidade de vida, devido basicamente à presença de terapias, refletindo de maneira mais importante na população jovem e economicamente ativa.³⁹⁻⁴²

Reanimação Cardiopulmonar e o Papel dos Desfibriladores Automáticos Externos

Apesar da grande divulgação dos CDI e seus benefícios, programas de saúde pública também têm enfatizado o uso de desfibriladores automáticos externos (DEA) como forma rápida e eficaz de reduzir a MSC na população em geral. O conceito de intervenção rápida nos casos de PCR como forma de aumentar as chances de sobrevivida foi elaborado na década de 60, com a criação das Unidades Móveis de Atendimento.⁴³ Essa ação resultou, uma década mais tarde, no aumento de sobrevivida dos casos de PCR fora do ambiente hospitalar, revertendo casos de FV que, sem uma pronta intervenção, degenerariam inevitavelmente para ritmos de assistolia e AESP.⁴⁴

Em 1979, Diack e cols. introduziram o conceito de DEA, permitindo que pessoas com um mínimo treinamento em reanimação cardiorrespiratória (RCR) pudessem intervir com desfibrilação em momentos apropriados.⁴⁵ Com o passar dos anos e o aprimoramento desse tipo de tecnologia, os DEA passaram a ser facilmente operáveis por pessoas da população geral, motivando sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) como método efetivo nos casos de PCR em ambiente fora do hospital, nos EUA.^{46, 47}

Esses dispositivos apresentam um microprocessador com capacidade de analisar as atividades elétricas cardíacas e detectar os casos potenciais de FV/TV. Isso é possível por meio de uma análise do sinal elétrico e posterior comparação deste com dados previamente armazenados nos *softwares* desses dispositivos. Atualmente, a sensibilidade do DEA para detectar FV/TV supera os 90%.^{48, 49}

Analisando as vantagens do uso desses dispositivos, pode-se observar uma maior rapidez na desfibrilação, comparativamente aos desfibriladores convencionais, quando do atendimento por profissionais paramédicos norte-americanos.⁵⁰ Apesar da sensibilidade na detecção de arritmias apropriadas ser semelhante aos desfibriladores convencionais, a especificidade dos DEA é superior.⁵¹

Apesar de a desfibrilação ser originalmente considerada um procedimento médico, diversos estudos têm mostrado efetividade do uso de DEA por profissionais treinados, como paramédicos, policiais e bombeiros.^{52, 53} Esses resultados iniciais,

associados à redução de tamanho dos dispositivos, maior conhecimento da população leiga em técnicas de RCR e redução de custos pelos fabricantes, motivaram projetos com resultados bastante positivos, como a iniciativa pioneira do Aeroporto Internacional de Chicago (*Chicago Heart Save Program*).⁵⁴ Em Piacenza, Itália, o uso de DEA pela população leiga foi associado com importante aumento de sobrevida após PCR não assistida, em comparação com os serviços médicos de emergência.⁵⁵ O *PAD Study* mostrou que a sobrevida em locais de grande circulação pública e com presença de DEA foi 2 vezes maior em relação a locais semelhantes apenas com suporte básico inicial.⁵⁶ Em meta-análise recentemente publicada utilizando 3 estudos, Sanna e cols. observaram maior sobrevida em pacientes com PCR atendidos fora do ambiente hospitalar, quando o DEA foi adicionado ao processo de RCR básica.⁵⁷

Por todas as evidências apresentadas, a AHA recomenda (desde o ano de 1995) o uso de DEA como parte da cadeia de sobrevida e como elemento integrante da manobras de RCR básicas. Além disso, programas de implementação de DEA são permanentemente incentivados nos locais de elevada circulação pública, onde se estima a ocorrência de pelo menos uma PCR a cada 2 anos.⁵⁸

Relação da Morte Súbita Cardíaca com outras Cardiopatias

Apesar da marcada associação de CI e ICC, existem outras causas associadas à MSC. São doenças de menor incidência, grande parte associadas com mecanismo de transmissão genética, algumas delas com mecanismos fisiopatológicos ainda não completamente conhecidos. Além disso, pode-se observar que, apesar de ocorrer com uma incidência bastante baixa, a MSC ocorre também em indivíduos sem doença cardíaca estrutural, o que representa em números absolutos a maior causa de óbitos por essa condição. A Tabela 1 cita as doenças mais freqüentemente associadas com MSC.^{11, 59, 60} (Tabela 1)

Tabela 1 – Causas de Morte Súbita Cardíaca não associadas com Insuficiência Cardíaca

Condições Associadas com MSC*
✓ Cardiomiopatias: cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada.
✓ Causas Primariamente Genéticas: displasia arritmogênica do ventrículo direito, síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica, síndrome do QT curto.
✓ Cardiopatia Isquêmica sem Insuficiência Cardíaca

* Morte Súbita Cardíaca

Cardiomiopatia Hipertrófica

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) teve suas primeiras descrições em 1958 por Teare e Brock, tendo sua definição mais precisa nos anos 60 por Braunwald e cols. com o advento da ecocardiografia bidimensional.⁶¹⁻⁶³

Caracteriza-se pela doença de origem genética mais comum em cardiologia, com padrão de transmissão autossômico dominante e penetrância variável na população acometida. Tem como característica principal a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), mais comumente o padrão de hipertrofia septal assimétrica. Sua incidência é de 1 para cada 500 na população em geral. Apesar disso, a CMH representa a causa mais comum de MSC em pacientes com idade abaixo de 35 anos, motivo que vem justificando inúmeros estudos sobre esta doença.⁶⁴⁻⁶⁶

Desde a descrição da primeira mutação relacionada com a CMH em 1989, mais de 300 mutações em pelo menos 24 genes já foram identificadas como causas desta doença. Essas mutações estão relacionadas com várias estruturas celulares, desde as relacionadas a proteínas do aparelho contrátil até proteínas do metabolismo celular (Tabela 2).⁶⁷

Tabela 2 – Principais genes relacionados com cardiomiopatia hipertrófica, proteínas codificadas e *locus* cromossômicos.

Gene e Associação	<i>Locus</i>	Proteína Associada
Miofilamentos		
Gigante	2q24.3	Titina
Espesso	14q11.2-q12	Cadeia pesada β - miosina
Intermediário	11p11.2	Proteína C de ligação à miosina
Fino	1q32	Troponina T
Fino	19p13.4	Troponina I
Fino	15q22.1	α – Tropomiosina
Ligação do Cálcio	1q42.1-q43	Receptor Ryanodina
Disco Z	1q42-q43	α – Actinina 2
Metabolismo	7q35-q36.36	Proteína quinase AMP* ativada

* AMP – monofostato de adenosina

A maioria dos indivíduos acometidos permanece assintomática ao longo de toda sua vida, porém alguns desenvolvem sintomas relacionados a causas mecânicas ou arrítmicas. Dentre as primeiras, destacam-se cansaço e dispnéia aos esforços relacionados com a presença de gradiente em via de saída de ventrículo esquerdo (VSVE), o qual está presente em 25 a 40% dos casos. Isquemia miocárdica também pode ocorrer por desequilíbrio entre oferta/demanda de oxigênio. Dentre os sintomas relacionados com arritmias, pode ocorrer fibrilação atrial (FA) em até 30% e MSC relacionada com taquiarritmias ventriculares.⁶⁶

O prognóstico desta doença está relacionado basicamente com o risco inerente de MSC. Com o crescente conhecimento sobre a CMH, uma série de fatores de risco vem sendo identificados como marcadores de risco. Classicamente eles são os seguintes:

- Fatores de Risco Maiores: MSC reanimada, TV sustentada espontânea e história familiar de MSC.

- Fatores de Risco menores: síncope, espessura septal > 30 mm, alteração pressórica em teste de exercício, TV não sustentada (TVNS), obstrução na VSVE, isquemia microvascular e mutações genéticas de alto risco.⁶⁵

Até pouco tempo, acreditava-se no papel aditivo dos marcadores prognósticos mencionados, de modo que o paciente portador de apenas um dos fatores de risco tivesse menor risco de MSC em relação àqueles com dois ou mais fatores. Isso certamente acarretava em implicações práticas, já que o CDI é o melhor tratamento até hoje disponível para prevenção de eventos arrítmicos. Entretanto, estudo observacional recente mostrou que, em seguimento de pacientes com CMH e portadores de CDI, o número de fatores de risco não foi preditor de terapias do dispositivo em casos de prevenção primária, sugerindo que a presença de apenas um dos marcadores de risco é suficiente para considerarmos um paciente como de risco elevado para MSC. Além disso, este mesmo estudo mostrou que o implante de CDI por prevenção secundária estava associado com maior risco de terapias (10,6% ao ano com probabilidade cumulativa em cinco anos de 39%), quando comparado ao grupo de prevenção primária (3,6% ao ano com probabilidade cumulativa em cinco anos de 17%).⁶⁸ Dados de 26 pacientes brasileiros com CMH e portadores de CDI com seguimento médio de 20 meses, a maior parte com CDI por prevenção primária, não foram capazes de demonstrar nenhum preditor de disparo. Apenas a espessura septal maior que 30 mm foi associada com disparos mais precoces do CDI.⁶⁹

Outro fator relevante nos pacientes com CMH é o crescente interesse pelos marcadores genéticos associados com a doença e o prognóstico determinado por cada um deles. Apesar das descrições clássicas definindo os marcadores genéticos como fatores de risco menores, sabemos que determinadas mutações genéticas podem afetar o prognóstico do paciente importantemente. É o caso das mutações relacionadas com genes codificadores da Troponina T (TropT) e da Miosina β de Cadeia Pesada (MBCP), os quais determinam mortalidade mais precoce em relação às mutações nos genes codificadores da α Tropomiosina (ATM) e da Proteína C de Ligação à Miosina (PCLM). Além disso, sabe-se que a penetrância da CMH também pode variar conforme a mutação apresentada.⁷⁰

Apesar do grande progresso do conhecimento genético e do risco de MSC associado à CMH, muitos pesquisadores têm questionado a definição das várias mutações identificadas como originárias dessa doença. Na verdade, é possível que várias doenças diferentes estejam sendo abordadas, as quais apresentam uma característica fenotípica semelhante, apesar de sobrevida bastante distinta. Muitos estudos ainda são necessários para que possamos estabelecer mitos e verdades sobre a CMH.⁶⁷

Síndrome do QT Longo

Em sua definição clássica, a Síndrome do QT longo (LQT) caracteriza-se por aumento do intervalo QT no eletrocardiograma de superfície e alterações da repolarização ventricular, as quais aumentam o risco de arritmias ventriculares do tipo *torsades de pointes*. Com o progresso do conhecimento médico, observou-se que essa doença está associada com alterações estruturais no canal de sódio da célula miocárdica, determinando modificações no seu potencial de ação e subsequente risco de taquicardia ventricular. Estas alterações podem também estar relacionadas com uma série de medicações de uso habitual, tais como: fenotiazidas, alguns antimicrobianos (como as sulfas), anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, entre outras.^{60, 71}

O diagnóstico usualmente é realizado pela análise do eletrocardiograma em paciente assintomático, com histórico de TV ou mesmo após a ocorrência de evento arritmico em familiares.

A análise genética permitiu a definição de pelo menos 8 subtipos da LQT, que conferem riscos diferentes de evento cardíacos letais.⁷² A análise genética também tem a capacidade de estabelecer o risco de como um pacientes com LQT pode vir a apresentar um evento arritmico fatal. Conforme estudo publicado Schwartz e cols., os gatilhos predominantes para desencadeamento de TV são: exercício físico na LQT tipo 1, emoções em LQT tipo 2 e sono em LQT tipo 3.⁷³ Mais recentemente, Priori e cols. desenvolveram um sistema de classificação de risco de MSC baseados na análise genética e em características fenotípicas, permitindo identificar os pacientes com maior risco de eventos letais. São os pacientes de maior risco: LQT2 e LQT3 e intervalo QT

corrigido ≥ 500 ms. A partir desses dados, criou-se uma forma promissora para seleção de implante de CDI nos pacientes de maior risco, com probabilidade de maior racionalização de custos.^{74,75}

Síndrome de Brugada

Descrita em 1992 como uma nova entidade clínica, a Síndrome de Brugada (SB) tem como característica fenotípica a elevação do segmento ST nas derivações precordiais do ECG, associada a um padrão similar ao bloqueio de ramo direito, bem como elevada incidência de MSC em indivíduos com coração estruturalmente normal. A incidência na população geral é de 5 para cada 10 mil, com prevalência variando entre 0,4 a 1%, conforme a população estudada.⁷⁶⁻⁷⁸ Acredita-se que seja responsável por pelo menos 20% das mortes súbitas em indivíduos com coração estruturalmente normal.⁷⁹⁻⁸¹

A explicação fisiopatogênica está relacionada predominantemente com uma mutação do gene SCN5A, que codifica a subunidade α dos canais de sódio, alterações essas que reduzem o potencial de ação da célula miocárdica. Essa mutação é transmitida em caráter autossômico dominante, porém com penetrância variável, sendo responsável por causar redução do potencial de ação da célula miocárdica e gerar um ambiente propício à gênese de arritmias cardíacas. No entanto, destaca-se que apenas 18 a 30% das famílias com SB apresentam a mutação do SCN5A, caracterizando uma grande heterogeneidade dessa doença e mecanismos fisiopatológicos ainda não conhecidos.⁸²⁻⁸⁴

O diagnóstico da SB, quando não evidente por características clínicas e eletrocardiográficas, pode ser estabelecido por estimulação farmacológica, as quais muitas vezes evidenciam achados obscuros ao ECG de repouso. As medicações preconizadas são flecainida, procainamida, ajmalina e pilsicainida.⁸²

Os métodos de estratificação de risco atualmente disponíveis definem como pacientes com maior risco de MSC aqueles com as seguintes características: sexo masculino, indução de FV/TV e elevação espontânea do segmento ST ao ECG (sem indução por medicações provocativas).⁸⁵

Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito

A displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) é uma doença com transmissão genética, caracterizada por substituição de miocárdio ventricular direito por tecido fibro-gorduroso. Em alguns casos, essas alterações progridem com dilatação de câmaras ventriculares, sintomas de IC e/ou taquiarritmias ventriculares. A prevalência estimada é de 1 caso para cada 1.250 indivíduos, com ocorrência familiar de chegando a 50-80%. A predominância é de indivíduos do sexo masculino.⁸⁶

A despeito de décadas de publicações sobre essa doença, muitas controvérsias persistem. A primeira manifestação da doença é a MSC em 50% dos casos, a maioria em indivíduos jovens, fato que acarreta grande interesse no diagnóstico precoce e na estratificação de risco dessa população.⁸⁶

A explicação fisiopatogênica parece estar relacionada com mutações relacionadas a genes que codificam proteínas de adesão celular, como placoglobina, desmoplaquina, placofilina-2 (PK2) e desmogleína-2. A maior parte dos casos parece estar relacionada com mutações no gene da PK2, relacionadas com até 43% dos casos em dois estudos realizados.^{87, 88}

Vários métodos diagnósticos têm sido propostos para realização do diagnóstico e prognóstico dessa síndrome, entre eles ECG convencional, ECG, ECG de alta resolução (ECGar), Holter de 24 horas, ecocardiograma transtorácico (eco TT) e ressonância magnética (RMN). No entanto, nenhum destes métodos têm capacidade isolada de estabelecer diagnóstico ou prognóstico nessa população de pacientes. Os fatores de risco para MSC conhecidos até o momento são: história familiar de MSC ou de DAVD, TV previamente documentada, dilatação ou alterações morfológicas dos ventrículos por métodos de imagem.^{86, 89}

Em relação às modalidades de tratamento, recomenda-se o uso de beta-bloqueadores e/ou amiodarona como medidas de redução de taquiarritmias ventriculares. No entanto, o CDI é apresentado como a medida mais eficaz para prevenção de MSC, apesar de não ter sido avaliada no contexto de ensaios clínicos. Apesar de promissor, o papel da estratificação genética ainda não está consolidado na prática clínica dessa doença.^{86, 87, 89}

Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica

Tendo sua primeira descrição por Coumel (1978) e detalhada mais recentemente por Leenhardt (1995), a taquicardia ventricular catecolaminérgica (TVC) é uma das causas de MSC com coração estruturalmente normal. Apresenta herança autossômica dominante, com mortalidade aproximada de 30% aos 30 anos de idade. Como o próprio nome indica, está associada com casos de TV polimórfica em vigência de estímulo adrenérgico, sendo responsável por casos de MSC associada a exercícios ou emoções intensas.⁹⁰ Apesar de ser uma doença de baixa incidência, é causa importante de MSC em crianças sem doença cardíaca estrutural e intervalo QT normal.⁹¹

O mecanismo responsável por essa doença é uma alteração na concentração de íons cálcio no meio intracelular, provocada por uma mutação no gene que codifica o receptor ryanodina (RyR2). Este receptor, localizado no retículo sarcoplasmático, é o responsável pela liberação de cálcio dessa estrutura para o citosol da célula, regulando dessa forma o processo de contração e relaxamento da célula miocárdica. Com a citada mutação, o que ocorre é um excesso de cálcio no citosol em vigência de estímulo adrenérgico, criando ambiente favorável à gênese de arritmias ventriculares.⁹²⁻
94

O uso de beta-bloqueadores nesses casos reduz a incidência de arritmias em até 70%, justificando a identificação precoce dos casos, bem como aconselhamento genético em familiares de pacientes portadores dessa mutação.⁹⁰

Síndrome do QT curto

Descrita mais detalhadamente apenas nos últimos anos, a Síndrome do QT curto (QTc) está associada com redução do intervalo QT no ECG, usualmente com duração ≤ 300 ms. Possivelmente associada com alterações dos canais de influxo de potássio (I_k), essa doença determina redução da duração do potencial de ação celular, encurtando seu período refratário e aumentando a probabilidade de taquiarritmias ventriculares.⁹⁵

Tem como manifestação inicial a MSC, muitas ocorrendo antes da idade adulta, motivo pelo qual muitos dos casos de Síndrome de Morte Súbita do Recém Nascido (SMSRN) relatados no passado podem ter sido decorrentes da Síndrome do QTc.⁹⁶

Baseando-se na escassez de informações disponíveis e no alto risco de MSC, os autores têm recomendado implante de CDI como primeira escolha de tratamento. Entretanto, devido ao maior número de complicações associadas com o implante desses dispositivos em crianças, pode ser recomendado o uso de hidroquinidina para aumentar o intervalo QT, com resultados ainda baseados em relato de casos. Novos estudos são necessários para maior elucidação dos mecanismos da Síndrome do QTc.^{95, 96}

Prevenção Primária de Morte Súbita

A prevenção primária de MSC refere-se justamente à prevenção de uma primeira arritmia potencialmente letal. Na população geral, as medidas de prevenção primária relacionam-se com medidas para reduzir a incidência de DAC através da modificação dos fatores de risco (tabagismo, diabetes melito, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS)). Nos últimos anos, a *American Heart Association* (AHA) tem recomendado o uso de desfibriladores externos automáticos (DEA) como medida eficaz e efetiva para reduzir o tempo de desfibrilação em arritmias potencialmente letais. Especificamente, esta medida é mais bem utilizada em locais de circulação pública onde ocorra pelo menos um evento a cada cinco anos.^{12, 97, 98}

Em relação ao tratamento farmacológico, o grupo de medicações com maior capacidade de reduzir o número de MSC e mortalidade ao longo dos anos é o dos beta-bloqueadores. Diversos estudos com número elevado de pacientes têm mostrado que esta classe farmacológica reduz morte súbita em pacientes sobreviventes de IAM, particularmente naqueles com FE reduzida ou IC clínica.^{24-26, 99}

Nos últimos anos, diversos ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia dos CDI em prevenção primária de morte súbita, com ênfase principalmente em pacientes com grande risco de MSC, como aqueles com disfunção ventricular.^{35-37, 100-102}

Em 1996, a publicação do estudo MADIT por Moss e cols. mostrou os primeiros resultados sobre o uso profilático do CDI em 196 pacientes com histórico de IAM, TVNS em Holter e indução de taquiarritmias ventriculares em EEF. Conforme os resultados, pacientes que receberam CDI apresentaram razão de chance (HR) para mortalidade de 0,46 (IC95%, 0,26 – 0,82), o que representa um NNT (número de pacientes tratados para prevenção de um evento) de 4.¹⁰⁰ Estes achados foram corroborados pelo estudo MUST, publicado em 1999. Com delineamento e características dos pacientes semelhantes ao estudo anterior, os autores observaram que houve redução de mortalidade total e MSC no grupo de pacientes que recebeu implante de CDI (NNT = 3 para mortalidade total), o que não ocorreu em grupo tratado com drogas antiarrítmicas.³⁵ Apesar dos resultados apresentados nesta época, permanecia incerto o papel do EEF como método de estratificação de risco em pacientes com disfunção ventricular e sem CI.

O papel do implante profilático do CDI juntamente com a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com disfunção ventricular e anormalidades no eletrocardiograma ECGar também foi testado no estudo CABG-PATCH. Os resultados deste ensaio clínico randomizado mostraram não haver benefício do implante do CDI nestes pacientes.³⁷ Igualmente em pacientes com poucos dias após IAM (6 a 40), o estudo DINAMIT não mostrou redução de mortalidade total com o implante profilático do CDI, apesar de uma redução de mortes por arritmia.¹⁰³

Posteriormente, no estudo MADIT II, 1232 pacientes com IAM e disfunção ventricular foram randomizados para implante de CDI ou tratamento convencional, sem estratificação prévia por EEF. Observou-se redução de mortalidade total no grupo submetido a tratamento com CDI, comparativamente ao tratamento convencional (HR=0,69, IC95% 0,051 – 0,93 e NNT=11).¹⁰⁴ Esses resultados acabaram por questionar a aplicabilidade do EEF em pacientes isquêmicos com disfunção ventricular.

Para responder uma questão ainda em aberto – o benefício do CDI em pacientes não isquêmicos, Kadish e cols. publicaram o estudo DEFINITE. Neste, 458 pacientes com FE<36% e presença de TV não sustentada foram randomizados para tratamento farmacológico (beta-bloqueadores e i-ECA) acrescido ou não de implante de CDI. Apesar do implante de CDI não ter mostrado redução estatisticamente

significativa de mortalidade por todas as causas (HR=0,65, p=0,08), houve redução importante do número de MSC (HR=0,20, p=0,006).³² Estudos anteriores ao DEFINITE e com menor número de pacientes já haviam sugerido ausência de redução de mortalidade global com uso do CDI na população de pacientes sem cardiopatia isquêmica¹⁰⁵, mesmo em comparação com amiodarona.¹⁰⁶

Dentre os estudos em prevenção primária de MSC, aquele com maior poder estatístico e número de pacientes até o momento é o SCD-HeFT. Este ensaio clínico randomizou 2521 pacientes com IC (FE≤35%) em classe funcional II e III da NYHA para três grupos de tratamento: convencional, amiodarona e colocação de CDI. Após um período de seguimento médio de 45,5 meses, observou-se redução de mortalidade no grupo alocado para CDI, comparativamente aos demais grupos (HR=0,77, IC95% 0,62 – 0,96). Não houve diferença entre o uso de amiodarona e de placebo, mostrando que este fármaco não é eficaz na prevenção de MSC.²⁸

Pode-se afirmar que o SCD-HeFT foi um marco divisional em relação às indicações de CDI. A partir desse estudo praticamente aboliu-se o uso de amiodarona como fármaco capaz de alterar a história natural de pacientes com IC, ao mesmo tempo em que as indicações de implante de CDI para prevenção primária foram rediscutidas.¹⁰⁷

Prevenção Secundária de Morte Súbita

O benefício do uso de CDI para prevenção secundária de MSC já é bem documentado por importantes estudos clínicos prospectivos.¹⁰⁸ O primeiro deles, publicado por Weber e cols., com pequeno número de pacientes com cardiopatia isquêmica e que apresentaram evento arritmico (FV ou TV), mostrou redução de uma combinação de eventos (que incluía MSC) no grupo do CDI, quando comparado com tratamento antiarritmico (HR=0,27; IC95% 0,09-0,85, p=0,02).¹⁰⁹

Após este trabalho pioneiro, três grandes estudos prospectivos foram publicados sobre o tema, com poder estatístico e número de pacientes maior em relação ao estudo anteriormente citado. O estudo AVID mostrou que pacientes com IC (FE média 31%) recuperados de MSC tiveram redução de morte por qualquer causa (31% em três

anos) quando submetidos a implante de CDI, em comparação a tratamento antiarrítmico (amiodarona ou sotalol), com $NNT=9$.¹¹⁰ Sub-análise do mesmo estudo mostrou que, em grupo de pacientes tratados regularmente com estatinas, houve redução de arritmias ventriculares em relação aos que não receberam esta classe de medicação, sugerindo um potencial efeito antiarrítmico das estatinas.¹¹¹

Publicado posteriormente, o estudo CASH randomizou 349 pacientes ressuscitados de MSC (73% de etiologia isquêmica e com FE média 46%) para uso de CDI ou um antiarrítmico (propafenona, amiodarona ou metoprolol). O grupo de pacientes submetidos a tratamento com propafenona foi interrompido precocemente devido a aumento de mortalidade. Observou-se, após seguimento de 54 ± 34 meses, redução de mortalidade total (36,4%), de mortalidade por eventos arrítmicos (44,4%) e morte súbita (61%) favorável ao grupo que recebeu implante de CDI.¹¹²

Por fim o estudo CIDS, com critérios mais amplos de seleção, randomizou 659 pacientes para tratamento com CDI ou amiodarona, mostrando redução de mortalidade total de 19,6%/ano e morte por causas arrítmicas de 32,8%/ano, ambos os resultados sem significância estatística e de menor magnitude em relação ao estudo AVID.¹¹³ No entanto, após seguimento em longo prazo dos pacientes, foi observado melhora dos índices de sobrevida nos pacientes com CDI e maior incidência de efeitos adversos nos pacientes em uso de amiodarona.¹¹⁴ O subgrupo de pacientes com maior benefício do uso deste dispositivo foram aqueles com $FE < 35\%$, os idosos e os com classe funcional III e IV da NYHA.¹¹⁵

Analisados em conjunto, os dados acima mostram redução de risco de morte igual a 28% nos pacientes com CDI ($HR=0,72$ para morte total e $HR=0,5$ para morte por causas arrítmicas). O aumento médio de tempo de vida em relação ao tratamento farmacológico é de 4,4 meses em seis anos. Os pacientes com maior benefício foram aqueles com $FE < 35\%$.¹¹⁶

Em 2007 Healey e cols. analisaram os pacientes idosos destes mesmos estudos, mostrando que parece não existir benefício com uso do CDI em pacientes ≥ 75 anos. Neste grupo, a mortalidade por progressão de insuficiência cardíaca ou por outras causas foi maior em comparação àqueles com idade < 75 anos.¹¹⁷

Cardiodesfibriladores Implantáveis e Custo-Efetividade

O valor econômico das intervenções médicas sempre foi assunto evitado, tanto por médicos quanto pela sociedade. Entretanto, nos últimos anos, os custos relacionados à saúde têm atingido patamares insustentáveis para a maioria das nações, sendo universal a necessidade de contenção e otimização dos recursos. Atualmente os CDI são considerados dispositivos de alto custo, merecendo portanto estudos na área econômica para determinar de maneira mais precisa o quanto vale salvar uma vida e o quanto a intervenção pode alterar a qualidade de vida de um paciente. Nesse sentido, os estudos de custo-efetividade crescem como ferramenta bastante apropriada para comparar intervenções.

Um dos primeiros trabalhos publicados neste contexto foi uma análise de custo-efetividade de pacientes selecionados para CDI, de acordo com os critérios do estudo MADIT II (pós-IAM e FE < 30%). De acordo com os dados apresentados, o CDI resulta em um aumento de tempo de via de 1,8 anos quando comparado ao tratamento convencional, com uma razão de custo-efetividade incremental de 50.500 dólares americanos (US\$) por ano de vida salva.¹⁰¹

Análise de custo-efetividade do estudo SCD-HeFT mostrou custo por ano de vida salva ajustado para qualidade de vida (AVAQ) de US\$ 41.530, com benefício mais importante nos pacientes em classe funcional II da NYHA.¹¹⁸

Análise de custo-efetividade em prevenção primária de MSC englobando oito grandes estudos, Sanders e cols. desenvolveram um modelo de Markov de custo, qualidade de vida e sobrevida para implantação profilática de CDI, comparado ao tratamento clínico. Observou-se que o custo-efetividade do implante do CDI, comparado ao tratamento clínico exclusivo, foi de US\$ 34.000 a 70.200 por ano de vida salva. A análise de sensibilidade mostrou que o custo permaneceria abaixo de US\$ 100.000 por AVAQ, desde que o CDI reduzisse a mortalidade por sete anos ou mais.¹¹⁹ Apesar destes dados serem considerados custo-efetivos para a população norte-americana, o implante de CDI de maneira universal ainda é contestada por diversos autores.¹²⁰⁻¹²²

Estudo de custo-benefício com pacientes de perfil de risco semelhante ao SCD-HeFT mostrou que o implante do CDI em países como Reino Unido e França (nos quais o custo de uma vida é relatado em aproximadamente 2 milhões de Euros) pode ser considerado favorável para muitos.¹²³ Entretanto, em estudo realizado no Reino Unido, foi observado que, apesar da forte consistência dos ensaios clínicos em redução de mortalidade com o implante do CDI, a relação de custo-efetividade ainda é bastante elevada, principalmente pelas complicações após o implante do CDI.¹²²

Certamente, a decisão sobre implante de CDI em determinados pacientes deve levar em conta o perfil de risco de MSC no qual ele se encontra, proporcionando relações de custo-efetividade bastante distintas. Recente análise do Reino Unido mostrou que a relação de custo por AVAQ pode ser tão variável quanto U\$ 98.000 a 379.000, conforme tipo de prevenção (secundária ou primária, respectivamente), bem como do perfil de risco do paciente. Isso denota a necessidade de maior racionalização de uso destas estratégias, principalmente em países mais carentes de recursos financeiros.¹²⁰

Por fim, um estudo comparou três estratégias em relação a custo-efetividade: uso domiciliar de DEA, atendimento móvel de emergência com desfibriladores (UTI móvel) e implante profilático de CDI, de acordo com os critérios do estudo MADIT II. Comparando-se ao uso de UTI móvel, o uso domiciliar de DEA resultou U\$ 104.500 por AVAQ, enquanto o implante de CDI mostrou 127.400 por QALY. Apesar de o uso de DEA ser menos efetivo para salvar vidas em relação ao CDI, os autores sugerem que o uso de DEA beneficiaria maior número de pessoas, podendo ser uma alternativa mais racional.¹²¹

Em termos de saúde pública brasileira, nos pacientes com FE < 35% e em classe funcional II e III da NYHA, resultado recente de estudo de prevenção primária aponta para uma relação de custo-utilidade do CDI de 72 mil reais por AVAQ em relação ao tratamento convencional. Estes valores, apesar de semelhantes aos encontrados em outros países, são ainda considerados elevados para nossa realidade.¹²⁴

Como Racionalizar o uso de Cardiodesfibriladores Implantáveis

A relação entre MSC e IC é conhecida há vários anos. Através de análise prospectiva da população de Framingham, pode-se observar um aumento de risco relativo de mortalidade de cinco vezes nesta população, comparando-se aos pacientes com função ventricular preservada.¹²⁵

A FE é considerada o melhor marcador de risco para eventos cardiovasculares, com aumento proporcional de risco à medida que a fração de ejeção diminui. Este risco se torna proporcionalmente mais elevado nos pacientes com FE < 35%.^{126, 127}

Outro marcador de risco extremamente importante é a classe funcional pela NYHA. Pacientes com classe funcional I e II (menos sintomáticos) apresentam maior risco de morte súbita em relação aos pacientes com classe funcional III e IV, que proporcionalmente morrem mais por progressão da doença.^{25, 128, 129}

A presença de síncope é considerada por muitos autores como marcador de risco independente de MSC em pacientes com IC.¹³⁰ Mesmo em pacientes com IC não isquêmica, síncope e EEF negativo, o implante de CDI esteve associado com menor sobrevida livre de choques em relação aos pacientes com CDI sem síncope.¹³¹ Aumento de sobrevida foi observado em 25 pacientes com IC não isquêmica, que receberam CDI por síncope, quando comparados a pacientes que não receberam CDI com o mesmo sintoma.¹³² Por outro lado, estudo brasileiro em prevenção secundária de pacientes com cardiopatia chagásica sugere que síncope em vigência de TVS não está associado com mortalidade aumentada, apenas com maior recorrência de novos episódios de síncope.¹³³ Apesar da síncope ser considerada marcador isolado de risco para MSC, muitas dúvidas ainda existem sobre o seu papel no processo decisório do implante de CDI, frente a outros exames disponíveis.

A despeito de melhorias no tratamento farmacológico, a insuficiência cardíaca sintomática ainda confere um risco de 20 a 25% de mortes prematuras em 2,5 anos após o seu diagnóstico, sendo metade destas por MSC.¹³⁴⁻¹³⁷ Até mesmo a introdução dos beta-bloqueadores não foi suficiente para eliminar a MSC como desfecho fatal.²⁴⁻²⁶

Foi em meio a esse cenário assustador que o Dr. Michael Mirowsky desenvolveu o primeiro cardiodesfibrilador implantável, dando início a um novo paradigma no

manejo das taquiarritmias ventriculares. Após a publicação de inúmeros estudos comprovando o papel destes dispositivos em aumentar sobrevida nos pacientes com disfunção ventricular, as principais diretrizes mundiais têm sido cada vez mais liberais no implante de CDI. Esta liberalidade, no entanto, tem ampliado cada vez mais o espectro de pacientes potencialmente candidatos a implantes destes dispositivos, acarretando com isso aumento de gastos públicos para os sistemas de saúde.

Nesse cenário de uso cada vez mais liberal de CDI, observamos a insuficiência dos critérios de implante, pois muitos dispositivos implantados em contextos de prevenção primária vêm a apresentar taxas de choques apropriados muito baixas durante a vida de um paciente. Se observarmos os dados dos estudos MADIT II e SCD-HeFT pode-se registrar taxas de choques apropriados de 7,9%/ano e 5,1%/ano, respectivamente. Já em relação aos dispositivos implantados em contexto de prevenção secundária, podemos observar taxas de terapias apropriadas significativamente mais elevadas, em torno de 40 a 50%/ano. No entanto, o uso de combinação de medicamentos, como o uso de amiodarona e beta-bloqueadores, pode reduzir a taxa de disparos apropriados no primeiro ano para até 6,7%/ano.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Por este motivo, a busca de novos preditores de risco capazes de selecionar os pacientes de mais alto risco torna-se não apenas justificável, mas também necessário, à medida que proporciona maior benefício a um número maior de pacientes.

Dentre os preditores de risco amplamente conhecidos na literatura, destaca-se o papel do EEF em pacientes com CI. Estratégia utilizada no estudo MADIT I mostrou-se eficaz em pacientes pós-IAM com TVNS. Ao serem submetidos à estratificação por EEF, aqueles com indução de TV beneficiaram-se do implante de CDI (HR=0,49).¹⁰⁰ Além disso, esses pacientes apresentaram taxas de disparos apropriados significativamente mais elevadas em relação aos pacientes selecionados apenas pela função ventricular, sugerindo que os primeiros realmente são os de maior risco para eventos arrítmicos fatais.¹³⁸ Até mesmo em pacientes chagásicos tratados com amiodarona o EEF parece ter um papel importante, definindo aqueles que têm maior risco de eventos.¹⁴¹ Esses dados podem ser corroborados pela alta incidência de terapias do CDI em pacientes estratificados por EEF.¹⁴²

Igualmente, na situação de pós-IAM, deve-se observar o tempo para implante do CDI após o evento agudo isquêmico. Análise do estudo MADIT II sugeriu que o uso destes dispositivos nos primeiros 17 meses após IAM pode não aumentar a sobrevivência. Neste período, eventos como o remodelamento ventricular poderiam ser combatidos com tratamento farmacológico, colocando os pacientes posteriormente em um grupo de risco mais favorável, sem a real necessidade de implante de dispositivos tão precocemente.¹⁴³

Apesar dos marcadores acima citados serem de grande utilidade para diferenciação do risco de morte súbita, auxiliando na indicação mais racional do implante de CDI, ainda não há marcadores mais específicos para prever com exatidão o risco de morte súbita. Várias publicações têm surgido, investigando novos exames que possam auxiliar no processo decisório sobre implante desses dispositivos.

Os potenciais tardios (PT) são sinais de baixa amplitude detectados no final do complexo QRS e possivelmente estão associados com predisposição a arritmias ventriculares. Vários estudos foram realizados, mostrando que esses achados podem associar-se ao processo de estratificação de risco de MSC. As melhores evidências estão associadas com pacientes com CI, situação em que este exame parece adicionar valor prognóstico independente para MSC. Entretanto, nos pacientes não isquêmicos, o papel dos PT permanecem indefinidos. Ademais, vários problemas de padronização de critérios e análise dos resultados tornam esta técnica ainda bastante limitada.^{144, 145}

A micro alternância de ondas T (MaT) é outro método em estudo para estratificação de risco de MSC. Descrita inicialmente por Adam e cols., consiste na identificação de alternância elétrica da amplitude da onda T a cada batimento do ECG. De acordo com o consenso da AHA, esse exame tem indicação Classe IIa (provavelmente eficaz), porém não tem capacidade de avaliar isoladamente a necessidade de colocação de CDI. Estudos realizados até o presente momento têm mostrado resultados inconsistentes, além de limitações metodológicas importantes. Metanálise com mais de 2600 pacientes mostrou que o MaT é um exame com alto valor preditivo negativo e baixo valor preditivo positivo, de modo que mais estudos adicionais são necessários para determinar o seu papel na estratificação de risco dos pacientes.^{107, 146-148}

Assim como os anteriormente citados, outros exames estão sendo avaliados para estratificação de risco de MSC nos pacientes de risco, porém até o momento nenhum deles têm mostrado resultados definitivos.¹⁴⁹

Outra ferramenta promissora no papel para estabelecimento de risco é a combinação de diversas características dos pacientes em escores de risco, os quais possam medir de forma mais precisa o benefício agregado aos tratamentos. O Escore de Insuficiência Cardíaca de Seattle (*Seattle Heart Failure Model*) foi criado a partir de uma coorte de 1125 pacientes com IC e posteriormente validado para outras 5 coortes, totalizando 9942 pacientes. Combinando características clínicas, uso de medicamentos e exames laboratoriais, esse modelo mostrou-se capaz de predizer o risco de eventos em 1, 2 e 3 anos. Posteriormente, observou-se também que o modelo tinha capacidade de estabelecer o risco de como um paciente poderia apresentar um evento cardiovascular: morte súbita ou progressão da IC. Disponível em um *software* gratuito, esse escore pode ser uma ferramenta promissora no auxílio médico para tomada de decisões frente aos diferentes tratamentos disponíveis.^{128, 129}

Mais recentemente, Goldenberg e cols. elaboraram um modelo multivariado com os pacientes candidatos ao grupo de tratamento conservador do estudo MADIT II. Excluindo os pacientes considerados de muito alto risco para eventos (caracterizados como aqueles com creatinina $\geq 2,5$ mg/dl ou uréia nitrogenada (BUN) ≥ 50 mg/dl) o modelo definiu como fatores de risco para MSC: classe funcional da NYHA $> II$, idade > 70 anos, BUN > 26 mg/dl, duração do QRS > 120 ms e presença de FA. Os pacientes que efetivamente se beneficiaram do implante de CDI nesse estudo foram aqueles com pelo menos 1 dos critérios de risco mencionados. Aqueles considerados previamente de muito alto risco ou com nenhum dos fatores de risco do modelo não se beneficiaram do implante de CDI.¹⁵⁰

Marcadores genéticos e risco de arritmias ventriculares: o papel dos polimorfismos

Nas últimas décadas, uma série de estudos têm sido realizados mostrando o papel do genótipo nas manifestações das diversas doenças. Isto ocorreu basicamente

pelo mapeamento do genoma humano, completado em 2003, bem como o Projeto *HapMap*, em andamento.¹⁵¹

A estrutura do genoma humano é praticamente idêntica em todos, sendo a variabilidade individual determinada por apenas 0,1% da estrutura do DNA, ou seja, três milhões de bases nucleotídicas. Esta diferenciação deve-se em grande parte à presença de polimorfismos genéticos, alterações estruturais do DNA que não codificam proteínas e apresentam frequência superior a 1%. As alterações descritas com os polimorfismos, apesar de fenotipicamente discretas ou mesmo imperceptíveis, podem determinar susceptibilidades variadas a doenças ou padrão de resposta alterado com o uso de medicações.^{59, 152-155}

Em relação ao risco para arritmias ventriculares, alguns polimorfismos genéticos foram identificados como potenciais modificadores, especialmente nos pacientes cardiopatas e nos portadores de CDI.¹⁵⁶

Polimorfismo da Glicoproteína IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}

Um dos primeiros polimorfismos estudados em pacientes isquêmicos foi o relacionado à glicoproteína IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} (GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}), estrutura de membrana celular responsável pela regulação da agregação plaquetária. Ele também recebe as denominações de HPA-1a/HPA-1b ou Zw(a)/Zw(b). A substituição de citosina (C) por timina (T) na posição 1565 no *exon 2* do gene codificador da GP IIb/IIIa provoca a formação de um alelo denominado PI^{A2} , potencialmente mais trombogênico que o PI^{A1} , já que favorece a agregação plaquetária. Estudo pioneiro de caso-controle publicado em 1996 indica que indivíduos com a presença de pelo menos um alelo PI^{A2} têm risco aumentado para eventos coronarianos.¹⁵⁷ Vários estudos subsequentes a esse foram publicados, incluindo metanálise de 4 estudos de caso-controle (totalizando mais de 17 mil indivíduos) mostrando razão de chances (OR) para eventos coronarianos de 1,1 (IC95%, 1,03 – 1,18) nos pacientes com pelo menos 1 alelo PI^{A2} , comparados aos homocigotos PI^{A1}/PI^{A1} .¹⁵⁸ Esses achados também foram confirmados em 2 estudos mais recentes (1 deles com delineamento prospectivo), mostrando risco aumentado do alelo PI^{A2} com DAC e IAM.^{159, 160}

Apesar de eventos trombóticos coronarianos terem, em teoria, capacidade de gerar MSC, o papel do polimorfismo GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} como um preditor de eventos arrítmicos não foi estudado até o presente momento, consistindo em uma lacuna do conhecimento científico.^{157, 161}

Polimorfismo do Inibidor do Ativador do Plasminogênio Tecidual 4G/5G

O inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) é uma glicoproteína de 50-kDa, membro da família das serinas inibidoras de protease (serpinas). Essa substância é responsável por inibir a sua proteinase cognata (ativador do plasminogênio) através de uma ligação irreversível com esta, formando um complexo que posteriormente é excretado. Funcionalmente, o PAI-1 é responsável por inibir a fibrinólise endógena, sendo um fator pró-coagulante. Também é considerado uma proteína de fase aguda, estando aumentada em casos de sepse ou trauma.¹⁶² O gene que codifica o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) apresenta um polimorfismo do tipo inserção/deleção na posição -675 da região promotora, o qual recebeu a denominação de PAI-1 4G/5G.¹⁶³

A molécula de PAI-1 parece estar com níveis séricos mais elevados nos pacientes com o alelo 4G, sendo que os indivíduos homozigotos 4G/4G apresentam maiores níveis circulantes desta substância e portando maior risco de eventos tromboembólicos. Em estudo de caso-controle com pacientes com cardiopatia isquêmica observou-se que, dentre os pacientes com MSC e que receberam implante de CDI, havia maior número de pacientes com pelo menos um alelo 4G, quando comparados com pacientes isquêmicos sem histórico de MSC. Estudo anterior já havia sugerido a associação de aterosclerose com os pacientes homozigotos 4G/4G e risco clínico elevado para eventos coronarianos.¹⁶⁴ Reforçando os dados em pacientes com CI, observa-se também maiores níveis séricos de PAI-1 e maior risco de mortalidade em pacientes internados em unidade de terapia intensiva por sepse ou trauma grave e homozigotos 4G/4G.¹⁶²

Esses achados em pacientes cardiopatas, apesar de ainda serem recentes e obtidos por estudos limitados, sugerem um papel do polimorfismo do PAI-1 4G/5G na

determinação do risco de MSC associada com eventos isquêmicos.^{20, 165, 166} Entretanto, a relação desse polimorfismo com terapias do CDI não foi avaliada até o momento.

Polimorfismo da Subunidade β da Proteína G (GNB3 C825T)

A proteína G é sabidamente relacionada com processos de sinalização intracelular e regulação do funcionamento de várias rotas metabólicas em diversas estruturas. O gene GNB3 contém 12 *exons* e está localizado no cromossoma 12p13. Ele codifica as três subunidades da proteína G (α , β e γ). A subunidade β 3 tem um polimorfismo denominado C825T (referindo-se a troca de citosina (C) por timina (T) na posição nucleotídica 825). Essa alteração parece ser responsável por alterar alguns processos de sinalização intracelular.^{167, 168}

Diversos estudos já foram publicados relacionando o alelo T825 com susceptibilidade a várias doenças como: HAS, obesidade, aterosclerose e resistência insulínica. Essas associações são mais bem estabelecidas nas populações brancas e negras, sendo ainda obscuras nos asiáticos e ameríndios. Outros trabalhos vêm sendo publicados relacionando o gene GNB3 com depressão, transtornos de humor, neoplasias e fibrilação atrial.¹⁶⁹⁻¹⁷² Recentemente, o alelo C foi associado com risco aumentado para doença arterial coronariana em pacientes russos.¹⁶⁸

Quanto à interferência desse polimorfismo com a atividade elétrica do miocárdio, estudo recente mostrou que o alelo T825 está associado com redução do risco de FA. Esses achados parecem estar associados com um aumento de atividade das correntes de entrada potássio nas fases finais do potencial de ação (I_{K1}) e menor expressão dos canais de potássio ativados por acetilcolina ($I_{K,Ach}$) nos homozigotos TT. Isso provoca encurtamento do potencial de ação da célula e menor risco de FA, bem como menor risco de FA mediada por mecanismo vagal.^{171, 173}

Em relação à suscetibilidade para arritmias ventriculares, estudo de coorte com 82 pacientes portadores de CDI, a maioria por prevenção secundária de MSC, mostrou maior sobrevida livre de terapias do CDI nos pacientes com o alelo T825, sendo a razão de chances para homozigotos CC de 3,9 (1,6 – 9,7). Isto sugere que pacientes homozigotos CC apresentam maior predisposição para arritmias ventriculares fatais.¹⁷⁴

Apesar dos achados desse último estudo, o papel desse polimorfismo na estratificação de risco dos pacientes com CDI ainda não é completamente definido.

Polimorfismo do Receptor Adrenérgico β 1Arg389Gly

A ativação adrenérgica e o aumento dos níveis de adrenalina parecem ser mecanismos cruciais na gênese e manutenção das arritmias ventriculares. Os receptores adrenérgicos exercem função essencial na regulação desse sistema, tendo papel importante no desencadeamento de IAM e no prognóstico da IC, entre outros. Existem vários polimorfismos dos receptores adrenérgicos identificados, porém muitos deles ainda não têm papel exatamente definido como auxiliares na determinação de risco ou seleção dos melhores tratamentos.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸

Um polimorfismo comum do receptor adrenérgico β 1 resulta em uma glicina (Gly389) ou uma arginina (Arg389) na posição 389, um ponto crítico para o acoplamento da proteína G.^{179, 180} O receptor com a variante Arg389 apresenta uma maior afinidade de acoplamento, estando associada a uma sinalização hiperativa e a uma resposta aumentada aos beta-bloqueadores em modelos experimentais de IC.¹⁸¹ Por outro lado, pacientes com IC e alelo Gly389 apresentam capacidade de exercício menor e menor pico de consumo de oxigênio.¹⁸² Além disso, por estar associado à sinalização diminuída, os portadores do alelo Gly389 podem apresentar efeitos protetores na função cardíaca e na arritmogênese.

Small e cols. encontraram um risco de IC dez vezes maior nos pacientes que eram simultaneamente homozigotos para o alelo 389Gly e tinham deleção de 4 aminoácidos no receptor adrenérgico α 2c, sugerindo uma ação sinérgica no sistema adrenérgico que aumenta a suscetibilidade para IC, especialmente na população de negros.¹⁸³ As conseqüências funcionais do polimorfismo β 1Arg389Gly podem também influenciar a progressão da IC e algumas características específicas. Mialet Perez e cols. estudaram a resposta ao carvedilol em pacientes com IC e observaram que pacientes homozigotos Arg/Arg tiveram aumento substancialmente maior da FE em relação aos portadores do alelo Gly389.¹⁸¹ Outros estudos demonstraram que pacientes portadores do alelo Gly389 necessitam mais freqüentemente de aumento nas doses de suas medicações para IC durante o escalonamento da dose de

metoprolol e que pacientes homozigotos Arg/Arg têm maior resposta ao remodelamento cardíaco com o tratamento com beta-bloqueadores, sugerindo um efeito do alelo Arg389 na variabilidade interindividual relacionada à tolerância aos beta-bloqueadores.^{184, 185} Contudo, os achados anteriormente descritos não foram confirmados em estudo mais contemporâneo que avaliou 5 polimorfismos dos receptores adrenérgicos β 1 e β 2, o qual não encontrou interação entre esses polimorfismos e variações na frequência cardíaca ou FE após tratamento com beta-bloqueadores.¹⁸⁶ Do mesmo modo, sub-estudo derivado do MERIT-HF não encontrou associação significativa entre o genótipo do receptor adrenérgico β 1Arg389Gly e prognóstico.¹⁸⁰ Todos os estudos citados, avaliados conjuntamente, sugerem uma possível interação farmacogenética entre os beta-bloqueadores e o polimorfismo β 1Arg389Gly, embora o impacto dessa interação ainda não esteja bem estabelecido.

Esse polimorfismo também parece ter íntima correlação com a gênese de arritmias ventriculares nos pacientes com IC, sendo que os homozigotos Arg/Arg parecem apresentar respostas hiperativas ao estímulo adrenérgico. Ao contrário, portadores do alelo Gly389 parecem apresentar um comportamento protetor para arritmias ventriculares, conforme sugerido em estudo de pacientes japoneses com cardiomiopatia dilatada e posteriormente corroborado por estudo brasileiro de pacientes com IC.^{187, 188}

Entretanto, até o presente momento, a avaliação de terapias em pacientes portadores de CDI e sua relação com os polimorfismos dos receptores adrenérgicos, especialmente o β 1 Arg389Gly, ainda não foi estudada.

Polimorfismo da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) deleção/inserção

O sistema renina-angiotensina (SRA) está intimamente relacionado com IC e seu prognóstico, sendo a produção de angiotensina II um fator deletério para o miocárdio ventricular nesses pacientes. A inibição deste sistema através de tratamento farmacológico é uma importante intervenção terapêutica na IC. Entretanto, seu benefício parece não ser homogêneo, conforme resultados de importantes estudos que mostram, por exemplo, menor eficácia em pacientes negros com uso de inibidores da

enzima conversora de angiotensina (i-ECA).¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Esta variabilidade pode ser explicada por fatores de ordem genética.

O gene da enzima conversora de angiotensina (ECA) está localizado no braço longo do cromossoma 17 (17q23). Apresenta um comprimento de 21 Kilobases (Kb), sendo 26 *exons* e 25 *introns*. No banco de dados do Centro Nacional de Informação em Biotecnologia (NCBI) mais de 160 polimorfismos da ECA estão registrados, a maioria deles polimorfismos de nucleotídeos isolados (SNPs).¹⁹² Em 1990, Rigat e cols. publicaram um estudo pioneiro, descrevendo um dos mais importantes polimorfismos na determinação da variabilidade dos níveis de ECA. Observou-se nesse polimorfismo a presença (inserção) ou ausência (deleção) de um par de bases na posição 287 da seqüência de DNA no *intron* 16, resultando nos genótipos DD, ID ou II. Os níveis séricos de ECA nos pacientes com DD é em média 2 vezes maior em comparação aos pacientes II.¹⁹³ Embora não tenha sido encontrada associação deste polimorfismo (deleção) com o risco de desenvolvimento de IC, ele parece atuar em sua progressão, estando associado a um pior prognóstico nos pacientes com IC.¹⁹³⁻¹⁹⁵

Embora existam evidências sugerindo a presença do alelo D como fator de risco para arritmias ventriculares, dados mais recentes em pacientes portadores de CDI mostram que este dispositivo não altera a sobrevida dos pacientes portadores do alelo DD, sugerindo que o mecanismo relacionado à morte nesses pacientes seja por progressão da doença, e não MSC.^{196, 197}

Conclusões

Os CDI são atualmente a forma de terapia mais eficaz para prevenção primária ou secundária de MSC. Nos últimos anos, diversos estudos prospectivos têm ampliado a indicação de implante desses dispositivos, conforme recomendado pelas diretrizes brasileiras e mundiais.^{38, 148}

Apesar do benefício inequívoco, diversos países não apresentam os recursos financeiros disponíveis para implante de CDI conforme recomendado pelas diretrizes. Aliado a isso, observa-se que muitos dos dispositivos implantados em contexto de

prevenção primária podem não ser usados durante a vida do paciente, denotando a insuficiência dos critérios de implante atualmente utilizados.

Desse modo, a busca de estratégias mais eficazes para implantação de CDI torna-se necessária como forma de racionalizar os escassos recursos disponíveis na área da saúde. Nesse sentido, os polimorfismos genéticos podem se tornar uma estratégia promissora e custo-efetiva como preditores de MSC.

BIBLIOGRAFIA

1. Heron MP, Smith BL. Deaths: leading causes for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2007;55:1-92.
2. Brasil MdS-RFd. DATASUS. In; 2007.
3. Lotufo PA. Doenças Cardiovasculares no Brasil. In: Nobre F, Serrano Jr. CV, eds. *Tratado de Cardiologia SOCESP. Primeira Edição ed.* São Paulo: Manole; 2005:7-15.
4. Antezano ES, Hong M. Sudden cardiac death. *J Intensive Care Med* 2003;18:313-29.
5. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
6. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-97.
7. Myerburg RJ, Interian AJ, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10F-9F.
8. Turakhia M, Tseng ZH. Sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapy. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:501-46.
9. Zheng Z, Croft JB, Giles WH, et al. State-specific mortality from sudden cardiac death: Unites States, 1999. *MMWR Mortal Wkly Rep* 2002;51:123 - 6.
10. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85:I-2-I-10.
11. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
12. Podrid PJ, Kovey PR, eds. *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management.* 2nd ed. ed. Baltimore; 1995.
13. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. *Coronary artery pathology.* *Circulation* 1992;85:I19-24.
14. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the

- Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-235.
15. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
 16. Schoken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-6.
 17. Hadelman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999;137:352-60.
 18. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et.al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
 19. DATASUS. In; 2007:<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2001/matriz.htm#morb>.
 20. Anvari, et al. PAI-I 4G/5G Polymorphism and Sudden Cardiac Death in Patients with Coronary Artery Disease. *Thrombosis Research* 2001;103:103-7.
 21. Bigger JTJ. Role of left ventricular ejection fraction. In: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, eds. *Sudden cardiac death:prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management*. 1st. edition.Philadelphia: Williams & Wilkins; 1994.
 22. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-8.
 23. Myerburg RJ, Castellanos A, eds. *Cardiac arrest and sudden cardiac death*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2001.
 24. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800-6.
 25. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.

26. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
27. Investigators CAST. Effect of ecainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321.
28. 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.
29. Investigators AVIDA. 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.
30. 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.
31. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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. *N Engl J Med* 1999; 341:1882-90.
36. 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. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.

37. Bigger JTJ. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
38. Martinelli Filho M, Zimmerman L, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi AJ. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e210 - e38.
39. Sears SF, Jr., Conti JB. Quality of life and psychological functioning of icd patients. *Heart* 2002;87:488-93.
40. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002;105:589-94.
41. Irvine J, Dorian P, Baker B, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J* 2002;144:282-9.
42. Costa R, da Silva KR, Mendonca RC, et al. Incidence of shock and quality of life in young patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:258-64.
43. Pantridge JF, Geddes JS. A mobile intensive-care unit in the management of myocardial infarction. *Lancet* 1967;2:271-3.
44. Eisenberg MS, Copass MK, Hallstrom AP, et al. Treatment of out-of-hospital cardiac arrests with rapid defibrillation by emergency medical technicians. *N Engl J Med* 1980;302:1379-83.
45. Diack AW, Welborn WS, Rullman RG, Walter CW, Wayne MA. An automatic cardiac resuscitator for emergency treatment of cardiac arrest. *Med Instrum* 1979;13:78-83.
46. Jacobs L. Medical, legal, and social implications of automatic external defibrillators. *Ann Emerg Med* 1986;15:863-4.
47. Moore JE, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom A, Litwin P, Carter W. Lay person use of automatic external defibrillation. *Ann Emerg Med* 1987;16:669-72.
48. Weaver WD, Hill D, Fahrenbruch CE, et al. Use of the automatic external defibrillator in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1988;319:661-6.

49. Cobbe SM, Redmond MJ, Watson JM, Hollingworth J, Carrington DJ. "Heartstart Scotland"--initial experience of a national scheme for out of hospital defibrillation. *BMJ* 1991;302:1517-20.
50. Paris PM. EMT-defibrillation: a recipe for saving lives. *Am J Emerg Med* 1988;6:282-7.
51. Cummins RO, Eisenberg MS, Litwin PE, Graves JR, Hearne TR, Hallstrom AP. Automatic external defibrillators used by emergency medical technicians. A controlled clinical trial. *JAMA* 1987;257:1605-10.
52. White RD, Asplin BR, Bugliosi TF, Hankins DG. High discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics. *Ann Emerg Med* 1996;28:480-5.
53. Kellermann AL, Hackman BB, Somes G, Kreth TK, Nail L, Dobyys P. Impact of first-responder defibrillation in an urban emergency medical services system. *JAMA* 1993;270:1708-13.
54. Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med* 2002;347:1242-7.
55. Capucci A, Aschieri D, Piepoli MF, Bardy GH, Iconomu E, Arvedi M. Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2002;106:1065-70.
56. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:637-46.
57. Sanna T, La Torre G, de Waure C, et al. Cardiopulmonary resuscitation alone vs. cardiopulmonary resuscitation plus automated external defibrillator use by non-healthcare professionals: A meta-analysis on 1583 cases of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;76:226-32.
58. Hazinski MF, Idris AH, Kerber RE, et al. Lay rescuer automated external defibrillator ("public access defibrillation") programs: lessons learned from an international multicenter trial: advisory statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2005;111:3336-40.

59. Roberts R. Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:9-21.
60. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Channelopathies: a new category of diseases causing sudden death. *Herz* 2007;32:185-91.
61. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
62. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Jr., Morrow AG. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. I. A Description of the Disease Based Upon an Analysis of 64 Patients. *Circulation* 1964;30:SUPPL 4:3-119.
63. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep* 1957;106:221-38.
64. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;363:1881-91.
65. Nishimura RA, Holmes DR, Jr. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:1320-7.
66. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:239-91.
67. Bos JM, Ommen SR, Ackerman MJ. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two, or more diseases? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:193-9.
68. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405-12.
69. Medeiros Pde T, Martinelli Filho M, Arteaga E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of arrhythmic events in patients at risk for sudden cardiac death. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:649-57.
70. Sorajja P, Elliott PM, McKenna WJ. The molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: prognostic implications. *Europace* 2000;2:4-14.
71. Morissette P, Hreiche R, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes. *Can J Cardiol* 2005;21:857-64.
72. Zareba W. Genotype-specific ECG patterns in long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2006;39:S101-6.

73. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
74. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-4.
75. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
76. Monroe MH, Littmann L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin Cardiol* 2000;23:849-51.
77. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:771-4.
78. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Seto S, Yano K. Clinical characteristics of subjects with the Brugada-type electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:653-7.
79. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1130-59.
80. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:9-54.
81. Francis J, Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2005;101:173-8.
82. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.
83. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-15.
84. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7.
85. Rossenbacker T, Priori SG. The Brugada syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:163-70.

86. Peters S. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006;113:4-11.
87. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006;113:1634-7.
88. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1813-21.
89. Buja G, Estes NA, 3rd, Wichter T, Corrado D, Marcus F, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: risk stratification and therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:282-93.
90. Liu N, Colombi B, Raytcheva-Buono EV, Bloise R, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Herz* 2007;32:212-7.
91. Leite LR, Ponzi Pereira KR, Alessi SR, de Paola AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. An important diagnosis in children with syncope and normal heart. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:63-74.
92. Terentyev D, Nori A, Santoro M, et al. Abnormal interactions of calsequestrin with the ryanodine receptor calcium release channel complex linked to exercise-induced sudden cardiac death. *Circ Res* 2006;98:1151-8.
93. Yang Z, Ikemoto N, Lamb GD, Steele DS. The RyR2 central domain peptide DPc10 lowers the threshold for spontaneous Ca²⁺ release in permeabilized cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2006;70:475-85.
94. George CH, Jundi H, Thomas NL, Fry DL, Lai FA. Ryanodine receptors and ventricular arrhythmias: emerging trends in mutations, mechanisms and therapies. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:34-50.
95. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-70.
96. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440-7.
97. Takata TS, Page RL, Joglar JA. Automated external defibrillators: technical considerations and clinical promise. *Ann Intern Med* 2001;135:990-8.

98. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 4: the automated external defibrillator: key link in the chain of survival. The American Heart Association in Collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000;102:160-76.
99. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
100. 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.
101. Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med* 2005;142:593-600.
102. 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.
103. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
104. 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.
105. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
106. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, 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.
107. 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: 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:e385-484.
108. Esperer HD, Klein H. Secondary prevention of sudden arrhythmic death: the role of the implantable cardioverter-defibrillator. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* 2001;12:34-8.
 109. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995;91:2195-203.
 110. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
 111. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:81-7.
 112. 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.
 113. 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.
 114. Bokhari F, Newman D, Greene M, Korley V, Mangat I, Dorian P. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2004;110:112-6.

115. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000;101:1660-4.
116. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, 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;21:2071-8.
117. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, et al. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2007;28:1746-9.
118. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006;114:135-42.
119. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-80.
120. Bryant J, Brodin H, Loveman E, Clegg A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:63-70.
121. Cram P, Katz D, Vijan S, Kent DM, Langa KM, Fendrick AM. Implantable or external defibrillators for individuals at increased risk of cardiac arrest: where cost-effectiveness hits fiscal reality. *Value Health* 2006;9:292-302.
122. Buxton M, Caine N, Chase D, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-xi, 1-164.
123. Caro JJ, Ward A, Deniz HB, O'Brien JA, Ehreth JL. Cost-benefit analysis of preventing sudden cardiac deaths with an implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone. *Value Health* 2007;10:13-22.
124. Ribeiro RA, Stella S, Rohde LE, Pimentel M, Zimmerman L, Polanczyk C. Custo-efetividade de desfibriladores implantáveis no Brasil: análise em prevenção

- primária no setor público. In: XXIV Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas. Porto Alegre, RS.: Relampa; 2007:272.
125. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-12.
 126. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312-22.
 127. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1204-9.
 128. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33.
 129. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392-8.
 130. Brugada P, Talajic M, Smeets J, Mulleneers R, Wellens HJ. The value of the clinical history to assess prognosis of patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1989;10:747-52.
 131. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1964-70.
 132. Fonarow GC, Feliciano Z, Boyle NG, et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2000;85:981-5.
 133. Leite LR, Fenelon G, Paes AT, de Paola AA. The impact of syncope during clinical presentation of sustained ventricular tachycardia on total and cardiac mortality in patients with chronic Chagasic heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:439-52.
 134. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.

135. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
136. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G. Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI24-31.
137. Sweeney MO. Sudden death in heart failure associated with reduced left ventricular function: substrates, mechanisms, and evidence-based management, Part I. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:871-88.
138. Epstein AE, Baessler CA, Curtis AB, et al. Addendum to "Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: implications for regulation and physician recommendations: a medical/scientific statement from the American Heart Association and the North American Society of Pacing and Electrophysiology": public safety issues in patients with implantable defibrillators: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2007;115:1170-6.
139. Capoferri M, Schwick N, Tanner H, Fuhrer J, Delacretaz E. Incidence of arrhythmic events in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *Swiss Med Wkly* 2004;134:154-8.
140. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165-71.
141. Leite LR, Fenelon G, Simoes A, Jr., Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:567-73.
142. da Fonseca SM, Belo LG, Carvalho H, et al. Clinical follow-up of patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:8-16.
143. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1082-4.

144. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:436-41.
145. Engel G, Beckerman JG, Froelicher VF, et al. Electrocardiographic arrhythmia risk testing. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:365-432.
146. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75-82.
147. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:456-63.
148. 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: 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.
149. Ikeda T, Yusu S, Nakamura K, Yoshino H. Risk stratification for sudden cardiac death. *Circ J* 2007;71 Suppl A:A106-14.
150. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288-96.
151. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851-61.
152. Katsanis N, Worley KC, Lupski JR. An evaluation of the draft human genome sequence. *Nat Genet* 2001;29:88-91.
153. A haplotype map of the human genome. The International HapMap Consortium. *Nature* 2005;437:1299-320.

154. Roberts R, Gollob M. Molecular cardiology and genetics in the 21st century--a primer. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:637-701.
155. Izar MC, Fonseca FA, Ihara SS, et al. Risk Factors, biochemical markers, and genetic polymorphisms in early coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:379-95.
156. Gollob MH. Genetic profiling as a marker for risk of sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:42-6.
157. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090-4.
158. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA1/PLA2 and coronary risk: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001;85:626-33.
159. Bojesen SE, Juul K, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Platelet glycoprotein IIb/IIIa PI(A2)/PI(A2) homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:661-7.
160. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med* 2004;255:637-44.
161. Weiss EJ, Goldschmidt-Clermont PJ, Grigoryev D, Jin Y, Kickler TS, Bray PF. A monoclonal antibody (SZ21) specific for platelet GPIIIa distinguishes P1A1 from P1A2. *Tissue Antigens* 1995;46:374-81.
162. Hermans PW, Hazelzet JA. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 7:S453-8.
163. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268:10739-45.
164. Gardemann A, Lohre J, Katz N, Tillmanns H, Hehrlein FW, Haberbosch W. The 4G4G genotype of the plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism

- is associated with coronary atherosclerosis in patients at high risk for this disease. *Thromb Haemost* 1999;82:1121-6.
165. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:152-6.
 166. Iwai N, Shimoike H, Nakamura Y, Tamaki S, Kinoshita M. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 1998;136:109-14.
 167. Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* 1987;56:615-49.
 168. Nikitin AG, Chudakova DA, Spitsina EV, et al. [Association of GNB3 gene C825T polymorphism with coronary heart disease]. *Genetika* 2007;43:1129-33.
 169. Cao MQ, Hu SY, Zhang CH, Xia DS. Study on the interrelationship between 5-HTTLPR/G-protein beta3 subunit (C825T) polymorphisms and depressive disorder. *Psychiatr Genet* 2007;17:233-8.
 170. Siffert W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annu Rev Med* 2005;56:17-28.
 171. Schreieck J, Dostal S, von Beckerath N, et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;148:545-50.
 172. Sheu SY, Handke S, Brocker-Preuss M, et al. The C allele of the GNB3 C825T polymorphism of the G protein beta3-subunit is associated with an increased risk for the development of oncocytic thyroid tumours. *J Pathol* 2007;211:60-6.
 173. Dobrev D, Wettwer E, Himmel HM, et al. G-Protein beta(3)-subunit 825T allele is associated with enhanced human atrial inward rectifier potassium currents. *Circulation* 2000;102:692-7.
 174. Wieneke H, Naber CN, Piaszek L, et al. Better identification of patients who benefit from implantable cardioverter defibrillators by genotyping the G protein beta3 subunit (GNB3) C825T polymorphism. *Basic Res Cardiol* 2006;101:447-51.

175. Muthumala A, Drenos F, Elliott PM, Humphries SE. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2008;10:3-13.
176. Brum PC, Rolim NP, Bacurau AV, Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. *An Acad Bras Cienc* 2006;78:485-503.
177. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy* 2007;27:874-87.
178. Biolo A, Rosa AS, Mazzotti NG, et al. The role of adrenergic receptor polymorphisms in heart failure. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:1281-90.
179. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999;274:12670-4.
180. White HL, de Boer RA, Maqbool A, et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail* 2003;5:463-8.
181. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 2003;9:1300-5.
182. Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, et al. Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J* 2002;144:840-6.
183. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1135-42.
184. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:127-37.
185. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:227-34.
186. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in

- patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:137-42.
187. Iwai C, Akita H, Shiga N, et al. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:723-8.
 188. Biolo A, Rohde LE, Ashton-Prolla P, et al. Role of beta 1-Adrenergic receptor polymorphism on risk of complex ventricular arrhythmias in patients with heart failure: Potential pharmacogenetic interactions. In 10th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure* 2006;12:6 (Suppl 1):S39-S.
 189. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail* 1999;5:178-87.
 190. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2001;344:1351-7.
 191. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-6.
 192. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006;98:1123-33.
 193. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
 194. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:162-7.
 195. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH, Humphries SE, Talmud PJ, McKenna WJ. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the

- angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1627-31.
196. Anvari A, Turel Z, Schmidt A, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism in coronary disease and malignant ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1999;43:879-83.
197. Bedi MS, Postava LA, Murali S, et al. Interaction of implantable defibrillator therapy with angiotensin-converting enzyme deletion/insertion polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1162-6.

ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM PORTUGUÊS

**Papel de Polimorfismos Genéticos como Preditores do Perfil de Uso de
Cardiodesfibriladores Implantáveis**

RESUMO

Introdução: O uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) reduz a mortalidade por morte súbita cardíaca (MSC). Porém, seu alto custo requer uma adequada seleção da população de maior risco. Até o momento, os dados utilizados como preditores de risco se mostraram limitados. O conhecimento de polimorfismos genéticos tem crescido como um elemento útil para direcionar estratégias terapêuticas.

Objetivo: Avaliar o papel de três polimorfismos genéticos ($\beta 1$ Arg389Gly, GNB3 C825T e GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}) como preditores de terapias apropriadas de CDI, em pacientes com e sem insuficiência cardíaca, que tiveram implante de CDI para prevenção primária ou secundária.

Pacientes e Métodos: Estudo de coorte retrospectivo de pacientes portadores de CDI para prevenção primária e secundária há pelo menos 6 meses, em seguimento ambulatorial. Foram registrados dados clínicos e realizadas análises dos CDI por telemetria, sendo caracterizadas as terapias dos dispositivos como apropriadas ou inapropriadas por eletrofisiologista cardíaco. Foram coletados 20 mL de sangue para análise dos polimorfismos pela técnica de PCR-RFLP. Para a análise univariada foram realizados os testes *t* de *Student* e qui-quadrado e para a multivariada, análise de regressão logística.

Resultados: Foram incluídos 103 pacientes, 11 (10,5%) com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), 49 (47,5%) com cardiopatia isquêmica e 73 (71%) com insuficiência cardíaca (IC). Individualmente os alelos Arg389 do $\beta 1$ Arg389Gly, T825 do GNB3 C825T e PI^{A2} do GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} não se associaram com a presença de terapias apropriadas do CDI. No entanto, a presença combinada desses alelos identificou os pacientes com maior risco para choques apropriados ($p=0,03$). Sobrevida livre de choques apropriados foi significativamente menor nos pacientes com 2 ou 3 dos genótipos de risco, quando comparados aos demais ($p=0,015$). Esses achados foram mais pronunciados na amostra de pacientes com IC ($p=0,03$).

Conclusões: Os polimorfismos $\beta 1$ Arg389Gly, GNB3 C825T e GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} , quando analisados em conjunto, parecem exercer papel preditor de terapias apropriadas em pacientes com CDI. Este perfil, embora válido para toda a população estudada, pareceu mais evidente em pacientes com IC. Novos estudos são necessários para determinar a aplicabilidade clínica desses marcadores genéticos.

INTRODUÇÃO

A morte súbita cardíaca (MSC) é considerada um problema de saúde pública. Nos Estados Unidos, estima-se que 50% das mortes por causas cardiovasculares, aproximadamente 450 mil casos, ocorram subitamente.^{1, 2}

Diversos estudos clínicos têm mostrado que o uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) promove redução de mortalidade em diferentes cenários de doença cardíaca, incluindo casos com e sem cardiopatia isquêmica.³⁻⁶ Conseqüentemente, as principais diretrizes mundiais recomendam o uso de CDI em uma parcela significativa da população, tanto para prevenção primária como secundária.^{7, 8} No entanto, os efeitos na redução da MSC na população em geral têm sido desapontadores, pois a grande maioria dos eventos arrítmicos fatais ocorre em pessoas que não apresentam risco elevado para arritmias ventriculares.⁹ Muitos destes pacientes, previamente assintomáticos, são portadores de doenças geneticamente determinadas, entre as quais se destacam a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e as canalopatias, entre outras.¹⁰⁻¹³

Além disso, a grande heterogeneidade clínica dos pacientes sabidamente com risco elevado de MSC configura um desafio cada vez maior na seleção dos pacientes potencialmente candidatos ao implante de CDI. Além da fração de ejeção (FE) – o melhor preditor de MSC conhecido – múltiplos fatores interagem entre si, acarretando risco de eventos diverso.¹ Parâmetros usados para estratificação que incluem tamanho do QRS, classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA), estudo eletrofisiológico (EEF), micro-alternância de ondas T (MaT) e presença de síncope demonstram capacidade limitada para selecionar os pacientes candidatos a implantes de CDI para prevenção primária.¹⁴

Ademais, a preocupação crescente com gastos em saúde pública por parte de gestores de saúde tem reflexos importantes no uso de CDI. Estima-se que, em prevenção primária, o custo associado com implante de CDI possa variar de 34.000 a 72.200 dólares americanos (US\$) por ano de vida salvo ajustados para qualidade de vida (AVAQ). Em prevenção secundária o custo parece ser menor (US\$ 27.000), mas ainda assim é considerável.¹⁵ Desse modo, o refinamento da estratificação de risco de

pacientes candidatos ao uso de CDI é necessário, visando uma melhor relação custo-benefício. Neste sentido, a identificação precoce de doenças primariamente genéticas e o risco de MSC a elas associado, assim como a identificação de um novo perfil de risco arritmogênico nos pacientes com maior incidência de MSC, poderiam otimizar o uso de CDI e o dispêndio dos gastos com tecnologia de alto custo em saúde pública.^{1,}

16

Nas últimas décadas, a busca de perfis genéticos tem surgido como estratégia adicional para uma melhor caracterização de risco, associando polimorfismos genéticos com susceptibilidade a determinadas doenças ou padrão de resposta a determinadas medicações. Um dos estudos pioneiros demonstrou que pacientes com o alelo PI^{A2} do polimorfismo da glicoproteína IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} (GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}), apresentam risco elevado para eventos isquêmicos trombóticos.¹⁷ Posteriormente, estudos corroboraram esses achados, mostrando risco aumentado para cardiopatia isquêmica (CI) e infarto do miocárdio (IAM) nos pacientes portadores do alelo PI^{A2} .^{18, 19} Neste cenário, poderia se especular uma associação de eventos trombóticos agudos com risco de arritmias.

Apesar da existência de múltiplos mecanismos possivelmente envolvidos na gênese de arritmias fatais, são raros os estudos explorando o potencial arritmogênico de polimorfismos genéticos. Recentemente, em pacientes isquêmicos portadores de CDI para prevenção primária e secundária, foi demonstrado o papel do alelo C825 do polimorfismo da subunidade $\beta 3$ da proteína G (GNB3 C825T) como possível preditor de terapias.²⁰ Já em pacientes com insuficiência cardíaca, o alelo glicina do polimorfismo do receptor adrenérgico $\beta 1$ Arg389Gly parece exercer efeito protetor na incidência de taquiarritmias ventriculares.^{21, 22} Estudos explorando potenciais rotas complementares, especialmente as geneticamente determinadas, ainda são escassos para a avaliação do risco de MSC e, conseqüentemente, na busca da otimização de implante de CDI.

No presente estudo, avaliou-se o papel de 3 polimorfismos genéticos ($\beta 1$ Arg389Gly, GNB3 C825T e GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}) como preditores de terapias apropriadas de CDI, em pacientes com e sem insuficiência cardíaca, que tiveram implante deste dispositivo para prevenção primária ou secundária.

PACIENTES E MÉTODOS

População Estudada

Os pacientes foram recrutados em dois hospitais universitários de atendimento terciário na cidade de Porto Alegre, Brasil. Pacientes consecutivos foram arrolados nos Ambulatórios de Arritmias Cardíacas no período de Junho de 2005 a Dezembro de 2007. Os critérios de elegibilidade foram:

- a. idade \geq 18 anos;
- b. indicação de implante de CDI por prevenção primária ou secundária de MSC, independentemente da doença de base;
- c. portadores de CDI por período mínimo de 6 meses;
- d. acompanhamento regular com profissional especializado em arritmias cardíacas e análise de CDI.

O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

A todos os indivíduos foi aplicado um questionário para determinação de parâmetros clínicos, demográficos e laboratoriais (Anexo 1), bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

Critérios Diagnósticos

A presença de IC foi caracterizada como presente naqueles pacientes em uso de medicação usual para IC associado à FE do ventrículo esquerdo \leq 45%, avaliada por ecocardiograma transtorácico (EcoTT). Em eventuais casos nos quais esse exame não era obtido, foi utilizada a FE determinada por cintilografia de perfusão miocárdica (*Gated SPECT*) ou por ventriculografia do VE, por meio da técnica de Stanford.²³ Frente à presença de vários exames em épocas diferentes, a FE utilizada foi a mais próxima à data do implante do dispositivo.

A indicação de implante de CDI nos pacientes foi definida nas categorias de prevenção primária ou secundária de MSC. Denominou-se prevenção secundária todos os pacientes com MSC reanimada e/ou documentação de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular (FV/TV) sustentadas, com ou sem sintomas. Todos os demais casos foram definidos como prevenção primária.

As terapias do CDI incluíam choque e estimulação ventricular rápida anti-taquicardia (ATP), liberados de acordo com os critérios programados em cada CDI. A combinação de choques e ATP recebeu a denominação de terapias. Foram considerados apropriados as terapias ou choques liberados para tratamento de taquiarritmias ventriculares. As terapias ou choques liberados em decorrência de taquicardias de origem não ventricular foram considerados inadequados.

Dados de exame físico eram obtidos no momento da consulta, por métodos padronizados, conforme as recomendações de diretrizes.²⁴ As co-morbidades eram registradas durante a aplicação do questionário, sendo os dados duvidosos esclarecidos posteriormente pela análise do prontuário médico do paciente. O registro das medicações em uso e suas respectivas doses era realizado igualmente no momento da consulta médica, sendo consideradas apenas as medicações e doses em uso vigente no momento da consulta.

Logística do Estudo

Os pacientes elegíveis, após consentirem em participar do estudo, eram convidados a responder o questionário com informações clínicas e demográficas. Após, era realizada coleta de uma amostra de sangue para posterior análise dos polimorfismos genéticos de interesse, a saber: receptor adrenérgico $\beta 1$ Arg389Gly ($\beta 1$ Arg389Gly), subunidade $\beta 3$ da proteína G C825T (GNB3 C825T) e glicoproteína IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} (GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}). As amostras foram armazenadas em temperatura de -20°C , de acordo com as especificações técnicas exigidas para realização da análise dos polimorfismos.

A seguir, era realizada a análise do CDI, registrando todos os tipos de ocorrências desde o implante (choques apropriados, choques inapropriados, episódios

de ATP), suas características e as datas em que ocorreram. A definição dos choques e demais terapias (apropriados ou inapropriados) era feita por médicos especialistas dos Ambulatórios de Arritmias Cardíacas dos hospitais participantes, supervisionados por eletrofisiologista cardíaco titulado pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC).

Genotipagem

O DNA genômico foi extraído do sangue periférico por meio de procedimento padronizado.²⁵ Os genótipos foram detectados utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase – polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição (PCR – RFLP).

Para o polimorfismo $\beta 1$ Arg389Gly, os *primers* senso e antissenso 5'-TGGGCTACGCCAACTCGG-3' e 5'-GGCCCCGACGACATCGTC-3' originaram um produto de amplificação de 221 pb. Sumariamente, 100-200 ng de DNA genômico foi amplificado utilizando-se 200 $\mu\text{mol/L}$ de cada dNTP, 3 mmol/L de MgCl_2 , 2,5 unidades de *Taq* DNA polimerase, 10% de DMSO e 1,6 $\mu\text{mol/L}$ de cada *primer* em um volume final de 25 μL . Um PCR "touch-down" foi realizado com temperaturas de anelamento de 58°C a 52°C, incluindo desnaturação inicial a 94°C por 2 minutos, seguida por 30 ciclos de amplificação iniciando com temperaturas de anelamento de 58°C, 56°C, 54°C e, então, 27 ciclos a 52°C com extensão final a 72°C por 5 minutos. Após a amplificação, o produto do PCR foi digerido com 5 unidades de *MvaI* a 37°C por 4 horas e os fragmentos da digestão foram separados em géis de agarose 3%, os quais foram analisados após coloração com brometo de etídio.^{26, 27}

Para o polimorfismo GNB3 C825T, os *primers* senso e antissenso 5'-GAGCCAGAGTGACCCCTCG-3' e 5'-TGTTCACTGCCTTCCACTTCC-3' originaram os produtos de amplificação. A reação de PCR iniciou com desnaturação a 94°C por 5 minutos, seguido por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 1 minuto, anelamento a 60°C por 45 segundos, extensão a 72°C por 1 minuto e extensão final a 72°C por 7 minutos. Após a amplificação, o produto do PCR foi clivado com 5U de *BseDI* a 55°C

por 4 horas e o produto da clivagem foi submetido à eletroforese em géis de poliacrilamida 8%.²⁸

Para o polimorfismo GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}, os *primers* senso e antissenso 5'-TCTGATTGCTGGACTTCTCTTTG-3' e 5'-TCTCTCCCCGCAAAGAGTCC-3' foram utilizados para gerar produtos de amplificação. A reação de PCR iniciou com desnaturação a 90°C por 1 minuto, seguido por 30 ciclos de desnaturação a 90°C por 1 minuto, anelamento a 58°C por 1 minuto e extensão final a 72°C por 1 minuto. Após 35 ciclos de amplificação, os produtos do PCR foram clivados com *Bcl*I, sendo os produtos dessa clivagem submetidos à eletroforese em géis de poliacrilamida 8%, os quais foram analisados após a coloração com brometo de etídio.²⁹

A genotipagem foi realizada por profissionais habilitados e de forma cega para os dados clínicos e as terapias dos CDI.

Análise Estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média ± desvio-padrão ou mediana e intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e suas respectivas porcentagens. As frequências alélicas foram computadas por método padrão de contagem de genes. Testes de qui-quadrado para tabelas 2x2 foram utilizados para avaliar a possível interação entre a ocorrência de terapias apropriadas e a frequência dos alelos ou genótipos.

As diferenças nas características clínicas entre os grupos (presença ou ausência de terapias) ou dos genótipos foram obtidas pelo teste *t* de *Student* ou pelo teste de qui-quadrado, conforme apropriado. Análise multivariada também foi realizada para determinar o potencial papel dos polimorfismos como preditores de terapias apropriadas do CDI.

Os genótipos definidos como de risco para eventos arrítmicos, conforme dados obtidos na análise univariada, foram agrupados para a realização da análise multivariada. A presença de cada genótipo de risco para terapias apropriadas do CDI foi pontuada, de modo que sua presença fosse definida pelo valor 1 e sua ausência

pelo valor zero. Dessa forma, o perfil de risco genético de um paciente poderia variar entre zero a 3, conforme o número de genótipos de risco.

As potenciais interações entre as doses dos fármacos comumente prescritos (beta-bloqueadores, inibidores da ECA, amiodarona e outros antiarrítmicos), os alelos descritos e a presença de terapias do CDI também foram avaliados.

Para todas as análises, um valor de p bi-caudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, exceto quando indicado. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 14,0 para *Windows*®.

RESULTADOS

Características dos Pacientes

Foram incluídos 103 pacientes, 73 (71%) deles com IC e 11 (10,5%) com CMH. Os pacientes eram predominantemente brancos (90,5%) e masculinos (70%), sendo 49 (47,5%) com cardiopatia isquêmica confirmada. Quanto às co-morbidades, 19 (18,5%) tinham diabetes melito (DM), 9 (8,5%) doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 67 (65%) eram hipertensos (HAS), 52 (50,5%) dislipidêmicos, 15 (14,5%) tinham histórico de isquemia cerebral, 8 (8%) eram tabagistas em atividade e 13 (12,5%) eram obesos.

Em relação aos pacientes com IC, a maioria era de etiologia isquêmica (41 [56%]), e apresentava-se em classe funcional I e II da *New York Heart Association* (63 [86,5%]) no momento da avaliação do CDI. Bloqueio de ramo esquerdo (BRE) estava presente em 24 (33%) pacientes e bloqueio de ramo direito (BRD) em 5 (7%). A média da FE foi de $35 \pm 8\%$. Em relação ao tratamento, 60 (82%) usavam inibidores da enzima conversora de angiotensina (i-ECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), 62 (85%) usavam beta-bloqueadores e 45 (61,5%) usavam amiodarona. As demais características dos pacientes estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes.

Características	N = 103
Dados Demográficos	
Idade (anos)	57 ± 13
Sexo (masculino/feminino)	72 (70%) / 31 (30%)
Raça (brancos)	93 (90,5%)
Histórico Cardiovascular	
Cardiomiopatia Hipertrófica	11 (10,5%)
MSC com coração estruturalmente normal	8 (8%)
Insuficiência Cardíaca	73 (71%)
Etiologia da Insuficiência Cardíaca	
Cardiopatia Isquêmica	41 (56%)
Cardiomiopatia Idiopática	13 (18%)
Doença de Chagas	6 (8%)
Outras Causas	13 (18%)
Classe Funcional I-II (NYHA)	63 (86%)
Classe Funcional III-IV (NYHA)	10 (14%)
Fração de Ejeção (%)	35 ± 8
ECG	
Fibrilação Atrial	30 (29%)
Bloqueio de Ramo Esquerdo	31 (30%)

Medicações

Beta-bloqueadores	84 (81,5%)
i-ECA/BRA	74 (72%)
Amiodarona	60 (58,5%)
Sotalol	3 (3%)

Características do CDI

CDI isolado	97 (94%)
CDI + terapia de ressincronização	6 (6%)

Indicação de Implante do CDI

Prevenção Primária	55 (53%)
Prevenção Secundária	48 (47%)

Características Pré-implante do CDI

Previamente assintomáticos	3 (3%)
EEF positivo	38 (37%)

Terapias do CDI após implante

Choque Adequado	26 (25%)
Terapia Adequada	31 (30%)
Terapia Inadequada	13 (12,5%)

Dados descritos como números (percentagens) ou média \pm desvio-padrão. NYHA – *New York Heart Association*; MSC – morte súbita cardíaca; ECG - eletrocardiograma; i-ECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador do receptor de angiotensina; CDI – cardiodesfibrilador implantável.

Perfil de Uso dos Cardiodesfibriladores Implantáveis

A média de dias com CDI, desde o implante ou a troca do último gerador até a análise, foi de 624 ± 457 dias. Do total dos pacientes analisados, 55 (53%) tiveram implante de CDI relacionado com prevenção primária. Estudo eletrofisiológico positivo motivou o implante em 38 (37%) pacientes. Apenas 5 (5%) não apresentavam sintomas prévios (palpitações ou síncope) ao implante do dispositivo. Terapia de ressincronização cardíaca foi realizada em apenas 6 (6%) pacientes. Nos pacientes com CMH, o implante baseou-se somente na presença de sintomas e/ou história clínica em 5 (45,5%).

Terapias do CDI foram documentadas em 37 (36%) dos pacientes em algum momento após o implante, sendo que 31 (30%) pacientes receberam terapias apropriadas (choques + ATP) e 13 (12,5%) pacientes receberam terapias inapropriadas. Dentre os que receberam terapias apropriadas, 26 tiveram choques e 5 tiveram apenas ATP acionado. A média de tempo do primeiro episódio apropriado, desde o implante do CDI até a análise, foi de 313 ± 257 dias.

A média de choques nos pacientes com choques apropriados do CDI foi $3,3 \pm 3,2$ (mediana de 3) episódios por paciente. O primeiro choque foi registrado com uma média de 282 ± 247 dias (mediana 270) após o implante do CDI ou da troca do gerador.

Polimorfismos Genéticos

As freqüências genóticas dos polimorfismos avaliados estavam de acordo com as esperadas pelo Equilíbrio de Hardy-Weinberg, tanto na população em geral, como nos pacientes com IC (Tabela 2).

Em relação ao polimorfismo $\beta 1$ Arg389Gly, observou-se que 53 (54%) eram homozigotos Arg/Arg, 38 (38%) heterozigotos e 8 (8%) homozigotos Gly/Gly. Do total da amostra, 46 (46,5%) apresentavam pelo menos um alelo Gly389. Quanto ao polimorfismo GNB3 C825T, 38 (38%) eram homozigotos CC, 55 (54%) heterozigotos e 8 (8%) homozigotos TT. Desses pacientes, 63 (62%) apresentavam pelo menos um

alelo T825. Em relação ao polimorfismo GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} , 75 (74%) eram homozigotos PI^{A1}/PI^{A1} , 25 (25%) heterozigotos e 1 (1%) era homozigoto PI^{A2}/PI^{A2} .

A Tabela 2 demonstra a prevalência dos alelos Arg389 do polimorfismo $\beta 1$ Arg389Gly, T825 do polimorfismo GNB3 C825T e PI^{A2} do polimorfismo GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} e dos respectivos genótipos de risco na amostra.

Tabela 2. Prevalência dos Alelos e dos Genótipos de Risco na População Total e nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca.

	Frequência Alélica	Frequência dos Genótipos de Risco
$\beta 1$ Arg389Gly	Arg389	Arg/Arg ou Arg/Gly
Pacientes com IC (N=70)	144 (73%)	64 (91%)
Todos (N=99)	100 (71%)	91 (92%)
GNB3 C825T	T825	CT ou TT
Pacientes com IC (N=73)	52 (35,5%)	46 (63%)
Todos (N=101)	71 (35%)	63 (62%)
GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}	PI^{A2}	$PI^{A2/A2}$ ou $PI^{A1/A2}$
Pacientes com IC (N=72)	18 (12,5%)	17 (23%)
Todos (n=101)	27 (13%)	26 (26%)

$\beta 1$ Arg389Gly – polimorfismo do receptor adrenérgico $\beta 1$ Arg389Gly; GNB3 C825T – polimorfismo da subunidade $\beta 3$ da proteína G; GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} – polimorfismo da glicoproteína IIb/IIIa, PI^{A1}/PI^{A2} ; IC – insuficiência cardíaca.

Polimorfismos e Terapias do Cardiodesfibrilador Implantável

As Tabelas 3 e 4 demonstram a relação dos polimorfismos analisados com terapias apropriadas e choques apropriados do CDI, em todos os pacientes e nos pacientes com insuficiência cardíaca.

Em relação ao polimorfismo $\beta 1$ Arg389Gly, observou-se que os pacientes com pelo menos um alelo Arg389 apresentaram mais choques e terapias apropriadas em relação aos homozigotos Gly/Gly, apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa ($p=0,20$ e $p=0,14$, respectivamente). Nos 8 pacientes homozigotos Gly/Gly, não foi detectada nenhuma terapia apropriada do CDI. Terapias inapropriadas ocorreram em 12 (12%) pacientes com a presença do alelo Arg389 (7 homozigotos Arg/Arg e 5 heterozigotos) e em 1 (1%) paciente homozigoto Gly/Gly. Nos pacientes com IC, terapias inapropriadas ocorreram em 10 (13,5%) pacientes com a presença do alelo Arg389 (6 homozigotos Arg/Arg e 4 heterozigotos) e em 1 (1,5%) paciente homozigoto Gly/Gly.

Em relação ao polimorfismo GNB3 C825T, houve maior incidência de choques apropriados nos pacientes com a presença do alelo T825, embora sem significância estatística, tanto no total da amostra ($p=0,19$) como nos pacientes com IC ($p=0,06$). Em relação às terapias inapropriadas, observou-se sua presença em 13 (13%) pacientes com a presença do alelo C825 (10 homozigotos CC e 3 heterozigotos) e em nenhum paciente homozigoto TT ($p=0,07$). Nos pacientes com IC, 11(15%) pacientes com o alelo C825 apresentaram terapias inapropriadas (8 homozigotos CC e 3 heterozigotos), comparado com nenhuma nos pacientes homozigotos TT ($p=0,026$).

Relacionado ao polimorfismo GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} , observou-se que apenas um paciente era homozigoto PI^{A2}/PI^{A2} . Não houve diferença entre a incidência de terapias apropriadas e choques apropriados entre os pacientes homozigotos PI^{A1}/PI^{A1} e os heterozigotos, tanto no total da amostra (Tabela 3), como no grupo de pacientes com IC (Tabela 4). Terapias inapropriadas não foram diferentes entre os 3 genótipos.

Baseado nos resultados individuais de cada genótipo estudado (Tabelas 3 e 4), foram considerados genótipos de risco a homozigose para o alelo Arg do polimorfismo $\beta 1$ Arg389Gly, a presença do alelo T825 para GNB3 C825T e a presença do alelo PI^{A2}

para GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}. A Figura 1 ilustra a média de episódios de terapias e choques apropriados, em todos pacientes e naqueles com IC, de acordo com o número de genótipos de risco encontrados. Em relação ao total de pacientes analisados (N=103), observou-se que 17 (16,5%) pacientes não apresentam nenhum genótipo de risco, 38 (37%) apresentam apenas 1, 40 (39%) apresentavam 2 genótipos de risco e 8 (7,5%) apresentavam todos os genótipos de risco.

Tabela 3. Genótipos e Terapias do CDI em todos os pacientes (N = 103).

Genótipo	Choques Apropriados (N=26)	Terapias Apropriadas (N=31)
β1 Arg389Gly		
Arg/Arg (N=53)	15 (28%)	18 (34%)
Arg/Gly (N=38)	11 (29%)	13 (34%)
Gly/Gly (N=8)	0 (0%)	0 (0%)
Arg/Gly ou Gly/Gly (N=46)	11 (24%)	13 (28%)
Valor de p	0,20	0,14
GNB3 C825T		
CC (N=38)	6 (16%)	10 (26%)
CT (N=55)	17 (31%)	18 (33%)
TT (N=8)	3 (38%)	3 (38%)
Valor de p	0,19	0,73
GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}		
PI ^{A1} /PI ^{A1} (N=75)	16 (21%)	20 (26%)
PI ^{A1} /PI ^{A2} (N=25)	10 (40%)	11 (44%)
PI ^{A2} /PI ^{A2} (N=1)	0 (0%)	0 (0%)
Valor de p	0,15	0,21

CDI – cardiodesfibrilador implantável; β1 Arg389Gly – polimorfismo do receptor adrenérgico β1 Arg389Gly; GNB3 C825T – polimorfismo da subunidade β3 da proteína G; GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} – polimorfismo da glicoproteína IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}. Genótipos de risco estão marcados na cor cinza.

Tabela 4. Genótipos e Terapias do CDI nos Pacientes com IC (N = 73)

Genótipo	Choques Apropriados (N=23)	Terapias Apropriadas (N=27)
β1 Arg389Gly		
Arg/Arg (N=36)	13 (36%)	15 (41%)
Arg/Gly (N=28)	10 (35%)	12 (43%)
Gly/Gly (N=6)	0 (0%)	0 (0%)
Arg/Gly ou Gly/Gly (N=34)	10 (29%)	12 (35%)
Valor de p	0,20	0,13
GNB3 C825T		
CC (N=27)	4 (15%)	7 (26%)
CT (N=40)	16 (40%)	17 (42%)
TT (N=6)	3 (50%)	3 (50%)
Valor de p	0,06	0,30
GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}		
PI ^{A1} /PI ^{A1} (N=55)	16 (29%)	19 (34%)
PI ^{A1} /PI ^{A2} (N=16)	7 (44%)	8 (50%)
PI ^{A2} /PI ^{A2} (N=1)	0 (0%)	0 (0%)
Valor de p	0,42	0,39

CDI – cardiodesfibrilador implantável; β 1 Arg389Gly – polimorfismo do receptor adrenérgico β 1 Arg389Gly; GNB3 C825T – polimorfismo da subunidade β 3 da proteína G; GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} – polimorfismo da glicoproteína IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}. Genótipos de risco estão marcados na cor cinza.

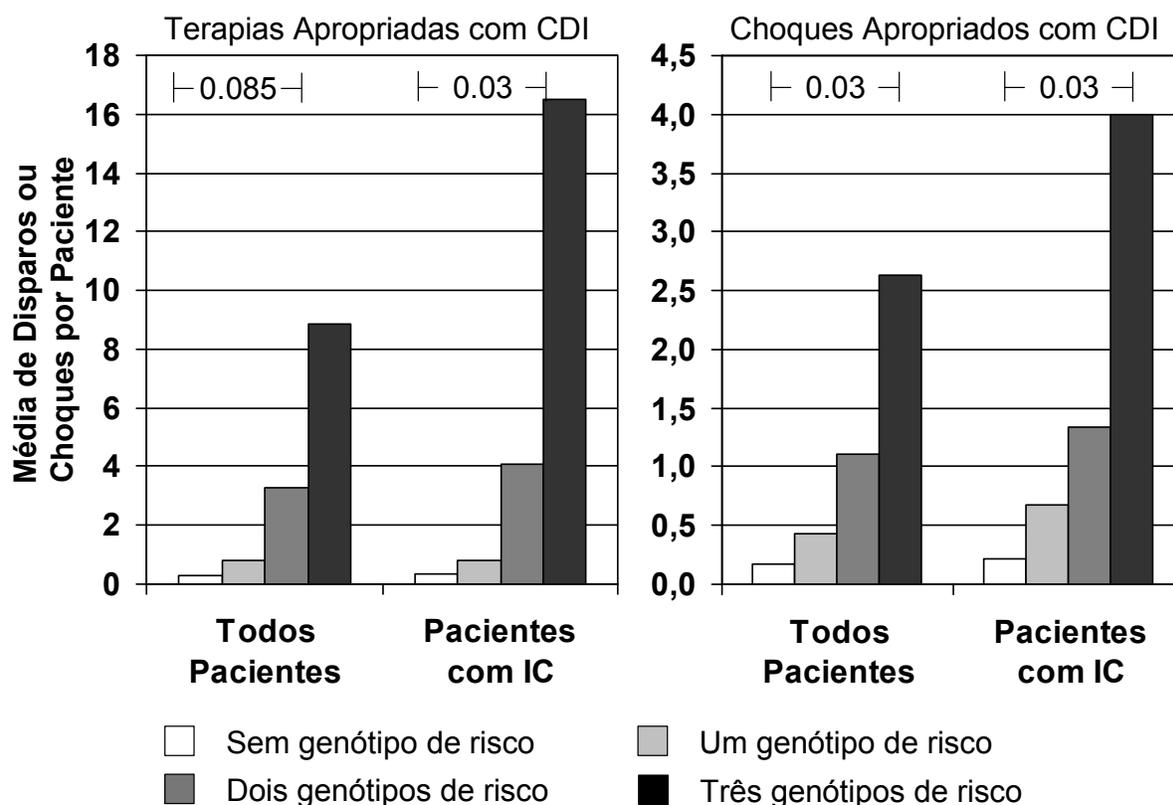


Figura 1. Média de terapias ou choques apropriados em todos pacientes e em pacientes com IC, de acordo com o número de genótipos de risco. Genótipos de risco conforme definido nas Tabelas 3 e 4.

Preditores Clínicos de Choques Apropriados

Na análise univariada foram identificados como preditores clínicos de choques apropriados do CDI as seguintes variáveis: sexo feminino ($p=0,006$), presença de IC ($p=0,04$), duração do intervalo QRS em ECG convencional ($p=0,01$), FE do VE ($p=0,01$), uso de i-ECA ou BRA ($p=0,04$) e uso de amiodarona ($p=0,04$). A Tabela 5 apresenta diversas características clínicas, estratificadas de acordo com os pacientes que apresentaram choques apropriados.

Tabela 5. Preditores de Choques Apropriados do CDI.

Características Clínicas	Choque Apropriado (N=26)	Sem Choque Apropriado (N=77)	Valor p
Idade (anos)	54 ±10	58 ±14	0,14
Masculino / feminino	12 (46%) / 14 (54%)	60 (78%) / 17 (22%)	0,006
Insuficiência Cardíaca	23 (88%)	50 (65%)	0,04
Etiologia Isquêmica	13 (50%)	36 (47%)	0,77
Classe Funcional NYHA*			
Classe I-II	19 (83%)	42 (84%)	
Classe III-IV	4 (17%)	8 (16%)	0,71
Eletrocardiograma			
Fibrilação Atrial	5 (19%)	25 (32%)	0,22
Bloqueio de Ramo Esquerdo	10 (38%)	21 (27%)	0,45
Duração do QRS	141 ± 42	118 ± 25	0,01
Ecocardiograma			
Fração de Ejeção (%)	37 ± 15	46 ± 18	0,01
Medicações			
Beta-bloqueadores	23 (88%)	61 (79%)	0,50
i-ECA/BRA	23 (88%)	51 (66%)	0,04
Amiodarona	20 (77%)	40 (52%)	0,04
Forma de Prevenção de MSC			
Primária	13 (50%)	40 (52%)	
Secundária	13 (50%)	37 (48%)	1,00

* Referente apenas aos 73 pacientes com IC. CDI – cardiodesfibrilador implantável; NYHA – classe funcional pela *New York Heart Association*; i-ECA – inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueadores dos receptores de angiotensina; MSC – morte súbita cardíaca.

Na análise multivariada, foram identificados como preditores de risco independentes ($p < 0,10$) para choques apropriados do CDI as seguintes variáveis: duração do QRS, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e presença de genótipos de risco. Conforme observado na Tabela 6, para cada genótipo de risco encontrado, observa-se aumento substancial e estatisticamente significativo no risco de choques apropriados do CDI (razão de chance de 1,91).

Tabela 6. Modelo de Regressão Logística para Preditores de Terapia Apropriada do CDI.

<i>Preditores</i>	<i>Razão de Chances (OR)</i>	<i>Intervalo de Confiança 95% (IC 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Duração do QRS, incrementos de 10 ms	1,16	0,99 – 1,36	0,06
Fração de Ejeção, incrementos de 10%	0,74	0,53 – 1,04	0,08
Número de Genótipos de Risco, por Polimorfismo	1,91	1,04 – 3,90	0,036

CDI – Cardiodesfibrilador Implantável

Em relação à evolução temporal dos pacientes, identificamos que a sobrevida livre de choques apropriados é diferente, de acordo com a presença dos genótipos de risco. Em acompanhamento médio de 624 dias (mediana de 484 dias e intervalo interquartil de 271 a 934 dias), pacientes que apresentam 2 ou 3 genótipos de risco tiveram sobrevida livre de eventos – choques apropriados – significativamente inferior do que aqueles sem estes marcadores ou com apenas 1 deles (48% versus 82%, respectivamente; estatística Log-rank = 0,015; Figura 2). Essa diferença foi ainda mais pronunciada quando realizada análise restrita aos pacientes com IC (estatística Log-rank = 0,031; Figura 3).

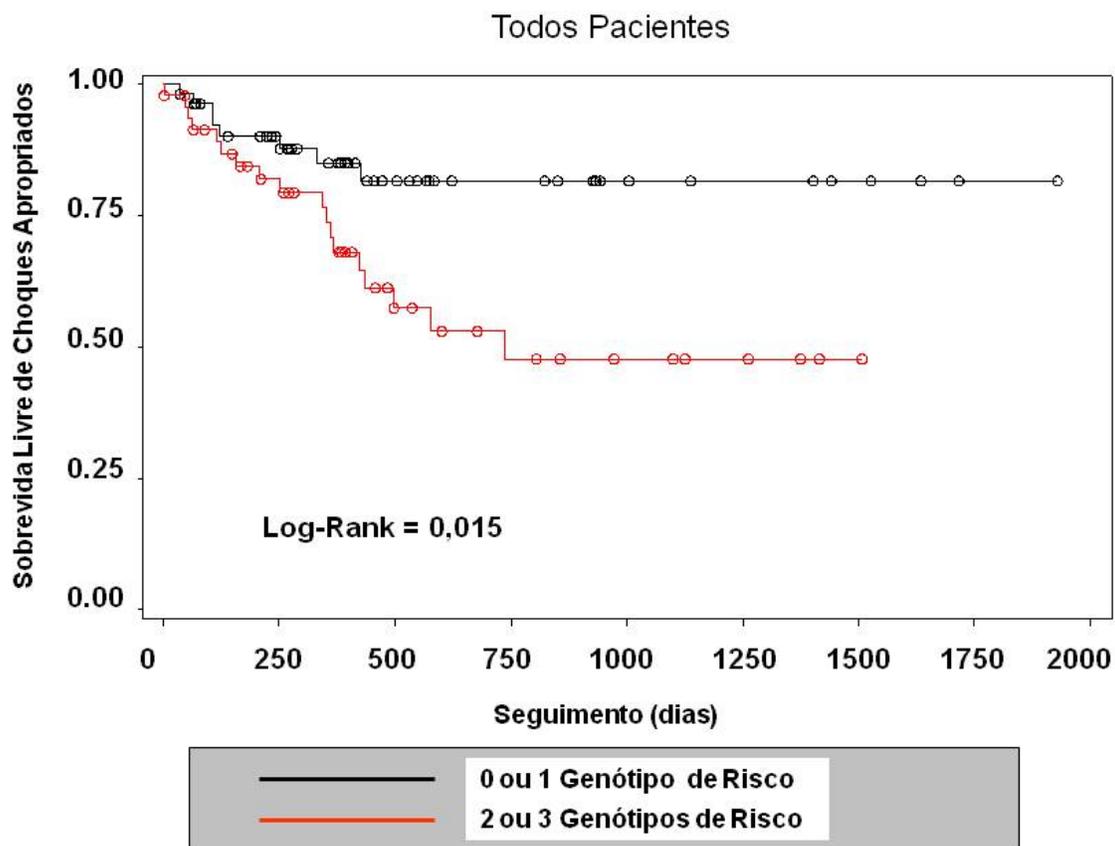


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de choques apropriados, de acordo com a presença dos genótipos de risco (N=103).

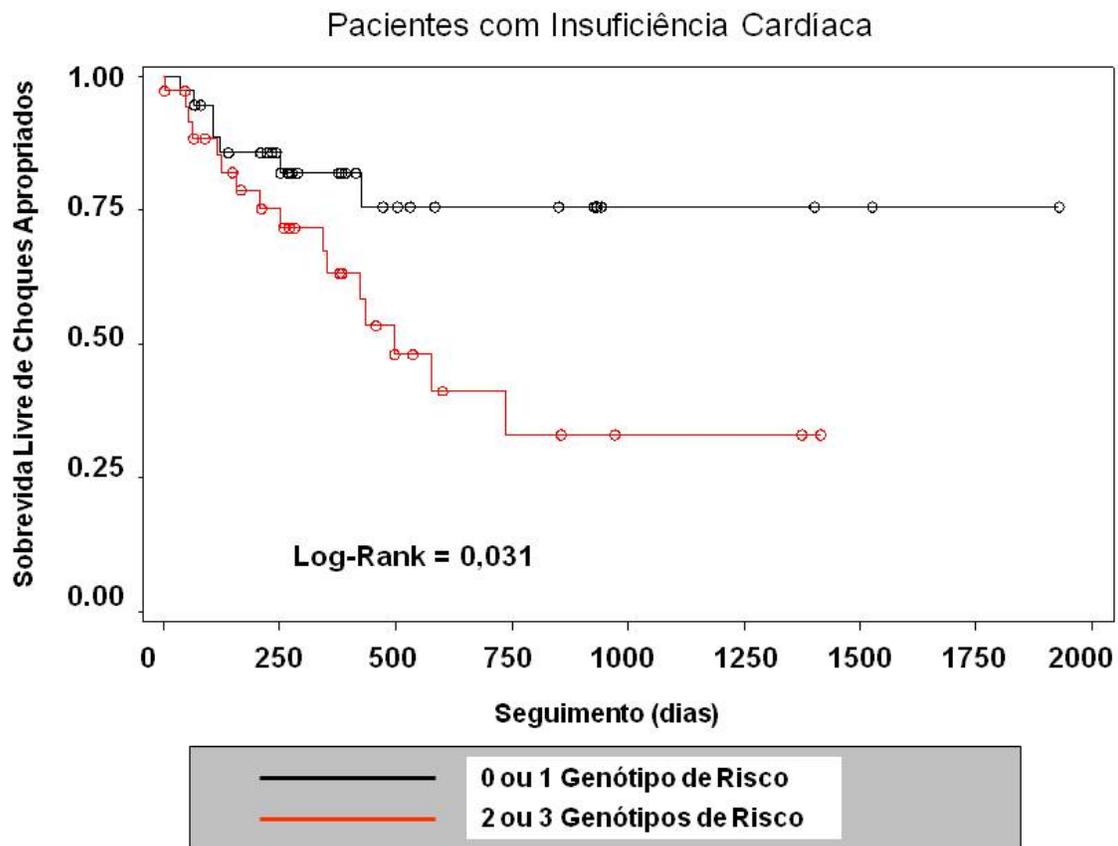


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de choques apropriados, de acordo com a presença dos genótipos de risco, em pacientes com IC (N=73).

DISCUSSÃO

O papel do CDI no manejo da MSC tem despertado interesse crescente na determinação de estratégias que possam definir, de modo mais apropriado, o perfil dos pacientes com maior potencial de se beneficiar do implante desses dispositivos. Vários parâmetros, inclusive genéticos, têm sido explorados, sem que haja definições claras. Neste estudo, demonstramos que a presença de polimorfismos genéticos, avaliados conjuntamente, pode contribuir para identificar perfil de risco para choques apropriados em pacientes com implante de CDI por prevenção primária e secundária.

Até o momento, poucos estudos avaliaram o papel de polimorfismos genéticos como preditores de terapias em pacientes com CDI. Recentemente, Wieneke e cols. estudaram prospectivamente 82 pacientes com cardiopatia isquêmica, demonstrando que o alelo T825 do gene GNB3 C825T configura menor risco de terapias do CDI.²⁰ Em uma análise de 82 pacientes com IC do estudo GRACE, Bedi e cols. observaram que o CDI não reduziu mortalidade ou transplante cardíaco em pacientes homozigotos DD para o polimorfismo I/D no gene da ECA. Esses últimos achados sugerem que pacientes com o alelo I ECA seriam os que efetivamente se beneficiam do implante de CDI, pois o mecanismo de morte nos demais parece estar associado com progressão da IC.³⁰ Em estudo de caso-controle com pacientes isquêmicos, Anvari e cols. demonstraram que o alelo 4G do gene do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual tipo 1 (PAI-1 4G/5G), substância com propriedades trombogênicas, foi mais freqüente nos pacientes com CDI por prevenção secundária em relação aos seus controles, sem implante de CDI.³¹ Esses achados indicam que o alelo 4G do PAI-1 4G/5G possa representar potencial fator de risco para MSC.

Nossa amostra foi constituída, em sua maioria, por pacientes brancos e com IC, sendo quase 50% deles portadores de cardiopatia isquêmica. Diferentemente do estudo de Wieneke e cols., procuramos avaliar outros pacientes além dos isquêmicos, particularmente aqueles com IC não isquêmica e os com CMH, grupos com risco também elevado de MSC e com substratos arritmogênicos distintos dos pacientes isquêmicos. Ao contrário dos achados obtidos por estes autores, mostrando risco para choques apropriados do CDI mais elevados nos pacientes homozigotos CC para o

GNB3 C825T²⁰, nosso estudo não reproduziu esses achados. Apesar de nenhum dos genótipos ter demonstrado poder estatístico para choques apropriados, observamos que o grupo portador do alelo T825 apresentava maior risco para choques apropriados do CDI, quando os polimorfismos eram analisados conjuntamente. As diferenças no perfil dos pacientes no presente estudo podem explicar, pelo menos em parte, estes resultados distintos, já que nosso estudo não se limitou a incluir pacientes com cardiopatia isquêmica. Além disso, o substrato patogênico embasando a tendência protetora do alelo T825 apresentado por Wieneke e cols., sugerindo uma alteração na expressão de canais de influxo de potássio (I_{K1}), ainda é objeto de debate e apenas foi explorado de modo incipiente em modelos experimentais.³² Apesar das diferenças encontradas em relação aos choques apropriados, foi observado que o alelo T825 apresenta uma tendência protetora para terapias inapropriadas, muitas das quais por taquiarritmias supra-ventriculares. De certo modo, esses achados são similares ao observado por Schreieck e cols., mostrando proteção para fibrilação atrial nos pacientes homozigotos TT.³³ Portanto, é possível que as alterações nos I_{K1} descritas em estudo experimental sejam predominantes nos átrios e possam não ter a mesma representação fenotípica nos miócitos ventriculares.³²

Em relação ao gene $\beta 1$ Arg389Gly, esse foi o primeiro estudo a avaliar tal polimorfismo em relação a terapias do CDI. Observamos que não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de terapias apropriadas entre os diferentes genótipos, apesar de nenhum dos pacientes homozigotos Gly/Gly ter apresentado terapias apropriadas. Dados preliminares prévios do nosso grupo também apontaram papel protetor dos portadores do alelo Gly389 para taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) em pacientes com IC, bem como uma interação farmacogenética entre beta-bloqueadores e TVNS.³⁴ A presença do alelo Gly389 no gene $\beta 1$ Arg389Gly provoca sinalização diminuída desse receptor, agindo de modo similar aos beta-bloqueadores e conferindo proteção arritmogênica, achados já sugeridos em estudo anterior em pacientes com cardiomiopatia dilatada.²²

Por fim, nosso estudo não mostrou associação do alelo PI^{A2} no polimorfismo da GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} com risco de choques apropriados, mesmo quando analisada apenas a amostra de pacientes com cardiopatia isquêmica. Diversos estudos têm

mostrado associação desse alelo com risco para IAM ou cardiopatia isquêmica,¹⁷⁻¹⁹ mas nenhum estudo até hoje havia avaliado a associação desse alelo com taquiarritmias ventriculares ou terapias do CDI. A ausência da correlação do alelo PI^{A2} com terapias do CDI pode ser explicada, ao menos em parte, pela presença de mecanismos arritmogênicos distintos aos relacionados com fenômenos trombóticos associados com o polimorfismo GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} . A geração de arritmias ventriculares complexas em pacientes isquêmicos também está relacionada com a presença de áreas de fibrose miocárdicas, substrato para reentrada elétrica e arritmias ventriculares.³⁵ Por outro lado, em nosso estudo, observamos apenas um paciente homocigoto PI^{A2}/PI^{A2} , o que pode limitar alguma associação clinicamente relevante. Entretanto, portadores do alelo PI^{A2} foram mais suscetíveis a terapias quando os polimorfismos foram analisados de forma conjunta.

Se a análise individual de cada polimorfismo estudado não foi capaz de identificar risco, diferentemente dos estudos de Wieneke e cols.²⁰, Bedi e cols.³⁰ e Anvari e cols.³¹, nosso estudo mostrou que a análise conjunta de 3 polimorfismos pode ter papel promissor na identificação de pacientes em risco para taquiarritmias ventriculares. Uma análise combinada dos polimorfismos encontrados nos permitiu identificar os pacientes com 2 ou 3 genótipos considerados de risco, que apresentaram menor sobrevida livre de choques apropriados, comparativamente aos pacientes com até 1 genótipo de risco. Nesse sentido, nosso estudo contribui de maneira pioneira ao mostrar a associação de vários polimorfismos genéticos como potenciais preditores de terapias do CDI.

A população relativamente heterogênea que recebeu implante de CDI, avaliada no presente estudo, permite uma análise ampla do papel de três tipos diferentes de polimorfismos, com diferentes implicações mecânicas, nas diferentes condições clínicas dos pacientes incluídos. De fato, o comportamento dos polimorfismos foi observado não apenas no grupo de pacientes com IC, mas também no total da amostra, que englobava pacientes com doenças de substrato diferentes entre si (como a CMH e pacientes com coração estruturalmente normal). Ainda em relação às características dos pacientes estudados, cabe ressaltar que a maior parte incluía uso de CDI por prevenção secundária, o que pode limitar a extrapolação dos dados obtidos

no nosso estudo para pacientes candidatos a implante de CDI por prevenção primária, como nos estudos MADIT-I, MADIT-II e SCD-HeFT.^{3, 5, 36} No entanto, grande parte dos implantes desses dispositivos em nosso meio é realizada baseada em critérios de prevenção secundária. Dessa forma, os resultados apresentados são mais aplicáveis à prática clínica brasileira onde, por razões de custo-efetividade, o implante de CDI por prevenção primária configura-se na menor parcela dos implantes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Algumas limitações do atual estudo devem ser reconhecidas. O delineamento retrospectivo implicou na coleta dos dados clínicos e dos padrões de uso de medicações relativa ao momento da análise do CDI e não em relação temporal com as terapias registradas. Além disso, algumas terapias do CDI podem ter sido perdidas em decorrência da limitação de espaço para armazenamento dos traçados nos *softwares* dos dispositivos.

Concluindo, nosso estudo mostrou que os polimorfismos $\beta 1$ Arg389Gly, GNB3 C825T e GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} não se associaram individualmente com a presença de terapias apropriadas do CDI. No entanto, o agrupamento dos respectivos genótipos de risco mostrou relação com choques apropriados, bem como menor sobrevida livre de choques apropriados nos pacientes com pelo menos 2 genótipos de risco, em comparação com os demais. Os resultados desse estudo devem ser considerados exploratórios e potenciais geradores de hipóteses. Estudos adicionais, envolvendo outros polimorfismos, podem agregar informações ao escore genético e definir mais claramente o papel da identificação de polimorfismos genéticos na prática clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Turakhia M, Tseng ZH. Sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapy. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:501-46.
2. Zheng Z, Croft JB, Giles WH, et al. State-specific mortality from sudden cardiac death: Unites States, 1999. *MMWR Mortal Wkly Rep* 2002;51:123 - 6.
3. 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.
4. 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.
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. Sukhija R, Mehta V, Leonardi M, Mehta JL. Implantable cardioverter defibrillators for prevention of sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 2007;30:3-8.
7. 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: 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:e385-484.
8. Martinelli Filho M, Zimerman L, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi AJ. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e210 - e38.
9. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
10. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Channelopathies: a new category of diseases causing sudden death. *Herz* 2007;32:185-91.

11. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:239-91.
12. Nishimura RA, Holmes DR, Jr. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:1320-7.
13. Leite LR, Ponzi Pereira KR, Alessi SR, de Paola AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. An important diagnosis in children with syncope and normal heart. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:63-74.
14. Ikeda T, Yusu S, Nakamura K, Yoshino H. Risk stratification for sudden cardiac death. *Circ J* 2007;71 Suppl A:A106-14.
15. Buxton M, Caine N, Chase D, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-xi, 1-164.
16. Ingles J, Semsarian C. Sudden cardiac death in the young: a clinical genetic approach. *Intern Med J* 2007;37:32-7.
17. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090-4.
18. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med* 2004;255:637-44.
19. Bojesen SE, Juul K, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Platelet glycoprotein IIb/IIIa PI(A2)/PI(A2) homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:661-7.
20. Wieneke H, Naber CN, Piaszek L, et al. Better identification of patients who benefit from implantable cardioverter defibrillators by genotyping the G protein beta3 subunit (GNB3) C825T polymorphism. *Basic Res Cardiol* 2006;101:447-51.
21. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 2003;9:1300-5.

22. Iwai C, Akita H, Shiga N, et al. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:723-8.
23. Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Left ventricular midwall dynamics in the right anterior oblique projection in intact unanesthetized man. *J Biomech* 1981;14:221-33.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
25. Bartlett JM, White A. Extraction of DNA from whole blood. *Methods Mol Biol* 2003;226:29-32.
26. Tesson F, Charron P, Peuchmaurd M, et al. Characterization of a unique genetic variant in the beta1-adrenoceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy. CARDIGENE Group. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1025-32.
27. Small KM, Rathz DA, Liggett SB. Identification of adrenergic receptor polymorphisms. *Methods Enzymol* 2002;343:459-75.
28. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998;18:45-8.
29. Lim J, Lal S, Ng KC, Ng KS, Saha N, Heng CK. Variation of the platelet glycoprotein IIIa PI(A1/A2) allele frequencies in the three ethnic groups of Singapore. *Int J Cardiol* 2003;90:269-73.
30. Bedi MS, Postava LA, Murali S, et al. Interaction of implantable defibrillator therapy with angiotensin-converting enzyme deletion/insertion polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1162-6.
31. Anvari A, Schuster E, Gottsauner-Wolf M, Wojta J, Huber K. PAI-I 4G/5G polymorphism and sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2001;103:103-7.
32. Dobrev D, Wettwer E, Himmel HM, et al. G-Protein beta(3)-subunit 825T allele is associated with enhanced human atrial inward rectifier potassium currents. *Circulation* 2000;102:692-7.

33. Schreieck J, Dostal S, von Beckerath N, et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;148:545-50.
34. Biolo A, Rohde LE, Ashton-Prolla P, et al. Role of beta 1-Adrenergic receptor polymorphism on risk of complex ventricular arrhythmias in patients with heart failure: Potential pharmacogenetic interactions. In 10th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure* 2006;12:6 (Suppl 1):S39-S.
35. Saffitz JE. The pathology of sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease--arrhythmology for anatomic pathologists. *Cardiovasc Pathol* 2005;14:195-203.
36. 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.

ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM INGLÊS

**Role of Genetic Polymorphisms in the Pattern of Therapies in Patients with
Implantable Cardioverter Defibrillator**

SUMMARY

Introduction: The use of implantable cardioverter defibrillators (ICD) reduces mortality by sudden cardiac death (SCD). However, given its elevated cost, an adequate selection of individuals with higher risk is necessary. Until this moment, known predictors of risk have been of limited value. Genetic polymorphisms have become a useful element for guiding therapeutic strategies.

Objective: To study the role of three genetic polymorphisms ($\beta 1$ Arg389Gly, GNB3 C825T and GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}) as predictors of appropriate ICD therapies in patients with and without heart failure who received an ICD implant for primary or secondary prevention.

Patients and Methods: Retrospective cohort study of patients with ICD use of at least 6 months for primary and secondary prevention receiving outpatient care. Clinical data were registered and ICD analyses were made by telemetry. ICD therapies were determined appropriate or inappropriate by a cardiac electrophysiologist. Twenty mL of blood were collected for polymorphism analysis by the PCR-RFLP technique. For univariate analysis, Student's t-test and the X^2 (chi-square) test were used; logistic regression was used for multivariate analysis.

Results: The sample included 103 patients: 11 (10.5%) with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), 49 (47.5%) with ischemic heart disease and 73 (71%) with heart failure (HF). Individually, the Arg389 allele of the $\beta 1$ Arg389Gly polymorphism, the T825 allele of the GNB3 C825T polymorphism, and the PI^{A2} allele of the GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} polymorphism were not associated with appropriate ICD therapy. Nevertheless, the combined presence of these alleles identified patients with higher risk for appropriate shocks ($p=0.03$). Survival rate free of appropriate shocks was significantly lower in patients with 2 or 3 risk genotypes when compared with others ($p=0.015$). These findings were more pronounced in patients with heart failure (HF) ($p=0.03$).

Conclusions: When analyzed in combination, the β 1 Arg389Gly, GNB3 C825T, and GP IIb/IIIa P1^{A1}/P1^{A2} polymorphisms possibly act as predictors of appropriate therapies in ICD recipients. Although valid for the entire population studied, these findings seem to be more evident in patients with HF. Further studies are needed to determine the clinical applicability of these genetic markers.

INTRODUCTION

Sudden cardiac death (SCD) is considered a public health problem. In the United States, it is estimated that 50% of cardiovascular deaths, accounting for approximately 450.000 deaths per year, are sudden.^{1, 2}

Several clinical trials have shown that implantable cardioverter defibrillators (ICD) promote mortality reduction in different scenarios of heart disease, including cases with and without ischemic heart disease.³⁻⁶ Consequently, most international guidelines recommend ICD use for a significant part of the population, for primary as well as for secondary prevention.^{7, 8} However, reduction of SCD in the general population has been disappointing since most of fatal arrhythmias occur in individuals without elevated risk for ventricular arrhythmias.⁹ Many of these patients, previously asymptomatic are carriers of genetically determined diseases such as hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and channelopathies, among others.¹⁰⁻¹³

In addition, the great clinical heterogeneity of patients with known high risk of SCD presents a growing challenge in the selection of possible candidates for ICD implantation. In addition to ejection fraction (EF) – the best known predictor of SCD – many other factors interact amongst themselves, leading to a variety of risk profiles.¹ Factors used for stratification, such as QRS complex size, New York Heart Association (NYHA) functional class, electrophysiologic testing, T-wave alterans, and syncope, have shown limited capacity for selecting patients candidates for ICD implantation for primary prevention.¹⁴

Also, growing concern regarding public health costs by health policy managers has had important effects on ICD use. It is estimated that, for primary prevention, the cost associated with an ICD implantation varies between US\$ 34,000 to 72,200 for each quality-adjusted life year saved (QALY). It appears that secondary prevention costs less – US\$ 27,000. However, this is still a considerable amount.¹⁵ Thus, refining risk stratification of candidates for ICD use is necessary for greater cost-effectiveness. It is in this context that the early identification of primarily genetic diseases and their associated SCD risk, as well as the identification of a new profile of arrhythmogenic risk

in patients with higher incidence of SCD, could optimize ICD use and expenditure of high-cost technology in public health.^{1, 16}

In the last decades, the search for genetic profiles has become an additional strategy for better assessment of risk, associating genetic polymorphisms and susceptibility to certain diseases or patterns of response to certain medications. One pioneer study demonstrated that patients with the PI^{A2} allele of the glycoprotein IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} polymorphism (GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}) present high risk for thrombotic ischemic events.¹⁷ Further studies corroborated these findings, showing increased risk for ischemic heart disease and acute myocardial infarction (AMI) in patients carriers of the PI^{A2} allele.^{18, 19} In this scenario, an association between acute thrombotic events and risk of arrhythmias might be considered.

In spite of the existence of multiple mechanisms possibly involved in the genesis of fatal arrhythmias, studies investigating the arrhythmogenic potential of genetic polymorphisms are rare. Recently, the role of the C825 allele of the G-protein β 3 subunit polymorphism (GNB3 C825T) as a possible predictor of therapies was demonstrated in ischemic patients using ICD for primary or secondary prevention.²⁰ On the other hand, the glycine allele of the β 1 adrenergic receptor polymorphism Arg389Gly (β 1 Arg389Gly) seems to have a protective effect against ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure.^{21, 22} Studies exploring complementary pathways, especially genetically determined ones, are still scarce for risk assessment of SCD and, consequently, for the search in optimization of ICD use.

The present study evaluated the role of 3 genetic polymorphisms (β 1 Arg389Gly, GNB3 C825T, and GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}) as predictors of appropriate ICD therapies in patients with and without heart failure who received the implant for primary or secondary prevention.

PATIENTS AND METHODS

Population Studied

Patients were recruited from two tertiary care university hospitals in Porto Alegre, Brazil. Consecutive patients were enrolled from two cardiac arrhythmias outpatient clinics from June 2005 to December 2007. Eligibility criteria were:

- a) age \geq 18 years
- b) indication of ICD implant for primary or secondary prevention of SCD, independent of underlying disease
- c) use of ICD for a minimum of 6 months
- d) regular accompaniment with specialist in cardiac arrhythmias and ICD analysis

The study protocol was approved by the research ethics committees of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

All individuals answered a questionnaire to determine clinical, demographic and laboratorial parameters (appendix 1) and signed a form of free and informed consent (appendix 2).

Diagnostic Criteria

HF was considered present in patients in use of usual medication for HF associated with a left ventricular EF \leq 45% determined by transthoracic echocardiogram. In cases in which this exam was not obtained, EF assessed by radioisotope ventriculography (*Gated SPECT*) or LV ventriculography, by the Stanford technique, were used.²³ In the presence of multiple exams made at different times, the EF nearest to the ICD implant date was used.

Based on the indication of ICD implantation, patients were divided into groups of primary or of secondary SCD prevention. All patients who survived SCD resuscitation and/or those with documented sustained ventricular fibrillation/ventricular tachycardia

(VF/VT), with or without symptoms, were labeled as secondary prevention. All others were considered primary prevention.

ICD therapies included shock and anti-tachycardia pacing (ATP), delivered in accordance with the programming of each device. Therapy was defined as the combination of shock and ATP. Therapy or shocks delivered for treatment of tachyarrhythmias were considered appropriate. Therapies or shocks delivered due to non-ventricular tachycardia were considered inappropriate.

Findings from physical examination were obtained during consultation by standardized methods, as recommended by guidelines.²⁴ Comorbidities were registered during the application of the questionnaire, and uncertain information was later clarified by analyzing the patient's medical records. Medications in use and their dosages were also registered during medical consultation. Only the medications and doses in use at the moment of the consultation were analyzed.

Study Logistics

Eligible patients, after consenting to participate in the study, answered a questionnaire with clinical and demographic information. Afterwards, a blood sample was taken for posterior analysis of the genetic polymorphisms of interest: the β 1 adrenergic receptor Arg389Gly (β 1 Arg389Gly), the G-protein β 3 subunit C825T (GNB3 C825T), and the glycoprotein IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} (GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}). The samples were stored at a temperature of 20°C, in accordance with the technical specifications required for determination of the polymorphisms.

Analysis of the ICD was then performed, searching for all types of occurrences (appropriate shocks, inappropriate shocks, and ATP episodes) and their characteristics, since device implantation, recording all event dates. Shocks and other therapies (appropriate or inappropriate) were defined by specialized physicians from the cardiac arrhythmias outpatient clinics of the participating hospitals, supervised by a cardiac electrophysiologist certified by the Brazilian Society of Cardiac Arrhythmias (SOBRAC).

Genotyping

Genomic DNA was extracted from samples of peripheral blood by standard procedures.²⁵ The genotypes were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms (PCR – RFLP) analysis.

For the $\beta 1$ Arg389Gly polymorphism, the sense and antisense PCR primers 5'-TGGGCTACGCCAACTCGG-3' and 5'-GGCCCCGACGACATCGTC-3' originated a 221 bp amplification product. In brief, 100-200 ng genomic DNA was amplified using 200 $\mu\text{mol/L}$ dNTP, 3 mmol/L MgCl_2 , 2.5 unites *Taq* DNA polymerase, 10% DMSO and 1.6 $\mu\text{mol/L}$ each primer in a final volume of 25 μL . Touch-down PCR was performed with temperatures of 58°C-52°C, including an initial denaturation at 94°C for 2 min followed by 30 cycles of amplification starting with 58°C, 56°C, 54°C and then continuing for 27 cycles at 52°C annealing temperature and extension at 72°C for 5 minutes. After amplification, PCR product was digested with 2 units of *MvaI* at 37°C for 4 hours and the products of digestion were separated on 3% agarose gels which were analysed after ethidium bromide staining.^{26, 27}

For the GNB3 C825T polymorphism, the sense and antisense PCR primers 5'-GAGCCAGAGTGACCCCTCG-3' and 5'-TGTTCACTGCCTTCCACTTCC-3' originated amplification products. PCR reaction started with denaturation at 94°C for 5 minutes followed by 35 cycles of denaturation at 94°C for 1 min, annealing at 60°C for 45 seconds, extension at 72°C for 1 minute and final extension at 72°C for 7 minutes. After amplification, PCR product was digested with 5 units of *BseDI* at 55°C for 4 hours and the products of digestion were separated on 8% polyacrilamide gel which were analysed after ethidium bromide staining.²⁸

For the GP IIb/IIIa $\text{Pl}^{\text{A1}}/\text{Pl}^{\text{A2}}$ polymorphism, the sense and antisense PCR primers 5'-TCTGATTGCTGGACTTCTCTTTG-3' and 5'-TCTCTCCCCGCAAAGAGTCC-3' originated an amplification product. PCR reaction started with denaturation at 94°C for 90 seconds followed by 30 cycles of denaturation at 94°C for 1 min, annealing at 58°C for 1 minute and extension at 72°C for 1 minute. After 35 cycles of amplification, PCR product was digested with *BcnI* and the products of digestion were separated on 8% polyacrilamide gel which were analysed after ethidium bromide staining.²⁸ Genotyping was performed by professionals blinded for the clinical variables and the ICD therapies.

Statistical Analysis

Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile ranges. Categorical variables were presented in absolute numbers and their percentages. Allelic frequencies were computed by the standard gene counting method. Chi-square 2x2 tests were used to evaluate the possible interaction between the occurrence of appropriate therapies and the frequency of the alleles or genotypes.

Differences in clinical characteristics between groups (presence or absence of therapies) or between genotypes were studied with Student's t-test or with the chi-square test, as appropriate. Multivariate analysis was also performed to determine the potential role of polymorphisms as predictors of appropriate ICD therapies.

The genotypes defined as high risk for arrhythmic outcomes, according to data obtained in the univariate analysis, were grouped for multivariate analysis. The presence of each risk genotype for appropriate ICD therapies was punctuated so as its presence was defined as 1 and its absence zero. Thus, the profile of a patient's genetic risk could vary between zero and 3, depending on the number of risk genotypes.

Potential interactions between doses of commonly prescribed drugs (beta-blockers, ACE inhibitors, amiodarone, and other antiarrhythmic drugs), the alleles in study, and the presence of ICD therapies were also evaluated.

A two-sided p value < 0.05 was considered statistically significant for all analyses, except when indicated. All statistical analyses were performed using SPSS version 14.0 for *Windows*®.

RESULTS

Patient Characteristics

The sample included 103 patients: 73 (71%) with HF and 11 (10.5%) with HCM. Patients were predominantly white (90.5%) and male (70%). Ischemic heart disease was present in 49 (47.5%) individuals. As for comorbidities, 19 (18.5%) had diabetes mellitus (DM), 9 (8.5%) had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 67 (65%) were hypertensive, 52 (50.5%) were dyslipidemic, 15 (14.5%) had a history of cerebral ischemia, 8 (8%) were active smokers, and 13 (12.5%) were obese.

In relation to HF patients, most had an ischemic etiology (41 [56%]) and were in *New York Heart Association* functional class I and II (63 [86.5%]) at the moment of ICD evaluation. Left bundle branch block (LBBB) was present in 24 (33%) patients and right bundle branch block (RBBB) in 5 (7%). Mean EF was $34.8 \pm 9.8\%$. Regarding treatment, 60 (82%) used ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB), 62 (85%) used beta-blockers, and 45 (61.5%) used amiodarone. Further patient characteristics are listed in Table 1.

Table 1. Clinical characteristics of patients.

Characteristics	N = 103
Demographic Data	
Age (years)	57 ± 13
Gender (male/female)	72 (70%) / 31 (30%)
Race (white)	93 (90.5%)
Cardiovascular History	
Hypertrophic Cardiomyopathy	11 (10.5%)
SCD with structurally normal heart	8 (8%)
Heart Failure	73 (71%)
<i>Etiology of Heart Failure</i>	
Ischemic etiology	41 (56%)
Idiopathic Cardiomyopathy	13 (18%)
Chagas Disease	6 (8%)
Other Etiology	13 (18%)
NYHA Functional Class I-II	63 (86%)
NYHA Functional Class III-IV	10 (14%)
Ejection Fraction (%)	35 ± 8
EKG	
Atrial Fibrillation	30 (29%)
Left Bundle Branch Block	31 (30%)
Drugs	

Beta-blockers	84 (81.5%)
ACE inhibitors/ARB	74 (72%)
Amiodarone	60 (58.5%)
Sotalol	3 (3%)
ICD Features	
ICD Only	97 (94%)
ICD + Resynchronization Therapy	6 (6%)
ICD Indication	
Primary Prevention	55 (53%)
Secondary Prevention	48 (47%)
Before ICD Implantation	
No Previous Cardiovascular Symptom	3 (3%)
Positive EEF Study	38 (37%)
ICD Therapy After Implantation	
Appropriate Shock	26 (25%)
Appropriate Therapy	31 (30%)
Inappropriate Therapy	13 (12.5%)

Data expressed as means \pm standard deviation or number (percentages). NYHA – *New York Heart Association*; SCD – Sudden Cardiac Death; EKG - electrocardiogram; ACE inhibitors– angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB – angiotensin receptor blocker; ICD – implantable cardioverter defibrillator.

Profile of Implantable Cardioverter Defibrillators Use

Patients remained an average of 624 ± 457 days with the device, from the moment of implantation or pulse generator exchange up to the analysis. Of all patients analyzed, 55 (53%) had ICD implantation for primary prevention. Positive electrophysiological study was cause for implantation in 38 (37%) patients. Only 5 (5%) individuals did not have prior symptoms (palpitations or syncope) at the time of implant. Cardiac resynchronization therapy was used in only 6 (6%) patients. In 5 (45.5%) patients with HMC, the use of the implant was basely solely on the presence of symptoms and/or clinical history.

ICD therapies were documented in 37 (36%) patients at some point after implantation; from these, 31 (30%) patients received appropriate therapies (shocks *plus* ATP) and 13 (12.5%) received inappropriate therapies. In the group which received appropriate therapies, 26 received shocks and 5 had only ATP. The average time elapsed between the first appropriate episode and final analysis was 313 ± 257 days.

The mean number of shocks in patients with appropriate ICD shocks was 3.3 ± 3.2 (median = 3) episodes per patient. The first shock was registered at a mean of 282 ± 247 days (median = 270) after ICD implantation or generator exchange.

Genetic Polymorphisms

The frequency of the polymorphisms studied was in Hardy-Weinberg equilibrium in the general population as well as in patients with HF (Table 2).

In relation to the $\beta 1$ Arg389Gly polymorphism, 53 (54%) individuals were Arg/Arg homozygotes, 38 (38%) heterozygotes, and 8 (8%) Gly/Gly homozygotes. Of the total sample, 46 (47.5%) carried at least one Gly389 allele. For the GNB3 C825T polymorphism, 38 (38%) patients were CC homozygotes, 55 (54%) heterozygotes, and 8 (8%) were TT homozygotes. Of these, 63 (62%) had at least one T825 allele. With regard to the GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} polymorphism, 75 (74%) patients were PI^{A1}/PI^{A1} homozygotes, 25 (25%) heterozygotes, and 1 (1%) was PI^{A2}/PI^{A2} homozygote.

Table 2 shows the prevalence of the Arg389 alleles of the $\beta 1$ Arg389Gly gene, the T825 allele of the GNB3 C825T gene, and the PI^{A2} alleles of the GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} gene as well as the prevalence of the respective polymorphism risk in the sample.

Table 2. Allele Frequencies and Prevalence of Risk Genotypes in the Entire Population and in Patients with Heart Failure.

	Allele Frequencies	Prevalence of Risk Genotypes
β1 Arg389Gly	Arg389	Arg/Arg ou Arg/Gly
Patients with HF (N=70)	100 (71%)	64 (91%)
All Patients (N=99)	144 (73%)	91 (92%)
GNB3 C825T	T825	CT ou TT
Patients with HF (N=73)	52 (35.5%)	46 (63%)
All Patients (N=101)	71 (35%)	63 (62%)
GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}	PI^{A2}	PI^{A2/A2} ou PI^{A1/A2}
Patients with HF (N=72)	18 (12.5%)	17 (23%)
All Patients (n=101)	27 (13%)	26 (26%)

β 1 Arg389Gly – β 1 adrenergic receptor polymorphism Arg389Gly; GNB3 – C825T G-protein β 3 subunit polymorphism C825T; GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} – glycoprotein IIb/IIIa polymorphism, PI^{A1}/PI^{A2}; HF – heart failure.

Polymorphisms and Implantable Cardioverter Defibrillator Therapies

Tables 3 and 4 show the relation of the polymorphisms analyzed and the appropriate therapies and appropriate shocks with the ICD in all patients and in patients with HF.

In relation to the β 1 Arg389Gly polymorphism, patients with at least one Arg389 allele had more shocks and appropriate therapies than patients homozygous Gly/Gly, even though this difference was not statistically significant ($p=0.20$ and $p=0.14$, respectively). No appropriate therapy ICD was detected in the 8 patients homozygous Gly/Gly. Inappropriate therapies occurred in 12 patients who carried the Arg 389 allele

and in one patient homozygous Gly/Gly. In patients with HF, inappropriate therapies occurred in 10 patients who carried the Arg389 allele and in one patient homozygous Gly/Gly.

Concerning the GNB3 C825T polymorphism, there was a higher incidence of appropriate shocks in patients carriers of the T825 allele, even though this was not statistically significant in the total sample ($p=0.19$) as well as in patients with HF ($p=0.06$). Inappropriate therapies were present in 13 patients carriers of the C825 allele and in no patient homozygous TT ($p=0.07$). In patients with HF, 11 carriers of the C825 allele received inappropriate therapies, while patients homozygous TT had none ($p=0.026$).

Only one patient was homozygous PI^{A2}/PI^{A2} for the GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} polymorphism. There was no difference in the incidence of appropriate therapies and appropriate shocks between patients homozygous PI^{A1}/PI^{A1} and patients heterozygous in the total sample as well as in the group of patients with HF. The number of inappropriate therapies was not different between the 3 alleles.

Based on the individual results of each genotype studied (Tables 3 and 4), Arg/Arg homozygosis for the $\beta 1$ Arg389Gly gene, the presence of the T allele of the GNB3 C825T gene, and the presence of the PI^{A2} allele of the GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} gene were considered risk genotypes. Figure 1 illustrates the number of episodes of appropriate therapies or shocks in all patients and in those with HF, according to the number of risk polymorphisms found. Related to all patients ($N=103$), 17 (16.5%) have no risk genotypes, 38 (37%) have only one risk polymorphism, 40 (39%) have two risk genotypes and 8 (7.5%) have all three risk genotypes.

Table 3. Genotypes and ICD Therapies in All Patients (N = 103).

Genotype	Appropriate Shock (N=26)	Appropriate Therapy (N=31)
β1 Arg389Gly		
Arg/Arg (N=53)	15 (28%)	18 (34%)
Arg/Gly (N=38)	11 (29%)	13 (34%)
Gly/Gly (N=8)	0 (0%)	0 (0%)
Arg/Gly or Gly/Gly (N=46)	11 (24%)	13 (28%)
p value	0.20	0.14
GNB3 C825T		
CC (N=38)	6 (16%)	10 (26%)
CT (N=55)	17 (31%)	18 (33%)
TT (N=8)	3 (38%)	3 (38%)
p value	0.19	0.73
GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}		
PI ^{A1} /PI ^{A1} (N=75)	16 (21%)	20 (26%)
PI ^{A1} /PI ^{A2} (N=25)	10 (40%)	11 (44%)
PI ^{A2} /PI ^{A2} (N=1)	0 (0%)	0 (0%)
p value	0.15	0.21

ICD – implantable cardioverter defibrillator; β 1 Arg389Gly – β 1 adrenergic receptor polymorphism Arg389Gly; GNB3 C825T – G-protein β 3 subunit polymorphism C825T; GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} – glycoprotein IIb/IIIa polymorphism, PI^{A1}/PI^{A2}. Risk genotypes marked with grey color.

Table 4. Genotypes and ICD Therapies in Patients with HF (N = 73)

Genotype	Appropriate Shock (N=23)	Appropriates Therapies (N=27)
β1 Arg389Gly		
Arg/Arg (N=36)	13 (36%)	15 (41%)
Arg/Gly (N=28)	10 (35%)	12 (43%)
Gly/Gly (N=6)	0 (0%)	0 (0%)
Arg/Gly or Gly/Gly (N=34)	10 (29%)	12 (35%)
p value	0.20	0.13
GNB3 C825T		
CC (N=27)	4 (15%)	7 (26%)
CT (N=40)	16 (40%)	17 (42%)
TT (N=6)	3 (50%)	3 (50%)
p value	0.06	0.30
GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2}		
PI ^{A1} /PI ^{A1} (N=55)	16 (29%)	19 (34%)
PI ^{A1} /PI ^{A2} (N=16)	7 (44%)	8 (50%)
PI ^{A2} /PI ^{A2} (N=1)	0 (0%)	0 (0%)
p value	0.42	0.39

ICD – implantable cardioverter defibrillator; HF – Heart Failure; β1 Arg389Gly – β1 adrenergic receptor polymorphism Arg389Gly; GNB3 C825T –G-protein β3 subunit polymorphism C825T; GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} –glycoprotein IIb/IIIa polymorphism, PI^{A1}/PI^{A2}. Risk genotypes marked with grey color.

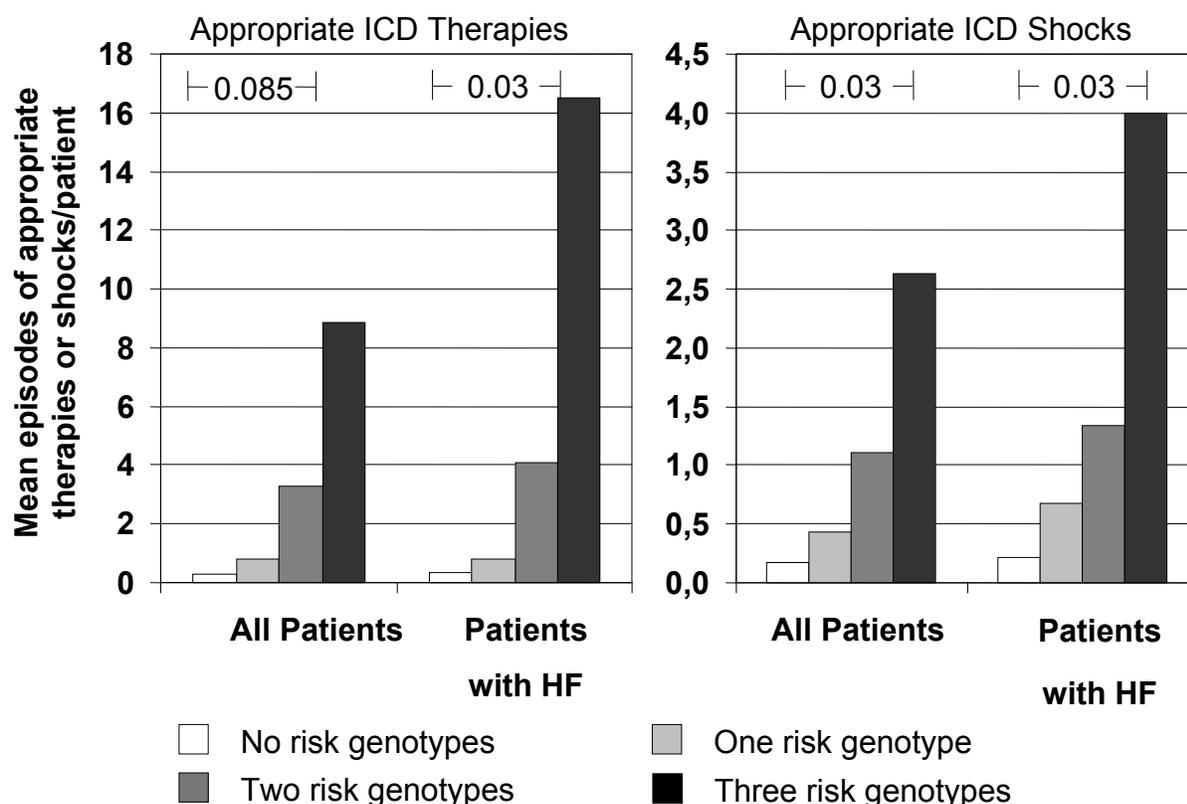


Figure 1. Mean episodes of appropriate therapies or shocks in all patients and in those with HF, according to the number of risk polymorphisms observed. Risk genotypes are the same defined in Tables 3 and 4.

Clinical Predictors of Appropriate Shocks

In the univariate analysis, the following variables were identified as clinical predictors of appropriate ICD shocks: female sex ($p=0.006$), presence of HF ($p=0.04$), duration of the QRS interval in a conventional ECG ($p=0.01$), LVEF ($p=0.01$), use of ACE inhibitor or ARB ($p=0.04$), and use of amiodarone ($p=0.04$). Table 5 shows various clinical characteristics stratified according to patients who received appropriate shocks.

Table 5. Predictors of Appropriate ICD Shocks.

Clinical Characteristics	With Appropriate	No Appropriate	p value
	Shock (N=26)	Shock (N=77)	
Age (years)	54 ±10	58 ±14	0.14
Male/ Female	12 (46%) / 14 (54%)	60 (78%) / 17 (22%)	0.006
Heart Failure	23 (88%)	50 (65%)	0.04
Ischemic Etiology	13 (50%)	36 (47%)	0.77
NYHA Functional Class*			
Class I-II	19 (83%)	42 (84%)	
Class III-IV	4 (17%)	8 (16%)	0.71
Electrocardiogram			
Atrial Fibrillation	5 (19%)	25 (32%)	0.22
Left Bundle Branch Block	10 (38%)	21 (27%)	0.45
QRS Duration	141 ± 42	118 ± 25	0.01
Echocardiogram			
Ejection Fraction (%)	37 ± 15	46 ± 18	0.01
Drugs			
Beta-blockers	23 (88%)	61 (79%)	0.50
ACE inhibitors/ARB	23 (88%)	51 (66%)	0.04
Amiodarone	20 (77%)	40 (52%)	0.04
Prevention of SCD			
Primary	13 (50%)	40 (52%)	
Secondary	13 (50%)	37 (48%)	1.00

* Values refer only to 73 patients with HF. ICD – implantable cardioverter defibrillator; NYHA – New York Heart Association functional class; ACE inhibitors – angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB – angiotensin receptor blockers; SCD – sudden cardiac death.

In the multivariate analysis, the following variables were identified as independent predictors of risk ($p < 0.10$) for appropriate ICD shocks: QRS duration, LVEF, and the presence of genetic risk polymorphisms. As observed in Table 6, each

new polymorphism caused a substantial and statistically significant rise in the risk for appropriate ICD shocks (odds ratio = 1.91).

Table 6. Logistic Regression Module for Predictors of Appropriate ICD Therapy.

<i>Predictors</i>	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>95% Confidence Interval (95%CI)</i>	<i>p value</i>
QRS duration, 10 ms incremental	1.16	0.99 – 1.36	0.06
Ejection Fraction, 10% incremental	0.74	0.53 – 1.04	0.08
Number of Risk Genotypes, <i>per</i> polymorphism	1.91	1.04 – 3.90	0.036

ICD – Implantable cardioverter defibrillator.

Analyzing the temporal evolution of patients, we observed that the survival rate free of appropriate shocks was different according to the presence of risk genotypes. In the mean follow-up period of 624 days (median = 484 and interquartile range, 271 to 934 days), patients with 2 or 3 risk genotypes had a survival rate free of events – appropriate shocks – significantly lower than those without these markers or with just 1 risk genotypes (48% versus 82%, respectively; log-rank statistic = 0.013; figure 2). This difference was even more pronounced when the analysis was restricted to patients with HF (log-rank statistic = 0.03; figure 3).

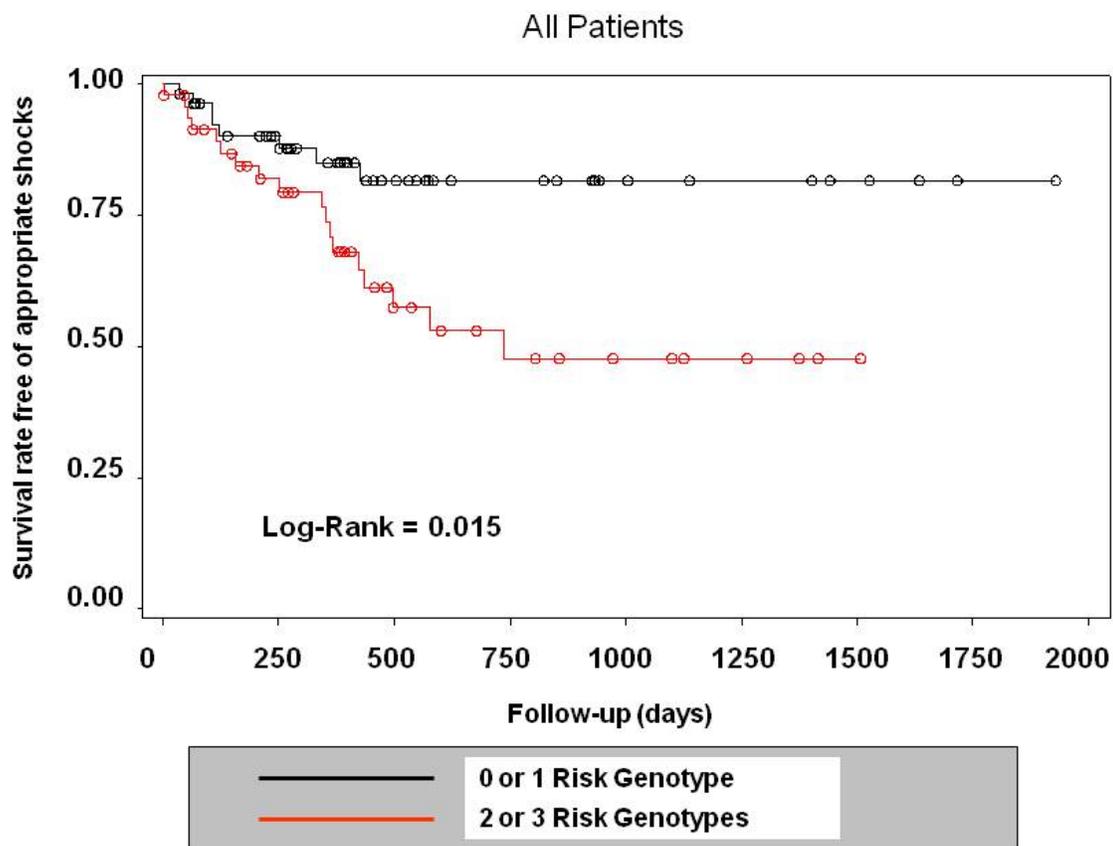


Figure 2. Kaplan-Meier free of appropriate ICD shocks in all patients, according to the number of risk genotypes (N=103).

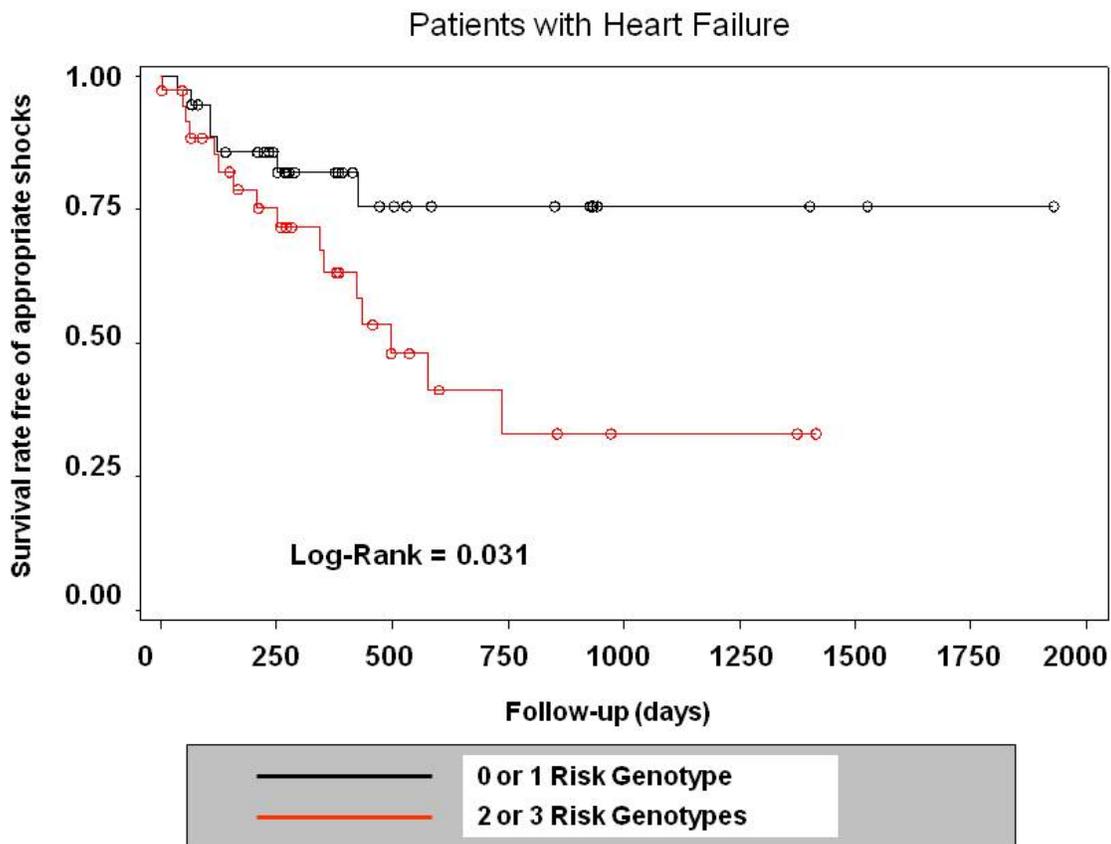


Figure 3. Kaplan-Meier free of appropriate ICD shocks in patients with heart failure, according to the number of risk genotypes (N=73).

DISCUSSION

The role of ICD in the management of SCD has created increased interest in the determination of strategies that can define, in a more appropriate way, the profile of patients with higher potential of benefiting from the implantation of these devices. Many parameters, including genetic ones, have been explored, not leading to any clear definitions. In this study, we demonstrated that the presence of genetic polymorphisms, analyzed in combination, can contribute to the determination of a risk profile for appropriate shocks in patients with an ICD implant for primary or secondary prevention.

To this date, few studies have evaluated the role of genetic polymorphisms as predictors of therapies in ICD recipients. Recently, Wieneke *et al.* in a prospective study, analyzed 82 patients with ischemic heart disease and showed that the T825 allele of the GNB3 C825T gene is associated with a lower risk for ICD therapies.²⁰ In an analysis of 82 patients with HF from the GRACE study, Bedi *et al.* observed that ICD implantation did not reduce mortality or heart transplantation in patients homozygous DD for the I/D ECA polymorphism. These last findings suggest that patients with the I ECA allele are the ones that will effectively benefit from ICD implantation, as the mechanisms of death in other subjects, seems to be associated with the progression of HF.²⁹ In a case-control study with ischemic patients, Anvari *et al.* demonstrated that the 4G allele of the tissue plasminogen activator inhibitor gene (PAI-1 4G/5G), a substance with thrombogenic properties, was more frequent in secondary prevention ICD recipients than in the control group without the ICD implant.³⁰ These findings indicate that the 4G allele of the PAI-1 4G/5G gene may be a potential risk factor for SCD.

Our sample consisted mainly of white patients with HF; almost 50% had ischemic heart disease. Differently from the study by Wieneke *et al.*, we sought to evaluate not only individuals with ischemic heart disease but also those with non-ischemic HF and those with HCM. These last two groups also have an elevated risk of SCD, featuring arrhythmogenic substrates distinct from ischemic patients. Contrary to the findings obtained by these authors, which demonstrated higher risk for appropriate ICD shocks in patients homozygous CC for the GNB3 C825T gene, our study did not reproduce these findings. Even though none of the genotypes showed statistical power for

appropriate shocks, we observed that the carriers of the T825 allele had higher risk for appropriate ICD shocks when the polymorphisms were analyzed in combination. Differences in the profile of patients in the present study may explain, at least in part, these distinct results, since our study did not limit itself to patients with ischemic heart disease. In addition, as presented by Wieneke *et al.*, the pathogenic substrate on which the protective tendency of the T825 allele is based, suggesting an alteration in the expression of potassium influx channels (I_{K1}), is still subject of debate and was explored only incipiently in experimental models.³¹ In spite of the differences found regarding appropriate shocks, it was observed that the T825 allele presents a protective tendency for inappropriate therapies, many of which are due to supraventricular tachyarrhythmias. In a way, these findings are similar to the ones observed by Schreieck *et al.* which show patients homozygous TT as having protection for atrial fibrillation.³² Therefore, it is possible that the alterations in I_{K1} described in experimental studies are predominantly in the atria and may not have the same phenotypical representation in ventricular myocytes.³¹

This was the first study to evaluate the $\beta 1$ Arg389Gly gene in relation to ICD therapies. We observed that there was no statistically significant difference in the incidence of appropriate therapies in the different genotypes, even though none of the patients homozygous Gly/Gly had appropriate therapies. Preliminary data from our group also point to the protective role of the Gly389 allele for nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) in patients with HF, as well as to a pharmacogenetic interaction between beta-blockers and NSVT.³³ The presence of the Gly389 allele of the $\beta 1$ Arg389Gly gene promotes diminished signalization of this receptor, acting in a way similar to beta-blockers and thus conferring arrhythmogenic protection, findings already suggested in a previous study in patients with dilated cardiomyopathy.²²

Finally, our study did not show an association between the PI^{A2} allele of the GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} gene and risk of appropriate shocks even when patients with ischemic heart disease were analyzed separately. Many studies have shown an association between this allele and risk for acute myocardial infarction or ischemic heart disease,¹⁷⁻¹⁹ but no study until now had evaluated the association of this allele with ventricular tachyarrhythmias or ICD therapies. The absence of correlation between the PI^{A2} allele

and ICD therapies can be explained, at least in part, by the presence of arrhythmogenic mechanisms different from the ones related to thrombotic events associated with the GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} gene. The presence of complex ventricular arrhythmias in ischemic patients is also related to the presence of areas of myocardial fibrosis, substrate for electrical reentry and ventricular arrhythmias.³⁴ On the other side, in our study, we observed only one patient homozygous PI^{A2}/PI^{A2} , which may limit a clinically relevant association. However, carriers of the PI^{A2} allele were more susceptible to therapies when the polymorphisms were analyzed jointly.

Even though the individual analysis of each polymorphism studied was not capable of identifying risk, differently from the studies by Wieneke *et al.*,²⁰ Bedi *et al.*²⁹ and Anvari *et al.*³⁰ our study showed that the joint analysis of 3 polymorphisms may have a promising role in the identification of patients at risk for ventricular tachyarrhythmias. The combined analysis of the polymorphisms allowed us to identify patients with 2 or 3 risk genotypes, who presented lower survival rate free of appropriate shocks when compared to patients with up to 1 risk genotype. In this regard, our study is pioneer in showing the association of various genetic polymorphisms as potential predictors of ICD therapies.

The relatively heterogeneous population that received ICD evaluated in the present study, allows for an ample analysis of the role of 3 different types of polymorphisms with different mechanistic implications, in patients in different clinical conditions. In fact, the behavior of the polymorphisms was observed not only in the group of patients with HF, but also in the total sample, which included patients with diseases of different substrates (such as HCM and patients with structurally normal hearts). Still, in relation to the characteristics of the patients studied, it is worth noting that most used the device for secondary prevention, fact which might limit the extrapolation of the findings of our study to patients candidates for ICD implantation for primary prevention, such as in the MADIT-I, MADIT-II, and SCD-HeFT studies.^{3, 5, 35} Nonetheless, a large part of the implantation of these devices in our environment is based on criteria for secondary prevention. Therefore, the results presented are more applicable to Brazilian clinical practice where, for cost-effective reasons, ICD implant for

primary prevention accounts for a lesser part of total implants from Brazilian's Public Health System (SUS).

Some limitations of the present study must be acknowledged. The retrospective design of the study implied that the collecting of clinical data and of medication use was made at the moment of the ICD analysis and not in temporal relation to the registered therapies. Furthermore, the registering of some ICD therapies may have been lost due to the limitation in storage capacity for the EKG tracings in the software of the devices.

In conclusion, our study showed that the $\beta 1$ Arg389Gly, GNB3 C825T, and GP IIb/IIIa PI^{A1}/PI^{A2} polymorphisms were not individually associated with the presence of appropriate ICD therapies. Nevertheless, the grouping of the particular risk genotypes showed relation with appropriate shocks, as well as lower survival rate free of appropriate shocks in patients with at least 2 risk genotypes, when compared to others. The results of this study should be viewed as exploratory and should be used to generate further hypotheses. Additional studies involving other risk polymorphisms may add information to genetic parameters and may define more clearly the role of identifying genetic polymorphisms in clinical practice.

BIBLIOGRAPHY

1. Turakhia M, Tseng ZH. Sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapy. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:501-46.
2. Zheng Z, Croft JB, Giles WH, et al. State-specific mortality from sudden cardiac death: Unites States, 1999. *MMWR Mortal Wkly Rep* 2002;51:123-6.
3. 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.
4. 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.
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. Sukhija R, Mehta V, Leonardi M, Mehta JL. Implantable cardioverter defibrillators for prevention of sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 2007;30:3-8.
7. 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: 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:e385-484.
8. Martinelli Filho M, Zimmerman L, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi AJ. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e210 - e38.
9. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
10. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Channelopathies: a new category of diseases causing sudden death. *Herz* 2007;32:185-91.

11. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:239-91.
12. Nishimura RA, Holmes DR, Jr. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:1320-7.
13. Leite LR, Ponzi Pereira KR, Alessi SR, de Paola AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. An important diagnosis in children with syncope and normal heart. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:63-74.
14. Ikeda T, Yusu S, Nakamura K, Yoshino H. Risk stratification for sudden cardiac death. *Circ J* 2007;71 Suppl A:A106-14.
15. Buxton M, Caine N, Chase D, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-xi, 1-164.
16. Ingles J, Semsarian C. Sudden cardiac death in the young: a clinical genetic approach. *Intern Med J* 2007;37:32-7.
17. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090-4.
18. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med* 2004;255:637-44.
19. Bojesen SE, Juul K, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Platelet glycoprotein IIb/IIIa PI(A2)/PI(A2) homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:661-7.
20. Wieneke H, Naber CN, Piaszek L, et al. Better identification of patients who benefit from implantable cardioverter defibrillators by genotyping the G protein beta3 subunit (GNB3) C825T polymorphism. *Basic Res Cardiol* 2006;101:447-51.
21. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 2003;9:1300-5.

22. Iwai C, Akita H, Shiga N, et al. Suppressive effect of the Gly389 allele of the beta1-adrenergic receptor gene on the occurrence of ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:723-8.
23. Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Left ventricular midwall dynamics in the right anterior oblique projection in intact unanesthetized man. *J Biomech* 1981;14:221-33.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
25. Bartlett JM, White A. Extraction of DNA from whole blood. *Methods Mol Biol* 2003;226:29-32.
26. Tesson F, Charron P, Peuchmaurd M, et al. Characterization of a unique genetic variant in the beta1-adrenoceptor gene and evaluation of its role in idiopathic dilated cardiomyopathy. CARDIGENE Group. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1025-32.
27. Small KM, Rathz DA, Liggett SB. Identification of adrenergic receptor polymorphisms. *Methods Enzymol* 2002;343:459-75.
28. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998;18:45-8.
29. Bedi MS, Postava LA, Murali S, et al. Interaction of implantable defibrillator therapy with angiotensin-converting enzyme deletion/insertion polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1162-6.
30. Anvari A, Schuster E, Gottsauner-Wolf M, Wojta J, Huber K. PAI-I 4G/5G polymorphism and sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2001;103:103-7.
31. Dobrev D, Wettwer E, Himmel HM, et al. G-Protein beta(3)-subunit 825T allele is associated with enhanced human atrial inward rectifier potassium currents. *Circulation* 2000;102:692-7.
32. Schreieck J, Dostal S, von Beckerath N, et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;148:545-50.

33. Biolo A, Rohde LE, Ashton-Prolla P, et al. Role of beta 1-Adrenergic receptor polymorphism on risk of complex ventricular arrhythmias in patients with heart failure: Potential pharmacogenetic interactions. In 10th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America. *J Cardiac Fail* 2006;12:6 (Suppl 1):S39-S.
34. Saffitz JE. The pathology of sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease--arrhythmology for anatomic pathologists. *Cardiovasc Pathol* 2005;14:195-203.
35. 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.

ANEXOS

Avaliação clínica na inclusão:

- PA (1): - PA (2):
- FC:
- Classe NYHA na inclusão (1) (2) (3) (4)

Sintomas sugestivos de arritmia:

- Palpitações (1) sim (2) não
- Síncope (1) sim (2) não

Comorbidades:

- IAM passado (1) sim (2) não
- Angina atual (1) sim (2) não
- DM (1) sim (2) não
- DPOC (1) sim (2) não
- HAS (1) sim (2) não
- AVE/AIT (1) sim (2) não
- Dislipidemia (1) sim (2) não
- Tabagismo (1) sim (2) não
- Obesidade (1) sim (2) não
- Etilismo atual (1) sim (2) não
- Vasc Perifer (1) sim (2) não

Procedimentos terapêuticos:

- CRM (1) sim (2) não - Data CRM: __/____
- ACTP (1) sim (2) não - Data ACTP: __/____

Dados de Ecocardiograma (mais próximo ao implante do CDI):

- Data: __/__/__
- AE:
- VES:
- VED:

- FE:

- S:

-PP:

ECG prévio ao Implante do CDI:

- Ritmo: (1)sinusal (2)FA (3)MP

- FC: - BRD: - BRE:

- QRS: - QTC:

Fibrilação Atrial:

(1) contínua

(2) intermitente

Estudo Eletrofisiológico prévio CDI: (1) sim (2) não

- Indução (1) sim (2) não

- TV (1) sim (2) não

- FV (1) sim (2) não

Implante do CDI:

- Data: ___/___/___ - Modelo: - Ressincronização: (1) Sim (2) Não

- Número de Câmaras: (1) 1 (2) 2 (3) >2

- Prevenção: (1) prim (2) sec

Exames:

- Ht: - Hb: - Cr: - Ur: - Na: - K:

- IFI Chagas: (1) positiva (2) negativa (3) não realizada

Internações e Informações após implante do CDI:

- Data: ___/___/___

- Causa: (1) Arritmia (2) SCA (3) ICC (4) Outras → Especificar:

- Análise do CDI (1) sim (2) não

- Ajuste do CDI (1) sim (2) não

- Data: ___/___/___

- Causa: (1) Arritmia (2) SCA (3) ICC (4) Outras → Especificar:

- Análise do CDI (1) sim (2) não

- Ajuste do CDI (1) sim (2) não

Seguimento do CDI: (especificar a partir de que data é possível especificar as terapias)

- Data: ___/___/___

- Choque apropriado (1) sim → número: (2) não

- Choque inapropriado (1) sim → número: (2) não

- ATP (1) sim → número: (2) não

- Data: ___/___/___

- Choque apropriado (1) sim → número: (2) não

- Choque inapropriado (1) sim → número: (2) não

- ATP (1) sim → número: (2) não

Medicações em Uso:

- BB uso

(1) não (2) metoprolol (3) carvedilol (4) atenolol (5) propranolol

(6) outro (7) dose _____

- Antiarrítmico

(1) especificar medicação e dose _____

- I ECA uso

(1) captopril (2) enalapril (3) lisinopril (4) ramipril (5) outro (especificar)

(6) BRA (especificar) (7) dose _____

-
- Dose Furosemida:
 - Dose Espironolactona:
 - Dose Amiodarona:
 - Dose Nitrato:
 - Dose HCTZ:
 - Dose Hidralazina:
 - Dose AAS:
 - Dose Digoxina:
- Outras medicações e dose: _____

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você tem um tipo de dispositivo denominado *Cardiodesfibrilador Implantável* (CDI) e está sendo convidado a participar do estudo intitulado Estudo de Polimorfismos Genéticos e Terapias Elétricas em Pacientes Portadores de Cardiodesfibrilador Implantável.

Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este e por isso a sua participação é importante. O objetivo deste estudo é observar o número de choques que o seu desfibrilador implantável disparou desde o dia em que foi implantado e também estudar o que chamamos de polimorfismos, que são variações genéticas de determinadas estruturas do seu organismo.

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que você permita a coleta de uma pequena amostra de sangue (20 ml) e responda um questionário sobre seus problemas de saúde. Também será necessário analisar o seu desfibrilador implantável, porém ele não será modificado, a não ser que seja absolutamente necessário para que funcione melhor.

Não será feito nenhum procedimento que lhe traga risco de vida ou desconforto, exceto pela coleta de sangue, que pode lhe trazer algum desconforto pela picada em seu braço. Você também poderá, a qualquer momento, solicitar todas as informações sobre o estudo em que está participando, bem como decidir sair a qualquer momento, sem prejuízo do seu tratamento ou discriminação de qualquer parte.

Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não será divulgado em nenhum momento do estudo e sua identificação será através de um número.

A amostra de seu sangue será parte integrante de um banco de dados para posterior utilização no estudo. O restante (excedente) será armazenado de forma segura por período de até 5 anos (podendo haver renovação do prazo, mediante justificativa e conforme legislação específica) e poderá ser novamente utilizado em outros estudos

relacionados a doenças cardiovasculares, igualmente com os mesmos cuidados descritos para o presente estudo.

Eu, _____, declaro que li e recebi os esclarecimentos acima e compreendi para que serve o estudo e quais os procedimentos a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo.

Eu autorizo o armazenamento do material biológico () Sim () Não
Eu entendi que sou livre para sair do estudo a qualquer momento e sem que tenha que prestar qualquer explicação sobre a minha decisão, sem que isto afete a qualidade do meu tratamento.

Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei qualquer benefício pessoal para participar do estudo.

Porto Alegre,//.....	
Assinatura do voluntário	
Diego Chemello – Pesquisador	Dr Leandro loschpe Zimerman
Telefone: (51) 91917220	(051) 99672745
Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo telefone (051) 2101-8304.	