

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Informações epidemiológicas

Conforme dados obtidos na página da Internet para informações de saúde a nível hospitalar fornecida pelo governo brasileiro (www.datasus.gov), as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e a relevância da insuficiência cardíaca em termos de saúde pública é muito expressiva. Embora as informações de prevalência sejam menos precisas para disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) que para insuficiência cardíaca (IC), estima-se que a prevalência da primeira possa ser o dobro da segunda¹. Pacientes com DSVE apresentam alta probabilidade de evolução para IC e morte². Internam-se mais de 300.000 pacientes com insuficiência cardíaca por ano no Brasil. Apesar de redução do número anual de internações de 2000 a 2006, houve aumento nos custos. Houve também aumento mais expressivo dos custos de internações por “transtornos da condução e arritmias cardíacas”. É possível que este aumento seja causado pelo aumento do número de implantes de ressincronizadores e desfibriladores (FIGURA 1).

A prevalência de IC na Europa varia de 0,4 a 2% da população. A mortalidade por IC é maior e mais precoce que muitos tipos de câncer³. Nos Estados Unidos, as estimativas são de que cinco milhões de pessoas sofram de insuficiência cardíaca. Um adicional de 5-7 milhões de pacientes tem evidências de disfunção do ventrículo esquerdo (VE), que é um marcador de aumento do risco de morte súbita. A cada ano, são diagnosticados 400.000 a 500.000 novos casos de insuficiência cardíaca (IC)⁴.

Lista Morb CID-10:

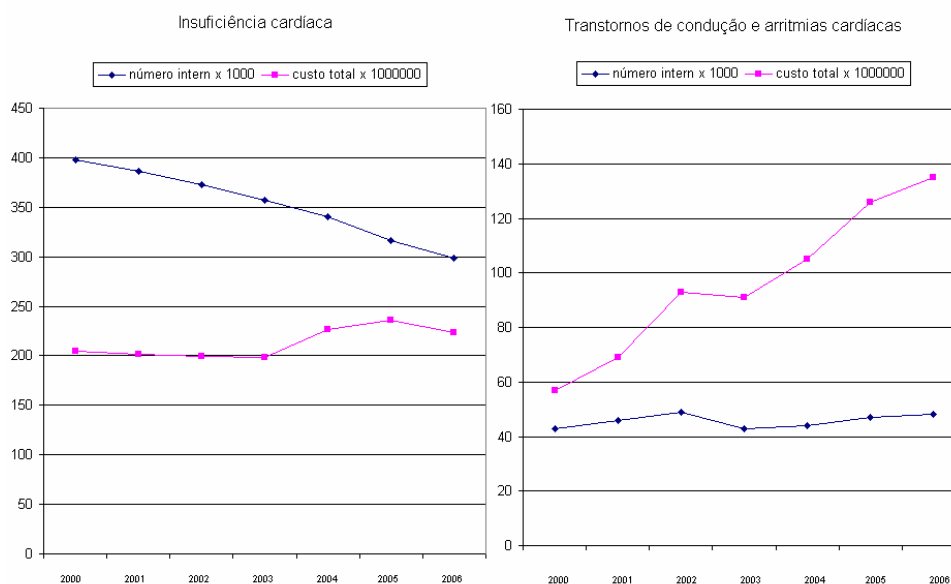


FIGURA 1 - Número e custo anual das internações por insuficiência cardíaca e por transtornos da condução e arritmias no Brasil

Fonte - www.datasus.gov

A cardiopatia em fase dilatada em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca apresenta muitas características em comum, independentemente da etiologia. As causas mais comuns de insuficiência cardíaca são a isquêmica, hipertensiva, chagásica, por valvopatias e idiopática. No Brasil, não há dados epidemiológicos consistentes sobre a proporção entre as etiologias, mas há alta proporção de casos de Doença de Chagas e Febre Reumática quando se compara com os Estados Unidos e a Europa. Estimativas européias e americanas consideram a cardiopatia isquêmica como a causa mais comum, chegando a 2/3 dos pacientes com IC. A incidência de cardiopatia dilatada idiopática é 5 a 8/100.000/ano⁵. Existe controvérsia se a cardiopatia isquêmica teria maior mortalidade que a não isquêmica. A mortalidade da cardiopatia não isquêmica é 12 a 13% em três anos⁶. No estudo GESICA, em pacientes com cardiopatia isquêmica e não isquêmica, 37% dos pacientes faleceram em dois anos⁷. Dados do registro AVID mostram taxa de mortalidade semelhante em sobreviventes de TV/FV sintomática independentemente da etiologia da IC⁸. O estudo AVID alocou de forma aleatória

os pacientes ressuscitados para implante do desfibrilador ou uso de antiarrítmicos (primariamente amiodarona)⁹. Mil e dezesseis pacientes foram aleatoriamente alocados e 3117 pacientes foram seguidos no registro AVID. No registro, 73% dos pacientes tinham etiologia isquêmica (doença arterial coronariana – DAC), enquanto que os 27% restantes tinham etiologia não isquêmica. As análises deste registro mostraram que a sobrevida em dois anos dos pacientes com cardiopatia não isquêmica era 78,2%, similar à dos portadores de DAC.

1.2 Morte súbita por arritmia e morte por falência de bomba

Estima-se que no Brasil anualmente são registradas cerca de 500 mil mortes por parada cardíaco-respiratória, o que equivale a uma morte a cada 63 segundos. Apesar de leve tendência de queda nas últimas quatro décadas, a doença cardio-circulatória ainda é a principal causa de morte no Brasil desde a década de 60¹⁰. Os pacientes com IC podem morrer por muitas causas (fibrilação/taquicardia ventricular, bradiarritmia, assistolia, isquemia recorrente, dissociação eletromecânica, fenômeno embólico, acidentes vasculares cerebrais, complicação pulmonar ou renal); entretanto, a morte por arritmia cardíaca, em pacientes com IC, é responsável por quase a metade dos óbitos. A morte súbita cardíaca (MSC) pode ser a primeira manifestação da insuficiência cardíaca. Os sobreviventes de parada cardíaca geralmente apresentam fibrilação ventricular como mecanismo de parada¹¹⁻¹³. No estudo MERIT-IC (testou metoprolol para insuficiência cardíaca em pacientes em classe II-IV da NYHA, com FE < 40%), a causa mais comum de mortalidade em pacientes com classes II e III da NYHA foi morte súbita cardíaca¹⁴. A incidência de morte súbita na classe IV da NYHA é alta, mas a morte por falência de bomba nesta classe é maior. A prevenção de morte súbita pode ser primária, em pacientes que nunca tiveram evento arrítmico sustentado (taquicardia ou fibrilação ventricular - TV/FV), ou secundária, no caso daqueles recuperados de arritmia

sustentada ou morte súbita.

1.3 Prevenção secundária de morte súbita

Pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e episódio documentado de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular (TV/FV) apresentam mortalidade de até 15% no primeiro ano e 23% no segundo ano após o diagnóstico, independente da etiologia da IC⁸. Os estudos AVID⁹, CIDS¹⁵ e CASH¹⁶ e uma meta-análise que incluiu estes três estudos¹⁷ mostraram, em pacientes com TV/FV documentada e doença cardíaca estrutural subjacente beneficiam-se do implante do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Este benefício independe da etiologia da insuficiência cardíaca¹⁸⁻²⁹. Portanto, na prevenção secundária de morte súbita, está bem definida a indicação do implante do CDI.

1.4 Prevenção primária de morte súbita

1.4.1 Antiarrítmicos e tratamento medicamentoso da IC

Até por volta do ano 2000, a amiodarona foi considerada uma droga importante na prevenção de morte súbita na insuficiência cardíaca³⁰. Em pacientes pós-infarto com extrassístolia freqüente, o estudo CAMIAT (Canadian Myocardial Infarction Anti-arrhythmic Trial) sugeria benefício da amiodarona em reduzir a taxa de morte súbita em pacientes que sofreram infarto, sem redução de mortalidade total. Neste estudo, apenas 20% dos pacientes tinham insuficiência cardíaca³¹. Apesar de ter mostrado segurança no uso prolongado da amiodarona, o estudo EMIAT (European Myocardial Infarction Anti-arrhythmic Trial) obteve resultados semelhantes, com redução de morte súbita, sem redução de mortalidade global. Neste estudo, todos os pacientes tinham fração de ejeção abaixo de 40%³². Dois estudos aleatorizados comparando amiodarona e placebo incluíram pacientes com insuficiência cardíaca. O estudo GESICA⁷ alocou aleatoriamente 516 com cardiopatia predominantemente

não isquêmica e FE < 35% para terapia com amiodarona ou placebo, demonstrando uma redução significativa na mortalidade global por todas as causas em pacientes tratados com amiodarona (33,5% versus 41,4%; redução relativa de risco de 28%, IC 95%: 4-45%) independentemente da presença de arritmias ventriculares. Embora tenha sido aleatorizado, este estudo foi criticado por não ser mascarado. O tratamento com amiodarona demonstrou ser efetivo em reduzir a mortalidade cardíaca, especialmente naqueles com frequência cardíaca de repouso acima de 90 bpm. Não houve correlação entre a redução do risco de morte e a supressão das arritmias ventriculares⁷. O estudo CHF-STAT avaliou o uso da amiodarona em uma população de cardiopatia isquêmica e não isquêmica com > 10 EVs/h. Embora na avaliação global do estudo não tenha sido encontrada redução significativa de mortalidade, a análise do subgrupo de 193 participantes não isquêmicos (sem DAC) demonstrou uma tendência de redução de morte por todas as causas³³, com valor de p de 0,07. De forma intrigante, este estudo aleatorizado e duplo-cego também mostrou que a supressão da arritmia com amiodarona não determinava benefício de sobrevida³³. Os efeitos resultantes da amiodarona sobre a sobrevida e risco de morte súbita não são consistentes em todos os ensaios clínicos. No estudo CHF-STAT, o uso da amiodarona não reduziu o risco de morte súbita em pacientes com cardiopatia isquêmica (ao contrário dos estudos EMIAT³² e CAMIAT³¹). O estudo MUSTT³⁴ sugere que o benefício da terapia (guiada por estudo eletrofisiológico em pacientes com FE < 40% e TVNS após infarto) se deve ao uso de desfibriladores e não de antiarrítmicos. O estudo Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)³⁵ incluiu pacientes com FE < 36% e classe II ou III NYHA em três grupos: tratamento medicamentoso versus tratamento medicamentoso mais amiodarona versus tratamento medicamentoso mais CDI. O desfecho primário foi morte por todas as causas. Cerca de metade dos 2521 pacientes incluídos tinha cardiopatia não isquêmica. A mortalidade por todas as causas em três anos foi 28,9% no grupo com CDI, comparada a 34,1% no grupo

da amiodarona e 35,8% no grupo placebo (tratamento convencional). A redução relativa do risco em cinco anos de morte por todas as causas foi 23% com o uso do CDI comparado ao grupo controle. A amiodarona não apresentou benefício de mortalidade.

Antes do uso disseminado de beta-bloqueadores na IC, os estudos apontavam a favor do benefício da amiodarona, enquanto que estudos mais recentes³⁵, com maior proporção de uso de beta-bloqueadores, não sugerem benefício adicional da amiodarona. A TABELA 1 ilustra o efeito da amiodarona nos estudos que a compararam com placebo em função da taxa de uso de beta-bloqueador. Embora não esteja claro se o uso do beta-bloqueador para insuficiência cardíaca seja capaz de substituir o benefício possível da amiodarona, esta é uma consideração plausível dado que ambas as drogas apresentam mecanismos de ação semelhantes no que concerne ao bloqueio dos receptores beta. O efeito de bloqueio do receptor beta-adrenérgico da amiodarona ou do beta-bloqueador teoricamente teria outros benefícios na insuficiência cardíaca, além do efeito antiarrítmico³⁶ (remodelamento miocárdico, “down-regulation” do receptor beta, apoptose, radicais livres, etc.³⁷⁻⁴⁰).

TABELA 1
Avaliação da frequência de uso de beta-bloqueadores para insuficiência cardíaca ou pacientes pós-infarto e efeito da amiodarona sobre o risco de morte

Estudo	Ano publicação	% de uso de beta-bloqueador	Efeito da amiodarona
GESICA ⁷	1994	0 %	muito positivo
CHF-STAT ³³	1995	13-16 %	levemente (tendência) positivo para cardiopatia não isquêmica
CAMIAT ³¹	1997	59-60%	positivo morte súbita, neutro para mortalidade global
EMIAT ³²	1997	44-45%	positivo morte súbita, neutro para mortalidade global
MUSTT ³⁴	2002	23-51%	Nulo*
SCD-HeFT ³⁵	2005	69-82 %	Nulo

*a conclusão do estudo MUSTT sugere que o benefício da terapia guiada se deve ao uso de desfibriladores e não de antiarrítmicos

Embora a associação de beta-bloqueador e amiodarona pareça ter efeito sinérgico na prevenção de morte súbita nos estudos EMIAT e CAMIAT, estes estudos não encontraram redução de mortalidade global. O estudo CAMIAT (infarto prévio e extrassístoles frequentes,

com menos de 20% de pacientes com insuficiência cardíaca) observou que o benefício da amiodarona era maior nos pacientes com insuficiência cardíaca e naquela época não se usava beta-bloqueadores no tratamento da IC³¹.

Portanto, é necessário observar as diferenças de tratamento clínico entre os ensaios clínicos. A terapia atualmente disponível para IC consiste em inibidores da ECA, beta-bloqueadores, espironolactona, diuréticos, digitálicos e em situações específicas, bloqueadores dos receptores da angiotensina e vasodilatadores. Os medicamentos em uso quando da avaliação dos marcadores de risco devem ser levados em consideração. No estudo VHeFT-II, mostrou-se que o tratamento com enalapril associava-se a significativa redução do risco de morte cardíaca súbita. A avaliação de arritmias cardíacas no estudo VHeFT-II também mostrou que, comparado ao tratamento com a terapia combinada de hidralazina-isossorbida, o tratamento com enalapril associava-se a significativa redução de frequência de TVNS em todas as formas de avaliações com monitorização Holter⁴¹. Resultados semelhantes foram mostrados também com outros inibidores da ECA. Em pacientes após IAM que tenham disfunção do VE, os estudos SAVE⁴² e TRACE⁴³ mostraram redução significativa no risco de morte súbita durante terapia com inibidor da ECA. O estudo RALES⁴⁴ mostrou-se que o tratamento com espironolactona reduzia ainda mais o risco de mortalidade cardíaca. Este efeito benéfico foi muito mais pronunciado em pacientes que estavam recebendo digoxina, sugerindo que tal terapia reduziria o risco de arritmogênese induzida por digitálicos, efeito observado nos pacientes com altos níveis de digoxina sérica. Os efeitos benéficos dos beta-bloqueadores na situação pós-IAM foram bem estabelecidos há mais de duas décadas. No entanto, o uso de bloqueio beta em pacientes com IC adquiriu popularidade apenas nos últimos anos. Mostrou-se que, contrariando as crenças anteriores, os beta-bloqueadores melhoram a fração de ejeção do VE e a função cardíaca, e a terapia em longo prazo com beta-

bloqueadores associa-se a melhora significativa das condições funcionais, qualidade de vida, taxa de hospitalização e da mortalidade cardíaca^{45, 46}.

Embora a terapia convencional para a IC seja efetiva em reduzir a mortalidade global (basicamente inibidores da ECA, beta-bloqueadores e espironolactona), proporção substancial de pacientes ainda permanecem com risco de morte súbita: 23% no estudo VHeFT-II⁴¹, e 33% no estudo SAVE⁴². Nos estudos que testaram os beta-bloqueadores, CIBIS II⁴⁷, MERIT-IC^{14, 48}, e COPERNICUS⁴⁹, proporção significativa (8,8%, 7,5%, 12,8%, por ano, respectivamente) dos pacientes no grupo tratamento ainda estava em risco de morte, em cerca de metade deles, morte súbita. À medida que estes tratamentos foram implementados, eles podem ter influenciado tanto a história natural da IC quanto a capacidade prognóstica dos métodos complementares⁵⁰. Estudos publicados até o fim da década de 80 incluíam pequena quantidade de pacientes em uso de iECA. Na década de 90, a maioria dos estudos de insuficiência cardíaca e marcadores de risco incluíam pacientes em uso de iECA. Apenas no final da década de 90 é que foram incluídas grandes proporções de pacientes em uso de beta-bloqueadores e antagonistas de aldosterona. A TABELA 2 mostra o efeito das drogas no risco de morte total e súbita, nos diversos estudos.

TABELA 2
Efeitos das drogas no risco de mortalidade total e súbita

Estudo	Número de pacientes	FEVE	Droga testada	IECA (%pacientes)	Redução relativa do risco de morte global (p)	Redução relativa do risco de morte súbita (p)
TRACE	2.606	<36%	Trandolapril	100%	-22% (<0,001)	-24% (<0,03)
HOPE	9.297	>40%	Ramipril	100%	-26% (<0,005)	-38% (<0,02)
RALES	1.663	25%	espironolactona	95%	-30% (<0,001)	-29% (<0,02)
CIBIS II	2.647	28%	bisoprolol	96%	-34% (<0,0001)	-44% (<0,001)
MERIT-IC	3.991	28%	metoprolol	96%	-34% (<0,00009)	-41% (<0,0002)
COPERNICUS	2.289	20%	carvedilol	97%	-35% (<0,001)	Não relatada

Fonte – Pacifico; Henry, 2003⁵¹.

1.4.2 Desfibriladores na prevenção primária de morte súbita

Apesar dos avanços da terapia medicamentosa da insuficiência cardíaca, uma proporção significativa de pacientes ainda permanece em risco de morte súbita. No estudo MADIT⁵², foi demonstrado que, em pacientes pós-infarto, com FE <40%, TVNS e TV induzível por estudo eletrofisiológico que fosse refratária ao tratamento com procainamida intravenosa, o tratamento com implante de desfibrilador reduziu significativamente o risco de morte cardíaca. O estudo MUSTT³⁴ sugere que o benefício da terapia (guiada por estudo eletrofisiológico em pacientes com FE < 40% e TVNS após infarto) se deve ao uso de desfibriladores e não de antiarrítmicos. Estes estudos tiveram grande impacto na introdução dos desfibriladores para prevenção primária de morte súbita em pacientes pós-infarto⁵³. Contrabalançando esta impressão, os dados do estudo CABG-Patch mostraram que, em pacientes com FEVE < 36% e com ECG de alta resolução anormal, o uso de desfibrilador depois de cirurgia de revascularização do miocárdio não se associou a efeito benéfico significativo sobre a mortalidade. Embora possa haver numerosas explicações para estes achados no estudo CABG-Patch, a lição mais importante é o benefício da revascularização em pacientes com isquemia miocárdica em reduzir o risco de morte súbita. Além disso, dados do estudo CABG-Patch sugerem que, conquanto o desfibrilador possa reduzir o risco de morte arrítmica, o benefício global é neutralizado pelo aumento do risco de mortes não-arrítmicas no grupo do desfibrilador⁵⁴. Estes achados levantam importantes questões sobre efeitos prejudiciais em potencial de um desfibrilador em pacientes que não corram risco de morte arrítmica e sugerem que a seleção apropriada dos pacientes é fundamental para o uso de desfibriladores implantáveis em pacientes com disfunção do VE e IC. Este argumento também é enfatizado nos resultados do estudo AVID, o qual foi um estudo de prevenção secundária⁹. Os benefícios do desfibrilador também foram significativos em pacientes com FEVE < 30% após infarto no estudo MADIT II⁵⁵. Apesar disto, no editorial referente à

publicação deste estudo, Bigger discute que esta evidência ainda não é suficiente para recomendar o desfibrilador nestes casos: “As tentativas de selecionar melhor quais pacientes deverão beneficiar-se com implante de desfibriladores devem continuar”, diz ele neste editorial⁵⁶.

Em pacientes com cardiopatia não isquêmica, o estudo Cardiomyopathy Trial (CAT) alocou de forma aleatorizada 104 pacientes para implante de CDI ou terapia medicamentosa otimizada. Os pacientes foram seguidos por mais de cinco anos ($5,5 \pm 2,2$ anos). O CDI não demonstrou benefício significativo em comparação com tratamento clínico⁵⁷. Este estudo tinha um baixo poder de detectar um benefício de sobrevida porque a mortalidade não atingiu os 30% previstos para o grupo controle. O estudo AMIOVIRT⁶ avaliou terapia empírica com amiodarona versus implante profilático do desfibrilador em 103 pacientes com cardiopatia não isquêmica, FE < 35% e presença de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) assintomática. A sobrevida em três anos foi 89% em ambos os braços do estudo sem diferença significativa entre amiodarona e implante do CDI (o estudo foi interrompido na primeira análise interina). O estudo Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE)⁵⁸ comparou o implante do desfibrilador com terapia medicamentosa versus apenas terapia medicamentosa em pacientes com cardiopatia não isquêmica. Os critérios de inclusão foram FE < 35%, insuficiência cardíaca sintomática, e presença de extrassístoles ventriculares (EVs > 10/h) ou TVNS ao Holter nos últimos seis meses. Foram alocados de forma aleatória 458 pacientes. A mortalidade por arritmia foi 33% das mortes. Em dois anos, a mortalidade no grupo do tratamento medicamentoso foi 13,8%, e foi reduzida para 8,1% no grupo do implante de CDI ($p=0,06$). O grupo do CDI apresentou 74% de redução relativa do risco de morte arrítmica ($p < 0,05$). O desfecho primário (mortalidade total) não atingiu significância estatística; entretanto, o CDI associou-se a significativa redução de morte arrítmica, a qual foi desfecho secundário do estudo. Análises de subgrupos

mostraram que homens, FE < 20%, duração do QRS > 120 ms, e classe III da NYHA obtiveram o maior benefício com o implante do desfibrilador. A classe III da NYHA esteve associada a 67% de redução relativa do risco de morte por todas as causas (p=0,009). O estudo DEFINITE foi criticado por baixo poder estatístico. Finalmente, o estudo Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)³⁴ incluiu pacientes com FE < 36% e classe II ou III NYHA em três grupos: tratamento medicamentoso versus tratamento medicamentoso mais amiodarona versus tratamento medicamentoso mais CDI. O desfecho primário foi morte por todas as causas. Pouco menos da metade dos 2521 pacientes incluídos tinha cardiopatia não isquêmica. A mortalidade por todas as causas em três anos foi 28,9% no grupo com CDI, comparada a 34,1% no grupo da amiodarona e 35,8% no grupo placebo (tratamento convencional). A redução relativa do risco de morte em cinco anos por todas as causas foi 23% com o uso do CDI comparado ao grupo controle. A amiodarona não apresentou benefício de mortalidade. A conclusão foi que o desfibrilador salva vidas (mas a amiodarona não) em pacientes classes II e III da NYHA, independentemente da etiologia da insuficiência cardíaca. É interessante observar a análise de subgrupo de pacientes com classe funcional III da NYHA, independentemente da etiologia, o implante do CDI foi associado a uma vantagem significativa quando comparado com a amiodarona, mas não com o placebo.

Para prevenção primária de morte súbita, apesar de os resultados dos estudos DEFINITE e SCD-HeFT apoiarem a indicação do implante dos desfibriladores em pacientes com cardiopatia não isquêmica, e os estudos MADIT I e II na cardiopatia isquêmica, a maioria dos autores concorda que se a estratificação de risco incluindo mais marcadores de risco e melhor seleção dos pacientes permitiria redução de riscos e custos com maior benefício do implante do desfibrilador.

1.5 Importância da melhor estratificação do risco de morte súbita arritmica

As principais diferenças entre os estudos de prevenção primária e secundária de morte súbita são o tamanho da população a ser tratada (muito maior na prevenção primária) e a probabilidade individual de benefício (maior na prevenção secundária). Para prevenção primária, dados os riscos e os custos dos desfibriladores implantáveis, surgiu a necessidade da escolha adequada de quais pacientes apresentam maior probabilidade de benefício⁵⁹. Além do custo elevado, existe o risco de complicações do implante da prótese que não pode ser negligenciado⁶⁰. A análise dos estudos de prevenção primária ainda gera controvérsias sobre a seleção dos pacientes para o implante do CDI na insuficiência cardíaca. Acredita-se que se obteria melhor relação custo/risco/benefício se um subgrupo de maior risco pudesse ser selecionado ao invés de alocar tal tratamento a uma população muito ampla de pacientes com insuficiência cardíaca.

A fração de ejeção do VE é um marcador de risco bem estabelecido nos diversos estudos. Porém, existem ainda dúvidas se ela seria suficiente para estratificar o risco de morte súbita. Muitos pacientes com FEVE relativamente preservada ($> 35\%$) podem morrer subitamente. Muitos pacientes com FE reduzida ($< 35\%$) podem ser submetidos a implante do aparelho e não necessitar dele no futuro. O estudo SCD-HeFT³⁴ mostrou benefício do implante, mas ainda assim mostrou que apenas 21% dos pacientes com CDI implantado receberam choques apropriados em cinco anos de seguimento, ou seja, 79% de falsos positivos³⁴. Conforme resultados deste estudo que sem dúvida é o de maior impacto (pela qualidade metodológica e alto poder estatístico) na prevenção primária em pacientes com insuficiência cardíaca, cerca de 80% dos pacientes que implantaram o desfibrilador não precisaram dele, mesmo após seguimento de cinco anos. O estudo MADIT II, em pacientes com cardiopatia pós-infarto e fração de ejeção reduzida, mostrou resultados semelhantes, com benefício do implante, porém ainda com muitos implantes desnecessários⁵⁶. A aplicação dos

critérios MADIT II aos pacientes do Reino Unido consumiria todo o orçamento de um ano do sistema de saúde. Em junho de 2005, o comitê designado pelo Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido conduziu uma revisão para recomendações para implante de desfibriladores, com disponibilidade e acesso na página da internet <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=259000>. O comitê concluiu por não expandir as indicações de desfibrilador para pacientes com perfil clínico similar aos pacientes do estudo MADIT II⁶¹. Dado o alto custo do CDI, seria inviável implantar o aparelho em todos os pacientes com disfunção ventricular pós-infarto. O argumento de que se espera redução no preço do aparelho com o passar do tempo, devido ao maior número de implantes, não muda o custo total para o sistema de saúde, que provavelmente não vai diminuir. A maioria dos sistemas de saúde não consegue financiar o implante com ampla cobertura da população com IC.

À medida que o tratamento da insuficiência cardíaca se torna mais refinado, espera-se retardar a morte por falência de bomba, e a estratificação de risco destes pacientes se tornará mais importante. O uso apropriado de marcadores de risco seria útil para indicar o implante do CDI naqueles pacientes com maior probabilidade de benefício. Os principais estudos de prevenção de morte com CDI em pacientes com insuficiência cardíaca, a exceção do estudo SCD-HeFT³⁴, são de baixo poder estatístico e/ou não controlados. Claramente é necessário o estudo de várias modalidades de estratificação de risco. A prevenção primária apropriada necessita de adequada estratificação de risco para permitir o fornecimento da terapia de forma economicamente razoável⁶²⁻⁶⁴.

Na tentativa de melhorar a capacidade preditiva de morte, além da FEVE, vários métodos complementares foram estudados. A eletrocardiografia ambulatorial de 24h (Holter) já é freqüentemente utilizada em pacientes com insuficiência cardíaca e fornece informações sobre arritmias ventriculares (extrassístoles ventriculares (EV) e taquicardia ventricular não

sustentada (TVNS)) de forma qualitativa e quantitativa, frequência cardíaca média, além da maioria dos softwares incluir índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC)^{65, 66}.

1.6 Marcadores de risco derivados do Holter de 24h

1.6.1 Presença de extrassístoles ventriculares e presença de TVNS

A capacidade prognóstica do Holter de 24 horas tem sido debatida por mais de duas décadas. A incidência de TVNS em pacientes com insuficiência cardíaca varia de 33 a 79%⁶⁷.⁶⁸. A sobrevida nestes pacientes em um ano é 92%, e diminui para 88% em dois anos⁶. Huang e colaboradores acompanharam 35 pacientes com cardiopatia não isquêmica “recentemente diagnosticada” e utilizaram o Holter para monitorizar arritmias ventriculares⁶⁹. No início do estudo, 83% dos pacientes tinham EVs, e 60% dos pacientes tinham TVNS. Após seguimento de 34 ± 17 meses havia quatro mortes, duas das quais foram súbitas. Dentre os pacientes que tiveram morte súbita, um não tinha evidência de arritmia ventricular no início do estudo. Olshausen e colaboradores seguiram um grupo de 73 pacientes com cardiopatia não isquêmica por um período de três anos⁷⁰. Todos fizeram Holter no início do estudo. Durante o seguimento, 38% dos pacientes morreram. As mortes foram divididas em morte por falência de bomba e mortes súbitas. A presença de TVNS foi marcadora de risco de morte por falência de bomba, mas não de morte súbita. Por outro lado, Becker e colaboradores seguiram 256 pacientes com cardiopatia não isquêmica⁷¹. Dentre os pacientes, 99 tinham TVNS documentada, enquanto 157 controles com cardiopatia não isquêmica não apresentavam arritmia ventricular. Durante 22 ± 14 meses de seguimento, tanto a mortalidade geral quanto à morte súbita foram mais frequentes no grupo com TVNS em relação ao grupo sem TVNS (34,2 versus 9,8%, $p=0,0001$ e 15,8 versus 3,7%, $p=0,0037$). Grimm e colaboradores estudaram uma coorte de 343 pacientes com cardiopatia não isquêmica usando exames diagnósticos para obter marcadores de risco de morte⁷². Durante os 52 ± 21 meses de

seguimento, 13% dos pacientes tiveram um evento arritmico (TV sustentada, FV, ou morte súbita). A fração de ejeção foi o único marcador significativo de risco, com redução relativa de risco de 2,3 para cada 10% de aumento na FE (IC 95%: 1,5 a 3,3, $p=0,0001$). A presença de TVNS ao Holter de 24h associou-se a uma tendência de aumento do risco de eventos (RR 1,7; 95% CI 0,9 to 3,3; $p=0,11$).

O valor prognóstico da presença de TVNS permanece sem esclarecimento. Conforme artigo de revisão recente, parece ser predominantemente um marcador de risco de morte por todas as causas, mas não parece ser muito efetivo em selecionar um grupo de alto risco para morte súbita arritmica⁷³. Como os dados não são conclusivos, seria pertinente uma análise detalhada destes estudos e se possível, uma meta-análise para avaliar a acurácia prognóstica da presença de arritmia ventricular.

1.6.2 Variabilidade da frequência cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida indireta do tônus autonômico. Wolf e colaboradores demonstraram que a redução da VFC foi um marcador de mortalidade após infarto do miocárdio. Através da análise de 30 batimentos de ECGs de 60s, foi calculada a variância dos intervalos NN acima ou abaixo de 1000 ms, que equivaleria ao SDNN de 32ms⁷⁴. Os pacientes com valores de variância abaixo de 1000 tiveram mortalidade maior que os pacientes com valores acima de 1000. Após esta publicação pioneira, surgiram vários estudos de VFC no Domínio do Tempo e sua capacidade definidora de prognóstico. Um estudo observacional multicêntrico demonstrou que a redução da VFC foi um marcador independente de mortalidade após infarto do miocárdio⁷⁵. Hartikainen e colaboradores em estudo observacional de 575 pacientes com infarto recente encontraram que a redução de índices de VFC no Domínio do Tempo foi um marcador independente de morte arritmica⁷⁶. Os índices do Domínio do Tempo são também indicadores prognósticos de taquicardia

ventricular espontânea e induzida e de morte súbita⁷⁷, e de mortalidade total após infarto miocárdico em dois outros estudos prospectivos^{78, 79}. Estes dados são compatíveis com estudos em animais que demonstraram a redução do limiar de fibrilação causada pela redução do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático⁷⁷. Os índices do Domínio do Tempo, particularmente o SDNN e/ou o índice triangular de VFC, foram capazes de prognosticar risco de mortalidade total na ICC no estudo prospectivo UK-HEART⁸⁰. O estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) mostrou que a redução da VFC e da sensibilidade do barorreceptor, outra medida de tônus autonômico, estão associadas a piores desfechos em pacientes que sofreram infarto do miocárdio⁸¹.

Apesar de todas estas evidências, a sensibilidade e a especificidade da análise da VFC no Domínio do Tempo foram menores que o esperado⁶⁶. A VFC foi avaliada em 70 pacientes com cardiopatia não isquêmica e implante profilático de CDI. Pacientes com arritmias ventriculares registradas pelo desfibrilador tiveram VFC semelhante aos que não tiveram eventos arrítmicos⁸². Outros mostraram que a redução da VFC foi marcadora de risco de morte cardíaca, mas não de arritmia ventricular^{83, 84}. Parece que o poder preditivo da VFC é fraco⁸³. O estudo DINAMIT⁸⁵ alocou aleatoriamente para implante ou não do desfibrilador pacientes com infarto recente (6-40 dias), fração de ejeção < 35% e SDNN menor que 70ms⁸⁵. Houve redução significativa de morte arrítmica e aumento de morte não arrítmica com o uso do desfibrilador, sem efeito na mortalidade global. Uma crítica a este estudo seria a precocidade do implante após infarto, uma vez que no estudo MADIT II, os benefícios do implante foram mais significativos após 18 meses do evento⁵⁵.

Outras formas de análise da VFC foram criadas ou para tentar reduzir a necessidade de edição manual dos batimentos (fundamental para índices do domínio do tempo), ou para tentar aumentar a capacidade preditiva do método. Nesta linha, o estudo DIAMOND, na insuficiência cardíaca⁸⁶, e no paciente após infarto miocárdico⁸⁷, sugere que o índice *Alfa 1*,

derivado da análise de flutuação após exclusão de tendências, é um marcador independente de mortalidade. Schmidt e colaboradores estudaram a influência das extrassístoles na variabilidade da frequência cardíaca, chamando esta análise de turbulência da frequência cardíaca (TFC). Demonstraram em pacientes pós-infarto a capacidade prognóstica dos índices derivados da TFC⁸⁸. Nos pacientes do estudo MADIT II, a TFC foi marcadora de risco na análise univariada, mas não na multivariada⁸⁹. Artigo original e revisão recentes defendem que o método da TFC é um novo e importante marcador de risco de morte na IC^{90,91}.

Menz e colaboradores sugerem que pacientes com redução da função ventricular apresentam valores semelhantes de índices de VFC, independente da etiologia isquêmica ou não⁹². Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam redução da VFC. Entretanto, discute-se se esta redução está associada à redução da função ventricular e se ela se correlaciona com o risco de arritmia ventricular. Dadas estas controvérsias, seria útil uma análise quantitativa da acurácia da VFC para prognóstico do risco de morte.

Fizemos uma revisão sistemática dos marcadores de morte súbita derivados da VFC, e não encontramos evidências suficientes para concluir sobre a capacidade da VFC de prognosticar morte súbita. Isto pode ter ocorrido pelo número pequeno de desfechos de morte súbita nos estudos, mas há vários fatores limitantes: exclusão de um quarto a um terço dos pacientes é muito comum em estudos de VFC (ver artigo sobre o SDNN), grande heterogeneidade metodológica entre os estudos para obtenção dos diversos índices de VFC com significados diferentes e associação com diferentes tipos de morte. Uma revisão recente sugere que diferentes índices de variabilidade da frequência cardíaca são marcadores prognósticos de desfechos diferentes⁹³. O índice mais estudado e frequentemente associado com morte e especialmente morte por falência de bomba na revisão sistemática inicial que realizamos foi o SDNN, por isto decidimos realizar meta-análise deste índice.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar meta-análise de estudos de pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda para avaliar o desempenho prognóstico de dois marcadores obtidos através da eletrocardiografia ambulatorial de 24 horas:

- 1- taquicardia ventricular não sustentada como marcadora de risco de morte súbita;
- 2- desvio padrão dos intervalos inter-batimentos cardíacos normais como marcador prognóstico em geral e especificamente: morte por todas as causas, morte cardíaca, transplante cardíaco e progressão da insuficiência cardíaca como desfechos isolados ou combinados.

Para a realização deste objetivo faz-se necessária a revisão da metodologia de meta-análise de estudos prognósticos.

Apresentamos o trabalho na forma de três artigos:

- Artigo 1 -** Revisão Sistemática e Meta-Análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico – Um Tutorial.
- Artigo 2 -** Taquicardia Ventricular não Sustentada como Marcadora de Risco de Morte Súbita na Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda: META-ANÁLISE.
- Artigo 3 -** Desvio-Padrão dos Intervalos Inter-Batimentos Cardíacos Normais como Marcador Prognóstico em Pacientes com Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda: META-ANÁLISE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350(9081):829-33.
2. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003; 138(11):907-16.
3. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22(17):1527-60.
4. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation 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 (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104(24):2996-3007
5. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69(17):1458-66.
6. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, 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(10):1707-12.
7. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344(8921):493-8.
8. Ehlert FA, Cannom DS, Renfroe EG, Greene HL, Ledingham R, Mitchell LB, et al. Comparison of dilated cardiomyopathy and coronary artery disease in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: Differences in presentation and outcome in the AVID registry. *Am Heart J* 2001; 142(5):816-22.
9. 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(22):1576-83.
10. Mansur AP, Favarato D, Souza MF, Avakian SD, Aldrighi JM, César LA, et al. Tendência

do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76(6):497-510.

11. Johnson RA, Palacios I. Dilated cardiomyopathies of the adult (first of two parts). *N Engl J Med* 1982; 307(17):1051-8.
12. Leclercq JF, Rosengarten MD, Attuel P, Coumel P, slama R. Idiopathic ventricular extrasystole: right ventricular parasystole not protected from the sinus rhythm? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981; 74(11):1249-61.
13. Zaim S, Zaim B, Rottman J, Mendoza I, Nasir N Jr, Pacifico A. Characterization of spontaneous recurrent ventricular arrhythmias detected by electrogram-storing defibrillators in sudden cardiac death survivors with no inducible ventricular arrhythmias at baseline electrophysiologic testing. *Am Heart J* 1996; 132(2 Pt 1):274-9.
14. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001-7.
15. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, *et al.* Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101(11):1297-302.
16. 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(4 Pt 2):1139-44.
17. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, *et al.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics VS Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21:(24)2071-8.
18. Mehta D, Saksena S, Krol RB, Makhija V. Comparison of clinical benefits and outcome in patients with programmable and nonprogrammable implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(9):1279-90.
19. Saksena S, Poczobutt-Johanos M, Castle LW, Fogoros RN, Alpert BL, Kron J, *et al.* Long-term multicenter experience with a second-generation implantable pacemaker-defibrillator in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. The Guardian Multicenter Investigators Group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(3):490-9.
20. Bardy GH, Troutman C, Poole JE, Kudenchuk PJ, Dolak GL, Johnson J, *et al.* Clinical experience with a tiered-therapy, multiprogrammable antiarrhythmia device. *Circulation* 1992; 85(5):1689-98.
21. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, *et al.* Termination

of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303(6):322-4.

22. Lehmann MH, Steinman RT, Schuger CD, Jackson K. The automatic implantable cardioverter defibrillator as antiarrhythmic treatment modality of choice for survivors of cardiac arrest unrelated to acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62(10 Pt 1):803-5.
23. Tchou PJ, Kadri N, Anderson J, Caceres JA, Jazayeri M, Akhtar M. Automatic implantable cardioverter defibrillators and survival of patients with left ventricular dysfunction and malignant ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med* 1988; 109(7):529-34.
24. Fogoros RN, Fiedler SB, Elson JJ. The automatic implantable cardioverter-defibrillator in drug-refractory ventricular tachyarrhythmias. *Ann Intern Med* 1987; 107(5):635-41.
25. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA, Smith NA, Buch WS, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(6):1353-61.
26. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Burkholder JA. Efficacy of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(2):381-6.
27. Newman D, Sauve MJ, Herre J, Langberg JJ, Lee MA, Titus C, et al. Survival after implantation of the cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 1992; 69(9):899-903.
28. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein DM, Garan H, Cannom DS, McGovern BA, et al. Influence of implantable cardioverter-defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993; 88(3):1083-92.
29. Crandall BG, Morris CD, Cutler JE, Ludenchuk PJ, Peterson JL, Liem, LB et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in survivors of out-of-hospital sudden cardiac death without inducible arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(5):1186-92.
30. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med* 2000; 160(12):1741-8.
31. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349(9053):675-82.

32. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, *et al.* Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. [correções publicadas em *Lancet* 1997; 349(9059):1180 e *Lancet* 1997(9067):1776]. *Lancet* 1997; 349(9053):667-74.
33. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, *et al.* Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333(2):77-82.
34. Lee KL, Hafley G, Fisher JD, Gold MR, Prystowsky EN, Talajic M, *et al.* Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002; 106(2):233-8.
35. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
36. Karle CA, Kreye VA, Thomas D, Röckl K, Kathöfer S, Zhang W, *et al.* Antiarrhythmic drug carvedilol inhibits HERG potassium channels [abstract]. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2):361-70.
37. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, *et al.* Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol [abstract]. *Am Heart J* 2000; 139(4):596-608.
38. Liu N, Yu R, Ruan Y, Zhou Q, Pu J, Li Y. Protective effect of carvedilol on abnormality of L-type calcium current induced by oxygen free radical in cardiomyocytes [abstract]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24(5):433-6.
39. Feuerstein G, Yue TL, Ma X, Ruffolo RR. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol [abstract]. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41(1 Suppl 1):17-24.
40. Wang F, Xu ZM, Wang L, Bian WY, Jia X, Duan B, *et al.* Beneficial neurohormonal profiles of beta-blockades in chronic left heart failure [abstract]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005; 44(7):490-4.
41. Fletcher RD, Cintron GB, Johnson G, Orndorff J, Carson P, Cohn JN. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(6 Suppl):VI49-55.
42. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med* 1992; 327(10):669-77.

43. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1670-6.
44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709-17.
45. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. *beta*-Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002; 287(7):883-9.
46. Kowey PR. A review of carvedilol arrhythmia data in clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10 (Suppl 1):S59-68.
47. Dargie HJ, Lechat P, et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353(9146):9-13.
48. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283(10):1295-302.
49. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106(17):2194-9.
50. Zugck C, Haunstetter A, Krüger C, Kell R, Schellberg D, Kübler W, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(10):1615-22.
51. Pacifico A, Henry P. Structural pathways and prevention of heart failure and sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(7):764-75.
52. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(26):1933-40.
53. Prystowsky EN, Nisam S. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator trials: MUSTT, MADIT, and beyond. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Am J Cardiol* 2000; 86(11):1214-5.

54. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337(22):1569-75.
55. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannon DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12):877-83.
56. Bigger JT. Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 346(12):931-3.
57. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105(12):1453-8.
58. Kadish A, Quigg R, Schaechter A, Anderson KP, Estes M, Levine J. Defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(3):338-43.
59. Hlatky MA. Evidence-based use of cardiac procedures and devices. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2126-8.
60. Darouiche RO. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. *N Engl J Med* 2004; 350(14):1422-9.
61. Appraisal Committee in Appendix A. Appraisal Consultation Document: Implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias (review of existing guidance no. 11). Disponível em: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=259000> .
62. Shekha K, Ghosh J, Thekkoott D, Greenberg Y. Risk stratification for sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005; 5(2):122-38.
63. Ansalone G, Giannantoni P, Santini M. The stratification and prevention of the arrhythmia risk in nonischemic dilated cardiomyopathy. *G Ital Cardiol* 1998;28(11):1288-302.
64. Opasich C, Santini M. Arrhythmia risk stratification in patients with heart failure. Foreword. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(12):1263-4.
65. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation* 1999; 100(8): 886-93.

66. Task Force of the European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17(3):354-81.
67. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996; 94(12):3198-203.
68. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333(2):77-82.
69. Huang SK, Messer JV, Denes P. Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51(3):507-12.
70. Olshausen KV, Stienen U, Schwarz F, Kübler W, Meyer J. Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61(1):146-51.
71. Becker R, Haass M, Ick D, Krueger C, Bauer A, Senges-Becker JC, et al. Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2003; 98(4):259-66.
72. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108(23):2883-91.
73. Shekha K, Ghosh J, Thekkoott D, Greenberg Y. Risk stratification for sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005; 5(2):122-38.
74. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2(2):52-3.
75. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59(4):256-62.
76. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(2):296-304.

77. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time Domain Measures of Heart Rate Variability. In: Malik M, Camm AJ. *Heart Rate Variability*. Armonk: Futura Publishing Company, Inc.; 1995. p.33-42.
78. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351(9101):478-84.
79. Camm AJ, Al-Khalidi HR, Brum JM, Ruda M, Holroyde MJ, Spyt MJ, et al. Low heart rate variability (triangular index method) predicts mortality independent of Beta-blocker usage, LVEF, and other factors: ALIVE trial early findings [abstract]. *Eur Heart J* 2001; 22(Suppl):701.
80. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98(15):1510-6.
81. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103(16):2072-7.
82. Grimm W, Herzum I, Müller HH, Christ M. Value of heart rate variability to predict ventricular arrhythmias in recipients of prophylactic defibrillators with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(1 Pt 2):411-5.
83. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(4):1009-14.
84. Karcz M, Chojnowska L, Zareba W, Ruzyllo W. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2003; 87(1):75-81.
85. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2481-8.
86. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time-and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87(2):178-82.
87. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. Fractal correlation properties of rr interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101(1):47-53.

88. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353(9162):1390-6.
89. Berkowitsch A, Zareba W, Neumann T, Erdogan A, Nitt SM, Moss AJ, et al. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9(3):270-9.
90. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10(1):102-9.
91. Bauer A, Guzik P, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Watanabe MA, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J* 2005; 26(8):755-61.
92. Menz V, Grimm W, Hoffmann J, Born S, Schmidt C, Maisch B. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in coronary disease compared to dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(11 Pt 2):2416-9.
93. Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29(8):892-904.

ARTIGO 1

Revisão Sistemática e Meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico – um tutorial

Aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

De: Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Para: mrsousa@cardiol.br

Data: quinta-feira, 14 de fevereiro de 2008 10:13:43

Assunto: Publicação de Artigos

Prezado Dr. MARCOS ROBERTO DE SOUSA

Seu artigo "Revisão Sistemática e Meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico - um tutorial", foi aprovado para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e deverá ser publicado oportunamente.

Cordialmente,

Os Editores

Revisão Sistemática e Meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico – um tutorial

Marcos R. de Sousa, Antonio L.P. Ribeiro

Centro de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e Serviço de Cardiologia do HC-UFMG.

Título resumido: **Estudos de diagnóstico e prognóstico: Meta-análise**

Contagem eletrônica de palavras: 5879 palavras

Descritores: Diagnóstico; Prognóstico; Meta-análise; Literatura de Revisão.

Key-words: Diagnosis, Prognosis, Meta-Analysis as Topic; Review Literature as Topic

RESUMO

As revisões sistemáticas com meta-análise de estudos de exames diagnósticos ou de fatores prognósticos são ferramentas de pesquisa ainda em fase de desenvolvimento e utilização. O objetivo do presente texto é descrever a metodologia de revisão sistemática e de meta-análise deste tipo de estudos, passo a passo. Foi feita a revisão da literatura sobre o tema, compilando as recomendações e organizando o texto em: a) introdução; b) detalhamento dos oito passos a serem seguidos, c) forma de publicação da revisão sistemática com meta-análise; e d) conclusão. Foram descritos os métodos de revisão sistemática de forma detalhada, com análise crítica dos métodos de compilação estatística dos resultados, com ênfase na utilização da curva “summary Receiver Operator Characteristic”. Forneceu-se referência para os detalhes de cada técnica estatística utilizada na meta-análise. Concluimos que as revisões sistemáticas com meta-análise de exames diagnósticos ou de fatores prognósticos são valiosas na compilação de dados de vários pequenos estudos sobre o mesmo tema, reduzindo vieses e aumentando o poder da pesquisa primária.

INTRODUÇÃO

Denomina-se revisão sistemática da literatura a revisão planejada da literatura científica, usando métodos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos relevantes sobre uma questão claramente formulada. O objetivo da sistematização é minimizar os vieses¹, tanto os observados na forma de revisão da literatura e na seleção dos artigos, quanto aqueles detectados pela avaliação crítica de cada estudo. Meta-análise é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos e aumentar o poder estatístico da pesquisa primária². Embora existam meta-análises publicadas em 1904 e 1955², o termo meta-análise foi utilizado pela primeira vez por Glass em 1976 para indicar a análise estatística dos resultados das análises de muitos estudos individuais, com o propósito de integrar os achados³. Às vezes, o termo meta-análise é utilizado como sinônimo de revisão sistemática, quando a revisão inclui meta-análise⁴. Embora ocasionalmente usadas como sinônimos, metanálise e meta-análise têm definições diferentes. Metanálise é um recurso da lingüística, que significa a segmentação não etimológica de um vocábulo, locução ou enunciado, que foram interpretados pelos falantes de forma diversa daquela determinada por sua origem.

Os estudos de testes diagnósticos e prognósticos são antigos na literatura médica, mas a aplicação de metodologia estatística aos testes diagnósticos e de avaliação prognóstica desenvolveu-se depois de sua aplicação em estudos terapêuticos⁵. Do mesmo modo, a padronização da forma de publicação dos estudos diagnósticos⁶ ocorreu quase uma década após o mesmo processo ter ocorrido nos estudos terapêuticos⁷. Os principais conceitos estatísticos essenciais ao estudo dos métodos de diagnóstico e avaliação prognóstica estão listados na Figura 1 e serão utilizados no texto a seguir.

		Desfecho ou Doença	
		+	-
Teste	+	As coisas são o que parecem ser	Não são, mas parecem ser
	-	São, mas não parecem ser	Não são e nem parecem ser
Teste	+	Verdadeiro positivo	Falso positivo
	-	Falso negativo	Verdadeiro negativo
Teste	+	a	b
	-	c	d

$E = d / d+b$
$S = a / a+c$
Acurácia = $(a+d) / (a+b+c+d)$
$VPP = S \times p / [(S \times p)+(1-E) \times (1- p)]$
$VPN = E \times (1- p) / [(1-S) \times p + E \times (1- p)]$
$RV + = (S / 1-E)$ ou $[(a / a+c) / (b / b+d)]$
$RV - = (1-S/E)$ ou $[(c/a+c)/d/b+d]$
FVP = total de exames positivos em doentes (sensibilidade)
FFP = total de exames positivos em não doentes (1-especificidade)
Curva ROC: gráfico de dispersão com eixo y = sensibilidade (FVP) e eixo x = 1-especificidade (FFP)
$DOR = ad \times bc = RV+ / RV-$

Figura 1 - Conceitos e medidas de desempenho de um teste diagnóstico ou prognóstico

Toda decisão clínica é baseada, conscientemente ou não, em probabilidade. Testes diagnósticos podem ser utilizados para avaliar presença ou ausência de doença, para avaliar a gravidade do quadro clínico, para monitorar a resposta a uma intervenção e para estimar o prognóstico. **a**: número de resultados verdadeiro-positivos (VP); **b**: número de resultados falso-positivos (FP); **c**: número de resultados falso-negativos (FN); **d**: número de resultados verdadeiro-negativos (VN)

Especificidade (E): probabilidade de exame negativo nos não doentes

Sensibilidade (S): probabilidade de exame positivo nos doentes

Acurácia do exame: proporção de resultados corretos

Valor Preditivo Negativo (VPN): probabilidade de não ter a doença em pessoas com teste negativo

Valor Preditivo Positivo (VPP): probabilidade de doença em pessoas com teste positivo

p: na fórmula dos valores preditivos, significa prevalência da doença na população.

Razão de verossimilhança de um teste positivo (RV+): mede o quão mais provável ser o teste positivo nos doentes que nos não doentes.

Razão de verossimilhança de um teste negativo (RV-): mede o quão mais provável ser o teste negativo nos doentes que nos não doentes.

Fração de Verdadeiro-positivos (FVP): total de exames positivos em doentes

Fração de Falso-positivos (FFP): total de exames positivos em não doentes

Curva ROC: curva "Receiver Operator Characteristic". É usada para comparar um exame com resultado contínuo em relação a um "padrão ouro" ou a um desfecho. Trata-se de um gráfico de dispersão com eixo y = sensibilidade (FVP) e eixo x = 1-especificidade (FFP). O ponto do gráfico no canto mais alto superior esquerdo é o ponto ideal de desempenho do exame, com sensibilidade = 100% e especificidade = 100%.

DOR: razão de chances de diagnóstico, difícil de ser interpretada clinicamente, mas muito útil do ponto de vista estatístico para avaliar o desempenho global do teste e também muito útil na meta-análise porque ajuda na construção da curva sROC ("summary ROC", resultados agrupados de vários estudos na forma de curva ROC).

Existem diferenças importantes entre meta-análises de estudos de intervenção terapêutica, para as quais existem manuais já publicados, e meta-análises de fatores prognósticos ou de exames diagnósticos, mais recentes e menos padronizadas que sobre os primeiras⁸. Meta-análises de estudos comparando intervenções ou tratamentos geralmente incluem estudos aleatorizados, com dois grupos semelhantes, avaliando a mesma intervenção, geralmente comparada com placebo ou com tratamento convencional. Já meta-análises de estudos de fatores prognósticos ou de exames diagnósticos enfrentam diferentes desafios, como pontos de corte diferentes para o resultado positivo ou negativo de um exame ou avaliação de exames que foram realizados em estudos prospectivos para estudo de intervenções terapêuticas. Na década de 90, surgiram novas técnicas estatísticas de combinação de estudos de exames diagnósticos⁹⁻¹¹. Desde 1994, quando foi publicada diretriz para meta-análise de estudos de exames diagnósticos¹², surgiram várias publicações diferentes com críticas e proposições em aspectos específicos de cada etapa do processo. O uso de meta-análise para exames diagnósticos e prognósticos ainda está na sua infância, mas vem ganhando cada vez mais importância^{1, 3, 8}.

O objetivo desta revisão é sumarizar a literatura disponível, definindo tutorial para a realização, passo a passo, de revisão sistemática e, se apropriada, meta-análise de estudos diagnósticos e prognósticos. A seguir, revisaremos os passos necessários, listados na Tabela 1.

Tabela 1
Passos para a revisão sistemática e meta-análise^{12, 19}

-
1. Definir claramente a questão a ser formulada
 2. Buscar em diversas fontes todos os estudos confiáveis abordando a questão
 3. A partir de critérios claros de inclusão e de exclusão, selecionar os estudos e avaliar sua qualidade
 4. Coletar os dados de cada estudo e apresentá-los de forma clara
 5. Avaliar a heterogeneidade entre os estudos
 6. Calcular os resultados de cada estudo (e combiná-los, se apropriado), estimando o desempenho diagnóstico
 7. Avaliar o efeito da variação da validade de cada estudo nas estimativas de desempenho diagnóstico
 8. Interpretar os resultados, avaliando o quanto se pode generalizar da revisão e/ou meta-análise conforme as características dos pacientes
-

1 Definir claramente a questão a ser formulada

Especificar claramente o teste diagnóstico ou prognóstico em questão, a doença em estudo, como foi realizado o diagnóstico e em qual o contexto em que foi formulada a questão. Geralmente o exame em questão é comparado com um padrão-ouro para o diagnóstico da doença, mas os métodos estatísticos utilizados para meta-análise de exames diagnósticos podem ter aplicação bem mais ampla¹³. Nos casos de exames prognósticos, o exame pode ser avaliado pelo desfecho morte, resposta ao tratamento ou, teoricamente, qualquer variável dicotômica de interesse referindo-se a prognóstico de longo prazo¹³. Esclarecer também se será realizada comparação de testes¹².

2 Buscar em diversas fontes todos os estudos confiáveis abordando a questão

Recomenda-se ampliar ao máximo as fontes de busca. Buscar em publicações governamentais, comissões de ética, resumos em anais de congressos, teses, além da busca em bases eletrônicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, etc.)³. Além das fontes de busca de estudos, é importante consultar a biblioteca de revisões Cochrane (www.bvs.br) para verificar se tal revisão já foi realizada. Mesmo se não for utilizar dados não publicados, o contato com

pesquisadores de estudos em andamento ou não publicados pode ser importante³. Para a busca na base de dados MEDLINE, especificar claramente o procedimento de busca na literatura com termos de busca citados, com critérios de inclusão e exclusão explicitados¹². A forma de pesquisar com termos de busca pode interferir com a sensibilidade da revisão sistemática¹⁴. É importante buscar termos descritores MeSH (Medical Subject Headings, vocabulário em língua inglesa usado para indexar artigos – disponível on-line: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>) para auxiliar na pesquisa. A melhor estratégia geralmente é obtida pela combinação dos termos MeSH utilizados com palavras textuais¹⁴. Para estudos de marcadores prognósticos, sugere-se aumentar a sensibilidade através da associação do tema de pesquisa com os termos (*incidence[MeSH] or mortality[MeSH] or follow-up studies[MeSH] or prognos*[Text Word] or predict*[Text Word] or course*[Text Word]*)¹⁴. Deixar claro como foi o processo de revisão da literatura (Figura 2).

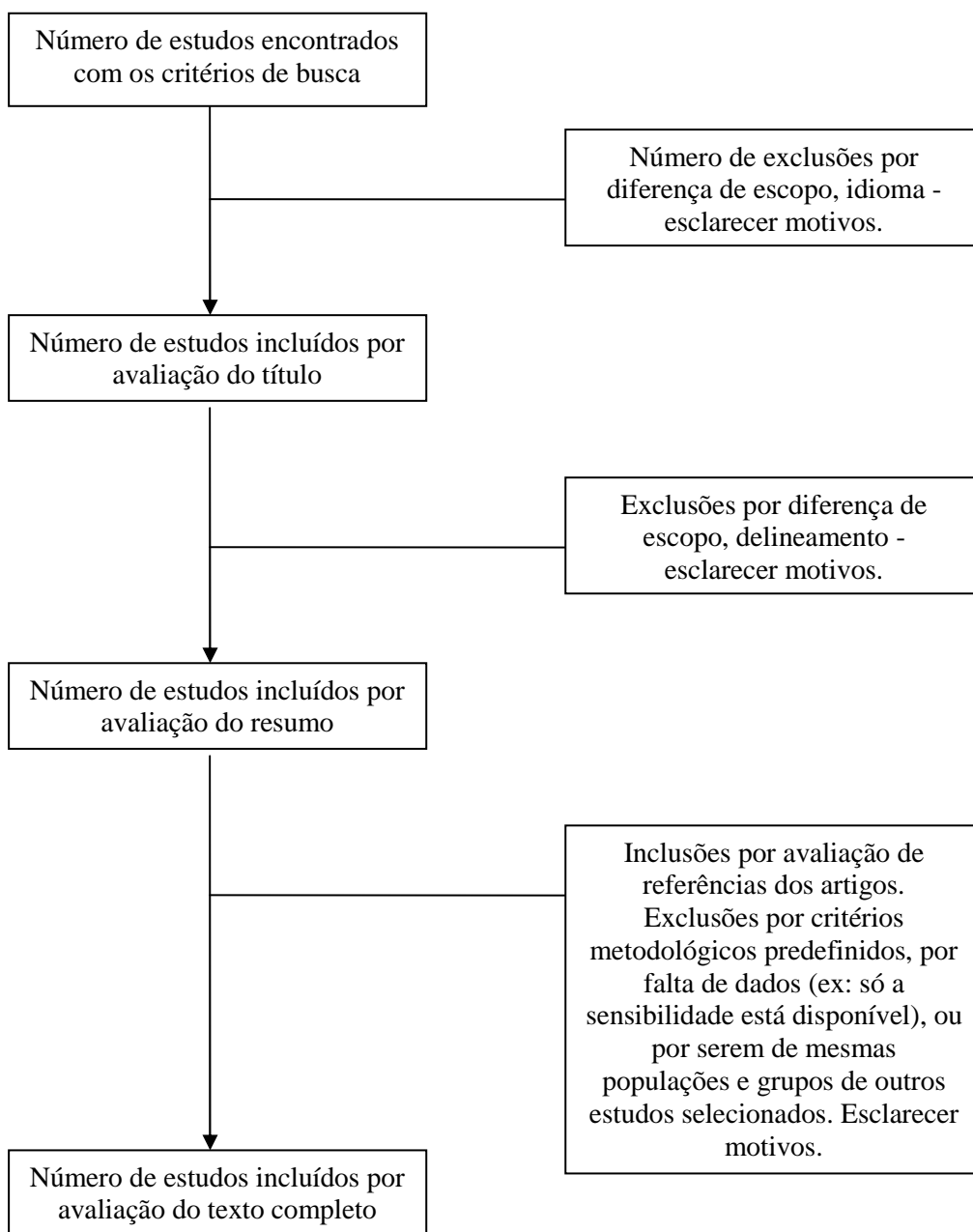


Figura 2 - Processo de busca e seleção de artigos⁶

O viés de publicação é a tendência dos estudos com resultados positivos serem mais freqüentemente publicados que estudos com resultados negativos, especialmente em revistas de maior impacto e em língua inglesa³. Ocorre habitualmente porque tanto o autor como o editor apresentam resistências em publicar estudos com resultados negativos. Estudos com amostras muito pequenas apresentam maior chance de viés de publicação, motivo pelo qual

alguns autores preconizam que sejam excluídos^{3, 15}. Para reduzir a possibilidade de viés de publicação, as fontes de busca devem ser ampliadas ao máximo. Um método de busca de estudos de intervenção terapêutica, difícil de ser aplicado em estudos de exames diagnósticos ou prognósticos, é averiguar a existência de estudos registrados, mas não publicados, em comissões de ética ou em registros governamentais (p.ex., www.clinicaltrials.gov), procurando por seus resultados¹⁶. Outra fonte que pode ser utilizada são os resumos em anais de congressos, onde podem ser reconhecidos trabalhos apresentados e não publicados¹⁷. Uma forma estatística de se avaliar o viés de publicação é através do uso do gráfico de dispersão em funil, funil invertido ou “árvore de natal” (“funnel plot”)¹⁶. Este gráfico tem como premissa que o tamanho da amostra é o mais forte correlato do viés de publicação^{3, 15}. Neste gráfico, o eixo vertical mostra o número de pacientes em cada estudo e o eixo horizontal o valor da razão de chances de diagnóstico: quanto maior a amostra, menor a variabilidade dos resultados configurando a porção mais estreita do funil. Estudos com amostras pequenas apresentam maior variabilidade de razão de chances de diagnóstico e configuram a porção mais larga do funil. Se os estudos se distribuírem em forma de funil invertido, simétrico, a chance de haver viés de publicação é pequena, sendo que a simetria pode ser avaliada objetivamente, através de métodos estatísticos¹⁶ (Figura 3). A aparência assimétrica sugere que houve viés de publicação, com tendência da distribuição das razões de chances para um lado, geralmente o lado “mais positivo”, já que os “negativos” não teriam sido publicados.

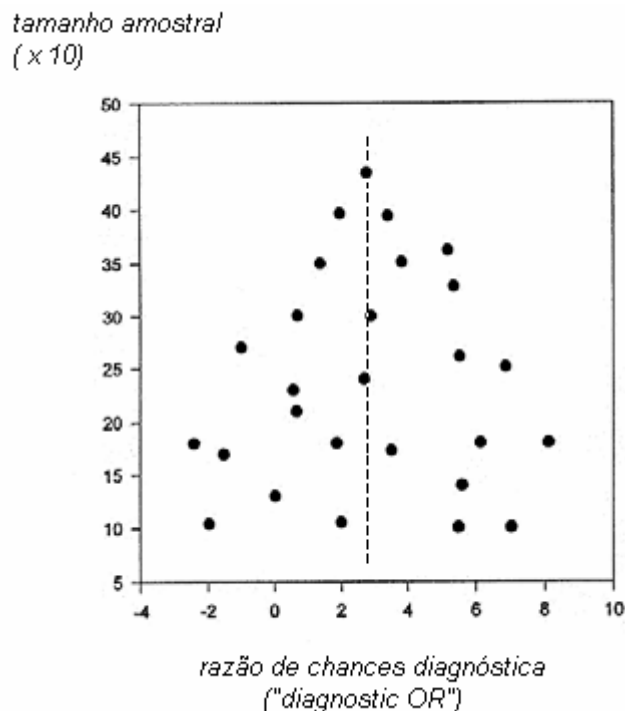


Figura 3 - Exemplo de gráfico de dispersão em funil invertido ou “árvore de natal”

Cada ponto do gráfico representa um estudo com sua razão de chances de diagnóstico e tamanho amostral. A forma de funil simétrico sugere ausência de viés de publicação (neste caso, um funil invertido, também chamado de “árvore de natal”). Pode-se apresentá-lo invertendo a ordem dos valores do eixo vertical, assim ficaria em forma de funil. Uma assimetria com concentração de estudos no lado direito (o lado de valores maiores de razão de chances de diagnóstico) sugere viés de publicação, com menos estudos negativos publicados.

3 Selecionar estudos através de critérios claros de inclusão e de exclusão, avaliando a qualidade dos estudos

Idealmente, dois pesquisadores devem buscar e avaliar os estudos de forma independente. O teste estatístico *Kappa* pode ser utilizado para avaliar a concordância entre os dois pesquisadores. Explicar como as discordâncias entre eles foram resolvidas, o que geralmente é feito por um acordo e a opinião de um terceiro pesquisador experiente. Listar claramente as características de cada estudo primário e os resultados de cada um¹². O trabalho pode ser facilitado se o estudo foi publicado de acordo com a padronização STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy - www.consort-statement.org/stardstatement.htm), formulado para garantir mais clareza, rigor metodológico e

possibilidade de comparação dos estudos de métodos diagnósticos¹⁸. Os quesitos de qualidade devem ser conferidos (Tabela 2).

Tabela 2

Lista de aspectos a serem conferidos na avaliação dos estudos de diagnóstico e prognóstico durante a revisão sistemática e meta-análise

-
- ✓ Distribuição por sexo e idade da população estudada²⁸
 - ✓ Data de inclusão e período de seguimento do estudo²⁸
 - ✓ Adequação do padrão-ouro escolhido, avaliando se este não leva à classificação equivocada do status de doença¹³
 - ✓ Aspectos técnicos da realização do exame
 - ✓ Resultados originais de falso e verdadeiro-positivos, falso e verdadeiro-negativos. Eventualmente, estes dados podem ser estimados a partir de valores de sensibilidade, especificidade e os valores positivos e negativos do desfecho ou exame de referência
 - ✓ Valores de referência para o exame padrão-ouro e para o exame em investigação, de forma clara e representativa da patologia em questão^{12, 28}
 - ✓ O intervalo de confiança e o erro-padrão para as medidas de desempenho do exame²⁸
 - ✓ O número de avaliadores e seu treinamento para o exame em questão e o padrão-ouro²⁸
 - ✓ Presença de viés de revisão: avaliar se o resultado do exame no estudo foi avaliado de forma mascarada para desfechos e outros exames
 - ✓ Presença de viés de verificação: o exame de referência pode ter sido realizado preferencialmente em pacientes com testes positivos, o que é mais freqüente quando os exames considerados padrão-ouro são invasivos. Neste caso, a escolha de pacientes para realizar o teste padrão-ouro não é aleatória¹²
 - ✓ Caso o exame em investigação e o padrão-ouro não tenham sido aplicados a todos os pacientes, o que é ideal, avaliar se a escolha de pacientes para os testes tenha ocorrido aleatoriamente, diminuindo a chance de viés³
 - ✓ Presença de viés de espectro clínico: ausência da representação do espectro clínico da doença estudada na população do estudo. Avaliar dados demográficos e clínicos dos pacientes, tais como idade, sexo, raça, características clínicas, presença de sintomas, estágio da doença, duração, comorbidades. A prevalência da condição na população estudada oferece visão mais ampla do espectro, circunstâncias e potencial de generalização
 - ✓ Nos exames de triagem, pode haver viés de excesso de diagnóstico (quando uma doença que poderia evoluir de forma assintomática é detectada), viés de excesso de representação (para doenças que evoluem com progressão lenta, fazendo-as “aparecer” mais por causa da triagem) e viés de detecção precoce (superestima os efeitos de benefício clínico)¹³
-

4 Coletar os dados de cada estudo e apresentá-los de forma clara

Tabelas de comparação dos estudos são muito úteis para averiguar as diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos (Tabela 2). Comparar estudos avaliando a distribuição por idade, sexo, forma de diagnóstico ou seleção de pacientes, covariáveis relevantes, tempo de seguimento e tamanho da amostra⁶. Para obtenção dos dados a serem combinados, coletar os valores originais de falso e verdadeiro-positivos, falso e verdadeiro-negativos. Eventualmente, estes dados podem ser estimados a partir de valores de sensibilidade, especificidade e os valores de ocorrência do desfecho ou do exame de referência¹².

5 Avaliar a heterogeneidade entre os estudos

Antes de realizar a combinação estatística (meta-análise) dos estudos, é fundamental avaliar a heterogeneidade entre eles. É importante determinar¹⁹:

- 1- por que os resultados variaram entre os estudos?
- 2- a variação foi ao acaso?
- 3- a variação foi causada por diferenças metodológicas?

Para responder estas perguntas, são necessários critérios metodológicos e critérios estatísticos de avaliação de heterogeneidade.

Os critérios metodológicos se referem à forma de seleção, ao delineamento e à comparação de características clínicas dos pacientes incluídos em cada estudo. Tabelas demonstrando estes quesitos são necessárias para permitir comparação entre os estudos e devem estar explicitadas na revisão sistemática (ver exemplo em Rassi et al.²⁹). Do ponto de vista metodológico, as fontes de heterogeneidade entre os estudos são muitas: o acaso, as diferenças de delineamento, a forma de seleção de pacientes, as diferenças nas intervenções terapêuticas aplicadas e na forma em que os exames foram avaliados¹⁹. Outra causa de

heterogeneidade importante e exclusiva dos estudos de exames diagnósticos e prognósticos é a variação nos pontos de corte para os valores de referência do exame em questão. Mesmo em estudos aleatorizados para intervenção terapêutica, pode existir heterogeneidade porque a aleatorização não foi voltada para o exame em questão e sim para a intervenção terapêutica. Estudos retrospectivos são enfraquecidos por causa de seu risco de viés de seleção. O viés de verificação (“verification bias; ascertainment bias; work-up bias”) ocorre quando a indicação do exame padrão-ouro é influenciada pelo resultado do exame investigado: por exemplo, se a probabilidade de ser submetido a cineangiocoronariografia (“*padrão-ouro*”) for maior naqueles com teste ergométrico positivo do que naqueles com teste negativo. A análise do exame investigado deve ser idealmente mascarada para outros testes e para o desfecho. O viés causado pelo espectro de fases da doença (“spectrum bias”) provoca variações na sensibilidade e na especificidade do exame investigado por comparar populações com fases diferentes de uma mesma doença: alguns estudos com a maioria dos pacientes numa fase leve e inicial e outros estudos com pacientes em fase avançada da doença¹⁹. A Tabela 2 resume os aspectos metodológicos a serem avaliados. Os métodos para se averiguar a heterogeneidade estatística dos estudos serão abordados no próximo tópico, junto com a explicação da forma de combinação (meta-análise) de resultados de estudos.

6 Calcular os resultados através de meta-análise, estimando o desempenho diagnóstico

Utilizando meta-análise, é possível fornecer um sumário agrupado do desempenho diagnóstico (Tabela 3). No endereço eletrônico http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm pode ser encontrado um software gratuito²⁰ para realização de meta-análise de exames diagnósticos ou de exames prognósticos. Outros softwares e programas especializados utilizando abordagem por modelos de regressão binomial baseados em razão de verossimilhança e no teorema de Bayes estão disponíveis no

endereço eletrônico: www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/¹³. Estes últimos permitem avaliação de covariáveis que influenciam o desempenho do exame.

Tabela 3
Formas de sumarizar o desempenho do teste através de meta-análise

1-	Combinação de sensibilidades e especificidades
2-	Combinação de razões de verossimilhança positiva e negativa
3-	Combinação de razões de chances diagnóstica (ou de diagnóstico)
4-	Escores de efetividade diagnóstica (ou medida do tamanho do efeito)
5-	Curvas sROC (“summary ROC” ou curva ROC comum)

Os métodos de combinação calculam médias ponderadas dos resultados dos estudos. Tais métodos são usualmente divididos em duas categorias: métodos com efeitos fixos e métodos com efeitos aleatórios. Na combinação utilizando métodos com efeitos fixos, atribui-se um peso a cada estudo que é o inverso da variância ($1/v$) do estudo. Métodos de combinação com efeitos aleatórios atribuem um peso a cada estudo que é o inverso da variância somada à heterogeneidade ($1/v+h$). De forma simplificada, é como se os métodos com efeitos fixos considerassem que a variabilidade entre os estudos ocorreu apenas pelo acaso e ignorassem a heterogeneidade entre eles¹⁵. Já os métodos com efeitos aleatórios incorporam um pouco da heterogeneidade entre os estudos nos resultados. Assim, geram resultados combinados com maior intervalo de confiança. Apesar de terem esta vantagem e serem mais recomendados, os métodos com efeitos aleatórios são criticados por atribuírem maior peso a estudos menores¹⁵.

Como é muito comum em estudos de exames diagnósticos que a variabilidade de resultados não seja apenas pelo acaso, já que a variabilidade pode ser causada explicitamente ou implicitamente pela variação do ponto de corte, as estimativas de variabilidade fornecidas

pelos modelos de efeitos aleatórios são particularmente importantes¹⁰. Utilizando mais freqüentemente métodos com efeitos aleatórios, as formas de meta-análise de estudos de exames diagnósticos ou de fatores prognósticos estão apresentadas na Tabela 3. Para cada um dos métodos, será discutido também como se averiguar a heterogeneidade entre os estudos.

6.1 Combinação de sensibilidades e especificidades

Os métodos usados para combinação estatística de sensibilidades e especificidades dos estudos são os mesmos usados para a comparação de proporções. Combina-se a sensibilidade e a especificidade dos estudos em um valor integrado de todos os estudos (“pooling”) através da média simples ou ponderada (pelo tamanho da amostra ou inverso da variância de cada estudo). Em meta-análises de estudos diagnósticos e prognósticos, é muito comum o autor integrar conjuntamente as sensibilidades e especificidades obtidas em cada estudo. Porém, freqüentemente isto não é adequado por causa da diferença de limiar ou ponto de corte do exame em questão, explícita ou implicitamente⁶. Existe uma relação de dependência entre o ponto de corte e a sensibilidade e a especificidade. Um exemplo de variação explícita no ponto de corte seria quando dois estudos diferentes definiram por pontos de corte diferentes e explícitos no estudo para determinar se o exame era positivo ou negativo. Já a variação implícita ocorreria, por exemplo, quando o exame é realizado em estudos com diferenças populacionais que determinam sensibilidades e especificidades diferentes¹⁹. Tais diferenças implícitas ou explícitas entre os estudos são chamadas de “efeito de limiar”. Este efeito pode ser avaliado pela correlação de Spearman entre a sensibilidade e a especificidade encontradas nos diversos estudos incluídos. Quando há “efeito de limiar”, geralmente há correlação forte e inversa²¹. Aumentando a sensibilidade, geralmente há diminuição da especificidade. Ao integrar matematicamente (“pooling”) a sensibilidade e especificidade, é necessário utilizar um método que leve em consideração esta interdependência entre sensibilidade e especificidade⁷. Além dos limiares diagnósticos afetarem o desempenho do teste, é importante

observar se são apenas os limiares ou se há também problemas metodológicos do estudo que determinam a variação do desempenho⁷. A avaliação de heterogeneidade estatística dos valores de sensibilidade e especificidade obtidos nos diversos estudos pode ser realizada através dos testes Mann-Whitney U, teste Z, meta-regressão ou por modelos de regressão logística¹⁹ e ainda o teste do χ^2 com k-1 graus de liberdade (onde k é o número de estudos incluídos). Por causa de todos os problemas citados, combinações de sensibilidades e especificidades raramente são maneiras apropriadas de combinar resultados.

6.2 Combinação de razões de verossimilhança positiva e negativa

A razão de verossimilhança de um teste positivo (RV+) mede o quão mais provável de ser o teste positivo nos doentes que nos não doentes. A razão de verossimilhança de um teste negativo (RV-) mede o quão mais provável de ser o teste negativo nos doentes que nos não doentes (Figura 1). Os métodos de combinação de razões de verossimilhança podem ser métodos com efeitos fixos, como Mantel-Haenszel ou variância invertida, e mais frequentemente através de métodos com efeitos aleatórios, como o método de DerSimonian e Laird. As análises utilizam combinações de razões de verossimilhança após aplicação de transformação logarítmica¹⁹. A razão de verossimilhança combinada tem a vantagem de poder analisar exames cujo resultado é uma variável contínua ou com muitas categorias, evitando perdas de informação ao dicotomizar a variável. Outra vantagem é que a odds ou chance pós-teste da doença, uma vez que o exame deu positivo, pode ser calculada pela fórmula: odds pós-teste = odds pré-teste x razão de verossimilhança¹². Chance (*odds*) deve ser convertida para probabilidade ($c=p/1-p$ e $p=c/1+c$), onde c é chance e p é probabilidade). Então a probabilidade pós teste = chance (*odds*) pós teste/(chance (*odds*) pós teste + 1) (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1043>).

A heterogeneidade dos resultados de razão de verossimilhança dos diversos estudos pode ser avaliada através de testes univariados, testes z, e teste do χ^2 . Um método interessante

de avaliação de heterogeneidade é o da estatística Q de Cochran ($Q = \sum w_i(\theta_i - \theta)^2$, onde w_i é o peso atribuído ao estudo na meta-análise (por tamanho de amostra, por inversão ou tamanho da variância) e θ é o logaritmo da razão de verossimilhança média e θ_i é o valor do logaritmo da razão de verossimilhança de cada estudo)¹⁹. O valor de Q segue a distribuição do χ^2 sob a hipótese que a razão de verossimilhança é a mesma para todos os estudos. Outra medida de heterogeneidade que pode ser obtida a partir deste valor Q é a estatística I^2 que é chamada de medida de inconsistência, obtida pela fórmula:

$$I^2 = \frac{(Q - gl)}{Q} \times 100\%$$

onde gl é o número de graus de liberdade (número de estudos menos um). Esta estatística descreve a porcentagem de variabilidade do efeito que é devida à heterogeneidade e não por acaso^{19, 22}. Quando I^2 apresenta valor acima de 50% considera-se que há heterogeneidade substancial¹⁹. Cuidado para não confundir a estatística Q de Cochran para avaliação de heterogeneidade de valores de razão de verossimilhança com a medida Q sumarizada descrita abaixo, para avaliar globalmente a eficácia de um exame em uma meta-análise.

6.3 Razão de chances de diagnóstico ou “diagnostic odds ratio”

A razão de chances de diagnóstico é uma combinação estatística da sensibilidade, especificidade e dos valores de razão de verossimilhança positiva e negativa. Ela é difícil de se aplicar clinicamente, mas útil por vários motivos: a) é uma medida estatística de desempenho global do teste; b) pode ser facilmente obtida pelo produto cruzado da tabela 2x2 (Figura 1); c) é freqüentemente constante a despeito do ponto de corte utilizado para o exame nos diversos estudos; d) é útil na construção do intervalo de confiança da curva sROC, descrita a seguir²³. Indica também a razão de verossimilhança positiva dividida pela negativa. Os valores de razão de chances de diagnóstico de cada estudo podem ser combinados através de métodos de efeitos fixos tais como Mantel-Haenszel e métodos de efeitos aleatórios

(DerSimonian e Laird)²³. Diferentemente de estudos epidemiológicos para fatores de risco de doenças, as razões de chances de diagnóstico geralmente são muito diferentes numericamente do risco relativo, por que resultados positivos não são eventos raros¹³.

6.4 Escores de efetividade ou “diagnostic effectiveness scores”

O escore de efetividade quantifica o grau de sobreposição de resultados entre doentes e não doentes, e pode ser interpretado como o número de desvios-padrão separando a média entre as duas curvas de distribuição (doentes e não doentes, por exemplo) de resultados que se comportam como variável contínua. Ele pode ser obtido através de fórmula própria de cálculo ou obtido a partir da razão de chances de diagnóstico^{23, 24}. É a medida da distância padronizada entre as médias de duas populações – também chamada de medida do tamanho do efeito ou medida de efetividade, que também pode ser avaliada através de modelos de efeitos fixos ou aleatórios¹⁷. É uma medida quantitativa que pode ser usada para comparar métodos diagnósticos ou para sumarizar resultados de estudos em meta-análises. Para mais detalhes de sua obtenção, sugerimos o trabalho de Hasselblad et al., que faz uma revisão do método²⁴. Assim como a curva sROC, descrita abaixo, o escore de efetividade fornece uma descrição da separação de duas distribuições de resultados de exames (entre doentes e não doentes), independentemente da forma de distribuição dos resultados.

6.5 Curvas sROC ou curvas ROC comuns ou sumarizadas - “sROC curves”

Os gráficos de dispersão podem ser usados para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. O gráfico de dispersão no espaço ROC apresenta os estudos nos eixos FVP *versus* FFP (Figura 1). Note-se que a curva ROC foi criada para resultados de exames que se comportam como variável contínua. Mas neste caso cada ponto é o resultado combinado de FVP e FFP de cada estudo. Se os estudos utilizaram pontos de corte diferentes, espera-se que esta escolha determine maior ou menor sensibilidade. Ou se a sensibilidade e a especificidade

dos estudos variaram por causas implícitas, influenciadas por outras co-variáveis¹¹, supõe-se que os estudos se complementariam para ilustrar o desempenho diagnóstico do exame em diferentes espectros de formas clínicas ou populações. Se neste gráfico, unindo-se os pontos que representam os estudos surge uma curvatura semelhante a uma curva ROC, mais provavelmente a diferença entre os estudos é causada pelo ponto de corte do valor de referência do exame. Esta é outra forma de avaliação do efeito de limiar¹⁹. Leves divergências podem ocorrer ao acaso, mas pressupõe-se que outros tipos de vieses (seleção, delineamento, etc.) aumentariam a variabilidade observada e causariam uma configuração mais dispersiva da representação dos estudos¹⁹. Os gráficos de dispersão em floresta (“*Forest plots*”) e o gráfico de Galbraith também facilitam na visualização da heterogeneidade entre os estudos¹⁹. Assim, ao apresentar os estudos nos gráficos ou observar a distribuição dos resultados no espaço ROC, fornece-se uma idéia de heterogeneidade. Além disto, após esta avaliação de heterogeneidade, pode-se utilizar o espaço ROC para construir uma curva ajustada que combina (meta-análise) os resultados dos estudos, a curva sROC, descrita a seguir.

A curva sROC (curva ROC comum ou sumarizada - “summary ROC”: sROC) é a estimativa de uma curva ROC comum ajustada para os resultados dos estudos no espaço ROC¹². A curva sROC é recomendada para avaliar o desempenho de um teste diagnóstico, a partir de uma meta-análise²⁵. Destacamos a curva sROC como a melhor opção de meta-análise quando há variação no ponto de corte do valor de referência do exame ou quando existem variações implícitas ou explícitas nos estudos que gerem diferenças de sensibilidade e especificidade^{13, 19, 23} (Figura 4). Por causa destas variações freqüentemente encontradas neste tipo de estudos, as médias de sensibilidade e especificidade dos diversos estudos não refletem bem o desempenho do exame¹³.

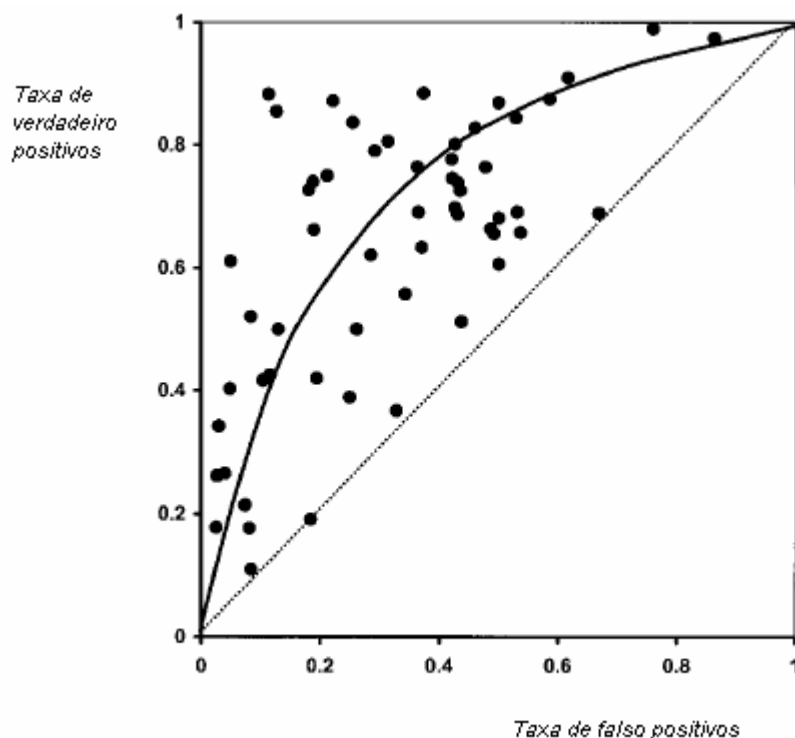


Figura 4 - Curva sROC hipotética

A curva sROC mostra a distribuição dos estudos (cada estudo é um ponto do gráfico de dispersão) mantendo a relação de interdependência entre sensibilidade e especificidade, que varia conforme o limiar de corte, implícita ou explicitamente.

A curva pode ser obtida a partir da razão de chances de diagnóstico (descrita no item 6.3, acima) considerando-se a magnitude da heterogeneidade entre os estudos. A razão de chances de diagnóstico global é muito robusta para heterogeneidade e é homogênea quando não sofre variações relacionadas ao ponto de corte do exame em estudo²⁵. A margem de erro padrão da curva é adequada quando os estudos são homogêneos, e mostrou-se ser uma aproximação razoável para estudos heterogêneos²⁵.

A área sob a curva (area under the curve - AUC) e o índice Q são sumários úteis da curva^{13, 25}. A área sob a curva pode ser utilizada se considerar-se a premissa que os dados apresentam distribuição bilogística com variância igual e se houver homogeneidade entre os estudos na estimativa de razão de chances de diagnóstico¹⁹. Neste caso, utiliza-se o modelo de Moses^{11, 25} que restringe a análise apenas aos pontos (estudos) localizados na região de interesse do espaço ROC, o que teoricamente poderia superestimar o desempenho do teste e,

assim, não é aceito por todos autores¹³. Rutter e Gatsonis propuseram métodos para cálculo de uma curva sROC levando em consideração as variações entre os estudos não apenas pelo limiar de corte, mas através de modelos hierárquicos^{13, 23}. O uso da área sob a curva sROC apresenta o risco de extrapolação além dos dados de sensibilidade e especificidade fornecidos pelos estudos²³, a menos que cada estudo tenha fornecido uma curva ROC, e que elas sejam realmente semelhantes¹⁹. Isto porque curvas de formas diferentes apresentam áreas diferentes. Para construção do modelo de regressão linear que precede a curva ROC, existe debate sobre utilizar ou não modelos ponderados pela variância e pelo tamanho da amostra (n) dos estudos. A melhor opção é construir as duas curvas (uma com modelos ponderados e outra sem incluir o peso da variância e do n) e compará-las¹³. Apesar de tais limitações e dúvidas teóricas, a área sob a curva sROC é um dos métodos mais robustos e úteis para sumarizar os dados de estudos diagnósticos.

Como alternativa para avaliar globalmente o teste sumarizando a curva sROC, sugere-se a medida Q sumarizada, que avalia o ponto da curva sROC onde sensibilidade e especificidade são iguais. O valor de Q não varia conforme a heterogeneidade e é bastante robusto²⁵. Equivale ao ponto de simetria da curva ROC¹³. A medida Q , com valores entre 0,5 e 1,0 (quanto maior, melhor), é uma medida global de eficácia do teste¹¹. Esta medida sumarizada mostra o quanto mais próximo está o “ombro da curva” do canto superior esquerdo¹¹. Se menor ou igual a 0,5, o teste não contribui para a avaliação, e quanto mais próxima de 1,0 melhor o desempenho do teste¹³. Assim como a área sob a curva, também avalia globalmente a eficácia do teste. Se forem avaliados pelo menos 10 estudos, a distribuição de Q é gaussiana (normal)²³. O valor de Q pode ser usado para comparar métodos ou para verificar vieses, separando-se os estudos com problemas metodológicos em subgrupos e comparando seu valor de Q com o valor de Q dos outros subgrupos de estudos²³. O erro padrão da AUC e o erro padrão de Q são próximos numericamente²⁵. Quando o intervalo de

confiança do valor de Q ou da AUC passam pelo 0,5 o exame não apresenta desempenho significativo e não contribui para a avaliação da doença.

7 Avaliar o efeito da variação da validade de cada estudo nas estimativas de desempenho diagnóstico

Ao avaliar a validade interna e externa de cada estudo e dos resultados combinados, é necessário decidir sobre como lidar com a heterogeneidade encontrada. Existem quatro opções para lidar com a heterogeneidade entre os estudos e interpretar variações de resultados: 1) ignorar a heterogeneidade e utilizar métodos com efeitos fixos; 2) utilizar testes estatísticos de heterogeneidade (são pouco sensíveis) e não combinar resultados se houver heterogeneidade; 3) incorporar a heterogeneidade através do uso de métodos com efeitos aleatórios; ou 4) explicar as diferenças através de análises de subgrupos de estudos ou de meta-regressão incluindo co-variáveis na análise. Utilizando meta-análise, é possível determinar se as estimativas de desempenho dependem das características de delineamento do estudo. Separam-se subgrupos de estudos por característica de delineamento, analisando-os separadamente e em conjunto, avaliando-se em que magnitude a diferença de delineamento altera no desempenho do exame. Também é possível determinar se o desempenho diagnóstico difere em subgrupos definidos por características do paciente ou do exame utilizando a mesma técnica descrita²⁶. Desta maneira, é possível identificar áreas para pesquisa adicional¹².

Por exemplo, um subgrupo de estudos apresenta viés de verificação (quando submete ao método padrão-ouro apenas os positivos mais os negativos com suspeita clínica), o que freqüentemente subestima o teste. Outro subgrupo de estudos apresenta viés de revisão (não avaliar o exame de forma mascarada para outros testes e para desfechos), o que tende a superestimar o teste. Agrupar estes estudos em escores de qualidade nem sempre é apropriado. Eles podem ser analisados separadamente por tipo de falha metodológica analisando o que a falha provoca no desempenho do exame²⁶. Assim os resultados de medidas

globais de desempenho podem ser comparados em cada subgrupo. Desta forma, pode-se também avaliar o efeito da variação das características dos pacientes e do teste nas estimativas de desempenho¹².

Em meta-análise comparativa de testes, é fundamental que os testes tenham sido realizados nos mesmos pacientes, ou pelo menos que os pacientes tenham sido aleatorizados para serem submetidos a cada teste¹². Porém, na maioria das vezes é impraticável ou anti-ético realizar todos os exames ou exames invasivos em todos os pacientes, sendo este tema controverso²⁷. Na comparação de exames, existem técnicas de construção de curvas sROC dos exames isoladamente e em combinação, avaliando se a combinação dos exames aumenta o desempenho diagnóstico ou prognóstico¹³.

8 Interpretar os resultados, avaliando o quanto se pode generalizar da meta-análise conforme as características dos pacientes

Avaliar o quanto os resultados podem ser generalizados, conforme as características clínicas dos pacientes estudados em comparação com a população alvo da aplicação da meta-análise ou a relação entre o desempenho do exame e o ano da publicação¹². Concluir sobre possíveis aplicações em populações específicas. Além disso, gerar novas hipóteses a serem pesquisadas é uma importante contribuição.

Comentários sobre a forma de publicação da meta-análise

Em analogia com a conferência QUORUM (“Quality Of Reporting Of Meta-analysis”)⁶ para publicação de meta-análises de estudos de intervenção terapêutica, deve-se, na publicação de resultados de meta-análise de estudos diagnósticos e prognósticos, descrever detalhadamente a metodologia deixando explícita cada etapa do processo¹⁸. O título deve identificar o trabalho como meta-análise ou como revisão sistemática. O resumo deve ser estruturado, com descrição da questão clínica, as fontes e bases de dados, os métodos de revisão e seleção da literatura e de síntese quantitativa dos dados de forma reprodutível, os

resultados com estimativas e intervalos de confiança, e a conclusão com os resultados principais. A introdução deve contextualizar e fundamentar o objetivo. A metodologia deve detalhar as fontes e a forma de busca, o período e idioma, os critérios de seleção dos estudos, a forma de avaliação de viés de publicação, a avaliação de qualidade e validade metodológica dos estudos, a forma de extração dos dados idealmente por dois pesquisadores, as características dos estudos, a forma de avaliação da heterogeneidade, a forma de sintetizar matematicamente os dados. Os resultados devem apresentar o fluxo da revisão conforme a Figura 2, as características dos estudos avaliando a distribuição por idade, sexo, forma de diagnóstico ou seleção de pacientes, covariáveis relevantes, tempo de seguimento, tamanho da amostra⁶ (Tabela 2), e as estimativas de desempenho diagnóstico ou prognóstico, com os devidos intervalos de confiança. Na discussão, sumarizar os pontos-chave, discutir as inferências clínicas com base na validade interna e externa, interpretar os resultados à luz da totalidade das evidências, descrever as limitações e potenciais vieses, especialmente o viés de publicação e sugerir estudos futuros⁶.

CONCLUSÃO

Revisões sistemáticas da literatura de uma questão claramente formulada, com técnica de busca e seleção de artigos bem planejada, são ferramentas extremamente úteis em pesquisa sobre métodos diagnósticos ou prognósticos. Em alguns casos, é possível compilar os dados através de técnicas estatísticas, aumentando o poder das estimativas de desempenho diagnóstico do exame na pesquisa primária. Através da análise crítica dos vieses, estas técnicas fornecem informações que podem ser úteis para a prática clínica e para a formulação de questões a serem testadas em novos estudos.

Agradecimentos

Agradecemos a revisão do texto e as sugestões da Prof. Carisi A. Polanczyk, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O trabalho foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Halligan S. Systematic reviews and meta-analysis of diagnostic tests. *Clin Radiol* 2005; 60(9):977-9.
- 2 Sacks HS, Reitman D, Pagano D, Kupelnick B. Meta-analysis: an update. *Mt Sinai J Med* 1996; 63(3-4):216-24.
- 3 Zhou A, Obuchowski N, McClish D. Issues in meta-analysis for diagnostic tests. In: Zhou A, Obuchowski N, McClish D, editors. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: Wiley and Sons, Inc.; 2002. p.222-40.
- 4 Alderson PGS, Higgins JPT, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2*: updated March 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
- 5 Knottnerus JA. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*. London: BMJ Publishing Group; 2002.
- 6 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354(9193):1896-900.
- 7 Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276(8):637-9.
- 8 Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 updated September 2006*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
- 9 Velanovich V. Meta-analysis for combining Bayesian probabilities. *Med Hypotheses* 1991; 35(3):192-5.
- 10 Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making* 1993; 13(4):313-21.
- 11 Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12(14):1293-316.
- 12 Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120(8):667-76.
- 13 Pepe MS. *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction*. New York: Oxford University Press Inc.; 2003.

- 14 Wilczynski NL, Haynes RB, Hedges Team. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* 2004; 2:23.
- 15 Moayyedi P. Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2297-301.
- 16 Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316(7124):61-6.
- 17 Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007; 153(2):275-80.
- 18 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croat Med J* 2003; 44(5):639-50.
- 19 Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005; 9(12):1-113, iii.
- 20 Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:31.
- 21 Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2002; 2:9.
- 22 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557-60.
- 23 Zhou A, Obuchowski N, McClish D. Statistical Methods for Meta-Analysis. In: Zhou A, Obuchowski N, McClish D, editors. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2002. p.396-417.
- 24 Hasselblad V, Hedges LV. Meta-analysis of screening and diagnostic tests. *Psychol Bull* 1995; 117(1):167-78.
- 25 Walter SD. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data. *Stat Med* 2002; 21(9):1237-56.
- 26 Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(1):119-30.

- 27 Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, L'talien G J, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003; 89(11):1327-34.
- 28 Rutjes AW, Reitsma JB, Di Nisio M, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ* 2006; 174(4):469-76.
- 29 Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115(9):1101-8.

ARTIGO 2

Taquicardia Ventricular Não Sustentada Como Preditora De Morte Súbita Na Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda: META-ANÁLISE

Aceito para publicação na revista “European Journal of Heart Failure”

Ver apêndice 1

Taquicardia Ventricular Não Sustentada Como Marcadora de Risco De Morte Súbita Na Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda: META-ANÁLISE

Marcos R. de Sousa, MD, MSc ^{1,2}, Carlos A. Morillo, MD³, Fábio T. Rabelo, MD ², Antônio M. Nogueira Filho⁴, Antonio L. P. Ribeiro, MD, PhD^{1,2}.

¹ Programa de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e

² Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

³ Department of Medicine; Arrhythmia Service, Cardiology Division McMaster University - Population Health Research Institute, Canadá.

⁴ Faculdade de Medicina da UFMG.

RESUMO

Introdução: a estratificação de risco de morte súbita em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) continua sendo um desafio. O papel da taquicardia ventricular não sustentada na estratificação de risco é controverso. O objetivo desta meta-análise foi avaliar o desempenho da presença de TVNS durante a monitorização com eletrocardiograma ambulatorial (Holter) de 24h como marcadora de risco de morte súbita ou taquicardia ventricular sustentada (TVS) em pacientes com DSVE. **Métodos:** foi realizada revisão sistemática da literatura e seleção de estudos por dois pesquisadores utilizando metodologia fundamentada na literatura. Realizada também busca de artigos na base LILACS e nas referências dos artigos encontrados. Os critérios de inclusão de estudos foram: a) pelo menos 100 pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda sem infarto recente; b) análise multivariada de marcadores de risco de morte súbita; c) dados disponíveis de boa qualidade sobre a relação entre taquicardia ventricular não sustentada a ocorrência de morte súbita ou TVS. O viés de publicação foi avaliado através do gráfico de dispersão em funil invertido. O efeito de limiar foi avaliado pela correlação de Spearman entre sensibilidade e especificidade e pela dispersão no plano ROC. Foi selecionado o modelo de Moses para construir a curva *summary ROC*. As razões de verossimilhança positiva e negativa e a razão de chances (*odds*) diagnóstica foram agrupadas pelo método de DerSimonian e Laird com modelo de efeitos aleatórios. **Resultados:** onze estudos de pacientes com DSVE isquêmica ou não-isquêmica foram incluídos na meta-análise. Houve “efeito de limiar” (correlação de Spearman = - 0,818, $p < 0,01$) relacionado às definições diferentes de TVNS entre os estudos. A razão de verossimilhança negativa agrupada foi 0,617 (IC95% 0,550 - 0,693) sem heterogeneidade significativa (Qui-quadrado = 9,26 (10 graus de liberdade – g.l.) $p = 0,507$, índice de inconsistência (I^2) = 0,0%). A área sob a curva sROC (AUC) foi $0,68 \pm 0,02$, mostrando contribuição significativa da TVNS para a estratificação de

risco. A taxa de verdadeiro negativo variou de 89 a 97%. **Conclusão:** a ausência de TVNS indica baixa probabilidade de morte súbita. A contribuição da TVNS para estratificação de risco de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica e não isquêmica ou disfunção ventricular esquerda é significativa e provavelmente independente do grau de disfunção ventricular esquerda. Estratégias de estratificação de risco de morte súbita devem ser avaliadas em estudos prospectivos usando a TVNS além da fração de ejeção.

LISTA DE ABREVIATURAS

DSVE =	disfunção sistólica ventricular esquerda;
CDI =	cardioversor-desfibrilador implantável;
MSC =	morte súbita cardíaca;
TV =	taquicardia ventricular;
TVNS =	taquicardia ventricular não sustentada;
SCD-HeFT =	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial;
RV =	razão de verossimilhança;
ECGA =	eletrocardiografia ambulatorial;
sROC =	summary receiver operator characteristic.

INTRODUÇÃO

Pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) e insuficiência cardíaca (HF) apresentam risco aumentado de morte súbita cardíaca (MSC). Na última década, vários estudos demonstraram o benefício do desfibrilador, inicialmente em pacientes recuperados de morte súbita e mais recentemente em pacientes sem eventos prévios. Porém, a adoção global da estratégia de prevenção em pacientes sem eventos prévios fica praticamente impossibilitada pelos custos¹⁻³. Recursos limitados têm promovido a necessidade de identificar melhor pacientes que terão o maior benefício com o desfibrilador⁴⁻⁶, então, a estratificação de risco de MSC permanece um desafio.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) foi usada na maioria dos estudos como o principal critério de identificação de pacientes em risco de eventos arrítmicos^{7,8}. No estudo SCD-HeFT em pacientes com FE média de $25 \pm 5\%$, o implante de desfibrilador levou a uma redução de risco absoluta de 7% na mortalidade⁷. Entretanto, quase 80% dos pacientes não receberam choques apropriados do desfibrilador em 46 meses de seguimento⁷. Além disto, houve aumento de 14% de complicações “cl clinicamente significativas” causadas pelo implante do desfibrilador. Ainda outros risco devem ser considerados: a incidência de infecção de desfibrilador em um estudo recente baseado na comunidade foi 8,9 por 1000 (IC95% 4,2-18,6) desfibriladores-anos⁹, quase 6% em seis anos, a duração média da bateria do gerador. Estes achados reforçam a necessidade de melhorar a estratificação de risco para identificar os pacientes que terão benefício com o implante profilático do CDI¹⁰.

Vários outros marcadores prognósticos têm sido propostos para identificar pacientes de alto risco de morte súbita cardíaca, tais como variabilidade da frequência cardíaca, sensibilidade do barorreflexo, turbulência da frequência cardíaca, e mais recentemente, a microalternância de onda T¹¹⁻¹³. As principais limitações destes marcadores é o baixo valor preditivo positivo e baixa aplicação em diferentes populações. O papel da TVNS como

marcadora de risco de MSC têm sido amplamente debatido, porém permanece controverso ¹⁰.

¹⁴. Para avaliar o desempenho da TVNS como marcadora de risco de MSC em pacientes com DSVE, foi realizada esta meta-análise.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada sistematicamente por M.R.S. e A.M.N.F de forma independente para encontrar estudos prospectivos que registraram a relação entre TVNS e morte súbita. A busca na base de dados PubMed foi feita no período de 1965 até 31 de julho de 2007, buscando estudos prospectivos que avaliaram a TVNS como marcador de risco de eventos arrítmicos em pacientes com insuficiência cardíaca. O filtro para pesquisa em humanos foi usado e a busca foi realizada com os seguintes descritores em inglês na base PubMed: (((ventricular[Text Word]) e ("arrhythmia"[MeSH Terms] ou arrhythmia[Text Word]) ou "ventricular tachycardia"[Text Word] ou "tachycardia, ventricular"[MeSH Terms] ou tachycardia, ventricular[Text Word]) e (("congestive heart failure"[Text Word] ou "heart failure, congestive"[MeSH Terms] ou heart failure, congestive[Text Word]) ou ("ventricular dysfunction"[MeSH Terms] ou ventricular dysfunction[Text Word]) ou ("dilated cardiomyopathy"[Text Word] ou "cardiomyopathy, dilated"[MeSH Terms] ou cardiomyopathy, dilated[Text Word])) e (("cardiac morte súbita"[Text Word] ou "death, sudden, cardiac"[MeSH Terms] ou death, sudden, cardiac[Text Word]) ou ("morte súbita"[Text Word] ou "death, sudden"[MeSH Terms] ou death, sudden[Text Word])) e (incidence[MeSH] ou mortalidade[MeSH] ou follow-up studies[MeSH] ou prognos*[Text Word] ou predict*[Text Word] ou course*[Text Word])¹⁵. Uma busca adicional fornecida pela base PubMed chamada “artigos relacionados” (*related articles*) foi utilizada em cada artigo relevante. Esta estratégia usa um algoritmo dando “peso” (*word-weighted*) às palavras e compara palavras do título, resumo e descritores MeSH para calcular um conjunto de citações mais proximamente relacionadas com o artigo selecionado. Uma pesquisa adicional utilizando

a base de dados LILACS foi realizada na “Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)” (<http://www.bireme.br/php/index.php>). A busca manual das referências dos artigos lidos na íntegra também foi utilizada como fonte de referências. A busca na base PubMed foi sistemática e reproduzível. Outras fontes foram não sistemáticas e não reproduzíveis.

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: a) estudos prospectivos com pelo menos 100 pacientes¹⁶; b) pacientes selecionados por sintomas de insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda assintomática; c) dados sobre a TVNS disponíveis ao Holter no início do seguimento; d) dados disponíveis sobre o tipo de evento arritmico, definindo morte súbita ou TVS; e) análise multivariada da associação independente entre TVNS e morte súbita; f) dados disponíveis sobre a relação entre a morte súbita e TVNS: verdadeiro-positivos (VP), falso-positivos (FP), falso-negativos (FN), verdadeiro-negativos (VN); g) idiomas de publicação: inglês, português ou espanhol. Excluímos estudos de pacientes com infarto recente.

Dois revisores independentes (M.R.S. e F.T.R) inicialmente avaliaram os estudos por títulos, depois por resumos e finalmente por textos completos. Observamos que através da leitura de resumos de todos os artigos avaliando outros marcadores prognósticos derivados do Holter ou do eletrocardiograma de repouso ou de esforço houve aumento da sensibilidade quando comparada com a leitura apenas dos títulos. Ao ordenar todos os resultados por ordem alfabética de autor ficou mais fácil identificar artigos presumivelmente sobre os mesmos pacientes, verificando também a instituição, data e detalhes do delineamento. Através da avaliação do artigo na íntegra, os revisores decidiram de forma independente a seleção de artigos utilizando os critérios de inclusão e exclusão. Em caso de discordância ou discussão sobre inclusão de estudos, decidia-se por consenso incluindo pesquisadores mais experientes (C.A.M. e A.L.P.R.). Os estudos deveriam conter dados quantitativos adequados para caracterizar os pacientes. Isto incluiu fração de ejeção, descrição da monitorização pelo

Holter, definição de TVNS e uso de medicamentos. Para cada artigo, os números de resultados verdadeiro-positivos (VP), verdadeiro-negativos (VN), falso-positivos (FP) e falso-negativos (FN) foram registrados ou estimados a partir de informações fornecidas pelo artigo. Quando mais de uma publicação presumivelmente sobre os mesmos pacientes foi encontrada, apenas uma das publicações foi escolhida.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Antes de proceder a análise estatística (meta-análise), utilizamos o gráfico de dispersão em funil para avaliar a presença de viés de publicação^{17, 18}. O número de VP, FP, FN, VN em cada estudo foram utilizados pelo *software* Meta-Disc 1.4 para realização da meta-análise¹⁹. O programa Meta-DiSc foi desenvolvido especificamente para meta-análise de estudos de exames diagnósticos ou prognósticos. Tanto o programa como as fórmulas utilizadas por ele para análise estão disponíveis gratuitamente. A presença de “efeito de limiar” foi avaliada através da correlação de Spearman entre sensibilidade e especificidade e da apresentação dos resultados dos estudos no plano ROC²⁰. A curva *summary ROC (sROC)* foi construída através do modelo de Moses. O intervalo de confiança simétrico da curva *sROC* foi calculado através da razão de chances diagnóstica (*overall Diagnostic Odds Ratio*) na equação da curva¹⁹. Utilizou-se a área sob a curva para sumarizar o desempenho da TVNS como marcadora de eventos arrítmicos²¹. A área sob a curva foi computada pelo programa através do método trapezoidal. O índice Q e seu intervalo de confiança também foram calculados para sumarizar o desempenho da TVNS²¹. Por causa da presença explícita de “efeito de limiar” não foram utilizados os dados agrupados de sensibilidade e especificidade²². Razões de Verossimilhança Positiva e Negativa e Razão de Chances (*Odds*) diagnóstica global foram agrupadas pelo método de *DerSimonian e Laird* com modelo de efeitos aleatórios²³. A heterogeneidade foi avaliada através do teste de Inconsistência (I^2) baseado na estatística Q de Cochrane, com k-1 graus de liberdade²⁴.

RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos está demonstrado na Figura 1. Onze estudos foram incluídos na meta-análise. O gráfico de dispersão em “funil invertido” ou “árvore de natal” está ilustrado na Figura 2. Observamos neste gráfico que os estudos apresentam razão de chances diagnóstica de 1,66 a 7,71, relativamente simétrico na porção inferior, com razão de chances de diagnóstico de 3,031 (IC95% 2,441 a 3,763) com homogeneidade (Qui-quadrado do teste de heterogeneidade 10,76 (10 graus de liberdade) $p=0.377$ inconsistência $I^2 = 7,1\%$).

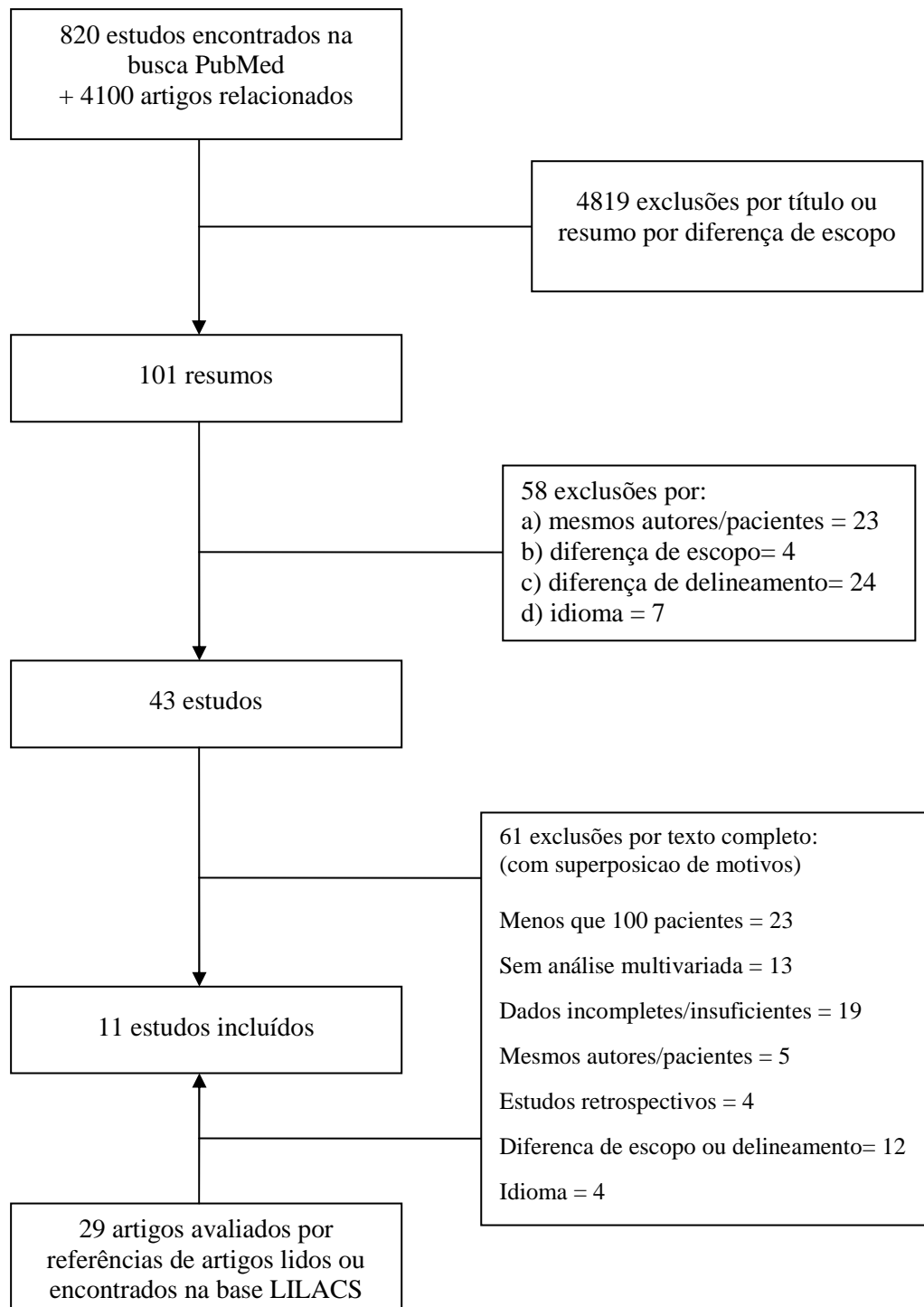


Figura 1 - Processo de seleção de estudos

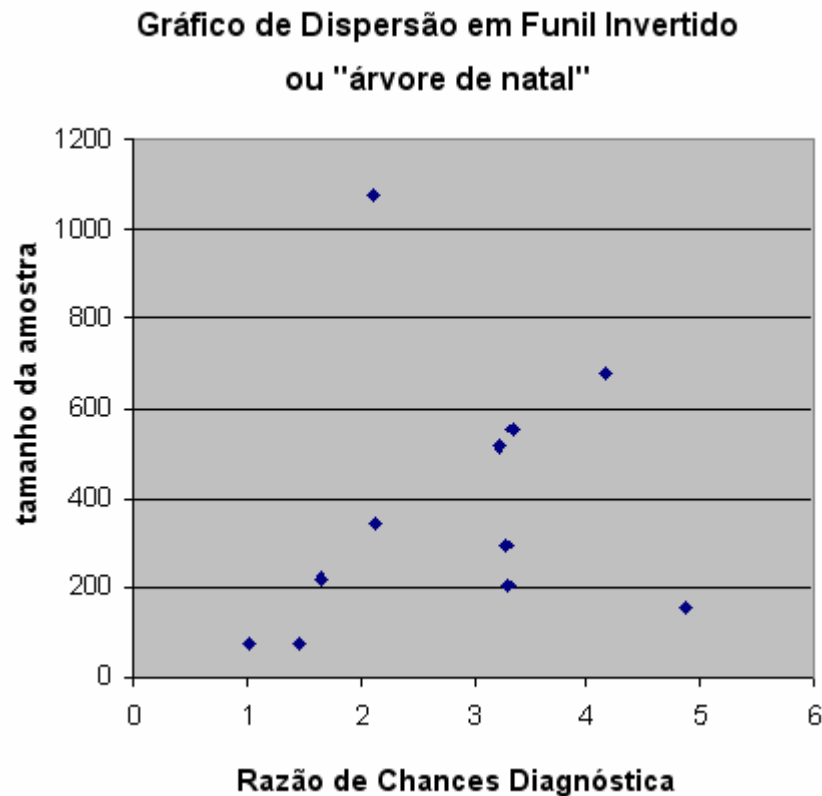


Figura 2 - Gráfico de dispersão em “funil invertido” ou “árvore de natal”

As características clínicas dos pacientes nos estudos incluídos estão na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino em todos os estudos, com idade média variando de 41 a 66 anos, todos com disfunção sistólica ventricular esquerda, de etiologias isquêmica e não isquêmica. Esta tabela ilustra também as variáveis clínicas mais relevantes, incluindo grau de disfunção ventricular, classe funcional, uso de medicamentos. A taxa de ocorrência média de morte súbita nos diversos estudos foi 10%. A definição de TVNS variou através dos estudos, incluindo frequências da TVNS tão baixas quanto 70bpm²⁵ até 150bpm²⁶. Entretanto, na maioria dos estudos foi considerada TVNS se a FC da TVNS estivesse acima de 100 ou 120bpm.

Tabela 1
Características clínicas dos pacientes nos estudos

Característica	Gradman et al. 1989	De Maria et al. 1992	Szabó et al. 1994	Doval et al. 1996	Teerlink et al. 2000	Becker et al. 2003 Group 1	Kearney et al. 2004	Grimm et al. 2003	Watanabe et al. 2006	Fauchier et al. 2005	Iacoviello et al. 2007
Período inclusão	-	1986-90	1988-92	1989-93	1989-90	1994-99	1993-95	1996-01	2000-03	1987-01	1998-05
n	295	218	204	516	1080	157	553	343	680	162	179
Crítérios inclusão	Sint. e FE≤40	CMPD e FE≤55	FE≤45	Sint. e FE≤35	NYHA > II ou FE≤35	CMPD	Sint. e FE≤45 ou ICT>0,54	CMPD	Sint. ou FE≤50	CMPD	CMPD
idade (anos) média±DP	56,8	41±12	60±3	59	64±11	51±11	62±1	49±12	66±14	51±12	49±14
Sexo (%) masc./fem.	83/17	74%	77/23	81/19	78/22	75/25	76/24	78/22	69/31	85/15	74/26
DAC (%)	62	0	50	37,9	54	0	76	0	34	0	0
Fração de ejeção (%) média±DP	25	30±10	22±2	18,6	21±7	22±11	42±15	31±10	42±14	33±12	34±10
NYHA I (%)	5	22	***	0	0	***	2	12	81	27	***
NYHA II (%)	81	37	***	20,5	0	***	59	63		34	***
NYHA III (%)	13	22	***	48	58	***	39	25		33	***
NYHA IV (%)	***	12	***	31,5	42	***	0	0	19	6	***
NYHA média	***	***	***	***	***	2,3	2,3	***	***	***	1,8
TVNS bat.	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3	≥3
TVNS freq.	-	-	≥120	≥100	≥100	≥100	≥120	≥120	≥150	≥100	≥120
TVNS (%)	36	31	35	33,5	61	48	36	32	19	44	36
digital (%)	50	60	35	76	***	***	19	75	40	58	34
diurético (%)	50	78	61	91 [†]	***	***	97	77		60	53
iECA (%)	50	27	57	90,5	***	82	81	89	71	82	89
Espironolact. (%)	***	***	***	***	***	***	***	12	20	***	28
Beta-bloq. (%)	***	6	16	***	***	21	8	52	39	25	72
Amiodarona (%)	***	***	***	50	5	***	14	12	***	22	26
antiarrítmicos(%)	***	7	19	***	17	***	***	6	***	1	***
Implante CDI (%)	***	***	***	***	***	***	***	13	***	4	***
Seguimento (meses) média±DP	16	29±16	55	13	22**	21,7±13	60	52±21	26	53±41	39±22
Morte súbita ou TV/FV (%)	8	6	11	14	13	10	12	13	5	14	13
morte não súbita ou transplante(%)	7	15	11	23	14	11+10tx	24	10	10	16	3
Morte ou transplante(%)	16	21	22	37	27	21+10tx	36	23	15	30	8

n=tamanho da amostra; DP=desvio padrão; masc.= masculino; fem. = feminino; espironolact.= espironolactona; beta-bloq.= beta-bloqueadores; TV= taquicardia ventricular; FV= fibrilação ventricular; sint.-sintomas; FE=fração de ejeção; CMPD=cardiopatia dilatada idiopática; ICT=índice cardiotorácico; NYHA=New York Heart Association; TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; ** estudo interrompido aos 22 meses de seguimento; *** não mencionado; [†] dose maior de furosemda no grupo com TVNS; ‡ mediana, não média.

A razão de verossimilhança negativa agrupada foi 0,617 (IC95% 0,550 - 0,693), sem heterogeneidade significativa: Qui-quadrado = 9,26 (g.l.= 10) $p = 0,507$, Índice de inconsistência (I^2) = 0,0% (Figura 3). A razão de verossimilhança positiva agrupada foi 1,858 (IC95% 1,560 - 2,213), com heterogeneidade significativa: Qui-quadrado igual a 40,54 (g.l.= 10) $p < 0,001$, Índice de inconsistência (I^2) igual a 75,3%.

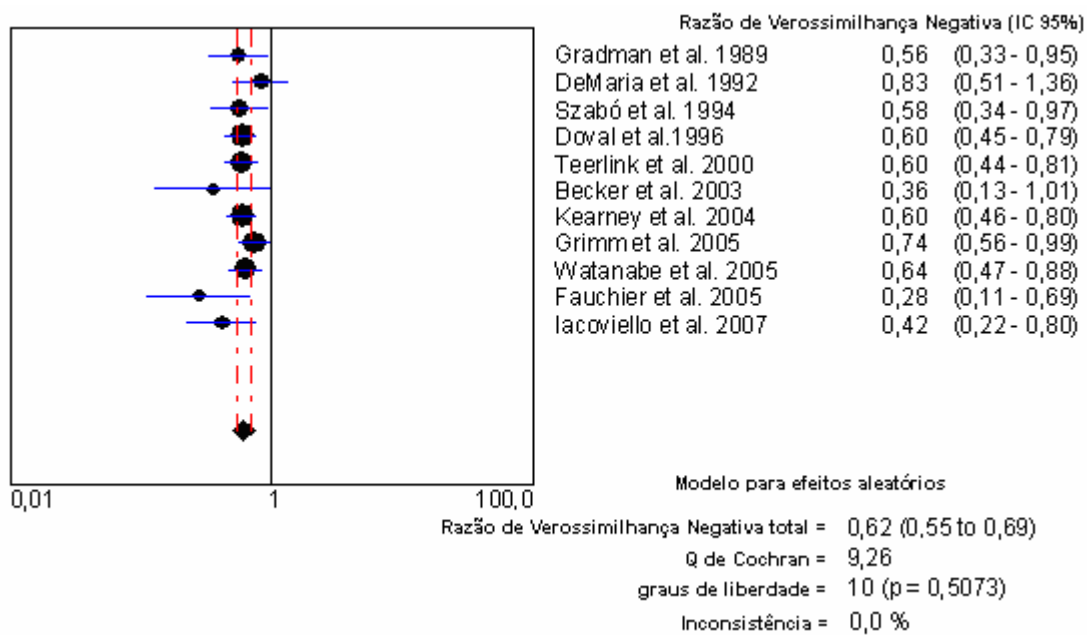


Figura 3 - Gráfico de dispersão (“forest plot”) da razão de verossimilhança negativa isolada e agrupada pela meta-análise

A correlação de Spearman foi $-0,818$ ($p < 0,01$), forte e inversa, sugerindo “efeito de limiar”. Neste caso não é apropriado agrupar sensibilidade e especificidade em valores médios. A melhor abordagem é construir a curva summary ROC (Figura 4). A área sob a curva foi 0,68 com erro padrão 0,016 e o índice Q foi $0,633 \pm 0,012$, mostrando que a contribuição da TVNS para a estratificação de risco é estatisticamente significativa. A interpretação clínica potencial deste achado é a possibilidade de se construir um escore de risco incluindo a TVNS.

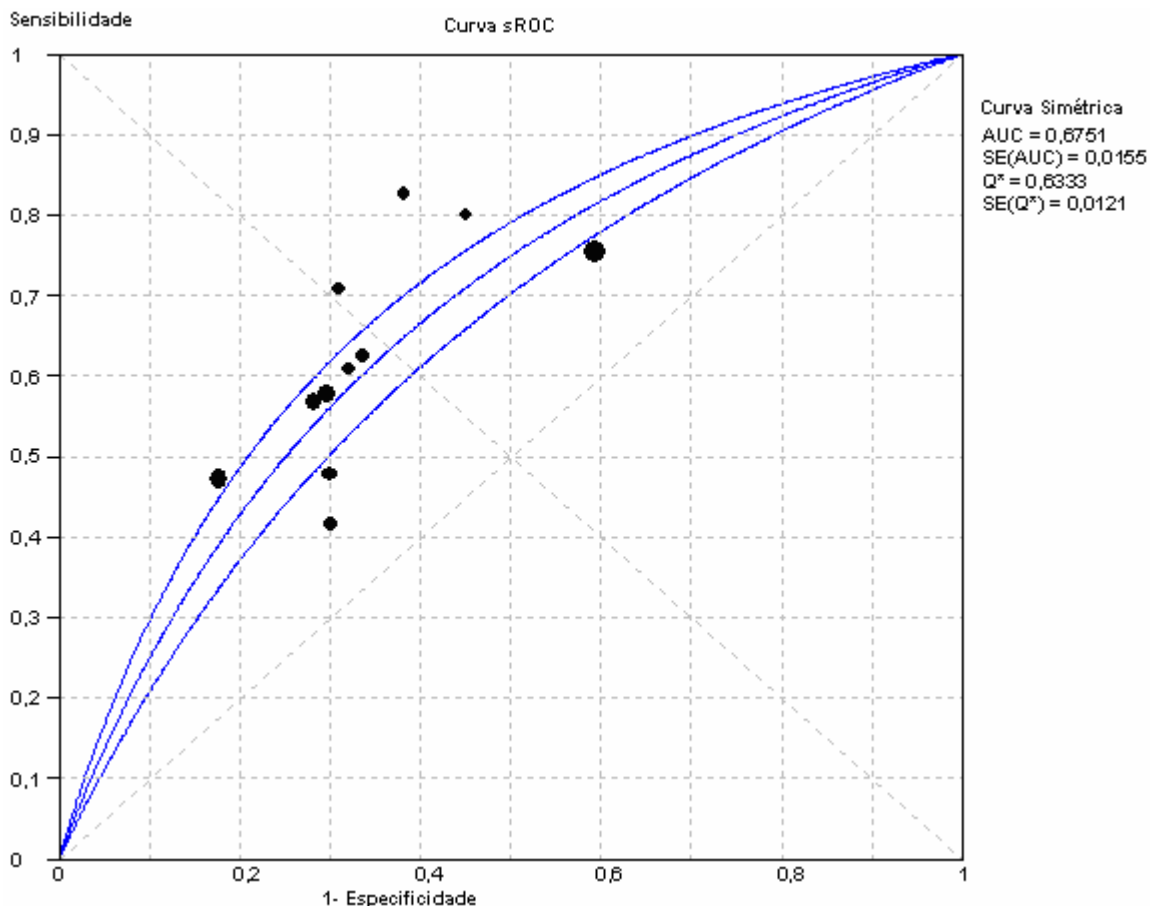


Figura 4 - Curva Summary ROC do desempenho da TVNS como marcadora de morte súbita

DISCUSSÃO

O achado principal deste estudo é que a TVNS é um marcador de risco de morte súbita para eventos arrítmicos em pacientes com DSVE, provavelmente independente da função ventricular esquerda. Dentre os onze estudos que foram incluídos, oito mostraram que a TVNS é um marcador independente da função ventricular pela análise multivariada²⁵⁻³², dois foram negativos³³⁻³⁴ e um revelou tendência positiva³⁵.

Análise da razão de verossimilhança negativa e do efeito de limiar

É importante observar que os estudos utilizaram diferentes pontos de corte de frequência para definir TVNS. Este efeito do limiar de ponto de corte pode ser observado no gráfico ROC e através da correlação de Spearman forte e inversa entre sensibilidade e

especificidade. Além disto as diferenças clínicas entre os pacientes podem ter contribuído para estes achados. A taxa de verdadeiro negativo (pacientes sem TVNS e sem MSC) variou de 89 a 97%, de forma homogênea. Por causa da alta taxa de verdadeiro negativos mesmo na presença de efeito de limiar, decidiu-se utilizar a razão de verossimilhança negativa combinada. Geralmente um exame com alta sensibilidade tem mais utilidade clínica quando seu resultado é negativo. Uma vantagem da razão de verossimilhança agrupada é o seu emprego para converter probabilidade pré-teste de doença em probabilidade pós-teste de doença frente ao resultado de um exame. A chance (*odds*) pós-teste da doença uma vez que o exame deu negativo positivo pode ser calculada pela fórmula: chance pós-teste = chance pré-teste x razão de verossimilhança positiva ou negativa. Chance (*odds*) deve ser convertida para probabilidade ($C=P/[1-P]$, onde C é chance e P é probabilidade). Então a probabilidade pós teste = chance (*odds*) pós teste / (chance (*odds*) pós teste + 1)³⁶.

TVNS na estratificação de risco de morte súbita

Com base no intervalo de confiança da curva sROC²¹, a contribuição moderada da TVNS para a estratificação de risco de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda isquêmica ou não isquêmica é significativa do ponto de vista estatístico. A capacidade de discriminação da fração de ejeção também é fraca a moderada. Além disso, a fração de ejeção é considerada um fator de risco pouco sensível e pouco específico^{5,37}. Em um grande registro de pacientes que apresentaram morte súbita, 50% das MSC ocorreram em pacientes com FE > 30% (38, 39), e 20% ocorreram em pacientes com FE > 50% (38). Em contraste, apenas 21% dos pacientes selecionados por fração de ejeção e classe funcional tratados com CDI receberam choques apropriados no estudo SCD-HeFT, resultando em taxa de falso-positivos de 79%. Esta taxa ainda pode estar subestimada porque choque apropriados não são bons desfechos substitutivos de morte súbita e podem supestar o benefício do CDI⁴⁰. Adicionalmente, um análise *post-hoc* recente de um estudo que avaliou

a estratificação de risco em pacientes que receberam CDI após infarto do miocárdio sugere que a fração de ejeção é insuficiente para definir o risco futuro de MSC³⁷.

Estes achados corroboram a idéia de que seria desejável construir um escore de risco com mais de um marcador de risco²⁶ que incluiria a FE e a TVNS além de outros possíveis marcadores⁴¹. Vários estudos sugerem que esta proposta seria factível. Em 680 pacientes com cardiopatia dilatada, Watanabe e colaboradores mostraram que combinando marcadores obtém-se uma alta capacidade prognostica e que um marcador isoladamente, por exemplo a FE, é inadequado e insuficiente²⁶. No estudo MACAS³⁵, em pacientes com cardiopatia não isquêmica, a combinação de FE com TVNS mostrou capacidade prognóstica maior que uma delas isoladamente. Considerando os estudos que são marcos históricos na prevenção da MSC, aqueles que utilizaram marcadores de risco combinados^{42, 43} mostraram uma taxa de morte súbita mais elevada (cerca de 30%) quando comparados com aqueles estudos que utilizaram a FE como critério principal (cerca de 20%)^{7, 8}. Existem evidências robustas que a combinação de marcadores de prognóstico^{26, 35, 42-44} em escores provavelmente possibilitaria uma seleção melhor de pacientes em risco de MSC e, conseqüentemente, um uso mais racional dos CDIs⁴⁵.

Considerando a necessidade de uma estratégia melhor na identificação de pacientes com DSVE em risco de MSC, a presença de TVNS à ECGA tem duas possíveis vantagens sobre outros marcadores de risco. Primeiramente, ela resistiu ao desafio do tempo. Nesta meta-análise observamos que em estudos publicados de 1989 a 2007 a ausência de TVNS foi significativa e independentemente relacionada a ausência de MSC. Esta observação foi independente das radicais mudanças de tratamento para insuficiência cardíaca e DSVE que ocorreram neste período. Em segundo lugar, a ECGA é amplamente disponível e freqüentemente realizada em pacientes com DSVE, cuja TVNS é facilmente identificada no registro. Esta é uma vantagem significativa sobre outras modalidades mais complexas e não

facilmente disponíveis tais como estudo eletrofisiológico, avaliação da sensibilidade do barorreceptor, e a microalternância de onda T, os quais requerem procedimentos e/ou equipamentos não disponíveis na maioria dos serviços de cuidado médico.

Limites

As limitações deste estudo são comuns a meta-análises de marcadores prognósticos. Vários estudos foram excluídos por problemas metodológicos ou não disponibilidade de informações. A qualidade de publicações de estudos prognósticos ainda é um desafio^{46, 47}. Os estudos selecionados mostraram uma ampla faixa de razão de chances de diagnóstico, variando de 1,66 a 7,71, que provavelmente reflete a heterogeneidade clínica entre os estudos. O estudo com maior tamanho de amostra³⁴ incluiu pacientes com o maior número de pacientes com classes funcionais mais avançadas (NYHA class IV), levando a uma aparência relativamente assimétrica do gráfico em funil invertido. Todos os outros estudos se apresentam de forma relativamente simétrica, o que reduz a chance de viés de publicação. Apesar da possibilidade real de viés de publicação, nós selecionamos estudos de boa qualidade que realizaram análise multivariada tendo FE como covariável. Estudos com menos que 100 pacientes foram excluídos, uma vez que o viés de publicação afeta predominantemente os estudos com pequenas amostras¹⁸.

Os pacientes selecionados nos diversos estudos foram clinicamente heterogêneos de forma considerável. Seria desejável realizar meta-análise de subgrupos de estudos incluindo variáveis tais como frequência da TVNS,^{25, 33} predominância de classe IV da NYHA^{28, 34}, uso de beta-bloqueadores, etiologia da DSVE; entretanto, o número de estudos é pequeno e não permite análises de subgrupo. Por outro lado, esta heterogeneidade clínica parece ser mais uma vantagem que uma limitação: “quanto mais variações há nas populações estudadas, maior será o potencial de conhecimento sobre o desempenho do marcador prognóstico em diferentes situações clínicas”⁴⁸.

CONCLUSÃO

Esta meta-análise mostrou que a TVNS tem um papel consistente na estratificação do risco de MSC em pacientes com DSVE, sugerindo que um escore de risco mais acurado poderia ser construído incluindo a FE e a TVNS³⁷. Estudos prospectivos são necessários para validar esta estratégia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(1):63-70.
2. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18(2):161-70.
3. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353(14):1471-80.
4. Eisenberg MJ. Risk stratification for arrhythmic events: are the bangs worth the bucks? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1912-5.
5. Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction $<$ or $=$ 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111(19):2537-49.
6. Prystowsky EN. Primary prevention of sudden cardiac death: the time of your life. *Circulation* 2004; 109(9):1073-5.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
8. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannon DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12):877-83.
9. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Inter Med* 2007; 167(7):669-75.
10. Al-Khatib SM, Sanders GD, Bigger JT, Buxton AE, Califf RM, Carlson M, et al. Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: part I: Current data on risk stratification for sudden cardiac death. *Am Heart J* 2007;153(6):941-50.
11. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107(4):565-70.

12. Moore RK, Groves DG, Barlow PE, Fox KA, Shah A, Nolan J, et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(6):585-90.
13. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, Tritto M, Sallusti L, et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19):1896-904.
14. Katriotis DG, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia: where do we stand? *Eur Heart J* 2004; 25(13):1093-9.
15. Wilczynski NL, Haynes RB, Hedges Team. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* 2004; 2:23.
16. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1902-11.
17. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316(7124):61-6.
18. Moayyedi P. Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2297-301.
19. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:31.
20. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2002; 2:9.
21. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12(14):1293-316.
22. Lijmer JG, Bossuyt PM, Heisterkamp SH. Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests. *Stat Med* 2002; 21(11):1525-37.
23. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for metaanalyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120(8):667-76.
24. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005; 9(12):1-113, iii.

25. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(3):564-70.
26. Watanabe J, Shinozaki T, Shiba N, Fukahori K, Koseki Y, Karibe A, et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(3):237-42.
27. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Wiesfeld AC, Hillege HL, Lie KI. Value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15(7):928-33.
28. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996; 94(12):3198-203.
29. Becker R, Haass M, Ick D, Krueger C, Bauer A, Senges-Becker JC, et al. Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2003; 98(4):259-66.
30. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Brooksby WP, Shah AM, Flapan A, et al. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart* 2004; 90(10):1137-43.
31. Fauchier L, Douglas J, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2):277-82.
32. Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(3):225-31.
33. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) Group. *Am J Cardiol* 1992; 69(17):1451-7.
34. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 101(1):40-6.
35. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108(23):2883-91.

36. Knottnerus JA. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*. London: BMJ Publishing Group; 2002.
37. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(12):1150-7.
38. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6):1500-5.
39. Gorgels AP, Gijsbers 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(13):1204-9.
40. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006; 113(6):776-82.
41. 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(1):75-82.
42. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(26):1933-40.
43. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(25):1882-90.
44. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(24):2275-84.
45. Ribeiro ALP, Duarte RH. Cardiac defibrillators, Kant, and the categorical imperative. *Am Heart J*. In press, doi:10.1016/j.ahj.2007.10.036.
46. Smidt N, Rutjes AW, van der Windt DA, Ostelo RW, Reitsma JB, Bossuyt PM, et al. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *Radiology* 2005; 235(2):347-53.

47. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croat Med J* 2003; 44(5):639-50.
48. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *BMJ* 2002; 324(7338):669-71.

ARTIGO 3

**Desvio-padrão dos intervalos inter-batimentos cardíacos normais como
marcador prognóstico em pacientes com disfunção sistólica ventricular
esquerda: META-ANÁLISE**

**Desvio-padrão dos intervalos inter-batimentos cardíacos normais como
marcador prognóstico em pacientes com disfunção sistólica ventricular
esquerda: META-ANÁLISE**

Marcos R. de Sousa, MD, MSc^{1,2}, Marco P. Tomaz, MD², Antonio L. P. Ribeiro, MD, PhD^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

²Serviço de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Introdução: em estudos aleatorizados, indivíduos com disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) apresentam taxas elevadas de evolução para insuficiência cardíaca e morte. O objetivo deste trabalho é realizar meta-análise do índice “desvio-padrão dos intervalos inter-batimentos cardíacos normais” (Standard Deviation of Normal-Normal (SDNN) interbeat interval) como marcador prognóstico em pacientes com DSVE. **Métodos:** uma estratégia validada foi realizada na base PubMed, incluindo estudos que avaliaram o SDNN como marcador de risco de morte por todas as causas (MTC), morte cardíaca, transplante ou progressão da insuficiência cardíaca. Nós calculamos a Diferença Média Padronizada (DMP) do SDNN entre sobreviventes (S) e não-sobreviventes (NS) aos desfechos definidos, utilizando modelo de efeitos aleatórios para a meta-análise. Várias análises foram realizadas para todos os estudos conjuntamente e também separando estudos por tipos de desfecho, por semelhanças de delineamento, por fração de ejeção média e por critérios de qualidade dos estudos. **Resultados:** dezesseis estudos com 2394 pacientes foram incluídos na meta-análise. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (70-88%) e a idade média \pm desvio-padrão variaram de 40 ± 12 a 70 ± 10 anos. O valor do SDNN foi menor nos NS comparados com S para MTC (DMP 0,457 IC95% 0,226 a 0,688; teste de heterogeneidade $p = 0,0647$). Todas as análises de subgrupos de estudos mostraram consistência (todos os estudos incluídos: DMP 0,594 IC95% 0,385 a 0,803; teste de heterogeneidade $p < 0,0001$). Foram analisados dois subgrupos de estudos por fração de ejeção (FE) $< 30\%$ and $\geq 30\%$ e o SDNN foi menor em ambos os subgrupos de FE em NS comparados aos S. **Conclusões:** estes resultados implicam que o SDNN pode ser usado como um marcador prognóstico. Estudos adicionais precisam avaliar se o SDNN pode ser utilizado para decidir sobre a conduta terapêutica.

LISTA DE ABREVIATURAS

IC -	insuficiência cardíaca
CMD -	cardiomiopatia dilatada
DSVE -	disfunção sistólica ventricular esquerda
FE -	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
ECGA -	eletrocardiografia ambulatorial
VFC -	variabilidade da frequência cardíaca
SDNN -	standard deviation of normal-normal interbeat intervals: desvio-padrão dos intervalos interbatimentos cardíacos normais – optou-se por manter a sigla em inglês
DPM -	diferença padronizada entre as médias
NYHA -	New York Heart Association
MSC -	morte súbita cardíaca
FA -	fibrilação atrial
MP -	marcapasso

INTRODUÇÃO

A disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE), definida aqui como fração de ejeção reduzida, é uma patologia progressiva que geralmente precede a insuficiência cardíaca. Em estudos aleatorizados, indivíduos com DSVE apresentam taxas elevadas de evolução para insuficiência cardíaca e morte¹. Os estudos prognósticos destes pacientes frequentemente utilizam a fração de ejeção (FE) como critério de inclusão², em pacientes sintomáticos ou não. Na maioria dos estudos, as causas de DSVE são divididas em isquêmicas e não-isquêmicas. As causas não-isquêmicas incluem principalmente as cardiopatias hipertensiva, diabética, alcoólica e idiopática (CDI). A insuficiência cardíaca (IC) (incluindo pacientes com DSVE e pacientes com função sistólica preservada) é um importante e crescente problema de saúde pública mundial. Nos Estados Unidos há mais de cinco milhões de pacientes com IC³. Há pelo menos 10 milhões de pacientes com IC na Europa². Embora existam menos estudos de prevalência da DSVE do que da IC, possivelmente a DSVE seja pelo menos duas vezes mais comum que a IC sintomática definida com critérios clínicos⁴. O número de mortes por IC e DSVE tem aumentado apesar dos avanços no tratamento, em parte porque o número de pacientes que sobrevivem ao infarto tem aumentado e em parte por causa do envelhecimento da população que também contribui para o aumento da incidência de DSVE e IC^{2, 3}. A morbidade e a mortalidade por DSVE e IC (isquêmica e não-isquêmica) fazem delas problemas de saúde pública mundiais¹⁻³.

A fração de ejeção é um importante marcador prognóstico, mas a importância de melhorar a estratificação de risco destes pacientes é bem conhecida⁵. Publicações recentes têm questionado sobre como estratificar pacientes para se candidatarem ao transplante cardíaco⁶. O interesse por meta-análises de estudos prognósticos tem aumentado^{7, 8}. Estratégias de pesquisa bibliográfica na base MEDLINE foram validadas⁹. Após vários anos de estudos

prognósticos em pacientes com DSVE torna-se apropriado realizar revisão crítica e sistemática da literatura, com meta-análise se possível.

O eletrocardiograma ambulatorial de 24h (ECGA) é um método de baixo custo, disponível em todo o mundo e frequentemente realizado em pacientes com DSVE. Vários métodos de análise da variabilidade da FC foram usados para avaliar o prognóstico¹⁰. O mais disponível e mais estudado é o desvio-padrão dos intervalos inter-batimentos cardíacos normais, derivado do inglês “Standard Deviation of Normal-Normal (SDNN) interbeat intervals”. A análise de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo está amplamente disponível na maioria dos sistemas de análise de ECGA. Apesar das vantagens potenciais dos índices do domínio da frequência e dos novos métodos derivados da dinâmica não-linear, os métodos derivados do domínio do tempo são provavelmente suficientes para este propósito¹⁰. Estudos prévios sugerem que o SDNN é um marcador de risco de morte por todas as causas e especialmente por falência de bomba e que ele não foi um bom marcador de morte súbita¹¹. O objetivo deste trabalho é realizar meta-análise do SDNN como um marcador prognóstico em pacientes com DSVE.

MÉTODOS

Revisão sistemática e seleção de estudos

A base de dados PubMed foi utilizada para pesquisa no período de 1965 até 13 de janeiro de 2008. Dois pesquisadores independentes (M.R.S. and M.P.T.) fizeram a revisão de literatura e a seleção de artigos. Estudos prospectivos avaliando o SDNN com marcador prognóstico em pacientes com DSVE foram avaliados. Os descritores MeSH utilizados na pesquisa foram: ("heart failure"(MeSH Terms) OR "Ventricular Dysfunction, Left"(Mesh) OR "cardiomyopathy, dilated"(MeSH Terms)) AND (("heart rate"(MeSH Terms) OR heart rate(Text Word)) AND (variability(Text Word) OR turbulence(All Fields)) OR "Nonlinear Dynamics"(Mesh) OR "Entropy"(Mesh) OR “triangular index”) AND (incidence(MeSH) OR

mortality(MeSH) OR follow-up studies(MeSH) OR prognos*(Text Word) OR predict*(Text Word) OR course*(Text Word))⁹. Incluímos descritores relacionados a outros índices de variabilidade da frequência cardíaca porque frequentemente tais estudos realizam também os tradicionais índices do domínio do tempo. Incluímos o descritor “heart rate” como “MeSH term” e “text word” para aumentar a sensibilidade da busca. O resultado da pesquisa excluiu artigos de revisão e artigos em animais utilizando-se de filtros da PubMed. Os resultados foram exportados da base PubMed para um arquivo texto incluindo cinco “related articles” – uma ferramenta da PubMed que também foi utilizada para aumentar a sensibilidade da pesquisa. Inicialmente, os dois revisores independentes avaliaram títulos e resumos para determinar se os artigos continham informações relevantes. Os artigos selecionados foram lidos em texto completo para confirmar a elegibilidade e extrair os dados. Artigos adicionais foram localizados por busca manual nas referências dos artigos lidos. Em caso de discordância entre os dois pesquisadores independentes, as diferenças eram resolvidas por consenso com a opinião do terceiro pesquisador experiente (A.L.P.R).

As definições de desfechos utilizadas foram: morte por todas as causas, morte cardíaca, transplante cardíaco e progressão da insuficiência cardíaca (definida como piora da classe da NYHA e/ou hospitalização causada por descompensação da IC).

Os critérios de inclusão foram: a) estudos prospectivos com critérios de inclusão de pacientes com IC ou CDI com DSVE, classes I a IV da NYHA; b) SDNN obtido do ECGA de 24h; c) para a realização de meta-análise, os estudos deveriam apresentar o SDNN através da média e desvio-padrão em dois grupos: sobreviventes e não sobreviventes ao desfecho; d) estudos que foram publicados em inglês, português ou espanhol. Critérios de exclusão foram: a) estudos avaliando pacientes com infarto agudo do miocárdio como critério de inclusão; b) estudos avaliando apenas morte súbita ou apenas desfechos substitutivos de morte súbita (taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular)¹¹ (ver discussão); c) estudos nos quais o

SDNN foi obtido a partir de registros curtos (ECG ou ECGA de duas horas de duração, por exemplo).

Os estudos foram classificados por critérios de qualidade, mas não excluímos nenhum estudo por causa da qualidade. Preferiu-se analisar os estudos separando-os em subgrupos por problema metodológico, se possível^{12, 13}. O principal critério de qualidade foi a realização de análise multivariada incluindo a fração de ejeção como co-variável. Critérios de qualidade da realização do ECGA foram duração mínima de pelo menos 16 horas após exclusão de artefatos ou extra-sístoles (>10 a 15% de todos os batimentos variando entre os estudos). O registro do ECGA foi realizado no início do seguimento ou no momento da inclusão no estudo, reduzindo a chance de influência da interpretação pelo desfecho. Em todos os estudos, a fração de ejeção foi avaliada pela ecocardiografia ou ventriculografia radioisotópica. O tempo mínimo de seguimento foi de pelo menos seis meses para os pacientes vivos.

Métodos estatísticos para a meta-análise

Um gráfico em funil invertido foi utilizado para avaliar o viés de publicação¹⁴. O programa Medcalc[®] versão 9.4.0.0 foi utilizado para a meta-análise. Este programa utiliza a estatística g de Hedges como formulação para a diferença padronizada entre as médias (DPM) através do modelo de efeitos fixos para meta-análise de estudos com variáveis contínuas como desfechos (comparação de médias entre sobreviventes e não-sobreviventes. A DPM – também chamada de “tamanho do efeito” – é a diferença entre as duas médias dividida pelo desvio-padrão (DP) combinado e ponderado pelo tamanho da amostra¹⁵. Um dos estudos¹⁶ apresentou o SDNN como média \pm SEM (erro padrão da média), que foi convertido para média \pm DP¹⁷. A DMP combinada com intervalo de confiança de 95% (IC95%) é apresentada pelo programa com resultados do modelo para efeitos fixos e também com resultados do modelo para efeitos aleatórios. Se o zero não está no IC95%, então a DMP é estatisticamente significativa ao nível de 5% ($p < 0,05$). A regra de Cohen para a interpretação da DMP é: um

valor de 0,2 indica um pequeno efeito, um valor de 0,5 indica um efeito médio e um valor de 0,8 ou mais indica um grande efeito¹⁸. O modelo de efeitos aleatórios é preferível nesta meta-análise porque a premissa em questão é que o tamanho de efeito tenha variabilidade intra-estudo e inter-estudos. A variabilidade inter-estudo é esperada pelas diferenças clínicas entre os pacientes. Este modelo tende a fornecer uma estimativa mais conservadora, com mais amplo intervalo de confiança. Os resultados dos dois modelos geralmente concordam quando não há heterogeneidade. Foi escolhido modelo de efeitos aleatórios para apresentar os resultados de DPM na tabela. Nas figuras, apresentam-se ambos os resultados em modelos fixos e aleatórios. Quando há heterogeneidade ($p < 0,05$), então maior ênfase deve ser dada ao modelo de efeitos aleatórios¹⁹. Subgrupos de estudos foram analisados por desfechos, por fração de ejeção média < 30 or $\geq 30\%$, por critérios de qualidade (qualidade da descrição do registro do ECGA, presença de análise multivariada), pela exclusão de pacientes diabéticos, em pacientes com cardiopatia não isquêmica exclusivamente, em pacientes com IC sintomáticos, por tamanho de amostra.

RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos está ilustrado na figura 1.

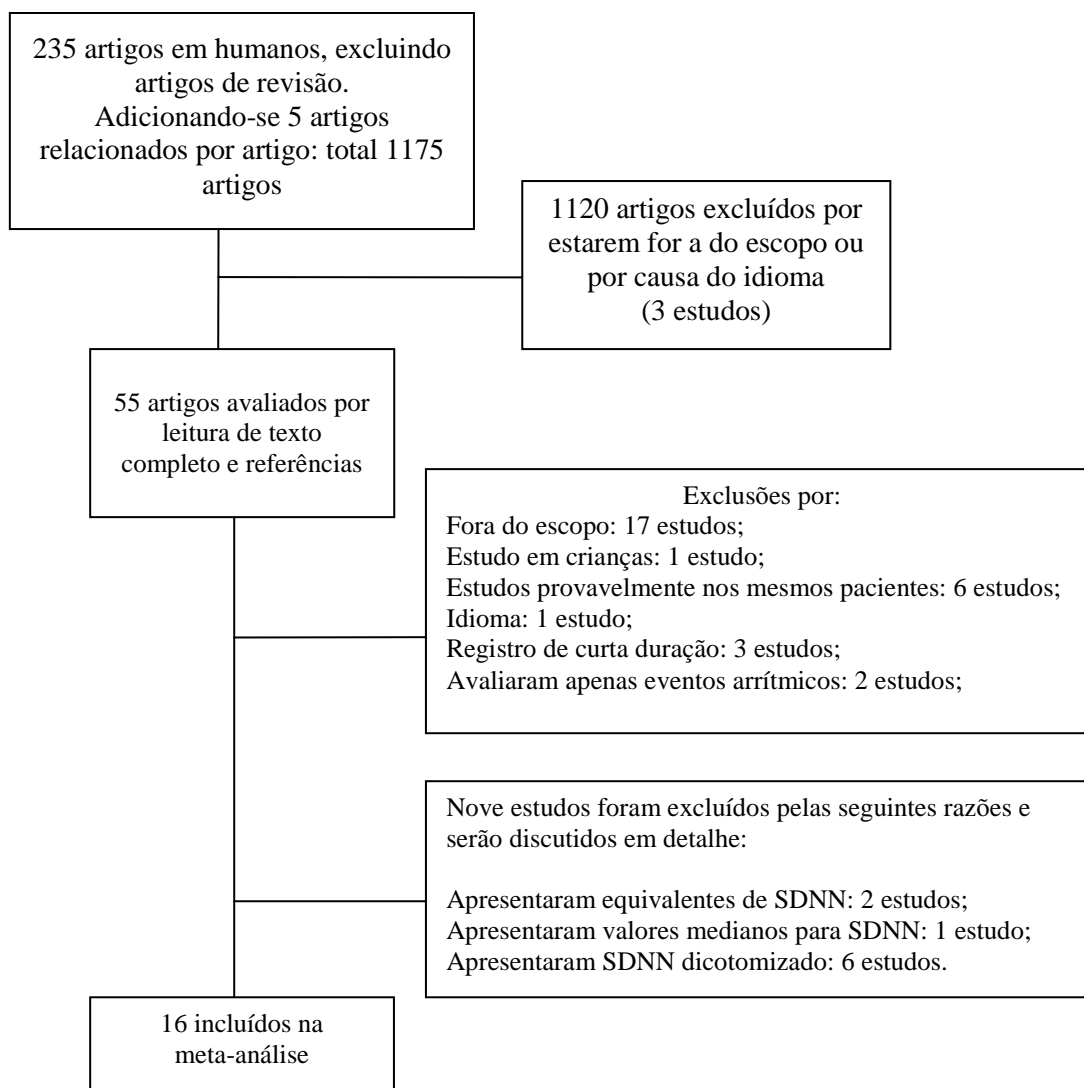


Figura 1 - Processo de seleção de estudos

Dezesseis estudos foram incluídos, totalizando 2394 pacientes na meta-análise de todos os estudos. A Figura 2 mostra um gráfico em funil invertido sugerindo algum grau de viés de publicação. O gráfico foi novamente construído excluindo-se o único estudo com menos de 50 pacientes, revelando simetria bastante razoável.

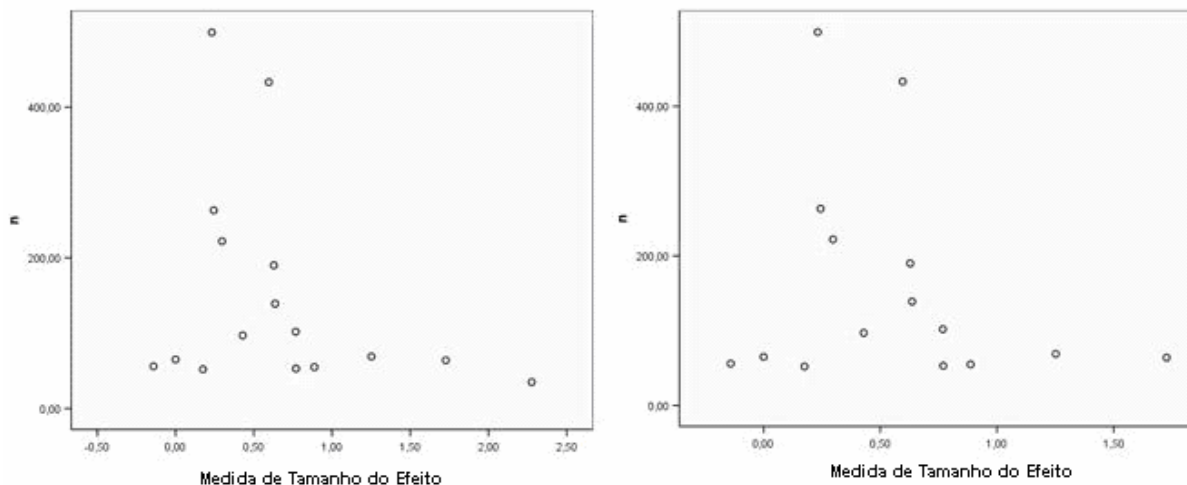


Figura 2 - Gráfico em funil invertido avaliando viés de publicação

Quando todos os 16 estudos (à esquerda) são incluídos a aparência é assimétrica. Excluindo um estudo com amostra menor que 50 pacientes (n=35) resulta em aparência mais próxima da simetria.

A tabela 1 mostra para cada estudo o tamanho amostral, o número de cada estudo utilizado nas figuras, a presença ou ausência de análise multivariada e o tipo de desfecho analisado.

Tabela 1
Número do estudo utilizado nas figuras, tamanho da amostra,
presença de análise multivariada e desfechos de cada estudo

Primeiro autor e ano de publicação	Número do estudo	n	O estudo realizou análise multivariada? *	Desfecho
Binder et al. 1992 ²⁰	1	61	NM	Morte cardíaca
Ponikowski et al. 1997 ²¹	2	102	Sim	Morte ou tx
Yi et al. 1997 ²²	3	64	Sim	Morte ou tx ou ICP
Nolan et al. 1998 ²³	4	433	Sim	Morte por todas as causas
Bonaduce et al. 1999 ²⁴	5	97	Sim	Morte cardíaca
Lanza et al. 2000 ²⁵	6	56	Sim	Morte cardíaca
Boveda et al. 2001 ²⁶	7	190	Sim	Morte por todas as causas
Makikallio et al. 2001 ²⁷	8	499	Sim	Morte por todas as causas
Koyama et al. 2002 ²⁸	9	35	Sim	Morte cardíaca
Kruger et al. 2002 ¹⁶	10	222	Sim	Morte ou tx ou ICP
Grimm et al. 2003 ²⁹	11	263	Sim	Morte ou tx
Karcz et al. 2003 ³⁰	12	69	Sim	Morte ou tx
Yamada et al. 2003 ³¹	13	65	Sim	Morte ou tx ou ICP
Anastasiou-Nana et al. 2005 ³²	14	52	Sim	Morte por todas as causas
Fauchier et al. 2005 ³³	15	162	Sim	Morte cardíaca
Folino et al. 2005 ³⁴	16	53	Não	Morte por todas as causas

NM: não mencionado; n: tamanho da amostra; Tx: transplante; ICP: insuficiência cardíaca progressiva.

A tabela 2 mostra as características clínicas dos pacientes e as características metodológicas dos estudos incluídos na meta-análise para fins de comparação. A grande maioria (70-88%) dos pacientes era do sexo masculino, e a idade variou de 40 ± 12 a 70 ± 10 anos. Todos os estudos foram prospectivos e os pacientes com flúter ou fibrilação atrial (FA) ou marcapasso (MP) foram excluídos. Em todos os estudos, 15 a 30% dos pacientes foram excluídos por FA, MP, ou problemas com a qualidade do ECGA. Nove estudos excluíram os pacientes diabéticos. Estas exclusões estão apresentadas na tabela 2 usando a linha: n avaliado / n analisado. A tabela 3 mostra os diversos resultados das diversas análises de subgrupos de estudos, todas obtidas através do modelo de efeitos aleatórios. Todos os resultados são semelhantes e consistentes.

Tabela 2

Características clínicas dos pacientes e características metodológicas dos estudos incluídos na meta-análise

Autor/ano	Binder/ 1992 ²⁰	Ponikowski/ 1997 ²¹	Yi/ 1997 ²²	Nolan/ 1998 ²³	Bonaduce/ 1999 ²⁴	Lanza/ 2000 ²⁵	Boveda/ 2001 ²⁶	Mäkikallio/ 2001 ²⁷
País	Austria	Reino Unido, Polónia	Reino Unido	Reino Unido	Itália	Itália	França	Dinamarca
Período de inclusão	-	-	1988-1994	1993-1995	-	-	1992-1997	-
Pacientes	andidatos a Tx	IC, FE < 45%	CMD	IC, FE < 45% ou ICT > 0.55	IC estável e FE < 40%	CMD, FE < 40%	IC estável, FE < 45%	IC e FE < 36%
Ambiente de avaliação	-	Ambulatorial	-	Ambulatorial	Ambulatorial	-	Hospitalar	Hospitalar
n avaliados / n analisados †	92/61	-/102	150/64	529/433	115/97	110/56	-/190	-/499
Sexo masculino (%)	85	88	72	-	78	70	87	73
Idade (anos)	48±16	58±10	43±12	62±10	55 ± 13	49±16	61 ± 12	70±10
Etiologia * (%)	23/77	76/24	0/100	76/24	59 / 41	0/100	45/55	70/30
Fração de ejeção (%)	12±5	26±11	22±11	41 ± 17	29 ± 7	28±6	28 ± 9	< 36%
Classe da NYHA	3±0.8	0	1.3±0.6	2.3 ± 0.5	-	-	-	-
NYHA I	-	0	-	-	0	68	0	0
NYHA II (%)	-	47	-	-	58	32	57	40
NYHA III (%)	-	50	-	-	33	32	39	60
NYHA IV (%)	-	3	-	-	9	4	4	60
Exclusão de diabéticos	-	Sim	Sim	Sim	sim	Sim	Sim	Não
SDNN (média±DP)	-	-	-	113±41	113 ± 39	-	-	-
Ponto de corte do SDNN (ms)	-	100	50 and 100	93	-	-	67	80
Seguimento (meses) **	17 ± -	19 ± -	24 ± -	16 ± 5	39 ± 18	18.5 ± -	22 ± 18	22 ± 12
Amiodarona (%)	-	8	-	0	0 ***	27	38	-
Diuréticos (%)	Sim, -	93	-	97	100	78	86	93 to 97
IECA (%)	Sim, -	88	-	82	0 ***	71	89	78 to 81
B-bloqueador (%)	-	0	-	-	0 ***	9	-	11 to 14
Digoxina (%)	Sim, -	24	-	-	0 ***	64	63	55 to 66
Morte/MSC	10/-	18/-	2/2	54/-	32/23	8/4	55/21	210/-

-: não mencionado; Tx: transplante; IC: insuficiência cardíaca; FE: fração de ejeção; CMD: cardiopatia dilatada; ICT: índice cardioratório; ICP: insuficiência cardíaca progressiva; MSC: morte súbita cardíaca. † a diferença entre avaliados e analisados pode ocorrer por exclusão de FA, MP, diabetes, problemas com ECGA. * isquêmica/não isquêmica; ** convertido para meses; *** drogas suspensas 5 dias antes do registro do ECGA.

Tabela 2 (continuação)
Características clínicas dos pacientes e características metodológicas dos estudos incluídos na meta-análise

Autor/ano	Koyama/ 2002 ²⁸	Krüger/ 2002 ¹⁶	Grimm/ 2003 ²⁹	Karcz/ 2003 ³⁰	Yamada/ 2003 ³¹	Anastasiou-Nana/ 2005 ³²	Fauchier/ 2005 ³³	Folino/ 2005 ³⁴
País	Japão	Alemanha	Alemanha	EUA	Japão	Grécia	França	Itália
Período de inclusão	1998-2000	1994-1998	1996-2001	1996-1998	-	-	1987-2001	-
Pacientes	IC, FE<50% ou VED>55	IC e FE < 45%	CMD, FE<46%, VED>56	DC	IC e FE < 40 %	IC estável e FE < 40 %	CMD (WHO)	IC
Ambiente de avaliação n avaliados / n analisados †	ambos 50/35	Ambulatorial 307/222	- 343/263	- -/69	Ambulatorial 71/65	ambulatorial -/52	- 190/162	Hospitalar -/53
Sexo masculino (%)	71	86	73	87%	79	88	85	72
Idade (anos)	56±14	54±1	48±13	40±12	63±12	56 ± 12	51 ± 12	54±9
Etiologia * (%)	68/32	32/68	0/100	0/100	63/37	52/48	0/100	73/27
Fração de ejeção (%)	39±11	21±1	28±10	32±11	28±8	31 ± 12	33 ± 12	30±9
Classe da NYHA	-	2.3±0.6	-	-	-	-	-	-
NYHA I	-	14	75	72	20	-	27	0
NYHA II (%)	-	40	-	-	58	-	34	31
NYHA III (%)	-	46	25	-	22	-	33	50
NYHA IV (%)	-	0	0	28	0	-	6	19
Exclusão de diabéticos	-	Não	-	Sim	Sim	-	sim	-
SDNN (média±DP)	-	133±4	-	120±44	120 ± -	105 ± 39	100 ± 43	56±31
Ponto de corte do SDNN (ms)	-	75	-	80	-	-	-	-
Seguimento (meses) **	26 ± 14	15 ± 1	52 ± 21	20 ± -	34 ± -	24 ± -	53 ± 41	52 ± 5
Amiodarona (%)	10	-	0	28	4	40	0	0
Diuréticos (%)	-	77	75 to 88	55	Sim, -	100	49	Sim, -
iECA (%)	98	100	88 to 91	97	Sim, -	84	53	Sim, -
B-bloqueador (%)	32	28	37 to 53	45	0	29	0	0
Digoxina (%)	-	56	68 to 93	55	Sim, -	42	49	Sim, -
Morte/MSC	5/1	38/23	49/23	10/6	4/3	14/4	30/14	12/5

-: não mencionado; Tx: transplante; IC: insuficiência cardíaca; FE: fração de ejeção; CMD: cardiopatia dilatada; ICT: índice cardioratório; ICP: insuficiência cardíaca progressiva; MSC: morte súbita cardíaca. † a diferença entre avaliados e analisados pode ocorrer por exclusão de FA, MP, diabetes, problemas com ECGA. * isquêmica/não isquêmica; ** convertido para meses; *** drogas suspensas 5 dias antes do registro do ECGA.

Tabela 3
Resultados da análise de subgrupos de estudos separando-os por desfechos e semelhanças de delineamento

Análises de subgrupos pelo critério	Número de estudos	DMP (95%CI)	p	p para o teste de heterogeneidade	I²
Critério de qualidade de análise do ECGA e desfechos de morte por todas as causas ou morte cardíaca	5	0,477 (0,268 – 0,686)	< 0,05	0,2837	21%
Apenas pacientes com IC (sintomáticos)	6	0,532 (0,293 – 0,771)	< 0,05	0,0641	53%
Estudos com critério de qualidade do ECGA	9	0,400 (0,240 – 0,560)	< 0,05	0,1841	30%
Tamanho de amostra maior que 100 pacientes	7	0,437 (0,275 – 0,600)	< 0,05	0,0693	49%
Tamanho de amostra maior que 50 pacientes	15	0,544 (0,349 - 0,738)	< 0,05	< 0,0001	70%
Morte por todas as causas	5	0,457 (0,226 – 0,688)	< 0,05	0,0647	55%
Morte cardíaca	5	0,698 (0,179 – 1,217)	< 0,05	0,0076	72%
Morte ou transplante	3	0,717 (0,123 – 1,312)	< 0,05	0,0078	79%
Morte ou IC progressiva	3	0,663 (-0,252 – 1,579)	ns	< 0,0001	91%
Estudos com análise multivariada	14	0,570 (0,347 – 0,794)	< 0,05	< 0,0001	77%
Estudos que incluíram diabéticos	7	0,462 (0,188 – 0,735)	< 0,05	0,0070	68%
Estudos que excluíram diabéticos	9	0,666 (0,380 – 0,952)	< 0,05	0,0006	72%
Exclusivamente estudos em pacientes com cardiopatia não isquêmica	5	0,746 (0,156 – 1,336)	< 0,05	< 0,0001	85%

ns: não-significativo; DMP: diferença padronizada entre as médias; I²: Inconsistência.

Os resultados da DPM em cada estudo e da DPM combinada através de modelo de efeitos fixos e aleatórios para estudos avaliando morte por todas as causas e todos os estudos está apresentado na figura 3.

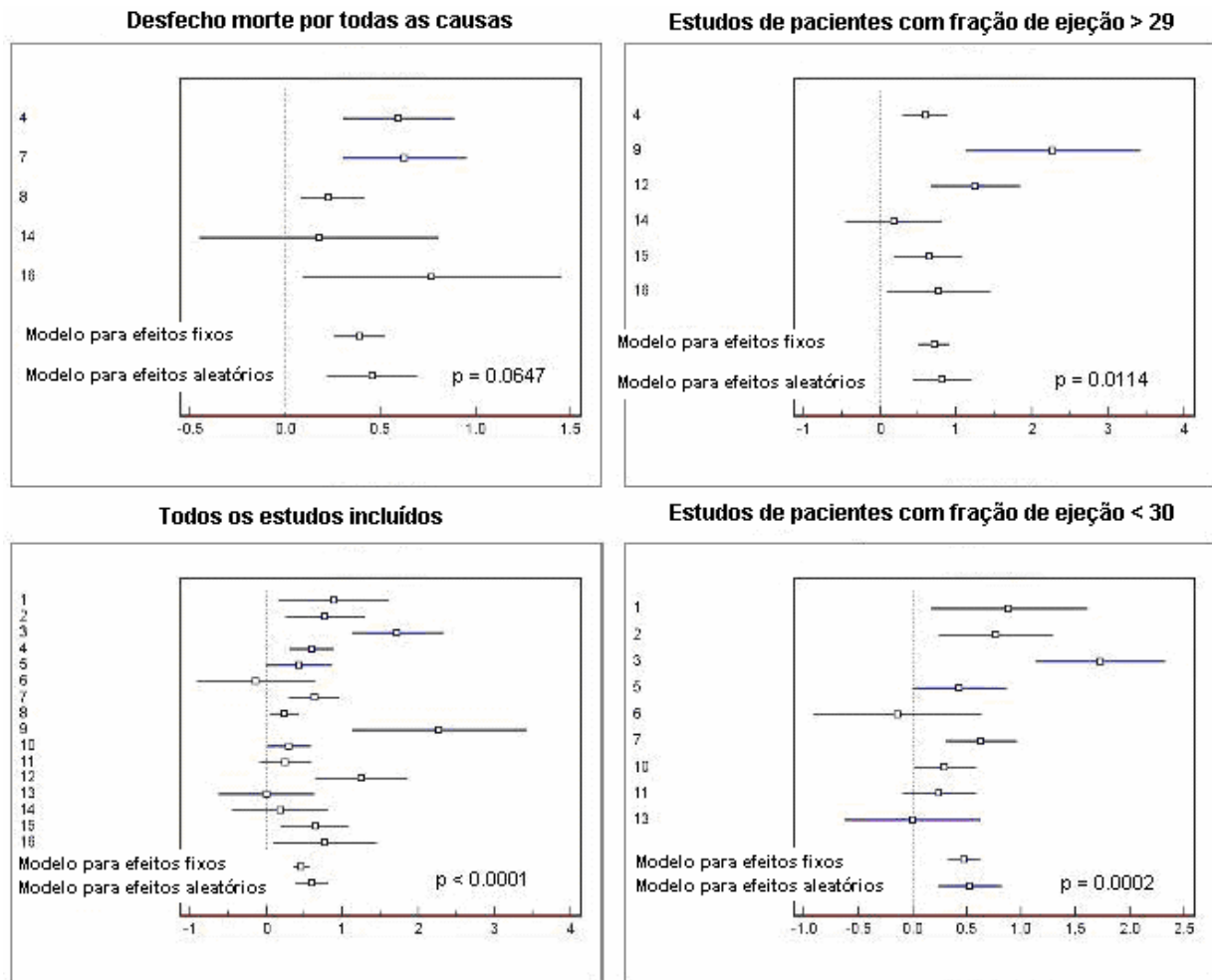


Figura 3 - Meta-análise mostrando resultados de diferença padronizada entre as médias com intervalo de confiança de 95% de estudos isolados e combinados

Todas as figuras mostram resultados combinados de SDNN mais baixos em não sobreviventes que em sobreviventes, com diferença estatisticamente significativa.

A medida do tamanho do efeito ou DPM combinada dos valores do SDNN em sobreviventes e não sobreviventes a morte por todas as causas mostra que o SDNN é significativamente menor nos não-sobreviventes do que nos sobreviventes, sem heterogeneidade significativa. Embora exista heterogeneidade na análise incluindo todos os estudos, o resultado dos modelos de efeitos fixos e aleatórios é similar do ponto de vista

clínico: há um tamanho moderado de efeito (DPM em torno de 0,5), ambas significativas ao nível de 0,05. Ilustramos outra análise na parte direita da Figura 3, mostrando a DPM do SDNN em dois subgrupos de estudos: com fração de ejeção < 30 ou $\geq 30\%$.

DISCUSSÃO

O principal resultado desta meta-análise é que o SDNN pode ser usado como marcador de risco de morte por todas as causas, sem heterogeneidade significativa entre os estudos que avaliaram este desfecho. Além disto, o SDNN pode também ser considerado um marcador de risco de evolução para morte por todas as causas, morte cardíaca e/ou transplante cardíaco. Por causa do risco de viés de publicação, realizamos análises de subgrupos de estudos excluindo estudos com menos que 50 e menos que 100 pacientes, para avaliar o impacto do viés de publicação de pequenos estudos nos resultados de medida do tamanho do efeito³⁵, e a interpretação clínica dos resultados continua a mesma: efeito de tamanho moderado (DPM $\approx 0,5$). Além disto, quando analisamos apenas estudos com mais de 100 pacientes, o teste de heterogeneidade não foi significativo. Encontrou-se também os mesmos resultados quando comparou-se subgrupos de estudos que excluíram ou não pacientes diabéticos. As evidências de que o valor do SDNN é significativamente menor nos pacientes que apresentaram o desfecho morte por todas as causas, morte cardíaca ou transplante cardíaco são bastante consistentes. Realizou-se também análise separada dos estudos com FE $< 30\%$ ou $\geq 30\%$, e o desempenho do SDNN foi estatisticamente significativo nos dois grupos, corroborando a observação da análise multivariada (discutida no próximo parágrafo) sugerindo com o SDNN fornece informações adicionais de prognóstico além daquelas fornecidas pela FE.

O SDNN é uma variável independente da DSVE e da classe funcional?

Dentre os 25 estudos que foram avaliados na revisão sistemática, 22 deles realizaram análise multivariada da relação entre o SDNN e os desfechos. Treze estudos concluíram que o SDNN é um marcador prognóstico independente (TABELA 1). A correlação de Spearman ou de Pearson entre o SDNN e a FE e entre o SDNN e a classe funcional da NYHA foi estudada por vários autores. Os valores de correlação (r) encontrados nestes estudos variaram de não significativa a significativa em grau leve a moderado entre SDNN e FE (não significativa 24); $r=0,12(22)$; $r=0,19(23)$; $r=0,36(20)$; $r=0,36(9)$; $r=0,42(19)$; $r=0,52(21)$). O mesmo grau de correlação inversa foi encontrado entre a classe funcional da NYHA e o SDNN (não significativa (22); $r= -0,23(21)$; $r= -0,28(20)$; $r= -0,33(19)$). Embora exista correlação entre SDNN e FE e entre SDNN e classe da NYHA, ela é fraca a moderada. Bonaduce et al. encontraram valores de SDNN 124 ± 38 ms em 56 pacientes com IC e classe II versus 98 ± 38 ms em 41 pacientes em classe III-IV ($p<0,05$)²⁴. Bilchick et al. encontraram valores de FE $23\pm 9\%$ em 32 pacientes com SDNN < 65 ms e FE $27\pm 9\%$ em 95 pacientes com SDNN > 65 ms ($p<0,05$)³⁶. Mäkikallio et al. sugerem que os índices de VFC apresentam maior capacidade prognóstica na classe II do que em pacientes com IC avançada²⁷. Este achado não é consistente com os achados de Binder et al.³⁷ que estudaram pacientes aguardando por transplante, com IC avançada. Neste estudo, os índices do domínio do tempo foram muito úteis para a estratificação de risco. A conclusão é que embora exista correlação entre estas variáveis, as evidências disponíveis sugerem que o SDNN oferece informação prognóstica adicional além da informação de dois marcadores de mal prognóstico conhecidos: FE e classe da NYHA.

Interpretação dos estudos não incluídos na meta-análise

Seis estudos^{36, 38-42} não foram incluídos na meta-análise porque não apresentaram o SDNN em valores de média \pm DP (dicotomizaram o SDNN) merecem consideração. Eles representam um total de 1392 pacientes. Dentre estes estudos, quatro^{36, 40-42} concluíram que

ele é um marcador prognóstico independente. Outros dois estudos mostraram associação univariada: apenas tendência em um estudo³⁸ e o outro encontrou um valor de $p=0,0002$ e RR 2,4 (1,5-3,7) para morte por falência de bomba ou transplante³⁹. Os valores de ponto de corte para dicotomização do SDNN nestes estudos foi 44⁴², 50³⁸, 65³⁶, 81⁴¹, 89³⁹, e 108⁴⁰ ms. Um achado interessante é o de Rashba et al.⁴¹ que não tiveram nenhum caso de óbito em pacientes com SDNN acima de 113ms, concluindo que pacientes com VFC preservada apresentam bom prognóstico.

Outro estudo não foi incluído porque apresentou os valores de SDNN com mediana e intervalo interquartil⁴³. O valor de SDNN foi 99(77-129) em sobreviventes e 82(56-115) em não sobreviventes, $p < 0,05$. O SDNN diminuiu de forma diretamente proporcional com aumento do risco de morte⁴³. Dois estudos^{44, 45} não foram incluídos porque apresentaram medidas de variações de frequência cardíaca entre a mínima e a máxima (ΔFC^{45} ou faixa de FC^{44}), que podem ser consideradas análogas ao SDNN. Em ambos os estudos, estas medidas foram marcadoras de risco de morte por falência de bomba e morte por todas as causas na análise multivariada.

Em contraste com os achados de morte por todas as causas, morte cardíaca ou transplante, valores de SDNN de 24h reduzidos estiveram presentes como marcador de risco de morte súbita cardíaca (MSC) em apenas dois estudos^{33, 36} e não foi identificado como marcador de risco em cinco outros estudos^{23, 38, 46-48}. Além disto, o SDNN foi um marcador de risco de MSC através da análise multivariada apenas em um estudo³³ dentre aqueles que realizaram análise multivariada^{11, 47, 48}.

Limitações e pontos positivos desta meta-análise

A possibilidade de viés de publicação é sempre uma preocupação em meta-análises de forma geral. Utilizamos uma estratégia de pesquisa bibliográfica validada. Além disso, os resultados do gráfico em funil invertido mostram uma aparência relativamente simétrica

quando incluímos os 15 estudos com mais de 50 pacientes. Quando incluímos os 16 estudos, o funil fica mais assimétrico, sugerindo viés de publicação. Porém os resultados da medida de tamanho do efeito (DPM) com ou sem este único estudo de 35 pacientes não se modificam significativamente. A interpretação é a mesma: o tamanho do efeito combinado da meta-análise é moderado e significativo (DPM \approx 0,5 com $p<0,05$). Outro argumento contra o viés de publicação foi a pesquisa bibliográfica com descritores referentes a outras formas de análise de VFC, que fez com que fossem incluídos estudos que não foram publicados por causa dos resultados do SDNN. Esta estratégia reduziu a chance de viés de publicação.

Outra limitação é a heterogeneidade clínica entre os pacientes dos diversos estudos. Fizemos várias análises separadas para avaliar se estas diferenças poderiam estar determinando diferenças nos resultados. Analisamos subgrupos de estudos que incluíram ou excluíram diabéticos, pelo espectro clínico, por desfechos. Em todas as análises os valores encontrados de DPM foram próximos de 0,5 com $p<0,05$. A única que não atingiu significância estatística foi aquela limitada a três estudos que escolheram como desfecho morte ou progressão da insuficiência cardíaca. O SDNN é significativamente mais baixo em pacientes com pior prognóstico de forma bastante consistente. Sendo assim, a heterogeneidade clínica que parecia uma desvantagem tornou-se mais um ponto a favor da capacidade prognóstica do SDNN: ser marcador prognóstico em diversas populações de pacientes com DSVE com etiologias diferentes e espectros clínicos variando de casos leves a avançados.

Implicação clínica

Estes resultados implicam que SDNN, um índice de VFC amplamente disponível e de obtenção relativamente fácil a partir do Holter de 24h, pode ser utilizado como um marcador prognóstico. Algumas limitações do SDNN devem ser observadas. Embora disponível na maioria dos sistemas Holter, a análise não é completamente automatizada e depende da

experiência do analisador do exame. Outro ponto é a exclusão de pacientes com FA e MP, que reduz o espectro de aplicação. Extrassístoles freqüentes também podem ser um problema. Uma análise *post-hoc* do estudo DEFINITE mostrou que os pacientes que foram excluídos da análise de VFC por causa de FA ou extrassístoles freqüentes tiveram o pior prognóstico⁴¹. A atenção aos critérios de qualidade do registro e duração mínima também é importante. Estudos adicionais são necessários para avaliar se o SDNN pode ser utilizado para decisões terapêuticas, tais como transplante ou intensificação de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003; 138(11):907-16.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(11):1115-40.
3. Hunt SA. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6):e1-82.
4. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350(9081):829-33.
5. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19(5):696-710.
6. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(13):1282-90.
7. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005; 9(12):1-113, iii.
8. Halligan S. Systematic reviews and meta-analysis of diagnostic tests. *Clin Radiol* 2005; 60(9):977-9.
9. Wilczynski NL, Haynes RB, Hedges Team. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* 2004; 2:23.
10. Task Force of the European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17(3):354-81.

11. Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29(8):892-904.
12. Zhou A, Obuchowski N, McClish D. Statistical Methods for Meta-Analysis. In: Zhou A, Obuchowski N, McClish D, editors. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2002. p.396-417.
13. Zhou A, Obuchowski N, McClish D. Issues in meta-analysis for diagnostic tests. In: Zhou A, Obuchowski N, McClish D, editors. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: Wiley and Sons, Inc.; 2002. p.222-40.
14. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000; 320(7249):1574-7.
15. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego, CA: Academic Press; 1985.
16. Krüger C, Lahm T, Zugck C, Kell R, Schellberg D, Schweizer MW, et al. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with congestive heart failure. *Z Kardiol* 2002; 91(12):1003-12.
17. Hopkins WG. A new view of statistics. 2000 [acessado em 24 fev 2008]. Disponível em: <http://www.sportsci.org/resource/stats/>.
18. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd. ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.
19. Sousa MR, Ribeiro ALP. Revisão Sistemática e Meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico – um tutorial. *Arq Bras Cardio*. In press 2008.
20. Binder T, Frey B, Porenta G, Heinz G, Wutte M, Kreiner G, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(11 Pt 2):2215-20.
21. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79(12):1645-50.
22. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77(2):108-14.
23. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98(15):1510-6.

24. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario ML, Apicella C, Rao MA, et al. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138(2 Pt 1):273-84.
25. Lanza GA, Bendini MG, Intini A, De Martino G, Galeazzi M, Guido V, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2000; 1(1):56-63.
26. Boveda S, Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Dongay B, Benchendikh D, et al. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5(2):181-7.
27. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time-and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87(2):178-82.
28. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, et al. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2002; 66(10):902-7.
29. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108(23):2883-91.
30. Karcz M, Chojnowska L, Zareba W, Ruzyllo W. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2003; 87(1):75-81.
31. Yamada T, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Ogita H, Hirata A, et al. Comparison of the prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(2):231-8.
32. Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, Karaloizos L, Geramoutsos A, Pappa L, et al. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96(3):427-31.
33. Fauchier L, Douglas J, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2):277-82.
34. Folino AF, Tokajuk B, Porta A, Romano S, Cerutti S, Volta SD. Autonomic modulation and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005;100(2):247-51.
35. Moayyedi P. Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2297-301.

36. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002; 90(1):24-8.
37. Binder T, Frey B, Porenta G, Heinz G, Wutte M, Kreiner G, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(11 Pt 2):2215-20.
38. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Haaksma J, Dijk WA, Visser KR, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(5):1183-9.
39. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Borroni E, Porta A, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26(4):357-62.
40. Szabó BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79(7):978-80.
41. Rashba EJ, Estes NA, Wang P, Schaechter A, Howard A, Zareba W, et al. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm* 2006; 3(3):281-6.
42. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93(1):59-63.
43. Truebner S, Cygankiewicz I, Schroeder R, Baumert M, Vallverdú M, Caminal P, et al. Compression entropy contributes to risk stratification in patients with cardiomyopathy. *Biomed Tech (Berl)*. 2006; 51(2):77-82.
44. Baker RL, Koelling TM. Prognostic value of ambulatory electrocardiography monitoring in patients with dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 2005; 38(1):64-8.
45. Madsen BK, Rasmussen V, Hansen JF. Predictors of sudden death and death from pump failure in congestive heart failure are different. Analysis of 24h Holter monitoring, clinical variables, blood chemistry, exercise test and radionuclide angiography. *Int J Cardiol* 1997; 58(2):151-62.
46. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21(6):475-82.

47. Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(3):225-31.
48. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2220-4.

Conclusão, limitações e perspectivas futuras

Conclui-se, com base na experiência obtida com este trabalho como um todo, que é possível e desejável revisar a literatura médica sobre estudos prognósticos de forma sistemática e quantificar o potencial prognóstico através de meta-análise. Houve uma evolução tecnológica e crítica durante estes últimos quatro anos, que permite analisar objetivamente as informações oriundas de estudos de populações diferentes, medir a heterogeneidade entre estudos, concluir sobre o que há em comum entre eles, com maior poder estatístico e maior validade externa que estudos isolados. Conclui-se, com base nas duas meta-análises apresentadas, que as evidências disponíveis sugerem que o Eletrocardiograma de 24 horas (Holter) fornece informações prognósticas – taquicardia ventricular não-sustentada e desvio padrão de intervalos inter-batimentos cardíacos normais – em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda. Sobre o desvio padrão dos intervalos inter-batimentos cardíacos normais, é necessário reconhecer suas limitações. Não pode ser calculado em pacientes com fibrilação atrial, extrassístoles muito frequentes e portadores de marcapasso, situações comuns em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda em grau avançado, com insuficiência cardíaca. Sua correlação com a fração de ejeção e com a classe funcional também deve ser considerada. Ainda assim, por ser um índice facilmente disponível em um exame frequentemente realizado em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, tem o potencial de complementar a avaliação prognóstica.

A principal limitação deste trabalho é a dificuldade de mensurar-se o viés de publicação. A contribuição científica deste trabalho é caracterizada pela revisão da bibliografia disponível através da metodologia aqui definida, pela análise estatística robusta, e também pela

provocação e subsídio teórico para ampliar as pesquisas sobre estratificação de risco em pacientes com insuficiência cardíaca.

Acredita-se ser útil e louvável a perspectiva de criar-se um escore de risco de morte súbita para definir qual população terá melhor relação custo-risco/benefício com o implante de desfibriladores. O objetivo teórico do escore de risco seria ampliar a proporção de verdadeiros beneficiados sem necessariamente reduzir a população a ser submetida ao implante. Embora tenhamos sugerido aqui que a taquicardia ventricular não-sustentada possa participar deste possível escore de risco, a relação entre risco observado e o resultado de uma intervenção precisa ser validada em estudos prospectivos, não pode ser apenas presumida.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

----- Original Message -----

From: Gillie Porter

To: mrsousa@hc.ufmg.br ; sousa.mr@uol.com.br

Cc: Alison P Coletta

Sent: Friday, June 20, 2008 7:44 AM

Subject: Your Submission - Eur J Heart Failure - 08-237-MS

Dear Dr de Sousa

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in the European Journal of Heart Failure providing that you agree to delete the funnel plot curves and describe them in the text only. If you agree you can advise the editorial office at:

a.p.coletta@hull.ac.uk

I would be grateful if the attached form can be completed by all authors of your manuscript. All authors should sign a separate form and indicate how and where they have contributed to the study and/or manuscript. We are unable to publish your paper until all forms are received. Please Email (to g.m.porter@hull.ac.uk) or fax these back to the Editorial Office at the number below.

You will receive your proofs in due course.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Gillie Porter

European Journal of Heart Failure

Castle Hill Hospital

Castle Road, Kingston upon Hull

UK , HU16 5JQ

Tel: +44 1482 624087

Fax: +44 1482 624085

<http://hull.ac.uk/pgmi/CVR/cardiology/index.htm>

ABSTRACT

Aim: The aim of this meta-analysis was to evaluate the performance of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) as a predictor of sudden cardiac death (SCD) in patients with left ventricular systolic dysfunction (LVSD).

Methods and Results: Systematic review and study selection were performed by independent reviewers using a validated search strategy. Prospective prognostic studies with >100 patients with LVSD with good quality data and multivariate analysis of predictors of SCD were included. Publication bias was evaluated by funnel plot and threshold effect by Spearman's correlation between sensitivity and specificity. A summary ROC (sROC) curve was built to evaluate the predictive performance of NSVT. Likelihood ratios were pooled with random effects model. Eleven studies including patients with ischemic and non-ischemic etiology were selected. There was threshold effect (Spearman's correlation = - 0.818, $p < 0.01$). The area of 0.68 ± 0.02 under the sROC curve indicates a significant contribution of NSVT in the prediction of SCD. The true negative rate varied from 89 to 97%. Results were consistent for transplant-free survival and in the subgroup analysis of non-ischemic etiology.

Conclusions: Absence of NSVT on AECG indicated a low probability of SCD in patients with LVSD. A risk score including NSVT should be evaluated in prospective studies.

Word count: 200

Key Words: "death, sudden, cardiac"; "ventricular dysfunction"; "tachycardia, ventricular"; "Prognosis"; "heart failure"

Non-Sustained Ventricular Tachycardia as a Predictor of Sudden Cardiac Death in Patients with Left Ventricular Dysfunction: A META-ANALYSIS

Marcos R. de Sousa, MD, MSc ^{1,2}, Carlos A. Morillo, MD, FRCPC, FACC ³, Fábio T. Rabelo, MD ², Antônio M. Nogueira Filho, MD⁴, Antonio L. P. Ribeiro, MD, PhD^{1,2}.

¹Post-Graduate Program in Internal Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

²Cardiology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

³Department of Medicine; Arrhythmia Service, Cardiology Division McMaster University - Population Health Research Institute, Canada.

⁴School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Address for correspondence:

Marcos Roberto de Sousa
Rua Aristides Duarte, 39/601 Bairro Prado
ZIP CODE 30.410-040
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
Phone: + 55 31 32753624
Fax: + 55 31 32879213
E-mail: sousa.mr@uol.com.br

ABSTRACT

Aim: The aim of this meta-analysis was to evaluate the performance of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) as a predictor of sudden cardiac death (SCD) in patients with left ventricular systolic dysfunction (LVSD).

Methods and Results: Systematic review and study selection were performed by independent reviewers using a validated search strategy. Prospective prognostic studies with >100 patients with LVSD with good quality data and multivariate analysis of predictors of SCD were included. Publication bias was evaluated by funnel plot and threshold effect by Spearman's correlation between sensitivity and specificity. A summary ROC (sROC) curve was built to evaluate the predictive performance of NSVT. Likelihood ratios were pooled with random effects model. Eleven studies including patients with ischemic and non-ischemic etiology were selected. There was threshold effect (Spearman's correlation = - 0.818, $p < 0.01$). The area of 0.68 ± 0.02 under the sROC curve indicates a significant contribution of NSVT in the prediction of SCD. The true negative rate varied from 89 to 97%. Results were consistent for transplant-free survival and in the subgroup analysis of non-ischemic etiology.

Conclusions: Absence of NSVT on AECG indicated a low probability of SCD in patients with LVSD. A risk score including NSVT should be evaluated in prospective studies.

Word count: 200

Key Words: "death, sudden, cardiac"; "ventricular dysfunction"; "tachycardia, ventricular"; "Prognosis"; "heart failure"

INTRODUCTION

Heart failure patients and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) have a high risk of Sudden Cardiac Death (SCD). In the last decade, several seminal studies demonstrated the benefit of implantable cardioverter defibrillator (ICD) in this population, initially in both patients with aborted SCD and ventricular tachycardia (VT), but more recently in those without a previous arrhythmic event. However, despite evidence of the significant benefit afforded by ICD primary prophylaxis, its global adoption has been hampered by the associated cost (1-3). Limited resources have promoted the need of recognizing subjects who will derive the greatest benefit from receiving an ICD (4-6) and, thus, identifying patients at risk of sudden cardiac death (SCD) remains a challenge.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) has been used in most clinical trials as the main identification criterion of patients at high risk of arrhythmic events (7, 8). In Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT), the mean LVEF was $25 \pm 5\%$; ICD insertion led to a 7%-absolute risk reduction in mortality (7). However, almost 80% of the subjects assigned to an ICD did not receive any therapy from the device during a median follow-up period of 46 months (7). In addition, there was a 14%-absolute increase in “clinically significant” complication rate caused by ICD implantation (7). Indeed, other risks may be related to the device implantation: the incidence of ICD infection in a recent population-based study was 8.9 (95% CI, 4.2-18.6) per 1000 device-years (9), almost 6% in six years, the mean device longevity. These findings further support the need of identifying an accurate and reproducible risk stratification strategy to select patients who will benefit the most from ICD primary prophylaxis (10).

Several other markers have been proposed to identify high SCD risk individuals, namely, heart rate variability, baroreceptor reflex sensitivity, heart rate turbulence, and more

recently, T-wave alternans (11-13). The main limitations of these markers are their poor positive predictive value and limited generalizability. The role of NSVT as a SCD predictor in heart failure has been widely debated, but it remains controversial (10, 14). To evaluate the performance of NSVT on ambulatory electrocardiography monitoring (AECG) as a predictor of major arrhythmic events in reduced-LVEF patients, we performed a systematic review and meta-analysis of the current literature.

METHODS

Systematic review and study selection

PubMed archives from 1965 to July 31st 2007 were searched and the literature was selected and reviewed by two of the authors (M.R.S. and A.M.N.F.) independently. Prospective studies evaluating NSVT as a risk factor of major arrhythmic events in heart failure patients were identified. Major arrhythmic events, defined as SCD or resuscitated ventricular fibrillation or sustained VT, are referred to as SCD. The following terms were searched: (((ventricular(Text Word)) AND ("arrhythmia" (MeSH Terms) OR arrhythmia (Text Word)) OR "ventricular tachycardia" (Text Word) OR "tachycardia, ventricular" (MeSH Terms) OR tachycardia, ventricular (Text Word)) AND (("congestive heart failure" (Text Word) OR "heart failure, congestive" (MeSH Terms) OR heart failure, congestive (Text Word)) OR ("ventricular dysfunction" (MeSH Terms) OR ventricular dysfunction (Text Word)) OR ("dilated cardiomyopathy" (Text Word) OR "cardiomyopathy, dilated" (MeSH Terms) OR cardiomyopathy, dilated (Text Word))) AND (("sudden cardiac death" (Text Word) OR "death, sudden, cardiac" (MeSH Terms) OR death, sudden, cardiac (Text Word)) OR ("sudden death" (Text Word) OR "death, sudden" (MeSH Terms) OR death, sudden (Text

Word)))) AND (incidence (MeSH) or mortality (MeSH) or follow-up studies (MeSH) or prognos* (Text Word) or predict* (Text Word) or course* (Text Word)) (15). Eight hundred and twenty papers were retrieved with 5 additional related articles for each paper found, totaling 4920 papers. The related papers added 9 elected abstracts for full text reading. The reproducibility of this systematic strategy was confirmed. Additionally, “Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)” (<http://www.bireme.br/php/index.php>) was searched using LILACS and SciELO databases. References of read papers were also used in the search. We excluded studies of patients with a recent myocardial infarction (Holter evaluation of NSVT during hospitalization or soon after acute myocardial infarction) or previous sustained VT or SCD. Inclusion criteria were a) prospective studies with at least 100 patients with either ischemic or non ischemic, either symptomatic or asymptomatic LVSD (16), b) NSVT data of at least 24-h AECG available at the beginning of follow-up, c) data availability on major arrhythmic event type, defined as either SCD, or ventricular fibrillation, or sustained VT, e) multivariate analysis of the NSVT and SCD association, f) data availability on SCD-predicting NSVT: true positive, false positive, false negative, true negative, g) either English or Portuguese or Spanish as publication languages.

Initially, two independent reviewers (M.R.S. and F.T.R) checked the title and abstract search result list to determine whether the articles contained relevant data. The selected articles were read in full to confirm eligibility and to extract data. Additional studies were located by manual searching the retrieved article references. In the case of disagreement on study inclusion or exclusion or data extraction between the 2 reviewers, differences were solved by consensus with senior authors (A.L.P.R and C.A.M.). For each article, the numbers of true-positive, true-negative, false-positive, and false-negative results were either recorded or estimated from study data. If more than one publication presumably on the same patients by authors was found, only one was chosen.

Statistical methods

Publication bias was evaluated by funnel plot using Comprehensive Meta Analysis Software[®] Version 2.2.046 (June 24, 2007). The funnel plot is a plot of a measure of study size (usually standard error or precision) on the vertical axis as a function of log diagnostic odds ratio on the horizontal axis (17, 18). In the absence of publication bias we would expect the studies to be distributed symmetrically about the combined effect size.

The true positive, false positive, false negative, true negative numbers of each study were entered in the Meta-Disc 1.4 analysis software (19). The “*threshold effect*” refers to variations in sensitivity and specificity caused by different cut-off points to define NSVT (some authors used more than 100 beats/min, other authors used 120 and 150 beats/min). To explore the “*threshold effect*”, we calculated Spearman’s correlation coefficient between sensitivity and specificity. If the threshold effect exists, an inverse correlation appears (20). The threshold effect may be caused by explicit differences in either NSVT cut-off definitions or implicit differences between studies. This effect was also evaluated by ROC plane plot. Combining study results for threshold effect involves fitting an ROC curve rather than pooling sensitivities and specificities. We chose the Moses model to build a sROC curve. The confidence interval of the symmetrical sROC curve is calculated by introducing the 95% upper and lower limits of confidence interval of overall diagnostic odds ratio in the curve equation (19). The area under the sROC curve (AUC) was computed by numeric integration of the curve equation by the trapezoidal method. The Q index, which also summarizes the diagnostic performance, was calculated (21). Due to differences in NSVT cut-off definitions between studies, the pooled sensitivity and specificity was not calculated (22). Positive and negative likelihood ratios (LR) and the DOR were pooled by the DerSimonian Laird method with the random effects model to incorporate variations between studies (23). The

homogeneity was tested using Inconsistency (I^2) test based on Cochran's Q test with inverse variance weights, which also has a chi-squared distribution with k-1 degrees of freedom (24).

A meta-regression using Comprehensive Meta Analysis Software[®] was done to evaluate the relationship between mean ejection fraction in each study and the log odds ratio of NSVT as a predictor of sudden death. We also did subgroup analysis of the patients with exclusively non-ischemic dilated cardiomyopathy compared to patients with LVSD of both ischemic and non-ischemic etiologies using summary diagnostic odds ratio for sudden death. A secondary analysis was done for the nine studies that evaluated transplant-free survival, by building a sROC curve. This is a secondary end-point because our inclusion criteria were studies evaluating sudden death.

RESULTS

The study selection process is summarized in Figure 1. Eleven studies of different patient populations that met the inclusion criteria were considered in the meta-analysis. The funnel plot shown in Figure 2. There was a reasonably symmetrical distribution. The summary diagnostic odds ratio (DOR) was 3.031 (95% CI 2.441–3.763) homogeneously (heterogeneity chi-squared = 10.76 (d.f. = 10) $p = 0.377$ Inconsistency (I^2) = 7.1%).

Study features and clinical characteristics are summarized in Table 1. The patient mean age ranged from 41 to 66 years, with a large majority of males, all of them with enlarged ventricles or LVSD. Heart failure and LVSD etiology included both ischemic and non-ischemic cardiomyopathy in six studies and exclusively non-ischemic etiology in five studies. The NSVT definition varied widely across studies, including NSVT with frequencies from 70 bpm (25) to over 150 bpm (26); however, in most studies, it ranged from 100 to 120 bpm. Spearman's correlation between sensitivity and specificity was - 0.818 ($p = 0.002$),

suggesting the existence of *threshold effect*. In spite of the threshold effect, the rather consistent and homogeneous rate of true negative values, ranging from 89 to 97%, allowed the calculation of pooled summary negative LR: 0.617 (95% CI, 0.550-0.693) (Figure 3) without statistical heterogeneity (chi-squared = 9.26, d.f. = 10, p = 0.507, Inconsistency (I-square) = 0.0%). Summary positive LR was 1.858 (95% CI 1.560 - 2.213) with significant heterogeneity (chi-squared = 40.54, d.f. = 10, p < 0.001, Inconsistency (I-square) = 75.3%).

In the presence of threshold effect, the best approach was to build a summary ROC curve, shown in Figure 4. The area under the curve (standard error=0.015) indicates that the presence of NSVT had a statistically significant diagnostic contribution to SCD risk stratification in patients with LVSD. The diagnostic odds ratio for patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and for patients with both ischemic and non-ischemic etiologies is shown in Figure 5.

In Figure 4 we also evaluated transplant-free survival for the nine studies that present data of this end-point. The results of the sROC curve were essentially similar (AUC 0.6414 ± 0.02), although with more heterogeneity than for the sudden death end-point. Another interesting analysis is the subgroup of patients with non-ischemic dilated cardiopathy (Figure 5). Again, we did separate analysis of this subgroup and the results were essentially similar (AUC 0.71 ± 0.0313), and the positive LR were stronger (2.29, 95%CI, 1.61-3.24), without heterogeneity ($I^2 = 0.5\%$). The meta-regression shows a not statistically significant influence of LVEF in the diagnostic odds ratio of NSVT as a predictor of sudden death (Figure 6).

DISCUSSION

The main finding of this study is that NSVT is a statistically significant predictor for arrhythmic events in patients with LVSD, regardless of etiology and LVEF. Out of the 11

studies that evaluated the predictive capacity of NSVT through multivariable analysis model including LVEF, 8 were positive (25-32), 2 were negative (33, 34), and one revealed a positive trend (35).

Threshold effect and pooled summary negative LR

It is important to note that the included studies used different thresholds to define the presence of NSVT. Furthermore differences in the populations studied may have accounted for the threshold effect. The rate of true negative (not having SCD and absence of NSVT) varied from 89 to 97% and it was homogeneous across studies. Because of a high true negative rate even in the presence of threshold effect, we decided to pool the negative LR. Usually, a sensitive test is a better predictor when the result is negative. Furthermore, the advantage of the LR is in estimating the post-test probability [post-test odds = pre-test odds x LR, odds = probability : (1 – probability)] (36).

NSVT and risk stratification of SCD

The sROC curve (21) shows a moderate, but statistically significant, capacity of discrimination of NSVT. This fact should be counter pointed with the capacity of discrimination of LVEF, which is also fair. Indeed, LVEF is considered a relatively insensitive and unspecific SCD risk factor (5, 37). In a large SCD registry, 50% of SCDs occurred in patients with LVEF > 30% (38, 39), and 20% occurred in patients with LVEF > 50% (38). In contrast, only 21% of the patients (LVEF- and functional class-based selection) treated with ICD received appropriate shocks in the SCD-HeFT study, giving a 79% false positive rate (7). This rate may be underestimated based on the fact that appropriate

shocks are not a good surrogate for SCD and may overestimate the true benefit of CDI (40). Additionally, a recent post-hoc analysis of an important study that evaluated risk stratification after myocardial infarction for ICD insertion suggested that LVEF alone is insufficient to predict the risk of SCD (37). We decided to analyse the end-point sudden death because we would like to know if NSVT could contribute to choose patients for defibrillator implantation. The results found for the end-point transplant-free survival is similar, although this result is a secondary post-hoc analysis. NSVT has been suggested to be more prevalent in NIDCM perhaps making less potent of a predictor of SCD. But our results show the same or even better predictive performance of NSVT in non-ischemic dilated cardiomyopathy.

These findings support the hypothesis that it would be desirable to build a risk score based on more than one non-invasive risk stratifier (26) that would include LVEF and NSVT and possibly other risk markers (41). Several studies have demonstrated the feasibility of this proposal. In 680 patients with dilated cardiomyopathy, Watanabe et al. showed that combining predictors provides a high predictive capacity and that an isolated predictor such as LVEF is insufficient (26). In the Marburg Cardiomyopathy Study (MACAS) (35), a prospective study in patients with non ischemic left ventricular dysfunction, combining LVEF with NSVT provided a higher predictive rate than one of them alone. Considering the landmark studies on the benefit of ICD in preventing SCD, those that used combined predictors (42, 43) showed a significantly higher incidence of SCD (about 30%) than those in which LVEF was the main inclusion criterion (about 20%) (7, 8). Thus, there is robust evidence suggesting that combining predictors (26, 35, 42, 43, 44) in scores would probably allow a better selection of patients at risk of SCD and, consequently, a more rational use of ICD therapy (45).

Considering the need of a more accurate stratification strategy in the recognition of heart failure and LVSD patients at high risk of SCD, AECG-documented NSVT has two

potential advantages over other risk markers. Firstly, it has resisted the challenge of time. We have selected studies published from 1989 to 2007 and the absence of NSVT was significantly and independently related to the absence of SCD. This observation was independent of the radical changes in heart failure and LVSD treatment observed in this time-frame. Secondly, AECG is a non-invasive and inexpensive method widely available around the world frequently performed in patients with LVSD, whose NSVT is usually straightforwardly recognized. This is a significant advantage over other more complex and not readily available techniques such as electrophysiological testing, baroreceptor reflex sensitivity, and T-wave alternans, which require invasive procedures and/or specific devices not available in many medical facilities.

Limitations

The limitations of this study are common to prognostic test meta-analysis. Evaluating the quality of prognostic study papers is still a challenge (46, 47). The funnel plot had a relatively symmetrical plot appearance, which reduced the chance of publication bias. We selected good quality studies that included multivariable analysis with LVEF as a covariate. Studies with less than 100 patients were excluded, since publication bias affects small studies more frequently (18).

The selected studies showed a large DOR range, from 1.66 to 7.71, which probably reflects their heterogeneity. It would be desirable to perform subgroup meta-analysis including variables such as NSVT frequency (25, 33), predominance of patients in NYHA class IV (28, 34), beta-blocker use; however, the number of studies in each of these sub-analysis. Nonetheless, this heterogeneity seems to be more an advantage than a limitation: “the more variation there is in study populations, the greater the potential to know how the

test will perform in various settings is” (48).

Conclusion

This meta-analysis showed that NSVT plays a consistent role in the risk stratification of SCD in LVSD patients, suggesting that a robust risk score may be built including both LVEF and NSVT (37). Prospective studies are needed to confirm the efficacy of this strategy.

Conflict of interest in connection with the submitted article: none.

References:

- (1) 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. *Intern J Technol Assess Health Care* 2007;23(1):63-70.
- (2) Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiov Drugs Ther* 2004;18(2):161-70.
- (3) Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *New Engl J Med* 2005;353(14):1471-80.
- (4) Eisenberg MJ. Risk stratification for arrhythmic events: are the bangs worth the bucks? *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1912-5.
- (5) Buxton AE, Moss AJ. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? *Circulation* 2005;111:2537-49.
- (6) Prystowsky EN. Primary prevention of sudden cardiac death: the time of your life. *Circulation* 2004;109(9):1073-5.
- (7) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
- (8) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannon DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New Engl J Med* 2002;21;346(12):877-83.
- (9) Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Int Med* 2007;167(7):669-75.

- (10) Al-Khatib SM, Sanders GD, Bigger JT, Buxton AE, Califf RM, Carlson M, et al. Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: part I: Current data on risk stratification for sudden cardiac death. *Am Heart J* 2007;153(6):941-50.
- (11) La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107(4):565-70.
- (12) Moore RK, Groves DG, Barlow PE, Fox KA, Shah A, Nolan J, et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8(6):585-90.
- (13) Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RFE, Tritto M, Sallusti L, et al. Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(published online before print October 29, 2007).
- (14) Katritsis DG, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia: where do we stand? *Eur Heart J* 2004;25(13):1093-9.
- (15) Wilczynski NL, Haynes RB, and the Hedges Team. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Medicine* 2004;2:23.
- (16) Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of Current Risk Stratification Tests for Predicting Major Arrhythmic Events After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1902-11.
- (17) Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998 Jan 3;316(7124):61-6.
- (18) Moayyedi P. Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? *Am J Gastroent* 2004;99(12):2297-301.

- (19) Zamora J, Abraira V, Muriel A, Viera A, Letour E, Li T, et al. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:31.
- (20) Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2002;2:9.
- (21) Moses LE, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12(14):1293-316.
- (22) Lijmer JG, Bossuyt PM, Heisterkamp SH. Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests. *Stat Med* 2002;21(11):1525-37.
- (23) Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994;120(8):667-76.
- (24) Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess* 2005 Mar;9(12):1-113, iii.
- (25) Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(3):564-70.
- (26) Watanabe J, Shinozaki T, Shiba N, Fukahori K, Koseki Y, Karibe A, et al. Accumulation of risk markers predicts the incidence of sudden death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8(3):237-42.
- (27) Szabo BM, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Wiesfeld AC, Hillege HL, Lie KI. Value of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify increased risk of sudden death in patients with left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur Heart J* 1994;15(7):928-33.

- (28) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996;94(12):3198-203.
- (29) Becker R, Haass M, Ick D, Krueger C, Bauer A, Senges-Becker JC, et al. Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Bas Res Cardiol* 2003;98(4):259-66.
- (30) Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Brooksby WP, Shah AM, Flapan A, et al. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart* 2004;90(10):1137-43.
- (31) Fauchier L, Douglas J, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation. *Eur J Heart Fail* 2005;7(2):277-82.
- (32) Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):225-31.
- (33) De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F, et al. Ventricular Arrhythmias in Dilated Cardiomyopathy as an Independent Prognostic Hallmark. *American J Cardiol* 1992;69:1451-57.
- (34) Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000;101(1):40-6.

- (35) Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108(23):2883-91.
- (36) Knottnerus JA. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*. London: BMJ Publishing Group 2002, page 185.
- (37) Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(12):1150-7.
- (38) de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1500-5.
- (39) 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(13):1204-9.
- (40) Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006;113(6):776-82.
- (41) 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(1):75-82.
- (42) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *New Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.

- (43) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *New Engl J Med* 1999;341(25):1882-90.
- (44) Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Dec 11;50(24):2275-84.
- (45) Cardiac defibrillators, Kant, and the categorical imperative. Ribeiro ALP, Duarte RH. *Am Heart J article in press*, doi:10.1016/j.ahj.2007.10.036.
- (46) Smidt N, Rutjes AW, van der Windt DA, Ostelo RW, Reitsma JB, Bossuyt PM, et al. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *Radiology* 2005;235(2):347-53.
- (47) Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croat Med J* 2003;44(5):639-50.
- (48) Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002 Mar 16;324(7338):669-71.

Figure 1. Study selection process

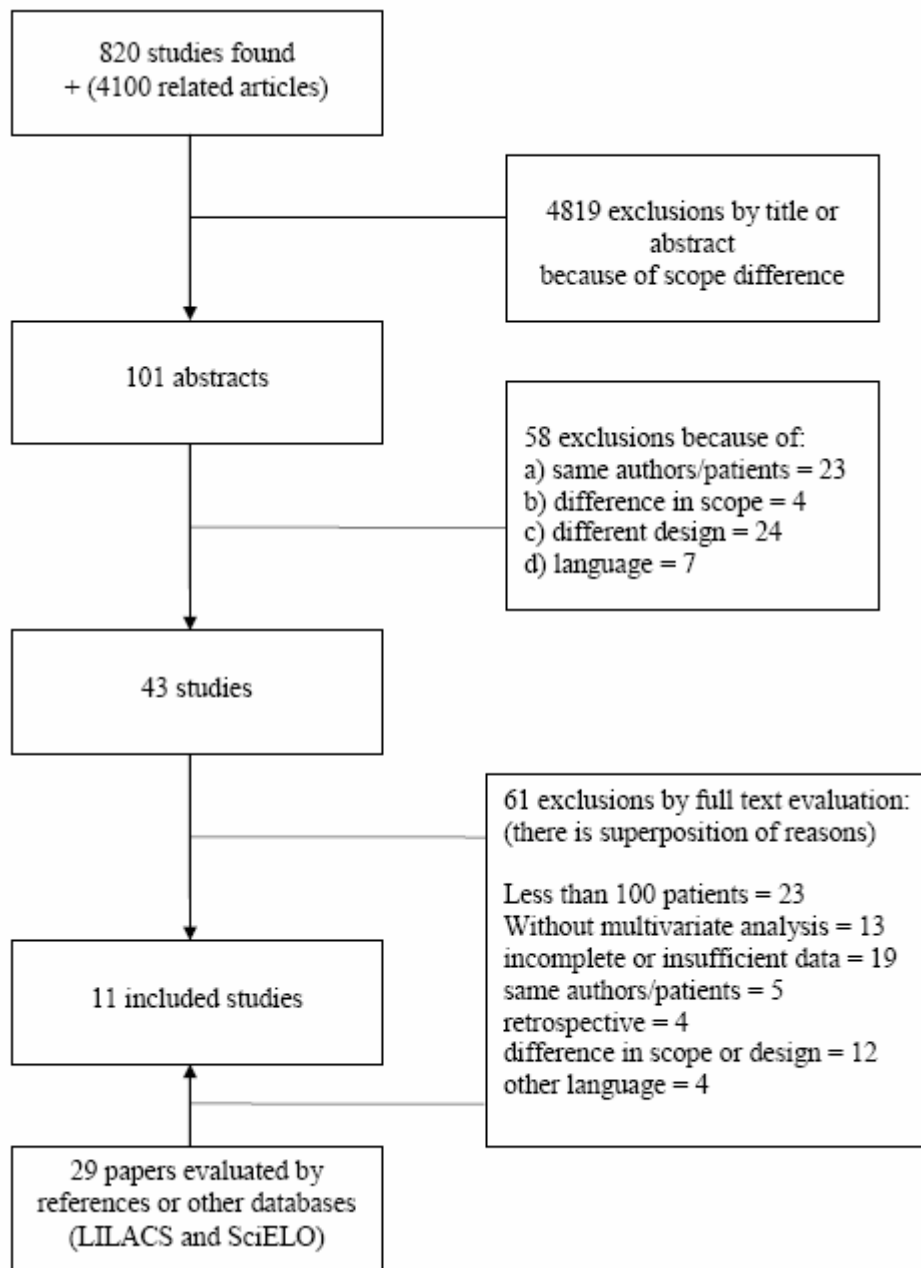
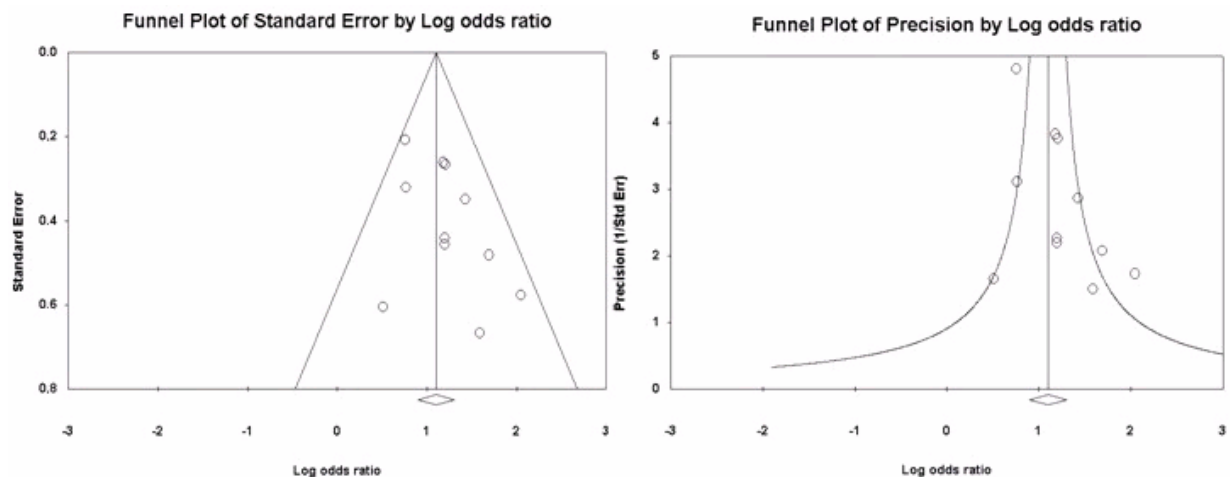
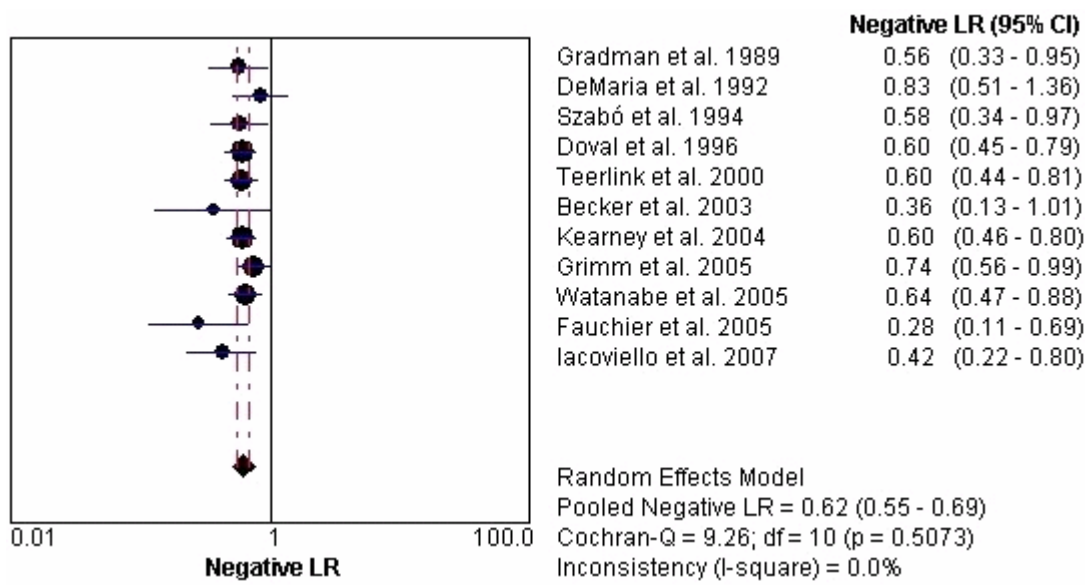


Figure 2. Funnel plot used to evaluate publication bias.



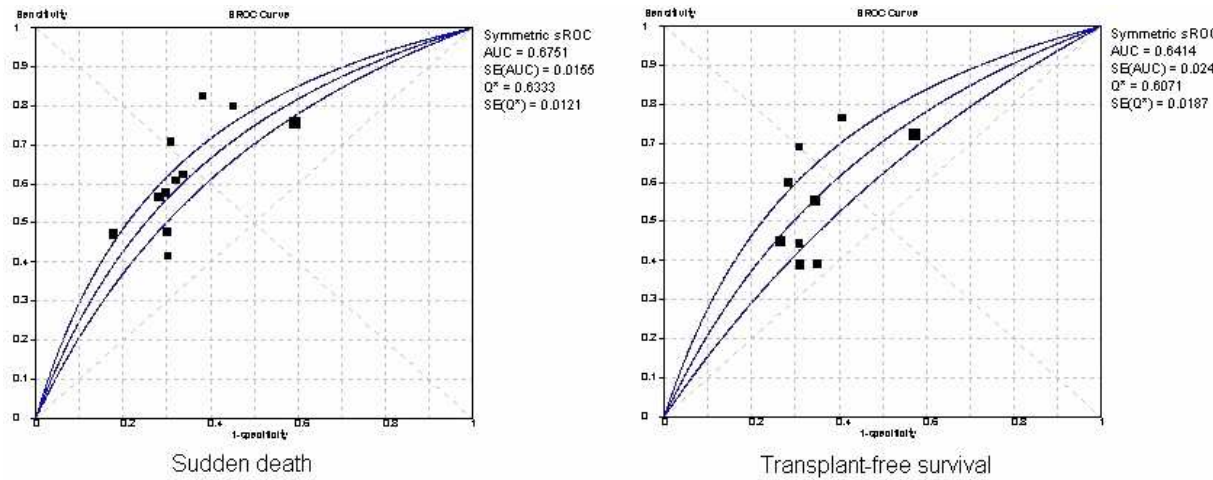
All results had a relatively symmetrical plot appearance, which reduces the chance of publication bias. The classic fail-Safe N asks if we need to be concerned that the entire observed effect may be an artifact of bias. The fail-safe N is 302. There would be need to be 27.5 missing studies for every observed study for the effect to be nullified. Rank correlation and regression procedures can test for the presence of bias. In this case Kendall's tau b is 0.29, $p=0.21$. Trim and Fill offers a more nuanced perspective, and asks how the effect size would shift if the apparent bias were to be removed. Using Trim and Fill under the random effects model the point estimate and 95% confidence interval for the combined studies is 3.03 (2.44 – 3.76). Using Trim and Fill the imputed point estimate is 2.80 (2.21 – 3.56).

Figure 3. Negative Likelihood Ratio plots



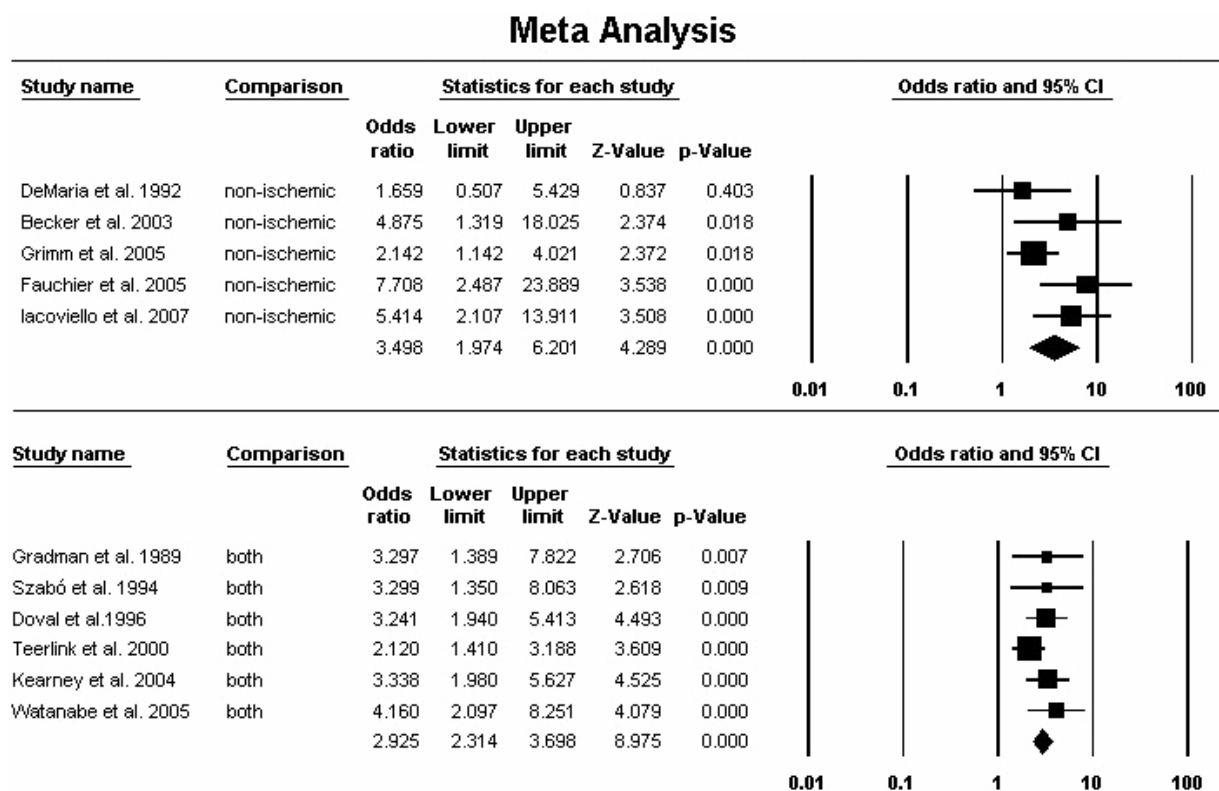
In spite of the clinical heterogeneity and the occurrence of threshold effect, the negative likelihood ratio was homogeneous across studies and statistically significant.

Figure 4. Summary ROC curve of non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden death and transplant free survival in patients with left ventricular dysfunction.



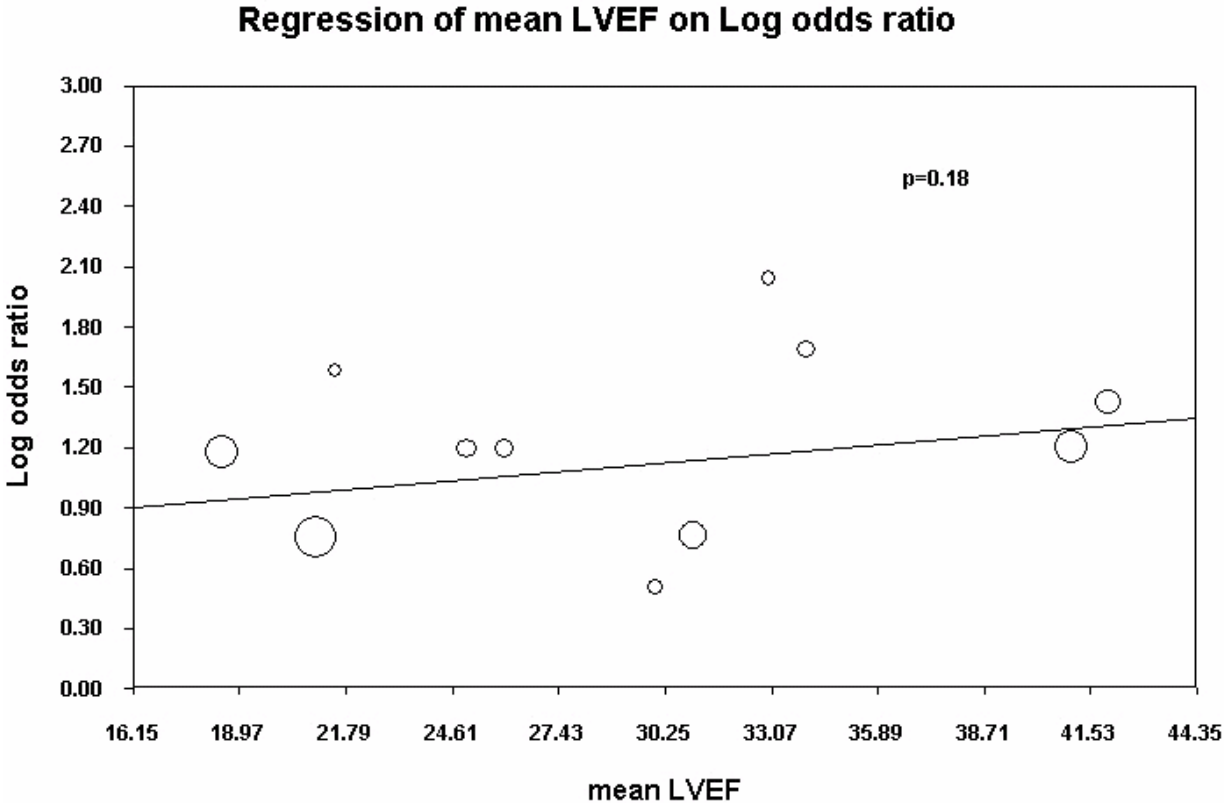
The primary end-point result was the area under the curve for sudden cardiac death (left). The outer lines represent the 95% confidence interval. The AUC was 0.641 for the nine studies that evaluated also transplant free survival (right).

Figure 5. Results of summary diagnostic odds ratio in the subgroup of studies with non-ischemic dilated cardiomyopathy and the subgroup with both ischemic and non-ischemic etiologies.



The results are similar, although there is more heterogeneity in the results of the non-ischemic subgroup ($Q=6.6$; $df=4$; $I^2=39\%$) than in the subgroup with both etiologies ($Q=3.95$; $df=5$; $I^2=0\%$)

Figure 6. Meta-regression between mean ejection fraction in each study and log diagnostic odds ratio of NSVT as predictor of sudden death



There is not statistically significant influence of mean left ventricular ejection fraction in the predictive capacity of NSVT.

Table 1. Selected studies features and population clinical characteristics

Characteristic	Gradman et al. 1989	De Maria et al. 1992	Szabó et al. 1994	Doval et al. 1996	Teerlink et al. 2000	Becker et al. 2003	Kearney et al. 2004	Grimm et al. 2003	Watanabe et al. 2006	Fauchier et al. 2005	Iacoviello et al. 2007
Inclusion period†	***	86-90	88-92	89-93	89-90	94-99	93-95	96-01	00-03	87-01	98-05
N	295	218	204	516	1080	157	553	343	680	162	179
Age (years) mean±SD	56.8	41±12	60±3	59	64±11	51±11	62±1	49±12	66±14	51±12	49±14
Sex (%) male/female	83/17	74%	77/23	81/19	78/22	75/25	76/24	78/22	69/31	85/15	74/26
CAD (%)	62	0	50	37.9	54	0	76	0	34	0	0
LVEF (%) mean±SD	25	30±10	22±2	18.6	21±7	22±11	42±15	31±10	42±14	33±12	34±10
NYHA I class (%)	5	22	***	0	0	***	2	12	81	27	***
NYHA II class (%)	81	37	***	20.5	0	***	59	63		34	***
NYHA III class (%)	13	22	***	48	58	***	39	25	19	33	***
NYHA IV class (%)	***	12	***	31.5	42	***	0	0		6	***
NYHA class mean	***	***	***	***	***	2.3	2.3	***	***	***	1.8
NSVT (%)	36	31	35	33.5	61	48	36	32	19	44	36
Digitalis use (%)	50	60	35	76	***	***	19	75	40	58	34
Diuretics use (%)	50	78	61	91††	***	***	97	77		60	53
ACE inhibitors use (%)	50	27	57	90.5	***	82	81	89	71	82	89
Spirolactone use (%)	***	***	***	***	***	***	***	12	20	***	28
Beta-blockers use (%)	***	6	16	***	***	21	8	52	39	25	72
Amiodarone use (%)	***	***	***	50	5	***	14	12	***	22	26
Other anti-arrhythmic use (%)	***	7	19	***	17	***	***	6	***	1	***
Prophylactic ICD use (%)	***	***	***	***	***	***	***	13	***	4	***
Follow-up duration (months) mean±SD	16	29±16	55 (total)	13	22**	21.7±13.6	60	52±21	26	53±41	39±22
SCD or VT/VF (%)	8	6	11	14	13	10	12	13	5	14	13
Non SCD or transplantation (%)	7	15	11	23	14	11+10tx?	24	10	10	16	3
Death/transplantation (%)	16	21	22 (cardiac)	37	27	21+10tx?	36	23	15	30	8

n = number of patients, CAD = coronary artery disease, NYHA = New York Heart Association classification, VT/VF = VT or ventricular fibrillation, SD = standard deviation, ICD = implantable cardioverter-defibrillator.

† from beginning in the either the 1990's or the 2000's to the year of the end of inclusion

** the trial was stopped by the safety monitoring board 22 months after the beginning of enrollment

*** not mentioned

†† the furosemide was higher in the group with NSVT

£ this study showed median rather than mean data

APÊNDICE 2: Figuras do terceiro artigo, em ingles.

Figure 1: Study selection process

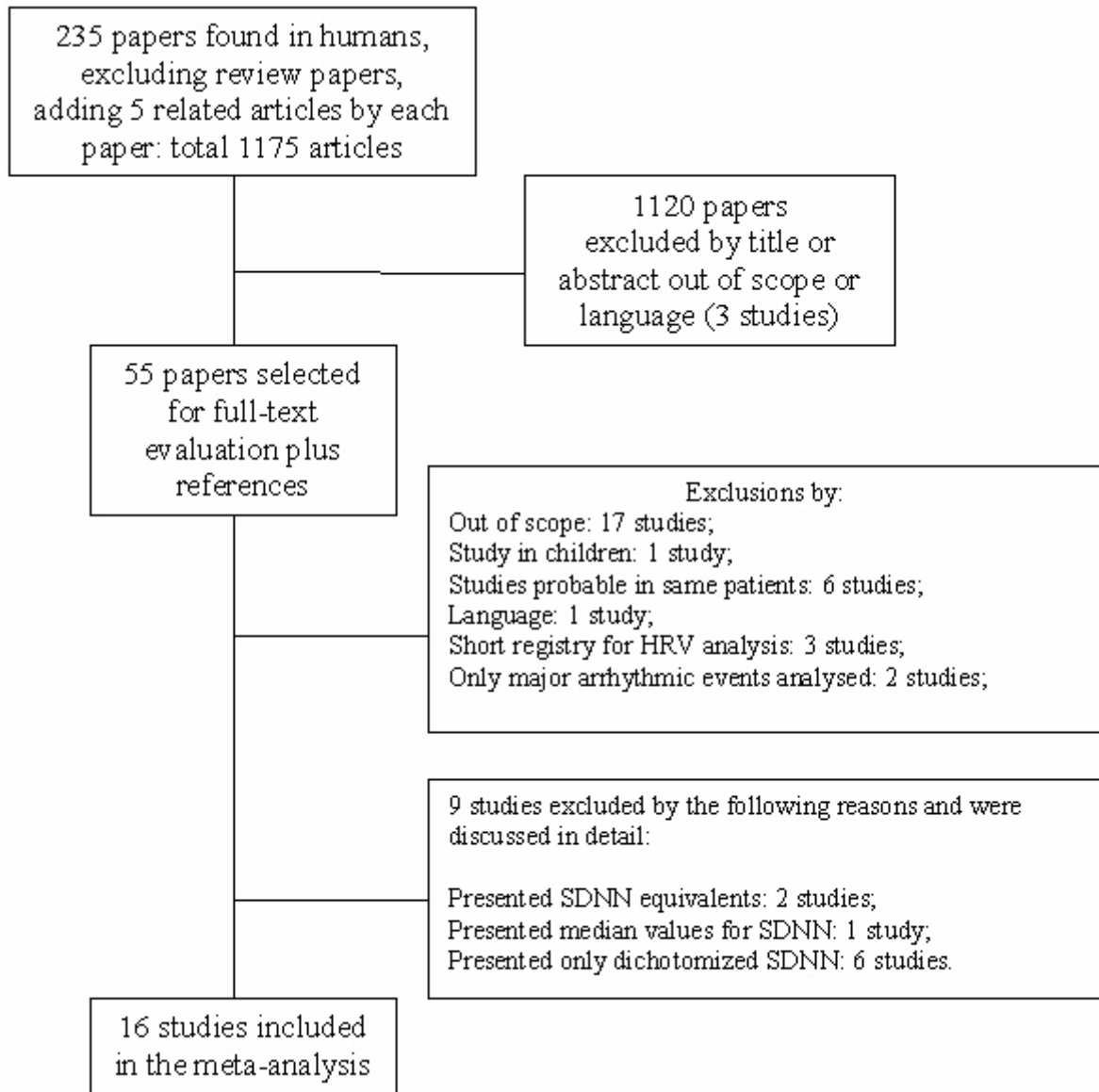
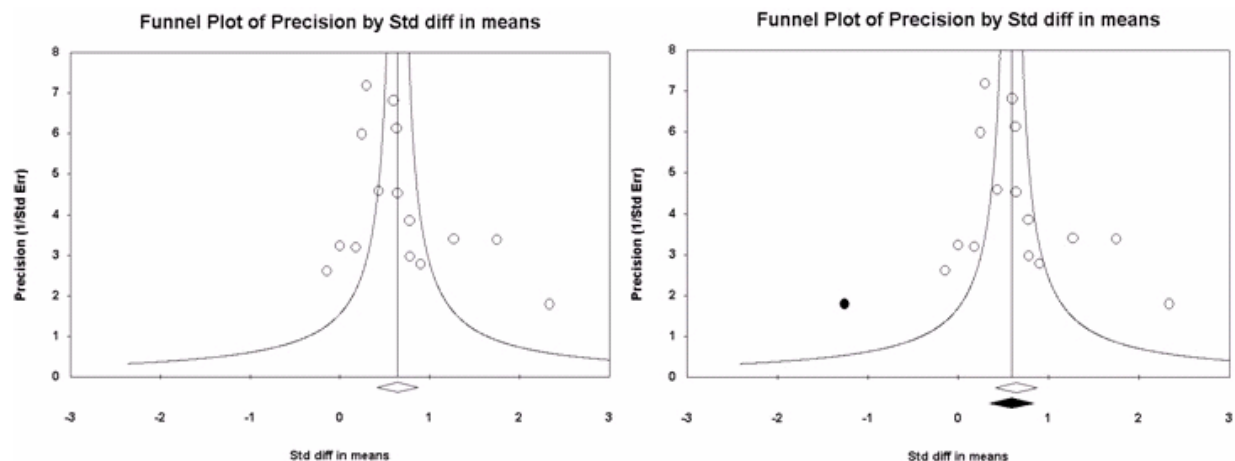
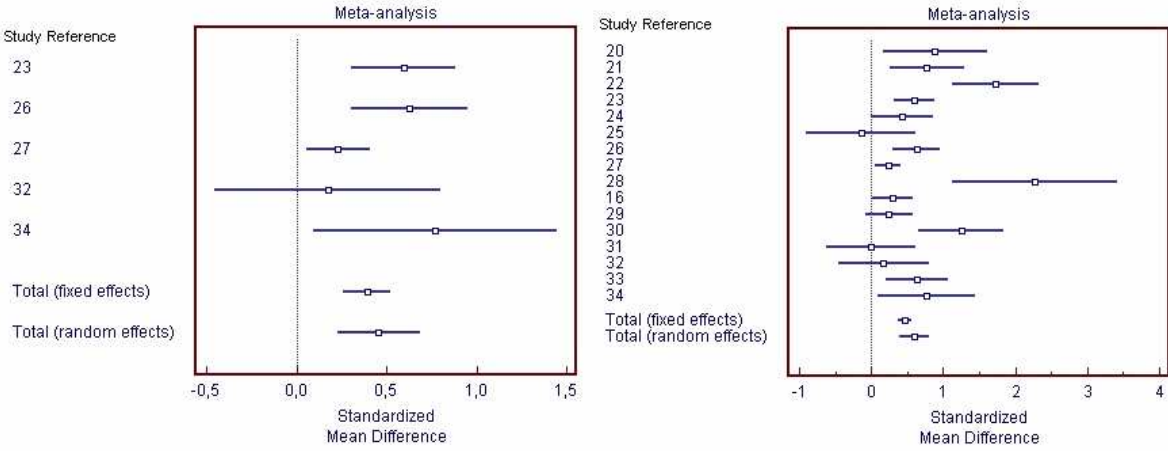


Figure 2: Funnel plot evaluating publication bias



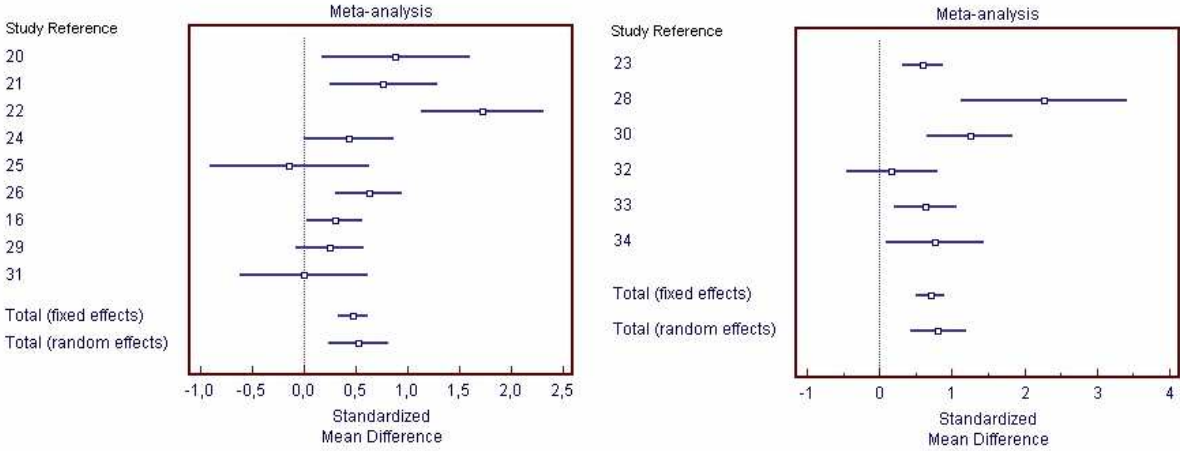
The classic fail-Safe N asks if we need to be concerned that the entire observed effect may be an artifact of bias. The fail-safe N is 429. This means that we would need to locate and include 429 'null' studies in order for the combined 2-tailed p-value to exceed 0.050. Put another way, there would be need to be 26.8 missing studies for every observed study for the effect to be nullified. Rank correlation and regression procedures can test for the presence of bias. A significant correlation suggests that bias exists. In this case Kendall's tau b (corrected for ties, if any) is 0.25833 ($p=0.16$). Trim and Fill offers a more nuanced perspective, and asks how the effect size would shift if the apparent bias were to be removed. Under the random effects model the point estimate and 95% confidence interval for the combined studies is 0.60 (0.39 - 0.81) (left). Using Trim and Fill the imputed point estimate is 0.39 (0.15 - 0.63) (right).

Figure 3: Meta-analysis showing Standardized Mean Differences with 95%CI of isolated and combined studies for all-cause-mortality (left) and all studies (right)



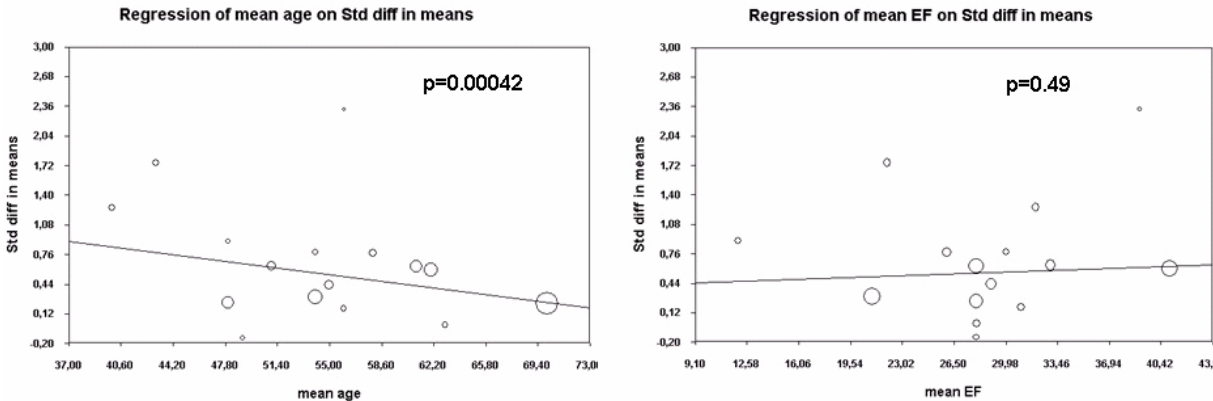
All figures show lower values of SDNN in non-survivors to end-points compared to survivors. Combined results are shown for fixed and random effects model. All summary SMD for fixed and random effects model are significant at 5% level because the confidence interval do not include the zero.

Figure 4: Meta-analysis showing Standardized Mean Differences with 95%CI of isolated and combined studies for patients with EF < 30% (left) and for patients with EF ≥ 30% (right)



All figures show lower values of SDNN in non-survivors to end-points compared to survivors. Combined results are shown for fixed and random effects model. All summary SMD for fixed and random effects model are significant at 5% level because the confidence interval do not include the zero.

Figure 5: Meta-regression between mean age and SMD and between mean ejection fraction and SMD



There was no relationship between ejection fraction and SMD of SDNN. There was a statistical significant reduction in SMD as mean age increased, although still significant in the studies with older patients.