

## CAPÍTULO 6

### ETIOLOGIA, POSSÍVEIS FATORES DE RISCOS E ASPECTOS RELACIONADOS À IDENTIFICAÇÃO E PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA CARDÍACA

Adriana Koury Xavier Jurubeba;  
Ale Saleh Khanjar;  
Amanda Silva Fraga;  
Danielle Caiado de Castro Dragalzew;  
James Martins Grion;  
Juan Phillipe Vazquez Ribeiro;  
Nicole Monteiro de Melo;  
Robson Amaro do Nascimento Xisto

---

#### RESUMO

A morte súbita cardíaca (MSC) é uma morte súbita inesperada devido a uma doença cardíaca, que quase sempre é confirmada no exame post-mortem. A morte inesperada ocorre dentro de uma hora após o início dos sintomas e é atribuída a uma causa cardíaca. Apesar de ser responsável por quase metade de todas as mortes relacionadas com doença arterial coronariana (DAC), sua incidência está diminuindo devido ao avanço contínuo na prevenção, tratamento e manejo. O uso cada vez maior de desfibrilador cardíaco implantável (CDI) tem sido um fator importante no declínio desses números. A DAC continua a ser a principal patologia associada à MSC, porém as mortes por DAC diminuíram de forma significativa nas últimas décadas. Os avanços nas estratégias de tratamento agudo e na prevenção contribuíram para esse declínio. Como consequência, a incidência de MSC e DAC tem diminuído paralelamente. O aumento do conhecimento e da pesquisa está melhorando a compreensão dos mecanismos em torno da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Morte súbita cardíaca; Parada cardíaca; Doença da artéria coronariana; Doenças cardiovasculares; Desfibriladores implantáveis

#### 1. MORTE SÚBITA CARDÍACA: EPIDEMIOLOGIA

A cada ano, cerca de 0,1% da população dos Estados Unidos e da Europa sofre uma parada cardíaca extra-hospitalar avaliada por serviços

médicos. A morte súbita cardíaca (MSC) é mais provável de ocorrer em homens e entre 66 e 68 anos de idade<sup>1-3</sup>. A MSC em atletas jovens é rara, mas ainda é uma causa notável de morte. O início da manhã e o final da tarde apresentam picos circadianos de mortes e segunda-feira é o dia da semana com mais mortes<sup>4</sup>.

Dados de outras partes do mundo são limitados, porém, é possível estimar que a proporção de MSC relacionada com DAC é paralela à incidência de mortalidade por DAC, como foi demonstrado nos países ocidentais. Isto é evidenciado no Japão, conhecido por ter baixa incidência e mortes por DAC e, portanto, baixas taxas de MSC. Além disso, há muita variação geográfica na MSC relacionada à DAC, com taxas possivelmente altas na Ásia Central, Oceania e Europa Oriental<sup>2</sup>.

Diferentes estudos demonstraram que o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> max) – um indicador de aptidão cardiorrespiratória – é um preditor independente do risco de MSC. Da mesma forma, a depressão do segmento ST induzida pelo exercício e a duração prolongada do QRS em indivíduos em repouso são preditores de MSC<sup>5-7</sup>. Outros fatores independentes clássicos associados são tabagismo, infarto do miocárdio (IM) prévio, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica e proteína C reativa<sup>7</sup>. Curiosamente, o uso frequente na sauna está associado a um risco reduzido de MSC, doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por todas as causas<sup>6</sup>.

## **2. MORTE SÚBITA CARDÍACA: ETIOLOGIA**

As DCV não detectadas são responsáveis pela maioria dos casos de MSC. Os defeitos cardíacos congênitos que causam MSC são mais prevalentes em pessoas mais jovens, enquanto a DAC é o principal contribuinte para casos de MSC em indivíduos com mais de 35 anos de idade<sup>8-10</sup>. A DAC está envolvida em 80% dos casos, se tornando a causa mais comum de MSC, enquanto as cardiomiopatias e as canalopatias genéticas são causas remanescentes proeminentes. O mecanismo predominante da MSC é uma forma de arritmia ventricular, responsável por 84% dos casos. Os tipos mais comuns de arritmias ventriculares que levam à MSC são TV e FV. Porém, a atividade elétrica sem pulso (AESP) e a bradiarritmia também podem levar à MSC e à SCA<sup>11,12</sup>. Na autópsia, a DAC, a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) com ou sem obstrução e a estenose valvular aórtica são as causas mais comuns de MSC. Uma pequena porcentagem de casos, entretanto, não apresenta alterações estruturais<sup>10</sup>.

### **2.1 ETIOLOGIA ESTRUTURAL**

A MSC é responsável por quase metade de todas as mortes relacionadas com DAC, e pensa-se que a DAC é a causa estrutural de cerca de 80% de todas as MSC. Isso, porém, varia de acordo com idade, sexo, raça

e etnia. No Oregon SCD Study, por exemplo, a DAC foi a segunda condição mais comum (22%) subjacente à MSC entre indivíduos com idade entre 5 e 34 anos. O espectro de condições subjacentes à MSC relacionada à DAC inclui isquemia transitória, síndromes coronarianas agudas (SCA), fisiopatologia relacionada à cicatriz e cardiomiopatias isquêmicas<sup>13</sup>.

O risco de MSC é maior no primeiro mês após um infarte do miocárdio (IM) e diminui ao longo do tempo, embora os pacientes que desenvolvem remodelação ventricular e insuficiência cardíaca (IC) tenham um aumento subsequente de risco. Porém, dois terços da MSC relacionada à DAC ocorrem como a primeira manifestação clínica em indivíduos supostamente de baixo risco com base nos métodos atuais de previsão de risco, contrariando os esforços para reduzir a carga da MSC relacionada à DAC<sup>14</sup>.

A doença cardíaca isquêmica (DCI) é comumente causada por DAC aterosclerótica. Artérias coronárias anômalas com variações na origem ou no curso são incomuns, mas são observadas em MSC entre atletas. Anomalias com isquemia obrigatória – como, por exemplo, tronco da coronária esquerda se originando da artéria pulmonar – são raras além da infância, enquanto variantes sem isquemia obrigatória, mas com cursos malignos – como entre a aorta e a artéria pulmonar – podem se apresentar em coortes mais antigas<sup>10</sup>.

As cardiomiopatias não isquêmicas envolvidas na MSC incluem CMH, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) e não compactação do ventrículo esquerdo, uma cardiomiopatia rara devido à formação anormal do miocárdio durante o início da embriogênese<sup>15</sup>. Cerca de 15% da MSC na sociedade ocidental ocorre em pacientes com outras doenças cardíacas estruturais não isquêmicas, incluindo cardiomiopatias dilatadas, CMH, CAVD, doenças infiltrativas (sarcoïdose, amiloidose), miocardite e anomalias congênitas. A MSC causada por cardiomiopatias não isquêmicas é maior em populações mais jovens, com 15 a 30% da MSC ocorrendo em pessoas com menos de 35 anos<sup>15,16</sup>.

A doença cardíaca valvular, por sua vez, causa MSC de forma mecânica e arritmogênico. Dados sugerem que a estenose aórtica grave representa um risco de 5 a 7% de MSC. O prolapso da válvula mitral tem sido associado à MSC devido a arritmias ventriculares, com um risco estimado de 0,2 a 1,9%, mas sua incidência é indefinida<sup>17</sup>.

## **2.2 FATORES ADICIONAIS**

As causas da MSC diferem amplamente entre as coortes de idade. O número total de MSC devido à doença arterial coronariana (DAC) diminuiu nos últimos 50 anos. As estratégias de reperfusão coronária – incluindo terapia trombolítica e intervenções percutâneas – revolucionaram o tratamento do infarte agudo do miocárdio (IAM), levando a uma redução na

mortalidade aguda, mas também minimizaram o tamanho do infarte e a carga cicatricial e, portanto, substratos potencialmente arrítmicos<sup>18</sup>.

A terapia para o manejo da DCI também registrou avanços quantitativos com a introdução de betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e terapias mais potentes com estatinas e antiplaquetários. Fox et al<sup>18</sup> observaram uma redução de 49% na MSC por DIC entre 1950 e 1999 na coorte do Framingham Heart Study, sendo que 48% dos que morreram repentinamente não tinham DAC conhecida. Porém, a principal causa de MSC no mundo ocidental continua a ser a DAC, que é responsável por 70 a 80% dos casos de MSC<sup>2</sup>.

Nos jovens, com idade igual ou inferior a 35 anos, a distribuição das etiologias muda significativamente. Talvez a característica mais marcante seja que 40% da MSC em pessoas com menos de 35 anos permanecem inexplicáveis após uma avaliação abrangente<sup>19</sup>. Os eventos de MSC em atletas são raros, mas altamente visíveis. Embora seja difícil quantificar dado o espectro de atividades atléticas, considera-se que os atletas de resistência tenham um menor risco de morte súbita ao longo da vida devido a taxas mais baixas de DAC clinicamente relevante<sup>20</sup>.

As cardiomiopatias são bem representadas nesta coorte, correspondendo a mais de 30% das MSC (ou parada cardíaca reanimada), em comparação com 15% na população em geral<sup>2,21</sup>. As anomalias das artérias coronárias e as síndromes de arritmias hereditárias também são responsáveis por uma proporção maior de MSC em atletas competitivos do que na população geral idosa<sup>21</sup>. A determinação da etiologia de uma morte súbita depende em grande parte dos resultados da autópsia e, portanto, as causas podem ser agrupadas em patologias estruturais e não estruturais<sup>22</sup>.

### **3.1 IDADE E RISCO DE MSC**

A incidência e a etiologia da MSC são influenciadas pela idade, com o aumento mais acentuado ocorrendo aos 75 anos de idade<sup>23</sup>. Em uma análise populacional do Japão, sua incidência entre 2001 e 2005 foi de 17, 102 e 191 casos por 100 mil pessoas/ano para indivíduos com idade entre 30-64, 65-74 e 75-84 anos, respectivamente<sup>24</sup>. Em contraste, a incidência de MSC entre pessoas mais jovens –normalmente com menos de 35 anos – é relativamente baixa. Em revisão sistemática de 38 estudos, Couper et al<sup>25</sup> observaram que a incidência de MSC entre pessoas com menos de 35 anos de idade foi de 1,7 casos por 100.000 pessoas/ano.

As causas da MSC diferem em relação à idade. Estudos consideram que a DAC é responsável por cerca de 80% de todos os casos de MSC<sup>10</sup>. Porém, entre os pacientes mais jovens – com menos de 35 anos de idade, a DCI é uma causa menos prevalente. Especificamente, a morte súbita e inesperada (MSI) – ou seja, morte na ausência de uma explicação cardíaca estrutural clara e, portanto, de um suposto mecanismo arrítmico – e a cardiomiopatia não isquêmica contribuem para uma proporção considerável

de casos de MSC neste subconjunto de pacientes. Dados de várias coortes mostraram que uma causa arritmica poderia ser responsável por aproximadamente 20% a 30% das MSI entre pacientes mais jovens<sup>26-28</sup>.

Entre os jovens, a mutação genética cardíaca contribui para uma proporção considerável de MSI devido a uma causa arritmica. Isto confirma o benefício potencial dos testes genéticos e do rastreio familiar para identificar o maior risco de MSC devido a uma causa arritmica nesses pacientes. Bagnall et al<sup>19</sup> realizaram uma análise abrangente das causas de morte súbita inexplicável de uma coorte prospectiva de pessoas mais jovens – com menos de 35 anos – na Austrália e na Nova Zelândia, utilizando dados clínicos e de autópsia, incluindo testes genéticos.

Em 27% dos casos, eles identificaram uma mutação genética cardíaca que poderia ser responsável pela causa da MSI. Posteriormente, foram identificadas doenças cardiovasculares hereditárias em 13% dos familiares destes pacientes. Porém, a ressalva dos estudos genéticos da DAC é que os testes não são realizados rotineiramente na população. Apesar das descobertas, apenas 113 dos 490 pacientes foram submetidos a testes genéticos neste estudo<sup>19</sup>.

### **3.2 HOMENS, MULHERES E RISCO DE MSC**

Estudos realizados nos Estados Unidos e na Escandinávia mostraram que a incidência de MSC é duas a três vezes maior em homens do que em mulheres<sup>29,30</sup>. A diferença mais relevante relacionada ao sexo na incidência de MSC ocorre na pré-menopausa, na meia-idade e no início da pós-menopausa. Haukilahti et al<sup>30</sup> avaliaram as diferenças relacionadas ao sexo publicadas no estudo Finnish Genetic Study of Arrhythmic Events, em que a autópsia e dados clínicos de indivíduos com MSC no norte da Finlândia de 1998 a 2017 foram sistematicamente coletados. Um dado importante foi que as causas da MSC foram definidas prospectivamente. As mulheres com MSC eram aproximadamente 7 anos mais velhas que os homens.

Essa informação é consistente com estudos que relataram que a MSC ocorreu aproximadamente 10 anos mais tarde nas mulheres do que nos homens<sup>31</sup>. Em ambos os sexos, a DCI foi a causa mais comum de morte (72% em mulheres e 76% em homens) e uma causa não isquêmica de MSC foi mais comum em mulheres do que em homens. Entre indivíduos com MSC não isquêmica, a fibrose miocárdica primária – definida pela presença de fibrose miocárdica intersticial, difusa ou irregular sem hipertrofia ventricular esquerda (HVE), cicatriz miocárdica, anormalidades estruturais na ausência de HVE ou qualquer outra causa de fibrose – ocorreu com mais frequência em mulheres do que em homens (5,2% vs 2,6%). Entre os indivíduos que tiveram um eletrocardiograma (ECG) registrado antes da morte, as mulheres tiveram maior prevalência de HVE com anormalidades de repolarização (8% vs 5%, mulheres vs homens) ou sem anormalidades de repolarização (18% vs 11%)<sup>30</sup>.

Em estudos de coorte observacionais prospectivos, foram examinados fatores de risco para MSC em mulheres na pós-menopausa. Em uma análise de 2.763 mulheres na pós-menopausa com DAC, os fatores de risco de MSC incluíram infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, taxa de filtração glomerular < 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, fibrilação atrial (FA), inatividade física e diabetes. A presença de 0, 1, 2 ou ≥ 3 desses fatores de risco foi associada a um maior risco anual de MSC, correspondentes a 0,3%, 0,5%, 1,2% e 2,9%, respectivamente<sup>32</sup>.

Em uma análise de 161.808 mulheres na pós-menopausa do programa Women's Health Initiative, fatores de risco não ateroscleróticos, como idade avançada, raça afro-americana, frequência cardíaca mais elevada, relação cintura-quadril mais elevada, contagem elevada de glóbulos brancos e histórico de insuficiência cardíaca (IC) foram associados ao aumento do risco de MSC<sup>33</sup>.

### **3.3 ASSOCIAÇÕES DE RAÇA E RISCO DE MSC**

Estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de parada cardíaca é variável na comparação entre diferentes raças, indicando que a incidência de MSC é cerca de duas vezes maior entre negros do que entre brancos<sup>34-37</sup>. Em estudo que incluiu todas as mortes decorrentes de parada cardíaca extra-hospitalar na região de São Francisco, nos Estados Unidos, ocorridas entre fevereiro de 2011 a março de 2014, Tseng et al<sup>37</sup> encontraram diferenças relacionadas à raça na MSC. Dados sobre raça e autópsia estavam disponíveis em 91% casos de MSC, conforme definido pelo critério da Organização Mundial da Saúde – ou seja, morte súbita e inesperada, dentro de 1 hora após o início dos sintomas, se testemunhada, ou dentro de 24 horas após ter sido observado vivo e sem sintomas, se sem testemunhas.

Os afro-americanos, nesse caso, tiveram a maior incidência ajustada de MSC, sendo duas vezes maior do que os americanos brancos, quase 3,5 vezes maior que os asiático-americanos e cerca de cinco vezes maior que os hispano-americanos. Os afro-americanos eram mais propensos a ter hipertensão preexistente, IC congestiva e doença renal crônica em comparação a outras raças. De forma geral, a proporção de casos de MSC atribuíveis a uma causa arritmica presumida – mencionada como morte arritmica súbita – foi de 40% a 50% entre as várias raças<sup>37</sup>.

O risco de MSI entre hispânicos e asiático-americanos foi avaliado em um estudo de coorte prospectivo de base populacional de MSI fora do hospital, de fevereiro de 2015 a janeiro de 2020, na região de Ventura, na Califórnia. A incidência de MSI ajustada à idade foi semelhante entre brancos e hispano-americanos – correspondendo a cerca de 38 casos por 100 mil pessoas/ano –, e menor entre os asiático-americanos em relação aos brancos americanos em aproximadamente 32%<sup>38</sup>. Zhao et al<sup>39</sup> avaliaram os fatores que podem contribuir para diferenças relacionadas à raça na MSC

entre afro-americanos e brancos no estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), que contou com um total de 15.269 participantes e um acompanhamento médio de 27,4 anos.

As diferenças raciais foram evidentes em ambos os sexos, porém mais pronunciadas nas mulheres do que nos homens. Além disso, as diferenças raciais no risco de MSC foram atribuíveis à renda, educação, hipertensão, diabetes, HVE, consumo de álcool, inatividade física, índice de massa corporal (IMC) elevado e tabagismo. Os resultados sugerem que as diferenças relacionadas à raça no risco de MSC são multissetoriais (clínicas, seculares e socioeconômicas), com prováveis contribuições sobrepostas e cruzadas<sup>39</sup>.

### **3.4 OBESIDADE, DIABETES E RISCO DE MSC**

Diversas evidências mostram uma associação entre obesidade e/ou diabetes e o risco de MSC, mesmo após ajuste para DAC e outros fatores de risco ateroscleróticos. Em uma análise de 5.209 participantes da coorte de Framingham, a taxa de MSC foi maior entre os indivíduos com IMC > 28,6 kg/m<sup>2</sup><sup>40</sup>. No estudo multiétnico ARIC, a relação cintura-quadril mais elevada – um marcador de adiposidade central – foi relatada como um fator associativo mais relevante para MSC do que o IMC ou a circunferência da cintura<sup>41</sup>.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de MSC é maior entre pacientes com diabetes tipo I ou II em comparação com pessoas sem a condição, constatando que o diabetes, por si só, era um risco adicional de MSC além de sua associação usual com DAC. Em uma meta-análise composta principalmente por indivíduos com mais de 50 anos, o risco de MSC foi maior entre pessoas com diabetes do que entre aquelas sem<sup>42</sup>. Na análise populacional realizada em pessoas entre 1 e 49 anos de idade, Lynge et al<sup>43</sup> associaram a diabetes a um aumento de cerca de oito e seis vezes na incidência de MSC entre aqueles com idades entre 1 e 35 e 36 e 49 anos, respectivamente. Embora a DAC seja a causa mais comum de MSC entre pessoas com 35 anos ou mais, a morte súbita arritmica (sem DAC) foi a causa de morte mais frequente entre aqueles com menos de 35 anos.

Assim como a obesidade, a síndrome metabólica (SM) também está associada a um maior risco de MSC na população em geral. No estudo ARIC, a SM foi relacionada a um risco aumentado de morte após ajuste para fatores de risco ateroscleróticos tradicionais. Durante um período de acompanhamento de 23,6 anos, a SM foi associada a um aumento de 70% no risco de MSC, sendo esse risco proporcional à quantidade de comorbidades da SM presentes em um determinado indivíduo<sup>43</sup>.

### **3.5 STATUS SOCIOECONÔMICO E RISCO DE MSC**

A associação entre status socioeconômico (SSE) e risco de MSC foi estabelecida por vários estudos. Em uma revisão sistemática de 32 estudos, van Nieuwenhuizen et al<sup>45</sup> observaram que pessoas que residiam em áreas com baixo SSE apresentavam maior incidência de MSC e menor sobrevida. Vários aspectos foram avaliados para indicar o SSE, incluindo rendimento, educação ou uma combinação de ambos. Como a DAC é a causa mais comum de MSC extra-hospitalar, considera-se que pessoas com SSE mais baixo podem estar em maior risco devido à maior prevalência de fatores de risco ateroscleróticos. Além disso, acredita-se que as pessoas que vivem em ambientes com SSE mais baixo podem estar expostas à hiperatividade simpática devido ao maior estresse, aumentando potencialmente o risco de MSC.

### **3.6 DISTÚRBIOS DO SONO E RISCO DE MSC**

A apneia do sono é um distúrbio comum, sendo associada a um risco aumentado de MSC. Em meta-análise de 22 estudos observacionais, Heilbrunn et al<sup>47</sup> verificaram que pessoas com apneia do sono tinham um risco duas vezes maior de morte súbita do que aquelas sem a condição. Li et al<sup>48</sup>, por sua vez, avaliaram a associação entre padrão de sono saudável e arritmias em 403.187 indivíduos da coorte prospectiva de biobancos do Reino Unido. Nesse caso, a qualidade do sono foi quantificada usando o escore Healthy Sleep Pattern (HSP), que inclui, como características autorrelatadas, o cronotipo, duração do sono, insônia, ronco e sonolência diurna. Pacientes com maior pontuação de HSP tiveram um risco 29% e 35% menor de desenvolver MSC e bradiarritmia, respectivamente, em comparação com pessoas com padrão de sono ruim.

### **3.7 TRANSTORNOS MENTAIS E RISCO DE MSC**

Estudos revelam que indivíduos com transtornos mentais apresentam um risco elevado de MSC. Em estudo de registo de base populacional, cerca de 20% dos indivíduos que sofreram MSC tiveram contato prévio com um hospital psiquiátrico. A taxa de MSC entre esses pacientes foi quase quatro vezes maior do que aquelas que não foram anteriormente internadas, com a taxa mais alta observada em pessoas com esquizofrenia<sup>49</sup>.

No estudo de coorte de base populacional formada por pessoas com menos de 45 anos de idade, Allan et al<sup>50</sup> também observaram que cerca de 20% dos participantes tinham um transtorno mental preexistente. Em ambos os estudos, não foram relatados detalhes sobre a gravidade e a duração das condições mentais dos pacientes avaliados. As razões pelas quais pessoas com transtornos mentais preexistentes podem apresentar risco aumentados de MSC incluem uso de psicotrópicos, como antipsicóticos e

antidepressivos, que podem prolongar o intervalo QT; uso concomitante de drogas recreativas/ilícitas; e alta prevalência de fatores de risco ateroscleróticos, a exemplo de diabetes, tabagismo, DAC<sup>49,50</sup>.

## **4. BIOMARCADORES PARA PREVISÃO DE MSC**

Há um interesse significativo no uso de biomarcadores para prever o risco de MSC, sendo os biomarcadores séricos e os marcadores baseados ecocardiograma (ECG) os mais conhecidos.

### **4.1 BIOMARCADORES SÉRICOS**

Os biomarcadores séricos associados ao maior risco de MSC na população em geral são divididos em 5 vias fisiopatológicas<sup>15</sup>:

1. aumento da inflamação vascular e/ou sistêmica – como níveis elevados de proteína C reativa, interleucina-6 e fibrinogênio;
2. lesão miocárdica subclínica – troponina I cardíaca de alta sensibilidade;
3. deformação miocárdica – peptídeo natriurético tipo B;
4. perfis lipídicos anormais – incluindo ácidos graxos não esterificados circulantes, partículas de lipoproteínas remanescentes, colesterol de lipoproteína de baixa densidade; e
5. marcadores de hiperglicemia.

### **4.2 MARCADORES DE MSC BASEADOS EM ECG**

Como a fibrilação ventricular (FV) / taquicardia ventricular (TV) é uma manifestação potencialmente tratável e identificável de MSC, muito interesse tem sido gerado em relação à avaliação da capacidade preditiva dos marcadores de ECG. Geralmente, esses parâmetros refletem 3 aspectos da patogênese da MSC<sup>51</sup>:

1. anormalidade autonômica cardíaca – como frequência cardíaca;
2. repolarização ventricular anormal – incluindo QTc, análise da onda T; e
3. substrato miocárdico anormal – a exemplo de fibrose ou cicatriz, capaz de predispor a arritmias ventriculares, incluindo hipertrofia ventricular esquerda ou fragmentação do QRS.

Este delineamento conceitual pode ser útil, pois esses mecanismos podem contribuir para o risco de MSC em graus variados, dependendo da população de pacientes envolvida. Joven et al<sup>51</sup> conduziram um estudo prospectivo no qual a frequência cardíaca em repouso (medida a cada minuto durante 5 minutos) foi registrada em 7.079 homens anualmente durante 5 anos. Durante um acompanhamento médio de 22 anos, a frequência cardíaca

média em repouso mais elevada foi associada a um aumento de 28% no risco de MSC.

Em uma coorte prospectiva de 3.778 homens submetidos a testes de esforço, a recuperação mais rápida da frequência cardíaca – definida como a diferença entre a frequência cardíaca máxima durante o exercício e após o primeiro minuto de interrupção do exercício – foi relacionada a uma melhor sobrevivência durante um acompanhamento médio de cerca de 10 anos, independentemente da FEVE<sup>52</sup>.

Combinando marcadores de ECG que anteriormente demonstraram prever MSC na população em geral, Aro et al<sup>53</sup> desenvolveram um novo escore de risco, projetado para uso em pessoas com FEVE desconhecida ou FEVE >35%. Foram identificados 6 marcadores ECG anormais:

1. frequência cardíaca >75 batimentos por minuto;
2. hipertrofia ventricular esquerda (critérios de Sokolow-Lyon ou Cornell);
3. zona de transição do QRS retardado ( $\geq$  derivação V5);
4. ângulo QRS-T frontal amplo ( $> 90^\circ$ );
5. QTc prolongado ( $> 450$  ms em homens e  $> 460$  ms em mulheres); e
6. pico prolongado da onda T até o final do intervalo da onda T ( $>89$  ms).

Foi atribuído um ponto para cada marcador de risco de ECG. Após ajuste multivariável, um escore de risco de ECG mais alto indicava maior risco de MSC. Quando testado em um modelo clínico – FEVE, idade, sexo, hipertensão, diabetes –, o uso adicional do escore de risco de ECG aumentou significativamente a discriminação do modelo e melhorou a reclassificação geral em 31,1%. Além disso, o modelo manteve boa capacidade discriminativa quando foi validado externamente na coorte ARIC<sup>53</sup>.

## **5. PREDIÇÃO DE MSC E CARDIOMIOPATIAS**

### **5.1 CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

A cardiomiopatia hipertrófica tem prevalência de 1:500 e geralmente apresenta baixo risco de MSC (<1%/ano). Porém, a MSC pode ser a primeira manifestação devastadora da CMH. Por isso, é necessário identificar pacientes de alto risco e tranquilizar os pacientes de baixo risco. Foi desenvolvida uma pontuação de estratificação de risco de MSC de 5 anos, baseada nos 7 parâmetros abaixo relacionados, que define o risco de MSC como baixo (<4%), intermediário (entre 4% e 6%) e alto (>6%)<sup>54</sup>:

1. idade;
2. espessura da parede do ventrículo esquerdo;
3. tamanho do átrio esquerdo;
4. gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo;
5. parâmetros não invasivos, como TVs não sustentadas (TVNS);
6. síncope inexplicada; e

## 7. história familiar de MSC.

Outros marcadores de risco, não incluídos na calculadora de risco, são FEVE < 50%; aneurisma do ápice; RTG >15% da massa ventricular esquerda na RMC; falha em aumentar a pressão arterial sistólica em pelo menos 20 mmHg do repouso ao pico do exercício; ou queda >20 mmHg do pico de pressão no teste ergométrico; e presença de variante sarcomérica<sup>55</sup>. Essas características adicionais são particularmente relevantes em pacientes classificados com risco intermediário de MSC. Um estudo investigou o papel da eletrofisiologia na previsão de MSC em pacientes com CMH, sugerindo que a previsão de MSC e implantação de CDI pode precisar ser reavaliada<sup>56</sup>.

## 5.2 CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA

A cardiomiopatia arritmogênica é o termo substituto indicado a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD). É caracterizada por uma substituição fibrogordurosa que envolve o miocárdio. Foi originalmente descrita como um comprometimento predominante do ventrículo direito (VD), constituindo a CAVD clássica, mas também pode afetar o ventrículo esquerdo como uma doença biventricular ou como uma variante dominante esquerda. A prevalência varia de 1:1.000 a 1:5.000. O diagnóstico é feito por uma combinação de parâmetros de ECG, Holter, ETT, RMC, histórico familiar e testes genéticos<sup>57,58</sup>.

É causada, principalmente, por variantes patogênicas em genes desmossômicos, mas também pode estar relacionada a genes não desmossômicos. O teste genético é recomendado em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica fenotípica<sup>59</sup>. Sua identificação de pacientes com risco de primeiro evento arritmico é difícil e sua apresentação clínica pode ser heterogênea. A MSC pode ser a primeira apresentação da cardiomiopatia arritmogênica, mas cerca de metade das vítimas de MSC ou de parada cardíaca (PCR) abortada apresentavam sintomas cardíacos antes do evento.<sup>60</sup> A arritmia clássica na cardiomiopatia arritmogênica tem origem no VD, enquanto as TVs de bloqueio de ramo direito são responsáveis por cerca de 7% das TVs sustentadas<sup>61</sup>.

O cardioversor-desfibrilador implantável deve ser considerado em pacientes sintomáticos e disfunção moderada do VD (<40%) e/ou VE (<45%), que tenham TVNS ou TV monomórfica sustentada<sup>59</sup>. Um modelo de risco de AV foi desenvolvido e sugeriu que idade, sexo, síncope arritmica, TVNS, carga de contrações ventriculares prematuras, número de derivações com inversão de onda T e FE do VD estão associados à AV sustentada<sup>62</sup>.

Foi argumentado, porém, que esse calculador de risco de cardiomiopatia arritmogênica foi desenvolvido em uma população mista de pacientes com cardiomiopatia arritmogênica com taquicardia ventricular polimórfica sustentada hemodinâmica não tolerada e FV, enquanto outros apresentam taquicardia ventricular monomórfica sustentada

hemodinamicamente tolerada<sup>62</sup>. O modelo então foi alterado, incluindo apenas VT muito rápido<sup>63</sup>.

### **5.3 PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL ARRÍTMICA**

O prolapso arrítmico da válvula mitral (PAVM) ganhou atenção nos últimos anos, apresentando, geralmente, um bom prognóstico a longo prazo. Porém, foi reconhecido que um subconjunto de pacientes apresenta AV com risco de MSC. Pacientes mais jovens com PCR abortada devem ser cuidadosamente avaliadas para PAMV se nenhum outro motivo para o evento for encontrado.

Os fatores de risco para MSC nesses pacientes incluem síncope, TVNS, presença de disjunção do anel mitral, realce tardio com gadolínio (RTG) na ressonância magnética cardíaca (RMC) localizada na parede ínfero-lateral ou nos músculos papilares, FEVE reduzida e inversões da onda T nas derivações ínfero-laterais do ECG<sup>64</sup>. De acordo com o perfil de risco, o monitoramento com Holter ou gravador de loop implantável pode ser indicado como CDI preventivo primário nos casos de maior risco<sup>65</sup>.

## **6. PREVISÃO DE MSC EM DOENÇAS ELÉTRICAS PRIMÁRIAS**

### **6.1 SÍNDROME DE BRUGADA**

A síndrome de Brugada (SB) afeta principalmente homens, sendo caracterizada por elevação espontânea do ponto J >2 mV, com supradesnivelamento do segmento ST e inversão da onda T em pelo menos uma derivação precordial direita do ECG, V1 ou V2, posicionada no segundo, no terceiro ou no quarto espaços intercostais<sup>66</sup>. A avaliação do risco baseia-se principalmente nos sintomas. Metade dos pacientes com SB com PCR apresenta FV recorrente, o que indica implantação de CDI. No paciente com síncope, a probabilidade de arritmia ventricular é 4 vezes maior. No entanto, a causa da síncope pode ser difícil de determinar<sup>67,68</sup>.

A maioria dos pacientes com padrão espontâneo tipo 1 são assintomáticos e apresentam risco anual de 0,3–1% de arritmia ventricular. Outros marcadores, como a repolarização precoce e a fragmentação do QRS, foram identificados com um risco mais elevado, mas sua relevância adicional em pessoas com risco intermédio não foi demonstrada. O risco é significativamente menor em pacientes com ECG induzido por medicamentos<sup>67,68</sup>.

O cardioversor-desfibrilador implantável está indicado em pacientes sintomáticos com SB e sempre aos que sobreviveram à PCR. Em pacientes com choques recorrentes do CDI, a quinidina ou ablação por cateter são as modalidades de tratamento disponíveis, pois demonstraram reduzir a frequência da terapia com CDI. Na tempestade elétrica, a infusão de isoproterenol é o medicamento de escolha<sup>69,70</sup>.

## **6.2 SÍNDROME DO QT LONGO**

A síndrome do QT longo se desenvolve na infância e adolescência, sendo causada por variantes patogênicas nos canais de potássio e sódio (KCNQ1, KCNH2 e SCN5A) na maioria dos casos<sup>71</sup>. Em pacientes assintomáticos não tratados, a taxa anual de MSC é inferior a 0,5%, enquanto é de cerca de 5% naqueles com histórico de síncope<sup>72,73</sup>. Parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e genéticos devem ser avaliados para a estimativa de risco individual, pois o locus genético e o QTc, mas não o sexo, foram preditores independentes de risco<sup>72</sup>.

O principal tratamento para prevenir a MSC é o aconselhamento sobre estilo de vida para evitar hipocalcemia, medicamentos que prolongam o intervalo QT e gatilhos específicos do genótipo em conjunto com betabloqueadores. Dados e recomendações favorecem os dois betabloqueadores não seletivos, nadolol e propranolol, por apresentarem maior eficácia na redução do risco arritmico<sup>74,75</sup>. Os testes genéticos oferecem a possibilidade de prevenção específica do gene, uma vez que nos casos positivos para SCN5A, a mexiletina juntamente com betabloqueadores é agora recomendada<sup>76</sup>. Sobreviventes de PCR apresentam alto risco de uma segunda ocorrência, mesmo com o uso de betabloqueadores – a recorrência é de cerca de 15% em 5 anos de terapia. Nesse caso, o CDI é recomendado<sup>77</sup>.

## **7. INVESTIGAÇÃO DA CAUSA DA MSC**

Determinar a causa da morte em casos de MSC é um passo essencial no cuidado aos familiares. O diagnóstico fornece uma resposta sobre a razão pela qual o paciente morreu repentinamente e, se uma causa genética for identificada, pode fornecer orientação crítica no rastreamento familiar e ajudar a prevenir novos eventos MSC<sup>19</sup>.

### **7.1 HISTÓRICO PRÉ-MÓRBIDO DETALHADO**

A história pré-mórbida do falecido é fundamental na investigação de uma MSC, sendo particularmente útil nos casos em que nenhuma causa estrutural é identificada. Deve-se buscar um histórico médico completo, que aborde sintomas de esforço, síncope ou convulsões, uso de drogas (prescritas ou ilícitas), doenças intercorrentes e quaisquer investigações cardíacas conhecidas, como ECG ou imagens cardíacas, que devem ser revisadas quando disponíveis<sup>78,79</sup>.

Um histórico familiar abrangente e detalhado, com informações sobre o histórico familiar de doença cardíaca, epilepsia, síncope ou morte súbita – incluindo casos de síndrome de morte súbita infantil e mortes traumáticas suspeitas, como afogamento ou acidentes automobilísticos inexplicáveis – podem ajudar a estabelecer um padrão hereditário. As testemunhas podem

fornecer informações importantes sobre as circunstâncias da morte, que podem sugerir uma causa: um trauma súbito e contuso no tórax imediatamente seguido de colapso seria consistente com *commotio cordis*, por exemplo<sup>78,79</sup>.

## **7.2 EXAME DE AUTÓPSIA ABRANGENTE**

O exame de autópsia é a base do diagnóstico em casos de MSC e pode excluir causas de morte não cardíacas, como embolia pulmonar, dissecação aórtica e hemorragia intracraniana. MSI são aquelas em que nenhuma causa é encontrada após história pré-mórbida detalhada e uma autópsia completa com avaliação macroscópica, histológica e toxicológica. Nesses casos, ou naqueles em que é encontrada patologia duvidosa, recomenda-se a revisão do coração por um patologista cardíaco especialista. Isto pode melhorar o rendimento diagnóstico por meio da identificação de causas cardíacas estruturais sutis ou para julgar achados equívocos<sup>80,81</sup>.

Hipertrofia ventricular esquerda sem desordem miocitária no exame histológico, prolapso da válvula mitral e artérias coronárias anômalas sem evidência de isquemia são exemplos de achados equívocos que, embora tenham associação com MSC, são insuficientes para fornecer uma causa definitiva de morte. A imagem não invasiva ou a autópsia virtual ainda não são rotina na investigação da MSC<sup>80,81</sup>.

## **7.3 TESTES GENÉTICOS POST-MORTEM**

As doenças cardíacas genéticas são responsáveis por uma proporção significativa de MSC, especialmente em pessoas mais jovens. Muitas dessas condições familiares são herdadas de forma autossômica dominante, fazendo com que 50% dos parentes de primeiro grau apresentem a mutação genética. O teste genético post mortem visa identificar uma variante causadora de doença que pode ser usada para testes em cascata na triagem familiar<sup>19</sup>.

Para os casos em que uma causa estrutural de morte com origem potencialmente genética é identificada na autópsia, recomenda-se o teste genético direcionado com base em associações genéticas conhecidas. Em casos de MSI, o DNA extraído de amostras de sangue ou tecido post-mortem pode ser testado para mutações nos genes comuns associados a arritmias primárias. Isso pode identificar uma causa subjacente em 15 a 20% dos casos anteriormente inexplicáveis<sup>19</sup>.

## **8. MSC DE ATLETAS**

Embora os efeitos positivos da atividade esportiva regular sejam indiscutíveis, as mortes súbitas ocorrem repetidamente durante sua prática. A

incidência de morte súbita é estimada em 1,3 a 6,5 por 100.000 pessoas com menos de 35 anos/ano<sup>82</sup>. Para a MSC em atletas jovens, diferentes incidências são encontradas em diferentes populações, correspondendo a uma incidência de 0,5 a cada 100 mil pessoas em atletas do ensino médio dos Estados Unidos, com idade entre 12 e 24 anos<sup>83</sup>, enquanto a incidência para atletas italianos, entre 14 a 35 anos, é de 3,6 a cada 100 mil<sup>84</sup>.

Porém, não é o exercício em si que é considerado um risco, mas sim uma combinação de esforço físico intenso e uma doença cardíaca pré-existente. Em relação aos diferentes esportes, o basquete e o futebol representam um risco particularmente alto<sup>85,86</sup>. Existem também diferenças claras entre gêneros, uma vez que o risco é duas vezes superior para os homens do que para as mulheres<sup>82</sup>. Considera-se uma influência do doping, especialmente em relação aos casos de MSC para em que a causa não pode ser determinada<sup>87</sup>.

A causa mais frequente de morte é uma doença cardíaca pré-existente, principalmente congênita, como cardiomiopatia, anomalia da artéria coronária ou uma arritmia cardíaca geneticamente determinada. Para atletas com mais de 35 anos, a doença coronariana e suas consequências são as mais importantes<sup>82</sup>. Ocasionalmente, os casos de MSC ocorrem em atletas com hipertrofia miocárdica significativa detectável após muitos anos de uso de anabolizantes<sup>88</sup>.

## **9. MSC INDUZIDO POR CAUSAS EXTERNAS**

Há muito tempo, o estresse é considerado um fator de risco para IAM e MSC, sendo mencionados gatilhos psicológicos e físicos. As causas psicológicas mais frequentes incluem morte ou doença grave de familiares próximos, perdas financeiras, infrações penais, envolvimento em acidentes (sem lesões significativas) e visitas ao médico. O estresse físico ocorre, por exemplo, durante atividades físicas, esportes, principalmente natação, relações sexuais, sob influência de álcool e drogas e também é desencadeado por dores físicas<sup>89</sup>.

O estresse também pode desencadear uma forma especial de cardiomiopatia, cardiomiopatia de Takotsubo ou síndrome do coração partido. A doença se manifesta com sintomas semelhantes aos de um IAM, com disfunção ventricular temporária, alterações no ECG e discreto aumento das enzimas cardíacas, mas sem doença coronariana significativa. Alterações histológicas específicas não estão associadas à cardiomiopatia de Takotsubo<sup>90</sup>. Histologicamente, podem ser observados infiltrados linfomonocíticos, macrófagos e necrose da banda de contração sem miocitólise<sup>91</sup>. Com base no fato de que principalmente as mulheres na menopausa são afetadas e a necrose da banda de contração é considerada patognomônica para o estresse adrenérgico cardíaco, presume-se que esse mecanismo seja a causa<sup>92</sup>.

Traumas torácicos são relativamente comuns na prática forense. Além de lesões nos pulmões, lesões nos grandes vasos e no coração determinam o prognóstico. O padrão de lesão varia desde comoção e contusio cordis até rupturas de vasos e ventrículos em trauma contuso ou lesões perfurantes por força cortante ou arma de fogo. O trauma torácico contuso e não penetrante atua no coração por meio da compressão do tórax<sup>93,94</sup>.

Ao cair de altura ou em certas formas de acidentes de trânsito, as lesões são causadas por atraso abrupto e repentino do corpo nos ventrículos cheios com o chamado trauma de desaceleração (efeito de tração do coração nos grandes vasos com ruptura). A compressão torácica também pode levar a um aumento repentino da pressão ventricular com subsequente ruptura. Além disso, existem relatos de concussão cardíaca, incluindo casos fatais e não fatais<sup>93,94</sup>.

A avaliação da MSC é particularmente difícil se as consequências da lesão cardíaca não forem imediatamente óbvias. Nesse caso, deve-se pensar na commotio cordis, que pode levar à morte com posterior alteração do ritmo, geralmente fibrilação ventricular. Em cerca de 60% dos casos, a morte ocorre imediatamente, enquanto para os 40% restantes é descrito um curto tempo de sobrevivência<sup>94</sup>. Típico para MSC em commotio cordis é uma ação de força contundente contra a região torácica inferior anterior (precordial), que supostamente atinge o coração em um período vulnerável de repolarização. Embora, alterações morfológicas na commotio cordis não sejam detectáveis, danos microscópicos às células musculares são descritos em experimentos com animais: são bandas I alargadas e hipercontração com necrose da banda de contração<sup>95</sup>.

No caso de efeitos violentos contra vasos já danificados, são consideradas lesões vasculares que, por exemplo, podem levar à ruptura de placas induzidas por trauma com formação de trombos e, portanto, à oclusão vascular aguda. O trauma torácico fechado, por sua vez, pode estar associado a várias formas de pericardite<sup>96</sup>.

Os exames de cateter cardíaco são realizados para diferentes indicações. Nas angiografias coronárias, a dilatação do balão das clareiras coronárias e a inserção de stents, uma trombose coronária aguda ou uma ruptura da parede coronária com subsequente tamponamento pericárdico letal agudo podem raramente ocorrer. Depois de avaliarem cerca de 9.000 exames de cateter pulmonar, Procaccini & Clementi<sup>97</sup> relatam várias complicações – como punção vascular defeituosa, pneumotórax, série de extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial – em menos de 3% dos pacientes, com a ocorrência, a partir desse total, de 7 casos com parede vascular ou ruptura cardíaca.

As complicações dos procedimentos de ressuscitação cardiopulmonar são bem conhecidas e também podem afetar o coração. Porém, complicações graves, como lesões pericárdicas e miocárdicas,

devido a costelas fraturadas; rupturas ventriculares ou atriais, com desenvolvimento de hemopericárdio; são muito raras<sup>98</sup>.

## **10. EFEITOS DE MEDICAMENTOS E DROGAS**

As cardiomiopatias secundárias, a miocardite, o grande grupo de arritmias cardíacas e a MSC podem ser causadas por drogas lícitas ou ilícitas. A cardiomiopatia alcoólica pertence às formas dilatadas da doença. Considera-se que seja induzida por um efeito tóxico do álcool. Histologicamente, predominam os cardiomiócitos hipertróficos com diferentes tamanhos de núcleo. Podem ocorrer fibrose intersticial e endocárdica, assim como rupturas de fibras, e tubos de sarcolema vazios podem ser observados. A necrose de célula única também pode ser a causa da infiltração de macrófagos<sup>99</sup>.

Este diagnóstico não pode ser derivado apenas do exame do coração. O diagnóstico diferencial é principalmente cardiomiopatia inflamatória crônica. A anamnese muitas vezes dá indicações de abuso crônico de álcool e, portanto, de uma possível doença. Além disso, outras alterações associadas ao álcool, especialmente do fígado e do pâncreas, devem ser levadas em consideração<sup>100</sup>.

A miocardite pode ter causas alérgicas ou farmacotóxicas. Essas formas da doença são caracterizadas por granulócitos eosinofílicos, inflações linfomonocíticas e necrose de célula única. Os cardiomiócitos são ocasionalmente representados por um citoplasma eosinofílico homogêneo. Porém, a histomorfologia é diversa. Os gatilhos podem ser anticonvulsivantes, neurolépticos e diuréticos. A miocardite pela clozapina é particularmente bem conhecida<sup>101</sup>.

O grande número de medicamentos que causam arritmias cardíacas como efeitos colaterais ou devido ao uso excessivo de doses terapêuticas (intoxicação) e/ou também redução da excreção é mencionado apenas superficialmente. O exemplo mais conhecido é a digitoxina/digoxina, que pode levar a arritmias cardíacas bradicárdicas em idosos com insuficiência renal existente, devido à sua pequena amplitude terapêutica e excreção renal<sup>102</sup>.

Entre as drogas ilegais com efeitos cardíacos, destacam-se a cocaína e as anfetaminas. A cocaína atua como um forte simpaticomimético e pode induzir hipertensão e arteriosclerose, espasmos das artérias coronárias, isquemia miocárdica até a chamada cardiomiopatia da cocaína, ou desencadear um IM, assim como arritmia cardíaca com fibrilação ventricular<sup>103</sup>. Os efeitos tóxicos do ecstasy ou da heroína não dependem da dose. O risco de morte súbita para usuários iniciantes é de 1:2.000 a 1:50.000<sup>104</sup>. No sistema cardiovascular, a ingestão pode causar hipertensão e taquicardia. Uma associação com IAM também é descrita. Além disso, rabdomiólise e distúrbios de coagulação intravascular disseminada são achados mais frequentes<sup>105</sup>.

As doenças inflamatórias do miocárdio e/ou das válvulas cardíacas resultam principalmente de infecções causadas pelo uso de drogas intravenosas e pela contaminação do conjunto de seringas. Ocasionalmente, causam MSC em usuários de drogas<sup>103-105</sup>.

## **11. GESTÃO TERAPÊUTICA E USO DE DESFIBRILADORES**

A MSC é uma tragédia para o indivíduo, sua família e a comunidade em geral. Os desfibriladores de acesso público e os programas de educação comunitária podem melhorar as taxas de sobrevivência após uma PCR extra-hospitalar, mas a probabilidade global de sobrevivência permanece baixa, em aproximadamente 10%<sup>106</sup>.

O objetivo do manejo da MSC é prevenir eventos adversos e os médicos desempenham um papel fundamental na identificação de indivíduos em risco e na instituição de terapia protetivas. Identificar um diagnóstico familiar por meio do rastreamento clínico também pode ajudar a esclarecer a causa da morte do falecido, quando ela não foi previamente encontrada<sup>19</sup>. Muitas das condições relacionadas à MSC têm tratamentos específicos, direcionados de forma variável para melhorar a qualidade de vida, reduzir o risco de parada cardíaca e reduzir a mortalidade, mas o pilar da prevenção da MSC ainda é o desfibrilador cardíaco implantável (CDI)<sup>107</sup>.

É importante destacar que os CDI apresentam o risco de complicações do procedimento durante a implantação, como pneumotórax, sangramento, deslocamento agudo do eletrodo e tamponamento cardíaco, assim como riscos crônicos, incluindo infecção, problemas relacionados ao eletrodo e choques inadequados. Por isso, equilibrar os benefícios versus os riscos é importante e deve ser discutido com o paciente em modelo de decisão partilhada de cuidados. Deve-se considerar quem se beneficiará com um dispositivo, levando em consideração o risco de MSC em comparação com o risco de complicações relacionadas ao dispositivo. A estratificação de risco precisa é fundamental para garantir a prevenção adequada da MSC. Isto é particularmente importante em indivíduos jovens que terão um risco cumulativo significativo relacionado com o dispositivo ao longo da vida<sup>107</sup>.

## **REFERÊNCIAS**

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:1.
2. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung & Circulation*. 2019;28:6-14.

3. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo- Rojas LM, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1254-1261.
4. Savopoulos C, Ziakas A, Hatzitolios A, Delivoria C, Kounanis A, Mylonas S, et al. Circadian rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2,665 cases. *Angiology*. 2006;57:197-204.
5. Hagnäs MJ, Lakka TA, Kurl S, Rauramaa R, Mäkikallio TH, Savonen K, et al. Cardiorespiratory fitness and exercise-induced ST segment depression in assessing the risk of sudden cardiac death in men. *Heart*. 2017;103:383-389.
6. Laukkanen JA, Laukkanen T, Khan H, Babar M, Kunutsor SK. Combined effect of sauna bathing and cardiorespiratory fitness on the risk of sudden cardiac deaths in caucasian men: a long term prospective cohort study. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018;60:635-641.
7. Kurl S, Mäkikallio TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012;125:2588-2594.
8. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7:216-225.
9. Saul P, Gajewski K. Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). *Annals of Pediatric Cardiology*. 2010;3:107-112.
10. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*. 2012;125:1043-1052.
11. Magi S, Lariccia V, Maiolino M, Amoroso S, Gratteri S. Sudden cardiac death: focus on the genetics of channelopathies and cardiomyopathies. *Journal of Biomedical Science*. 2017;24:56.
12. Nichol G. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *Journal of the American Medical Association*. 2008;300:1423-1431.
13. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circulation Research*. 2015;116:1887-1906.
14. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4:256.

15. Rizzo S, Carturan E, De Gaspari M, Pilichou K, Thiene G, Basso C. Update on cardiomyopathies and sudden cardiac death. *Forensic Sciences Research*. 2019;4:202-210.
16. Lynge TH, Nielsen TS, Winkel BG, Tfelt-Hansen J, Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic Sciences Research*. 2019;4:247-256.
17. Henriques de Gouveia RHAM, Corte Real Gonçalves FMA. Sudden cardiac death and valvular pathology. *Forensic Sciences Research*. 2019;4:280-286.
18. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:522-527.
19. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016; 374:2441-2452.
20. Flannery MD, La Gerche A. Sudden death and ventricular arrhythmias in athletes: screening, De-training and the role of catheter ablation. *Heart Lung Circ*. 2019;28: 155-163.
21. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes. *Circulation*. 2009;119:1085-1092.
22. Skinner JR, Duflou JA, Semsarian C. Reducing sudden death in young people in Australia and New Zealand: the TRAGADY initiative. *Med J Aust*. 2008;189:539.
23. Narayan SM, Wang PJ, Daubert JP. New concepts in sudden cardiac arrest to address an intractable epidemic: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:70-88.
24. Maruyama M, Ohira T, Imano H, et al. Trends in sudden cardiac death and its risk factors in Japan from 1981 to 2005: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *BMJ Open*. 2012;2:e000573.
25. Couper K, Putt O, Field R, et al. Incidence of sudden cardiac death in the young: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10:e040815.

26. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:205-211.
27. Allan KS, Morrison LJ, Pinter A, et al. Unexpected high prevalence of cardiovascular disease risk factors and psychiatric disease among young people with sudden cardiac arrest. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010330.
28. Jayaraman R, Reinier K, Nair S, et al. Risk factors of sudden cardiac death in the young: multiple-year community-wide assessment. *Circulation.* 2018;137:1561-1570.
29. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: the Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2006-2011.
30. Haukilahti MAE, Holmström L, Vähätalo J, et al. Sudden cardiac death in women. *Circulation.* 2019;139:1012-1021.
31. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;13:6205-6212.
32. Deo R, Vittinghoff E, Lin F, et al. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2011;171:1703-1709.
33. Bertoia ML, Allison MA, Manson JE, et al. Risk factors for sudden cardiac death in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2674-2682.
34. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Racial differences in sudden cardiac death. *Circulation.* 2019;139:1688-1697.
35. Reinier K, Rusinaru C, Chugh SS. Race, ethnicity, and the risk of sudden death. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29:120-126.
36. Reinier K, Sargsyan A, Chugh HS, et al. Evaluation of sudden cardiac arrest by race/ethnicity among residents of Ventura county, California, 2015-2020. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2118537.
37. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: POST SCD study. *Circulation.* 2018;137:2689-2700.

38. Reinier K, Sargsyan A, Chugh HS, et al. Evaluation of sudden cardiac arrest by race/ethnicity among residents of Ventura county, California, 2015-2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2118537.
39. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Racial differences in sudden cardiac death. *Circulation*. 2019;139:1688-1697.
40. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67: 968-977.
41. Adabag S, Huxley RR, Lopez FL, et al. Obesity related risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities study. *Heart*. 2015;101:215-221.
42. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:543-56.
43. Lynge TH, Svane J, Pedersen-Bjergaard U, et al. Sudden cardiac death among persons with diabetes aged 1-49 years: a 10-year nationwide study of 14294 deaths in Denmark. *Eur Heart J*. 2020;41:2699-2706.
44. Hess PL, Al-Khalidi HR, Friedman DJ, et al. The metabolic syndrome and risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006103.
45. van Nieuwenhuizen BP, Oving I, Kunst AE, et al. Socio-economic differences in incidence, bystander cardiopulmonary resuscitation and survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2019;141:44-62.
46. Zhang L, Narayanan K, Suryadevara V, et al. Occupation and risk of sudden death in a United States community: a case-control analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e009413.
47. Heilbrunn ES, Ssentongo P, Chinchilli VM, et al. Sudden death in individuals with obstructive sleep apnoea: a systematic review and metanalysis. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8:e000656.
48. Li X, Zhou T, Ma H, et al. Healthy sleep patterns and risk of incident arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1197-1207.
49. Risgaard B, Waagstein K, Winkel BG, et al. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient

treatment: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:e1122-1129.

50. Allan KS, Morrison LJ, Pinter A, et al. Unexpected high prevalence of cardiovascular disease risk factors and psychiatric disease among young people with sudden cardiac arrest. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e010330.

51. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res*. 2001;50:373-378.

52. Hernesniemi JA, Sipilä K, Tikkakoski A, et al. Cardiorespiratory fitness and heart rate recovery predict sudden cardiac death independent of ejection fraction. *Heart*. 2020;106:434-440.

53. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2017;38:3017-3025.

54. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010-2020.

55. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3033-3043.

56. Saumarez R, Silberbauer J, Scannell J, Pytkowski M, Behr ER, Betts T et al. Should lethal arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy be predicted using non-electrophysiological methods? *Europace*. 2023;25:eua045.

57. Wang W, Murray B, Tichnell C, Gilotra NA, Zimmerman SL, Gasperetti A et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *Europace*. 2022; 24:268-277.

58. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806-814.

59. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126.

60. Rootwelt-Norberg C, Lie ØH, Dejgaard LA, Chivulescu M, Leren IS, Edvardsen T et al. Life-threatening arrhythmic presentation in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy before and after entering the genomic era; a two-decade experience from a large volume center. *Int J Cardiol.* 2019;279:79-83.
61. Belhassen B, Laredo M, Roudijk RW, Peretto G, Zahavi G, Sen-Chowdhry S et al. The prevalence of left and right bundle branch block morphology ventricular tachycardia amongst patients with arrhythmogenic cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia: insights from the European Survey on Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Europace.* 2022;24:285-295.
62. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40:1850-1858.
63. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M et al. Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14:e008509.
64. Chivulescu M, Aabel EW, Gjertsen E, Hopp E, Scheirlynck E, Cosyns B et al. Electrical markers and arrhythmic risk associated with myocardial fibrosis in mitral valve prolapse. *Europace.* 2022;24:1156-1163.
65. Aabel EW, Chivulescu M, Lie ØH, Hopp E, Gjertsen E, Ribe M et al. Ventricular arrhythmias in arrhythmic mitral valve syndrome—a prospective continuous long-term cardiac monitoring study. *Europace.* 2023;25:506-516.
66. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, Borggreffe M, Corrado D, Guo J et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace.* 2017;19:665-694.
67. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY et al. A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7:210-222.
68. Probst V, Goronflot T, Anys S, Tixier R, Briand J, Berthome P et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2021;42:1687-1695.

69. Malhi N, Cheung CC, Deif B, Roberts JD, Gula LJ, Green MS et al. Challenge and impact of quinidine access in sudden death syndromes: a national experience. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:376-382.
70. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawe L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011;123:1270-1279.
71. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace.* 2022;24:1307-1367.
72. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-1874.
73. Krøll J, Jensen HK, Jespersen C, Kanters JK, Hansen MS, Christiansen M et al. Severity of congenital long QT syndrome disease manifestation and risk of depression, anxiety, and mortality: a nationwide study. *Europace.* 2022;24:620-629.
74. Weeke PE, Kelleman JS, Jespersen CB, Theilade J, Kanters JK, Hansen MS et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J.* 2019;40:3110-3117.
75. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M et al. Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1663-1671.
76. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1053-1058.
77. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:103-109.
78. Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a

National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 2010; 122:2335-2348.

79. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ*. 2019;28:22-30.

80. Skinner JR, Duflou JA, Semsarian C. Reducing sudden death in young people in Australia and New Zealand: the TRAGADY initiative. *Med J Aust*. 2008;189: 539.

81. van der Werf C, Hofman N, Tan HL, van Dessel PF, Alders M, van der Wal AC et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm*. 2010;7:1383-1389.

82. Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med*. 2009;43:644-648.

83. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:641-647.

84. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296:1593-1601.

85. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349:1064-1075.

86. Turk EE, Riedel A, Pueschel K. Natural and traumatic sports-related fatalities: a 10-year retrospective study. *Br J Sports Med*. 2008;42:604-608.

87. Puranik R, Chow CK, Duflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm*. 2005;2:1277-1282.

88. Lüderwald S, Zinka B, Thieme D, Eisenmenger W. Missbrauch von anabolen androgenen Steroiden. *Rechtsmedizin*. 2008;18:183-188.

89. Kotla SK, Nathaniel C. Recurrent stress-induced cardiomyopathy: a case report and review article. *Case Rep Med*. 2011;2011:160802-160804.

90. Cebelin MS, Hirsch CS. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol.* 1980;11:123-132.
91. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352:539-548.
92. Fineschi V, Michalodimitrakis M, D'Errico S, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Turillazzi E. Insight into stress-induced cardiomyopathy and sudden cardiac death due to stress. A forensic cardiopathologist point of view. *Forensic Sci Int.* 2010;194:1-8.
93. Green ED, Simson LR Jr, Kellerman HH, Horowitz RN, Sturner WQ. Cardiac concussion following softball blow to the chest. *Ann Emerg Med.* 1980;9:155-157.
94. Frazer M, Mirchandani H. Commotio cordis, revisited. *Am J Forensic Med Pathol.* 1984;5:249-251.
95. Guan DW, Ohshima T, Jia JT, Kondo T, Li DX. Morphological findings of 'cardiac concussion' due to experimental blunt impact to the precordial region. *Forensic Sci Int.* 1999;100:211-220.
96. Frazee RC, Mucha P Jr, Farnell MB, Miller FA Jr. Objective evaluation of blunt cardiac trauma. *J Trauma.* 1986;26:510-520.
97. Procaccini B, Clementi G. Pulmonary artery catheterization in 9071 cardiac surgery patients: a review of complications. *Ital Heart J Suppl.* 2004;5:891-899.
98. Machii M, Inaba H, Nakae H, Suzuki I, Tanaka H. Cardiac rupture by penetration of fractured sternum: a rare complication of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2000;43:151-153.
99. Bulloch RT, Pearce MB, Murphy ML, Jenkins BJ, Davis JL. Myocardial lesions in idiopathic and alcoholic cardiomyopathy: study by ventricular septal biopsy. *Am J Cardiol.* 1972;29:15-25.
100. Dettmeyer R, Reith K, Madea B. Alcoholic cardiomyopathy versus chronic myocarditis—immunohistological investigations with LCA, CD3, CD68 and tenascin. *Forensic Sci Int.* 2002;126:57-62.
101. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet.* 1999;354:1841-1845.

102. Lehmann G, Ndrepepa G, Schmitt C. Digitoxin intoxication in a 79-year-old patient. A description of a case and review of the literature. *Int J Cardiol.* 2000;75:109-113.
103. Kloner RA, Rezkalla SH. Cocaine and the heart. *N Engl J Med.* 2003;348:487-488.
104. Gore SM. Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin. *Lancet.* 1999;354:1265-1266.
105. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ.* 2001;165:917-928.
106. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation.* 2018;138: e272-391.
107. Zaman S, Taylor AJ, Stiles M, Chow C, Kovoor P. Programmed ventricular stimulation to risk stratify for early cardioverter-defibrillator implantation to prevent tachyarrhythmias following acute myocardial infarction (PROTECTICD): trial protocol, background and significance. *Heart Lung Circ.* 2016; 25:1055-1062.