



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Morte Súbita

Rita Alexandra Santinho da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues
Coorientadora: Dra. Maria Cristina Fidalgo F. Sequeira

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

Como todo e qualquer trabalho por mim realizado, terá sempre como base o apoio incondicional dos meus pais e do meu irmão, a eles dedico esta dissertação. Quero também agradecer a ajuda do Dr. Carvalho Rodrigues e da Dra. Cristina Sequeira e deixar um especial agradecimento ao Dr. Paulo Pinheiro e ao Dr. Pedro Brás, interno de cardiologia no CHLC.

Resumo

Introdução

A Morte Súbita Cardíaca é definida como sendo rápida, inesperada e de causa natural, sendo, a nível global, a causa mais comum em adultos com menos de 65 anos.

A maioria das vítimas não tem qualquer história de doença cardíaca ou cerebrovascular, a morte é totalmente inesperada, havendo uma súbita interrupção da atividade cardíaca acompanhada de colapso hemodinâmico.

Na grande maioria dos doentes, a Morte Súbita é a primeira manifestação da Doença Cardiovascular, constituindo a doença coronária a sua principal causa. Os ritmos mais comuns que originam este tipo de morte são a taquicardia ventricular e a fibrilhação ventricular.

Para que ocorra a morte súbita é necessário que ocorram anomalias estruturais do coração, originando arritmia fatal e/ou uma alteração estrutural neste órgão, que modifique a estabilidade elétrica.

Objetivos

- Distinguir Morte Súbita Cardíaca de não Cardíaca;
- Desenvolver o conhecimento sobre a Morte Súbita Cardíaca;
- Indicar a epidemiologia da Morte Súbita Cardíaca no mundo, na Europa e em Portugal;
- Enunciar os fatores de risco associados;
- Perceber o impacto que a Doença Coronária tem sobre a Morte Súbita Cardíaca;
- Indicar as principais miocardiopatias e perceber de que forma evoluem para a morte repentina;
- Definir a relação entre Insuficiência Cardíaca e Morte Súbita Cardíaca;
- Apontar as principais medidas de prevenção e tratamento para MSC.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo às bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *ISI Web of Science*. A investigação foi feita com base na pesquisa de termos *MeSH* (“Sudden Death”; “Sudden Cardiac Death”; “Heart Failure”; “Coronary Disease”; “Cardiomyopathies”), não havendo restrição por tipo de artigo ou ano de publicação.

Palavras-chave

Morte Súbita Cardíaca; Miocardiopatias; Doença Coronária; Insuficiência Cardíaca; Fatores de risco

Abstract

Background

Sudden Cardiac Death is defined as quick, unexpected and naturally caused, being the most common cause in adults under 65 worldwide.

Most victims have no history of cardiac or cerebrovascular disease and their death is completely unexpected, with a sudden interruption of cardiac activity followed by hemodynamic collapse.

In the vast majority of patients, Sudden Death is the first manifestation of Cardiovascular Disease, being coronary disease its main cause. The most common rhythms that give origin to this type of death are ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. For sudden death to occur there must be structural abnormalities of the heart originating fatal arrhythmia and/or a structural alteration of the organ which modifies the electrical stability.

Goals

- To distinguish between Cardiac and Non-Cardiac Sudden Death;
- To develop knowledge on Sudden Cardiac Death;
- To indicate the epidemiology of Sudden Cardiac Death around the world, in Europe and in Portugal;
- To state the associated risk factors;
- To realize the impact of Coronary Disease on Sudden Cardiac Death;
- To enunciate the main cardiomyopathies and understand how they progress to sudden death;
- To define the relationship between Heart Failure and Sudden Cardiac Death;
- To identify key prevention measures and treatment for SCD.

Methods

The bibliographic research was carried out using the *PubMed*, *Scopus* and *ISI Web of Science* databases. The investigation was based on the search for *MeSH* terms (“Sudden

Morte Súbita

Death”; “Sudden Cardiac Death”; “Heart Failure”; “Coronary Disease”; “Cardiomyopathies”), without any restriction by type of article or year of publication.

Keywords

Sudden Cardiac Death; Mycardiopathies; Coronary Disease; Heart Failure; Risk factors

Morte Súbita

Índice

Dedicatória.....	iii
Resumo.....	v
Palavras-Chave.....	vi
Abstract.....	vii
Keywords.....	ix
Índice.....	xi
Lista de Acrónimos.....	xiii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos da Dissertação.....	3
3. Metodologia.....	5
4. Morte Súbita.....	7
5. Morte Súbita Cardíaca.....	9
5.1. Epidemiologia.....	11
5.2. Fatores Genéticos.....	12
5.3. Fatores de risco para a Morte Súbita Cardíaca.....	13
5.4. Diagnóstico.....	15
6. Relação entre o risco cardiovascular e a Morte Súbita.....	17
6.1. Doença Coronária.....	17
6.2. Miocardiopatias.....	18
6.2.1. Miocardiopatia dilatada.....	18
6.2.2. Miocardiopatia hipertrófica.....	19
6.2.3. Miocardiopatia restritiva.....	20
6.2.4. Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito.....	21
6.3. Insuficiência Cardíaca.....	23
7. Tratamento e Prevenção.....	25
8. Conclusão.....	29
9. Bibliografia.....	31

Lista de Acrónimos

BAV	Bloqueio Auriculoventricular
BCC	Bloqueadores dos Canais de Cálcio
CDI	Cardioversor Desfibrilhador Implantável
CRT-D	Terapia de Ressincronização Cardíaca
DAE	Desfibrilhador Automático Externo
DC	Doença Coronária
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilhação Auricular
FV	Fibrilhação Ventricular
IC	Insuficiência Cardíaca
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
MCD	Miocardíopatia Dilatada
MCH	Miocardíopatia Hipertrófica
MCR	Miocardíopatia Restritiva
MCVD	Miocardíopatia Ventricular Direita
MSC	Morte Súbita Cardíaca
MYH7	Cadeia pesada de β -miosina
NYHA	New York Heart Association
PCR	Paragem cardio-respiratória
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SB	Síndrome de Brugada
SQTL	Síndrome do QT longo
TNNT2	Troponina-T
TdP	Torsade de Pointes
TV	Taquicardia Ventricular
TVPC	Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica

1. Introdução

A morte súbita (MS) de origem cardíaca é uma das principais causas de morte nos países ocidentais, onde existe um índice elevado de obesidade e sedentarismo, dois fatores de risco importantes para doenças coronárias; e em países desenvolvidos para os quais existem dados disponíveis. 50% de todas as mortes cardíacas são súbitas, representando nos EUA cerca de 250.000 a 300.000 mortes por ano, sendo aproximadamente 0,1-2% da população/ano.¹

Este fato, juntamente com importantes avanços terapêuticos, nas últimas duas décadas, alcançados no campo da arritmologia, tem gerado um grande interesse e esforço, para melhor compreender as causas e mecanismos envolvidos nas arritmias.

Este reconhecimento da etiologia e fisiopatologia, é destinado a alcançar uma melhor estratificação de risco para a obtenção de um efeito mais eficaz na prevenção e tratamento.

São conhecidos os casos de jovens atletas que entram em PCR. No entanto, não só os jovens são atingidos por esta condição, sendo que noutras idades, há também grande probabilidade de acontecer, especialmente se reunidos certos fatores de risco. A este fenómeno de paragem cardíaca repentina dá-se o nome de Morte Súbita Cardíaca.

A definição de morte súbita tem sido objeto de muita controvérsia nos últimos anos. Por vezes, a variabilidade nesta definição tem causado dificuldades na comparação dos resultados de diferentes estudos, em diferentes populações.

Ao longo dos anos, a definição de morte súbita mudou, sendo antes considerada como aquela em que desde o início dos sintomas, até à morte poderia levar até 24 horas, embora a definição mais amplamente aceite hoje em dia, é a de que a morte ocorre inesperadamente e mata o paciente em menos de 1 hora após o início dos sintomas.

No entanto, esta definição, segundo alguns dos autores e dada a controvérsia gerada em torno da definição, caracteriza-se por imprecisão e flexibilidade excessiva, sendo assim e de acordo com esta definição, a maioria das mortes (80%) são creditadas com uma origem arritmica.²

Porém, apenas em pacientes com desfibrilhador implantável, graças à sua capacidade para armazenar eletrocardiogramas durante um evento, ou aqueles em que o colapso final surge enquanto são submetidos ao Holter ou a um tipo de telemetria no hospital, pode determinar com precisão a origem da morte súbita e se foi de causa arritmica ou não arritmica.³

A maioria das mortes “não-repentinas”, no final de uma sequência de eventos (cardíacos ou extra-cardíacos), também finalizam com uma fibrilhação ventricular ou com assistolia.

Assim sendo, diferentes formas de descrição, provavelmente, tornam a classificação mais complexa e heterogénea entre os diferentes observadores, sendo que as informações

Morte Súbita

obtidas a partir de uma autópsia, às vezes, podem contribuir definitivamente para esclarecer a causa exata da morte.

Nas doenças cardíacas, os fatores genéticos desempenham um papel importante e são responsáveis, não apenas por defeitos nos vasos sanguíneos e no coração, envolvendo a maioria destes casos alterações congênitas, mas também, doenças cardiovasculares familiares/hereditárias, tais como as miocardiopatias.

Têm-se associado a fenótipos complexos desconhecidos, como o caso da aterosclerose ou a hipertensão arterial, pelo que a possibilidade de pesquisa em termos bibliográficos acerca desta temática e do estudo genético das patologias envolvidas no desenvolvimento de um acontecimento tão dramático como a morte súbita cardíaca, é muito útil para o diagnóstico destas patologias de alta heterogeneidade em termos fenotípicos e genotípicos, bem como para avaliar o seu prognóstico e fornecer critérios para a escolha da terapia médica ou cirúrgica mais adequada.

2. Objetivos da Dissertação

Os principais objetivos do presente trabalho são:

- Distinguir Morte Súbita Cardíaca de não Cardíaca;
- Desenvolver o conhecimento sobre a Morte Súbita Cardíaca;
- Indicar a epidemiologia da Morte Súbita Cardíaca no mundo, na Europa e em Portugal;
- Explicitar de que forma os fatores genéticos contribuem para este tipo de morte;
- Enunciar os fatores de risco associados;
- Indicar os principais meios de diagnóstico que identificam as principais patologias que possam culminar na Morte Súbita Cardíaca;
- Perceber o impacto que a Doença Coronária tem sobre a Morte Súbita Cardíaca;
- Indicar as principais miocardiopatias e perceber de que forma evoluem para a morte repentina;
- Definir a relação entre Insuficiência Cardíaca e Morte Súbita Cardíaca;
- Apontar as principais medidas de prevenção e tratamento para MSC.

3. Metodologia

A elaboração de qualquer trabalho científico obriga a uma recolha de informação que sirva de suporte do conhecimento produzido, informação que terá de ser credível sobre as várias temáticas em estudo. Nestas circunstâncias, na elaboração do presente trabalho, foi usada pesquisa do tipo qualitativa (investigação), utilizando estratégias metodológicas enquadradas no método de investigação de análise documental, através de um processo de análise intensiva (exploratória).⁴

A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo às bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *ISI Web of Science*. A investigação foi feita com base na pesquisa de termos *MeSH* (“Sudden Death”; “Sudden Cardiac Death”; “Heart Failure”; “Coronary Disease”; “Cardiomyopathies”), não havendo restrição por tipo de artigo ou ano de publicação. De seguida, foram selecionados para análise todos os artigos cujo respetivo título se enquadrava no âmbito desta dissertação.

4. Morte Súbita

Apesar do grande avanço tecnológico no que toca aos cuidados de saúde, o fenómeno da Morte Súbita (MS) ainda é uma grande preocupação para a comunidade médica. O diagnóstico e a definição são variáveis, mas geralmente a que é reconhecida é baseada no período de tempo entre o início dos sintomas e a morte.

A MS diz respeito a “um evento natural, inesperado e fatal que ocorre instantaneamente ou no intervalo de uma hora desde o início dos sintomas, num indivíduo aparentemente saudável ou com doença diagnosticada que não fizesse prever um fim tão abrupto”. Nos casos em que o evento fatal não foi testemunhado, durante o sono, ou num tempo desconhecido, antes do corpo ser descoberto, é considerada MS a que ocorre nas 24 horas anteriores ao óbito, quando os indivíduos se encontravam, aparentemente bem.^{5, 6, 7, 8}

Nas últimas duas décadas, têm-se registado grandes avanços no tratamento de arritmias, que podem ter um impacto direto sobre a incidência de MS em grupos de maior risco.

No entanto, o baixo valor preditivo positivo das técnicas de diagnóstico atuais e o elevado número de pacientes com MS como primeira manifestação da sua doença, representam um grande entrave para a prevenção na população em geral. Um paciente que morre devido a MS, deve ser sujeito a autópsia, para estabelecer ou considerar: se a morte é atribuível a uma doença cardíaca ou a outras causas de MS; a natureza da doença cardíaca, e se o mecanismo era arritmico ou mecânico; se a condição cardíaca é hereditária, requerendo rastreio e aconselhamento dos parentes mais próximos; a possibilidade de abuso de drogas tóxicas ou ilícitas e outras causas de mortes não naturais.⁵

5. Morte Súbita Cardíaca

A Morte Súbita Cardíaca (MSC) é a principal causa de morte nos países ocidentais, em que o reconhecimento de possíveis causas e mecanismos visa alcançar uma melhor estratificação de risco para a obtenção de um efeito preventivo mais eficaz, tanto primário, como secundário.

De acordo com o relatório da Sociedade de Cardiologia Europeia, a MSC diz respeito à “morte natural por causas cardíacas, caracterizada pela perda abrupta da consciência, no espaço temporal de uma hora, após o início da sintomatologia aguda”. Pode já existir uma doença cardíaca conhecida, mas o tempo e o modo de morte é inesperado.^{6, 9, 10, 11}

Para alguns autores, o termo MSC poderia ser, no futuro, substituída pelo termo “fibrilhação ventricular presumida”, já que, do ponto de vista do tratamento, estes são os casos de interesse prioritário.¹²

Atualmente, a definição refere-se ao período de tempo de 1 hora, pois este período parece ser o que melhor descreve os pacientes com MSC arritmica.¹³ No entanto, na prática, a estimativa da duração dos sintomas que dão origem à MSC é muito difícil, pois muitas pessoas que morrem por MSC encontram-se em casa e sozinhas, não sendo esses sintomas testemunhados.¹⁴

No mundo industrializado, a causa de morte mais importante na população adulta é a MSC devido à Doença Coronária (DC). Embora haja tendência para atribuir todas as mortes não-traumáticas repentinas em indivíduos de meia-idade e idosos à doença cardíaca, estudos de autópsias em indivíduos não selecionados e também segundo outros autores, sugerem que cerca de 64% a 80%, ou seja, a maioria dessas mortes, são de origem cardíaca, como a DC e as suas complicações.^{6, 8, 10}

A MSC é muitas vezes a primeira e única manifestação da doença coronária, o que reflete a importância dos esforços da prevenção primária.¹¹ Pacientes com Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) prévio, isquemia, comprometimento da função ventricular esquerda e arritmias ventriculares anteriores graves formam os subgrupos de pacientes com DC com maior risco de MSC.¹⁰

A MSC continua a ser um grande desafio na medicina forense em todo o mundo.

Embora as percentagens relativas à segunda maior causa de MSC não sejam concordantes perante diversos autores, dado que variam entre 10-15%⁸ e 32%,⁶ todos concordam que a segunda principal causa são as miocardiopatias, incluindo as etiologias, isquémica e não isquémica.

Este segundo grupo inclui então a miocardiopatia hipertrófica (MCH), miocardiopatia dilatada (MCD), miocardiopatia ventricular direita arritmogénica (MCVD) e doenças infiltrativas do miocárdio (sarcoïdose; amiloidose, um transtorno de deposição de proteína, que pode envolver o coração em um terço dos casos).^{8, 15}

Morte Súbita

Nos últimos anos, a MCVD, condição relativamente rara, tem vindo a receber cada vez mais atenção da comunidade médica como uma das principais causas da MSC.¹⁶

Como a DC está praticamente sempre presente, há a possibilidade de existirem pacientes com sobreposição desta patologia com as miocardiopatias, o que aumenta o risco de MSC.⁸

O terceiro grupo, segundo autores, os restantes 5-10%,⁸ corresponderiam a condições cardíacas congénitas estruturalmente anormais (tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias, estenose aórtica e obstrução vascular pulmonar)¹⁵ ou pacientes com coração estruturalmente normal, mas eletricamente anormal. Além das doenças genéticas relativamente raras, como síndrome do QT longo (SQTL), síndrome de Brugada (SB) e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).^{6, 8, 10, 15, 17}

Em crianças e adolescentes, as arritmias letais envolvem anomalias de artérias coronárias, MCH, miocardite,¹⁸ MCVD e canalopatias. Na América Latina, a doença de Chagas é uma causa significativa de MSC.⁶

Na maioria dos casos, o colapso cardiovascular súbito resulta de uma arritmia cardíaca fatal, que pode ser Taquicardia Ventricular (TV) (7-10%)/Fibrilhação Ventricular (FV) (75-80%) ou bradicardia grave/atividade elétrica sem pulso, sendo que os dois últimos contribuem para uma minoria.^{8, 10, 15} A TV polimórfica ou a Torsade de Pointes (TdP) podem ser a arritmia inicial em pacientes com formas genéticas ou adquiridas de doença cardíaca estrutural.¹⁵

Segundo um estudo feito pela Sociedade Europeia de Cardiologia, antes da colocação do pacemaker, pacientes com bradicardia grave (28%), bloqueio auriculoventricular (BAV) grave (25%) ou fibrilhação auricular (FA) com frequência ventricular lenta (25%) eram mais propensos a sofrer de MSC do que pacientes com ataques sincopais anteriores (15%) ou doença do nó sinusal (17%).¹⁰

Existe também variedade de drogas, incluindo fármacos antiarrítmicos, antibióticos, antipsicóticos, anti-histamínicos e pró-cinéticos, que possuem potencial pró-arritmico ao induzir uma SQTL. Desta forma, o intervalo QT prolongado pode provocar arritmias de TdP que se resolvem espontaneamente ou que evoluem para FV. Portanto, a TdP representa um risco substancial para MSC, a menos que seja tratada adequadamente.¹⁰

Relativamente aos fármacos antiarrítmicos, que prolongam a duração do potencial de ação, quer os de classe Ia, quer os Ic induzem TdP. Em pacientes com TdP induzido por fármacos, a amiodarona pode até ser eficaz.¹⁰

Os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) não-seletivos utilizados como fármacos antianginosos, também foram associados a arritmias ventriculares polimorfas e a TdP. Já os anti-histamínicos não sedantes, estão associados a SQTL adquirido, em particular quando co-administrados com antifúngicos, o que é responsável pelo aparecimento da TdP.¹⁰

Relativamente aos antibióticos, mais propriamente, a eritromicina, tem sido associada ao prolongamento excessivo da repolarização cardíaca e à TdP. A espiramicina, um macrólido utilizado para profilaxia de toxoplasmose, foi associada a SQTL adquirido em vários

casos. Já o sulfametoxazol pode causar prolongamento QT e TdP.¹⁰

Halofantrina utilizada no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* pode provocar MSC quando em altas doses.¹⁰

As fenotiazinas, as butirofenonas, os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina apresentam atividade arritmica com MSC em alguns casos. Haloperidol e droperidol estão associados a vários casos de arritmias por TdP.¹⁰

5.1. Epidemiologia

Nos últimos 50 anos, do século XX, a mortalidade por MSC foi reduzida para metade e isso correlacionou-se com a diminuição geral da mortalidade por DC.⁸ Foi também estimado que 30 mortes cardíacas repentinas por milhão de habitantes ocorrem todas as semanas em países industrializados.¹²

A incidência de MSC, independentemente do sexo ou raça, aumenta acentuadamente com a idade, embora a proporção de mortes súbitas seja maior nos grupos mais jovens nos quais o impacto socioeconómico da morte é maior.¹⁹ Existem dois picos bem estabelecidos na prevalência relacionada à idade da MSC, uma durante a infância representando a síndrome da MS infantil e a segunda na faixa etária geriátrica, entre 75 e 85 anos. Os homens foram mais acometidos que as mulheres (3:1) e em estudos mais recentes, a proporção de homens/mulheres aumentou para 3:2.⁸ A maior parte das vítimas era da raça branca (75%), entre os 50 e 70 anos.^{6, 9}

A DC ou a Insuficiência Cardíaca (IC) aumentam acentuadamente o risco de MSC na população. No estudo de Framingham, a DC preexistente foi associada a um aumento de risco de MSC de 2,8 a 5,3 vezes e a IC foi associada a um risco aumentado de 2,6 a 6,2 vezes.¹⁹ O risco de MSC foi 49% menor, de 1990 a 1999 em comparação com 1950 a 1969. Em indivíduos sem história prévia de DC ou IC, o risco de MSC foi 39%, menor de 1990 a 1999, enquanto que em indivíduos com antecedentes de DC ou IC, o risco foi 57% menor do que no período referente.¹¹

A MSC é a principal causa de morte em todas as comunidades dos Estados Unidos e da União Europeia, contudo os métodos de certificação de morte internacionalmente aceites não incluem uma categoria específica de MSC, e essa falta de padronização na codificação do certificado de óbito e a variabilidade na definição de MS tornam-se as principais dificuldades na interpretação de dados epidemiológicos na MS.^{5, 11}

Uma das mais importantes e significativas causas de morte do mundo é a MSC e estima-se que nos EUA a incidência seja de 180000-400000 casos por ano.⁶

A Sociedade Europeia de Cardiologia afirma que a incidência varia de 36 a 128 mortes por 100000 habitantes por ano, sendo que 60% destes devem-se à DC. Entre a população geral de adolescentes e adultos <30 anos de idade, o risco geral de MSC é de 1/100000 e um espectro mais amplo de doenças pode ser responsável pelo evento final.⁵

Morte Súbita

Na Holanda, as incidências de paragem cardíaca pediátrica fora do hospital relatadas variam amplamente (de 6,0 para 19,7 por 100000 crianças), assim como as taxas de sobrevivência relatadas. A paragem cardíaca extra-hospitalar por causas cardíacas foi a causa mais prevalente (39%) e a incidência foi maior entre lactentes e semelhante entre crianças e adolescentes.²⁰

Em Portugal, morrem 27 pessoas por dia vítimas de MS, uma patologia ainda pouco conhecida pela população, contudo a MSC apresenta uma mortalidade superior à provocada pela SIDA, cancro da mama e cancro do pulmão em conjunto.²¹

Em Portugal, um estudo realizado no ano 2010, revelou uma incidência de MSC de 45,3%, sendo que 69,81% desta incidência representa elementos do sexo masculino. Verificou-se também que a incidência aumenta com o avançar da idade, exceto a partir dos 75 anos, idade em que a partir da qual ocorre um decréscimo.²²

5.2. Fatores Genéticos

A principal causa de MS após os 45 anos é a DC, enquanto que na população pediátrica e em adultos jovens, a MSC ocorre, tipicamente, na forma de distúrbios cardíacos hereditários raros. Esses distúrbios podem dividir-se em: miocardiopatias (onde se pensa que o distúrbio arritmogénico envolve, principalmente, a estrutura anormal do miocárdio) e os distúrbios elétricos primários (onde o coração é estruturalmente normal e as arritmias surgem de anormalidades na função elétrica do coração).²³

Estas patologias foram consideradas como mendelianas, onde existe uma clara herança familiar em todas as gerações, onde um componente monogénico forte contribui para o aumento do risco, tal como prova a análise de ligação das famílias afetadas, tendo sido identificados vários genes responsáveis por estas doenças.²³ Assim sendo, na presença de vários familiares com paragem cardíaca, a presença de um transtorno monogénico deve ser cuidadosamente avaliado, particularmente na presença de paragens cardíacas juvenis. Os membros da família devem ser informados de que podem apresentar vulnerabilidade em relação a arritmias cardíacas e, portanto, deve ser feita prevenção da doença cardíaca isquémica.¹⁰

No entanto, em várias miocardiopatias, que possuem mutações em genes que codificam uma ampla gama de proteínas, incluindo as do sarcómero, o citoesqueleto e os desmossomas e distúrbios elétricos primários, com mutações em genes que codificam canais iónicos, verifica-se heterogeneidade genética, ou seja, mutações em diferentes genes podem levar à mesma manifestação clínica da doença. Estas descobertas genéticas tiveram um impacto relevante no atendimento ao doente possibilitando assim o diagnóstico e orientando em diferentes graus o prognóstico e as decisões terapêuticas.²³

Após estudos verificou-se que em famílias onde uma história positiva para MSC estava concomitantemente presente no lado paterno e materno da família, o risco relativo de MSC

aumentou para 9,4.¹⁰

A SB é uma doença autossômica dominante em que a mutação mais frequente é no gene SCN5A.²³ Defeitos no gene SCN5A, para além de causarem o síndrome anterior também causam SQT3, encontrados em cerca de 10% dos casos, tendo sido relatados em alguns casos da síndrome da MS infantil.⁸ Desta forma, o locus desse gene foi bem estabelecido como um locus de susceptibilidade para uma variedade de doenças arrítmicas hereditárias.¹⁹

Foram identificadas 6 variantes raras Missense (10%) no gene do canal de sódio cardíaco (SCN5A)¹⁹ e segundo estudos baseados na comunidade, variantes comuns no gene SCN5A podem aumentar a susceptibilidade à MSC entre as mulheres.⁹

A sequência de codificação completa e as junções de ligação de 5 genes de canais de iões associados a doenças arrítmicas hereditárias, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNQ1 e KCNH2 foram sequenciadas diretamente em 113 casos de MSC. O sinal mais forte e consistente está dentro do gene NOS1AP, que codifica uma proteína adaptadora de óxido nítrico sintase 1. Este gene demonstrou ser um modulador da repolarização do miocárdio em modelos de tradução e as variantes no NOS1AP também modulam o risco na SQT.¹⁹

SQT1 é a forma mais comum de SQT, representando 35% de casos e surge de mutações de perda de função no gene KCNQ1. SQT2, que representa 30% dos casos, surge de mutações de perda de função em KCNH2.²³

Pacientes com TVPC apresentam mutação RYR2, autossômica dominante e é encontrado em cerca de 60% dos pacientes. As mutações no CASQ2 causam uma forma mais grave autossômica recessiva da mesma patologia.²³

Uma das variantes descritas nos europeus e nos asiáticos do leste está localizada ao cromossoma 6q22, perto do gene GJA1, este gene codifica uma proteína de junção e é importante para a contração sincronizada do coração. É um componente importante das junções cardíacas e é conhecido por desempenhar um papel na arritmogênese.¹⁹

5.3. Fatores de risco para a Morte Súbita Cardíaca

Estudos populacionais em muitos países industrializados demonstraram que os fatores de risco para MSC são predominantemente os mesmos que para a DC aterosclerótica, nomeadamente o aumento da idade, género masculino, história familiar de doença arterial coronária, aumento do colesterol LDL (que parece estar mais relacionado à MSC em idades mais jovens), hipercolesterolemia familiar, hipertensão (através da hipertrofia ventricular esquerda (HVE)), obesidade, falta de atividade física, tabagismo (que nos homens, está associado a trombose coronária e dislipidemia com ruptura da placa),²⁴ diabetes mellitus e disfunção renal. Entre os fatores de risco específicos estudados, o aumento da frequência cardíaca em repouso, o intervalo QT prolongado, uma duração prolongada do QRS e o consumo intenso de álcool foram relatados em vários estudos.^{8, 10} Esta variedade de fatores, que são mais evidentes entre indivíduos com menor estatuto socioeconómico, demonstra o carácter multifatorial para o risco de MSC.⁸

Morte Súbita

Outros importantes fatores de risco são a existência de doença cardíaca estrutural, como é o caso do EAM prévio, da disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção <30%), da IC ou das miocardiopatias,^{6, 12} a existência de antecedentes de história familiar de MS,¹² história pessoal ou familiar de ritmos cardíacos anormais, incluindo SQTL, síndrome de Wolff-Parkinson-White, história de defeitos cardíacos congênitos ou anormalidades nos vasos sanguíneos, o uso de drogas recreativas e a presença de historial de síncope.⁷

Segundo *Aziz et al*, os pacientes com maior risco de MSC: 1) síncope no momento do primeiro episódio documentado de arritmia, 2) NYHA classe III ou IV, 3) TV/FV ocorrendo cedo após o EAM e 4) história de EAM anterior.¹⁵

A diabetes foi identificada, em vários estudos, como um forte preditor de MSC, isto porque esta patologia aumenta o risco de DC e existe uma alta prevalência de prolongamento anormal do intervalo QT corrigido (QTc) entre os diabéticos.⁸

Relativamente à atividade física e ao stresse emocional, diversos foram os estudos que os identificaram como desencadeantes da MSC.⁸ Apesar dos benefícios a longo prazo do exercício, também é sabido que a MSC ocorre com uma frequência mais elevada durante ou logo após um esforço vigoroso e essa atividade vigorosa mostrou ser um gatilho entre os homens.⁸ Esse risco elevado parece ser diminuído com exercício vigoroso regular, porém permanece significativamente alto mesmo em homens mais ativos.¹⁹

Os pesquisadores concluíram a partir desses achados que a grande maioria (80%) dos indivíduos adultos que sofreram MSC estavam a realizar atividade física leves ou estavam a dormir no momento do evento. Portanto, a atividade física pode ter sido um gatilho em apenas uma pequena minoria de indivíduos.⁸

Mesmo assim, a MSC durante a prática de exercício físico deve-se à diminuição da atividade vagal induzindo um aumento agudo da susceptibilidade à FV.¹⁹

Muitos estudos epidemiológicos associaram uma alta ingestão dietética de gorduras saturadas e uma baixa ingestão de gorduras polinsaturadas, principalmente, do tipo n-3, com maior risco de DC e, portanto, indiretamente com MSC.¹⁰ Verificou-se que existe redução de 42 a 50% no risco de MSC, quando existe consumo de peixe 1 a 2 vezes por semana e uma redução de 45% quando há consumo de alimentos de origem vegetal ricos em ácido α -linolénico, que é uma cadeia intermediária de ácidos gordurosos polinsaturados n-3. Uma dieta de estilo mediterrâneo tem sido associada a menores riscos de doenças cardiovasculares.¹⁹

A ingestão intensa de álcool (>5 bebidas por dia), aumenta o risco de MSC, o que pode ser explicado por um intervalo QT prolongado em alcoólicos.¹⁰

O risco de MSC também segue um padrão circadiano e sazonal. O pico de incidência ocorre nas primeiras horas da manhã entre as 6h e as 12h, isto porque nessas horas há ativação excessiva do sistema nervoso simpático e também parece ser mais alta na segunda-feira com um ponto mais baixo durante o fim de semana, o que sugere que atividades e exposições psicológicas têm um papel preponderante.⁶ O risco parece ser menor no verão e mais elevado nos meses de inverno em ambos os hemisférios.¹⁹

O aumento da mortalidade cardiovascular em diversas populações, também parece estar associado ao menor nível socioeconómico, à depressão, isolamento social, stresse psicológico e ansiedade, principalmente a que deriva de uma fobia.¹⁹ Similarmente, também se verificou um aumento da mortalidade total e de MSC em populações saudáveis, aquando da ocorrência de desastres, atentados terroristas, ou eventos mais pessoais, como a morte de um familiar próximo ou o desemprego.⁶

5.4. Diagnóstico

Existe ainda um grande número de exames que podem ser efetuados de modo a facilitar o diagnóstico de patologias que podem levar a MSC, determinando se um individuo pertence a um grupo de alto risco para paragem cardíaca.

Um dos métodos existente é o ecocardiograma, um exame indolor onde são utilizadas ondas ultrassónicas para criar uma figura em movimento do coração, podendo medir a fração de ejeção e identificar outros problemas que podem aumentar o risco de MSC, sendo muito importante para excluir miocardiopatia estrutural.

O eletrocardiograma (ECG) é exame indolor em que os elétrodos são aplicados no peito de forma a gravar a atividade elétrica do coração, de modo a identificar ritmos cardíacos anormais. Certas arritmias podem apontar para um risco aumentado de MSC.

O monitor Holter consiste num gravador que os pacientes usam durante 24 a 48 horas, de modo a gravar uma amostra considerável do funcionamento e do ritmo cardíaco. De seguida, a gravação derivada deste exame é analisada de modo a verificar a existência de sinais de arritmia cardíaca.

Já o detetor de eventos trata-se de um exame não invasivo, que também grava atividade elétrica do coração durante um grande período de tempo (20 dias). Este dispositivo é utilizado para esclarecer sintomas esporádicos com origem cardíaca ou disrítmica, sendo um alternativo aos métodos mais utilizados. Os pacientes ativam o dispositivo sempre que se sintam taquicárdicos ou sintam os batimentos de forma caótica, acionando a gravação do registo com início 3 minutos antes.

O estudo eletrofisiológico, exame realizado em meio hospitalar, em que é feita anestesia na zona inguinal ou no pescoço e são introduzidos cateteres, através das veias até ao coração, de modo a gravar os sinais elétricos, com recurso a raio-x. Durante os exame, é estudada a velocidade e a fluidez dos sinais elétricos através do coração e estimula o coração de forma a verificar se induzir arritmias. Pode-se ainda determinar se o paciente sofreu um ataque cardíaco ou alguma evidência de algum dano cardíaco. Toda esta informação pode ajudar a determinar se o paciente se encontra num grupo de risco de MSC.

A DC é das patologias crónicas mais comuns, sendo de extrema importância o seu diagnóstico precoce. Nesse sentido, é utilizado como *gold standard*, a angiografia, um exame de diagnóstico que serve para visualizar a circulação de um determinado local de forma a

Morte Súbita

identificar potenciais alterações ou lesões que expliquem um quadro clínico e oferecer potenciais soluções terapêuticas. Dado que, os vasos sanguíneos não são visíveis em exames convencionais é necessário administrar uma substância de contraste, tendo então como desvantagem o facto de ser um método invasivo.

Outro exame utilizado é o ECG com Prova de Esforço, um exame de diagnóstico que consiste no registo eletrocardiográfico contínuo com várias medições da pressão arterial durante a realização de um esforço padronizado, de forma a avaliar a resposta cardiovascular. Este exame coloca o coração em stresse, no decorrer do exercício, de forma a evidenciar sinais ou sintomas não existentes ou minimamente existentes em repouso.

A cintigrafia de perfusão do miocárdio é, hoje em dia, o estudo mais utilizado em Medicina Nuclear e serve para estudar a distribuição do fluxo sanguíneo no miocárdio, após administração intra-venosa de um radiofármaco. Desta forma, é possível identificar áreas de diminuição do fluxo sanguíneo, ou seja, áreas de menor captação, associadas a isquémia ou necrose. É um exame que está disponível, de carácter não invasivo, mas associado a elevada carga de radiação.

Um exame cada vez mais utilizado para o estudo das doenças coronárias é a RMN, que utiliza uma tecnologia à base de ondas de radiofrequência num forte campo magnético, obtendo imagens do corpo em vários planos. Como possibilita a exibição em grande detalhe dos órgãos e tecidos do corpo, estabelece um diagnóstico médico mais preciso. A RMN não usa radiação, mas é mais dispendiosa e pouco acessível.

6. Relação entre o risco cardiovascular e a Morte Súbita

6.1. Doença coronária

A DC é uma condição crónica que afeta muitas pessoas. Esta patologia desenvolve-se devido ao colesterol, que durante anos, se vai depositando na parede das artérias e que acabam por desenvolver uma diminuição do fluxo de sangue, numa determinada artéria. A aterosclerose, é não só uma obstrução, como também gera um processo inflamatório.

A perda de defesas leva a uma constrição inadequada, levando à formação de um trombo luminal e interações anormais entre células sanguíneas, especialmente monócitos e plaquetas, e o endotélio vascular ativado. As alterações funcionais no meio vascular resultam em coleções subíntimas de lípidos, células musculares lisas, fibroblastos e matriz intercelular que definem a placa aterosclerótica. Pode, porém, devido a um evento agudo, sofrer uma rutura, colocando assim, os constituintes da placa em contacto com o sangue, o que irá estimular o aparecimento de plaquetas, levando a uma trombose, com interrupção súbita do fluxo sanguíneo.

Esta patologia, geralmente, começa nos jovens, evoluindo com a idade, pelo que a maioria das populações ocidentais tem alta prevalência de aterosclerose coronária em indivíduos de meia idade e idosos¹⁰ e resulta principalmente de comportamentos e estilos de vida menos saudáveis. Quando o fornecimento de sangue ao coração é reduzido, pode gerar um desconforto torácico, a angina.

Após vários estudos, verificou-se que o estrogénio tem sido implicado como um mecanismo protetor contra o desenvolvimento da aterosclerose,¹⁸ pois pensa-se que está relacionado com o metabolismo das lipoproteínas ou com o seu efeito no músculo liso vascular. Este efeito protetor é uma das principais razões para prescrever o tratamento de reposição de estrogénio em mulheres na pós-menopausa. Em mulheres mais velhas que têm hipercolesterolemia, a ruptura da placa desempenha um papel importante no desenvolvimento de trombose coronária aguda, ressaltando a necessidade de redução do colesterol em mulheres pós-menopáusicas.²⁴

A DC é a principal causa de MSC principalmente em homens com mais de 35 anos¹⁸ e a morte costuma ocorrer na primeira hora após a sintomatologia, sendo a taxa de mortalidade muito alta.¹⁵

A origem anómala das artérias coronárias, apesar de ser uma causa rara, também é responsável pela MSC, especialmente em adolescentes e jovens adultos.¹⁵

Os fatores genéticos são também responsáveis por aumentar a probabilidade de DC, especialmente se já existem casos de DC e de morte pela mesma patologia na família.¹⁷

No estudo realizado por Virmani, Burke e Farb (2001) é revelado que o risco de MCS é

Morte Súbita

muito elevada entre os 6 e os 18 meses após EAM ou paragem cardíaca recuperada, pelo que cerca de 62% das mortes por DC em homens com idades entre os 45 e os 54 anos foram súbitas. Lesões coronárias ativas, como ruptura da placa ou trombose coronária, foram identificadas em 57% do grupo de vítimas de MSC.¹⁰

Relativamente ao tratamento e à estabilização da placa vulnerável, estes foram alcançados na grande maioria por cirurgia de revascularização do miocárdio, ICP, uso de aspirina, terapias de redução do colesterol e maior consciencialização sobre a prevenção da DC durante esta era.

6.2. Miocardiopatias

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em colaboração com a Federação e Sociedade Internacional de Cardiologia, as miocardiopatias são definidas como sendo as doenças do miocárdio associadas com a disfunção cardíaca, podendo ser classificadas como: dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogénica do ventrículo direito.²⁵

As miocardiopatias são a segunda maior causa MSC, sendo que a disfunção ventricular esquerda em doentes com miocardiopatias isquémicas e não isquémicas, é um importante fator de diagnóstico.¹⁸ Nestes indivíduos a morte acontece devido a IC aguda ou progressiva ou a arritmias ventriculares primárias, aparecendo depois a instabilidade hemodinâmica, elétrica e morte.

6.2.1. Miocardiopatia dilatada

A MCD é uma doença hereditária, crónica, do músculo cardíaco, com herança autossómica dominante e, em 2-5% dos casos, pode ter uma hereditariedade ligada ao cromossoma X.¹⁰

É uma patologia heterogénea que codifica uma ampla gama de proteínas, com base em mais de 30 genes associados. A titina (TTN), a lamina A/C (LMNA), a cadeia pesada de β -miosina (MYH7) e a troponina-T (TNNT2) são os quatro genes que representam a maioria dos casos genotípicos positivos. Estas mutações são identificadas em cerca de 30% dos pacientes com doença familiar.²³

A MCD é uma doença primária do músculo cardíaco caracterizada por dilatação e comprometimento da função sistólica ventricular esquerda ou de ambos os ventrículos.^{10, 25} Porém, há um predomínio da disfunção sistólica, havendo hipertrofia do miocárdio nas zonas que não estão sobre agressão.

Esta miocardiopatia pode ser de origem idiopática, familiar ou genética (presente em 40% dos casos),¹⁰ viral e/ou imune, tóxica (álcool ou outras drogas), ou associada a outra patologia cardiovascular e pode progredir para IC, dilatação sem insuficiência, apresentar arritmias auriculares e/ou ventriculares, ou pode culminar em morte em qualquer fase da

doença.²⁵

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, esta patologia tem uma incidência, aproximadamente de 20/100000/ano e uma prevalência de 38/100000, atinge principalmente homens negros entre os 20 e os 50 anos de idade^{10, 25} e até 70% dos pacientes sintomáticos apresentam TV não sustentada.¹⁰

Relativamente aos sintomas, a síncope foi associada a um risco significativamente aumentado de MSC a 1 ano, sendo um indicador bastante preciso.¹⁰

A MSC representa, pelo menos, 30% das mortes por MCD, sendo as arritmias ventriculares malignas a causa mais comum. A proporção das mortes súbitas relaciona-se com a severidade da patologia. Isto é, a proporção das mortes é maior nos grupos com doença menos grave e tal acontece na IC em geral e na MCD em particular. Contudo, a maioria das MSC ocorrem em pacientes com doença avançada.¹⁰

Existem estratégias terapêuticas destinadas a reduzir o risco de MSC em pacientes com arritmias ventriculares documentadas que incluem os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), os β -bloqueantes, a amiodarona e o Cardioversor Desfibrilhador Implantável (CDI). Segundo vários estudos, pacientes com miocardiopatia não isquémica são susceptíveis de receber mais benefícios do CDI do que com amiodarona. Porém, sugeriu-se que a amiodarona poderia ser mais eficaz em pacientes com MCD idiopática do que em pacientes com IC isquémica.¹⁰

6.2.2. Miocardiopatia hipertrófica

A MCH é uma doença cardíaca, de caráter genético e que provoca hipertrofia miocárdica, desordem dos miócitos e fibrose.¹⁰ A hipertrofia é ventricular e desproporcional, sendo mais acentuada no ventrículo esquerdo, com maior incidência no septo interventricular do que na parede livre, podendo levar à redução do volume ventricular. Existe na MCH, um desarranjo das fibras miocárdicas, intercaladas com colagénio frouxo e, por vezes, até substituído por tecido fibroso denso.²⁵

De forma a obter este diagnóstico, outras patologias hipertróficas ventriculares como, hipertensão arterial e a estenose valvular aórtica devem ser excluídas.²⁵

A MCH é uma patologia relativamente benigna para a maioria dos pacientes e que pode evoluir para IC, arritmias (como FA) e MSC, através de desordens funcionais que incluem a isquémia miocárdica, disfunção diastólica e obstrução do fluxo ventricular esquerdo.¹⁰

A presente miocardiopatia tem, segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, uma prevalência estimada em 0,2% (1: 500) e embora seja a condição cardiovascular genética mais comum, é pouco frequente comparada com a DC ou a hipertensão sistémica.¹⁰ Esta patologia atinge de forma idêntica ambos os géneros e afeta todas as faixas etárias, desde o nascimento até à terceira idade, porém quando são diagnosticadas na infância, até a idade escolar e adolescência, tem maior gravidade.²⁵

Normalmente afeta jovens assintomáticos, ou moderadamente sintomáticos e é a

Morte Súbita

causa mais comum de MSC nos jovens (<30 anos).¹⁰ Quando há sintomatologia, esta costuma aparecer entre os 20 e os 40 anos.²⁵ Assim sendo, crianças e adolescentes com MCH e com a presença de síncope inexplicada e recorrente, relacionada ao esforço torna-se um sintoma preocupante.¹⁰

Esta patologia, normalmente herdada de forma autossômica dominante, é caracterizada por mutações em genes que codificam componentes do sarcômero. Uma mutação do gene é identificada em 50% a 60% dos casos²³ e já foram identificados 9 genes e mais de 150 mutações.¹⁰

As mutações nos genes que codificam a MYH7, a proteína C de ligação à miosina (MYBPC3) e a TNNT2 são responsáveis por mais de 45% da MCH familiar.¹⁵ Mutações, nestes genes, estão associadas de uma forma geral a um risco mais elevado de MSC prematura¹⁰ e, especificamente, as mutações MYH7 criam fenótipos de doenças altamente penetrantes com hipertrofia miocárdica grave em idade jovem, IC e prognóstico desfavorável para MSC.¹⁵

Os testes genéticos, embora existam, não têm sensibilidade ou especificidade para excluir a doença ou para estruturar o risco da mesma.

A MSC é desencadeada por fatores intrínsecos, como a arritmia ventricular, a FA paroxística, o BAV, a condução auriculoventricular rápida através de uma via acessória, alterações hemodinâmicas, ou por outros fatores externos, como o esforço físico intenso. Estes fatores levam a alterações como desordem dos miócitos, isquemia miocárdica e cicatrização de substituição que vão dar origem à paragem cardíaca.¹⁰

O tratamento profilático existente para a prevenção de MSC surte mais efeito para os pacientes com paragem cardíaca prévia ou pacientes com dois ou mais fatores de risco. O CDI parece ser a modalidade de tratamento mais apropriada para o paciente de alto risco com MCH, embora a amiodarona possa representar uma alternativa farmacológica em alguns pacientes selecionados.¹⁰ Existem ainda novas opções terapêuticas como a ablação septal com álcool ou a miotomia de Morrow.

6.2.3. Miocardiopatia restritiva

A miocardiopatia restritiva (MCR) é a forma das miocardiopatias menos frequente e é caracterizada pela diminuição significativa da complacência, com volume diastólico reduzido, num ou em ambos os ventrículos, com uma função sistólica normal ou próxima do normal, além do espessamento da parede dos ventrículos.²⁵ Está associada a uma prevalência de 0,2/100000 no Japão e,^{26, 27} recentemente, em indivíduos com MCR foram descritas mutações na troponina-I (TNNI3), na TNNT2 e na MYH7.^{28, 29, 30}

Esta pode ser idiopática, familiar ou pode aparecer associada a outras doenças como é o caso da amiloidose, da sarcoidose, da hemocromatose, da doença endomiocárdica com ou sem eosinofilia,²⁵ de doenças neuromusculares como a distrofia muscular de Emery-Dreifuss ou as miopatias mitocondriais.³¹ A causa mais frequente, embora nem sempre cause restrição diastólica importante, é a diabetes mellitus e a rejeição de transplante cardíaco pode induzir

um quadro de comprometimento restritivo.³²

Clinicamente, a MCR apresenta sinais de hipertensão venosa, com dispneia, ortopneia, hepatomegalia, edemas de membros inferiores e ascite.²⁵ E existe um risco aumentado de Acidente Vascular Cerebral por fibrilhação/flutter auricular ou de morte por IC.³³

Os achados do ECG são inespecíficos e incluem alterações do complexo QRS e arritmias ventriculares e supraventriculares.³⁴

Quando os estudos não invasivos falham, é necessária a biopsia, pois a diferenciação entre MCR e pericardite constrictiva é importante, dado que, ambos se apresentam como IC com ventrículos de tamanho normal e fração de ejeção preservada.³⁴

O tratamento desta patologia passa pelo repouso, oxigenoterapia, quando necessária, uso cauteloso de diuréticos para reduzir a congestão pulmonar, correção e profilaxia de arritmias supraventriculares e terapia anticoagulante crónica,³⁵ em pacientes com FA, embolização sistémica ou em pacientes com propensão à formação de trombo no apêndice auricular esquerdo.³⁶ Porém, apesar do ótimo tratamento médico, o prognóstico é pobre.³⁴

6.2.4. Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito

A MCVD é uma doença crónica do miocárdio,¹⁵ caracterizada pela perda de cardiomiócitos, sendo estes substituídos progressivamente por fibro-adipócitos,³⁷ de forma focal ou difusa do miocárdio do ventrículo direito,^{10, 16} o que contribui para a instabilidade elétrica e um foco para arritmias ventriculares,³⁷ responsáveis pela MS em indivíduos jovens e adultos.¹⁵ Assim sendo, as características post-mortem da MCVD podem ser sutis e confinadas a regiões do ventrículo direito.¹⁰ Numa fase posterior, a inflamação pode ser substituída pela fibrose e é provável que fatores ambientais contribuam para a doença nesta fase.³⁷ O ventrículo esquerdo e o septo ventricular podem estar envolvidos em 50 a 67% dos casos, representando um mau prognóstico.^{10, 15}

A MCVD ocorre em ambos os sexos, em qualquer idade, mas as mortes súbitas tendem a ocorrer em adultos entre os 15 e 45 anos,¹⁶ pelo que a doença manifesta-se em adolescentes ou adultos jovens com arritmias ventriculares, enquanto a apresentação clínica em crianças é rara.¹⁰ Segundo *Priori et al*, a prevalência desta patologia é estimada entre 1:1000-1:10 000.¹⁰

Porém, a patogénese exata da MCVD ainda não está clara, mas sabe-se que envolve fatores genéticos.¹⁶ Até 50% dos casos, a doença é familiar,¹⁵ com herança autossómica dominante e penetrância incompleta,¹⁰ e com envolvimento significativo de parentes de primeiro e segundo grau.¹⁵

Entre 30 a 50% dos pacientes possuem mutação em 1 dos 5 genes das proteínas codificadoras desmossomais: placofilina (PKP2), desmoplaquina (DSP), placoglobina (JUP) desmogleina-2 (DSG2) e desmocolina-2 (DSC2).²³ A deleção de 2 pares de bases, no locus 17q21, da placoglobina, molécula de adesão intercelular que está envolvida na apoptose, dá

Morte Súbita

origem a uma forma recessiva da doença, conhecida como Doença de Naxos.¹⁰ Esta patologia encontra-se associada a queratodermia palmoplantar difusa e por cabelos de lã.¹⁵

Na MCVD, os sintomas de apresentação podem ser síncope (26%) ou palpitações (27%) e costumam estar presentes entre a segunda e a quinta década.¹⁵ No entanto, a MS (23%)¹⁵ costuma ser a primeira manifestação e, normalmente, encontram-se casos sem história de sintomas clínicos e características familiares.¹⁶

A MCVD representa 10,3% de todos os casos de MSC e permanece como a segunda causa principal de MS,¹⁶ principalmente na faixa etária da doença arterial pré-coronária (<35 anos), representando 25% das mortes em jovens atletas.¹⁰ Pacientes com dilatação ventricular direita difusa (55%) e com comprometimento ventricular esquerdo (36-56%) sofrem com mais frequência de MSC. E tal como a MCH, a MCVD pode levar à IC, mas está mais associada à MSC.¹⁰

Contudo, existem fatores desencadeantes principais (23-100%) de MSC em pacientes com MCVD como, por exemplo, atividades extenuantes, a prática de desporto, o stresse mental agudo do quotidiano e outras condições menores como, lesões, o parto, alterações de humor e o álcool também estão envolvidas.^{10, 16} Estudos de Espanha e da França demonstraram que metade dos pacientes com MCVD morreu durante o exercício,¹⁶ portanto, estes pacientes devem ser fortemente desencorajados para a prática de desportos competitivos.¹⁰ Neste tipo de situações stressantes, há estimulação parassimpática e o aumento da liberação de catecolaminas que levam a arritmia letal. O etanol pode aumentar o consumo de oxigénio por parte do miocárdio e causar ritmos cardíacos irregulares, o que agrava a instabilidade ventricular preexistente e aumenta o risco de cardiotoxicidade.¹⁶

No ECG, para MCVD, é possível observar a inversão de ondas T precordiais,¹⁰ particularmente na derivação V2, complexo QRS prolongado (≥ 110 ms) nas derivações precordiais direitas¹⁵ e com ondas épsilon nas derivações precordiais direitas,¹⁰ que são pequenas deflexões reproduzíveis vistas apenas além do complexo QRS nas derivações V1 ou V2.¹⁵ A TV monomórfica com bloqueio do ramo esquerdo é o ritmo mais comum (70-92%) de MCVD associada a MSC. Os distúrbios da condução auriculoventricular são raros neste tipo de pacientes.¹⁰

O tratamento para a MCVD passa por fármacos antiarrítmicos, ablação por cateter de radiofrequência e colocação de CDI.¹⁵ Para prevenir a recorrência da TV, como primeira linha, o sotalol apresentou maior eficácia entre todos os fármacos antiarrítmicos testados.¹⁰

A terapia com CDI é provavelmente a mais apropriada em pacientes que sobreviveram a uma MSC iminente, TV que não responde à terapia com fármaco antiarrítmico e em pacientes de alto risco com TV.¹⁰

6.3. Insuficiência Cardíaca

IC é o termo utilizado para descrever uma síndrome clínica comum que surge como resultado de qualquer anormalidade na estrutura, na função mecânica ou atividade elétrica do coração, sendo que cada uma pode exigir tratamentos bastante diferentes, enfatizando a importância de uma análise adequada dos indivíduos com suspeita de IC.³⁸

Muitos dos sintomas e dos sinais clínicos típicos da IC não surgem de forma direta como resultado da anormalidade cardíaca, mas sim de uma disfunção secundária de outros órgãos e tecidos, por exemplo, os rins e os músculos. Pelo que, infelizmente, os sintomas típicos, como o caso da dispneia e da fadiga, e sinais, como o edema, da IC são relativamente não específicas desta condição, tornando difícil a confirmação clínica da síndrome.³⁸

Em Portugal, a prevalência da IC varia entre 13,6%, no grupo etário dos 25 aos 50 anos e 16%, acima dos 80 anos, sendo a principal causa de internamento hospitalar em pessoas com mais de 65 anos.⁴⁰ A IC é responsável por uma diminuição mais acentuada da qualidade de vida do que por outras doenças crônicas e entre 30 a 40% dos pacientes morrem no prazo de 1 ano do diagnóstico e 60 a 70% morrem dentro de 5 anos.³⁸ A proporção de pacientes que morre de repente é maior entre aqueles com IC menos grave (NYHA classe II ou III).³⁹

Nos países desenvolvidos, a doença valvular degenerativa nos idosos é das causas mais comuns e nos países em desenvolvimento, apesar de raro nos primeiros, a doença valvular reumática continua a ser uma causa comum. Na Europa, América do Norte e Austrália, a hipertensão foi, em tempos, a principal causa de IC, enquanto que agora essa posição é preenchida por DC.³⁸

O atraso da condução interventricular é utilizado no score de sobrevivência de IC para estimar o prognóstico em pacientes com IC grave.³⁹ Em pacientes com IC crônica, no entanto, a presença de TV não sustentada mostrou identificar uma população com alto risco de MSC.³⁹

Apesar dos consideráveis avanços no tratamento da IC, nos últimos 20 anos, a morbidade e a mortalidade permanecem altas com uma sobrevivência de 4 anos, <50%. Doentes com IC de causa isquêmica são, geralmente, considerados de alto risco de MSC, tendo sido o foco de grandes estudos randomizados de prevenção primária e secundária de MSC.³⁹

A síncope é um fator de risco importante para a MSC em pacientes com IC avançada, independentemente da etiologia subjacente³⁹ e uma IC preexistente confere um risco 5 vezes maior de MSC em comparação com a população em geral.¹¹

7. Tratamento e Prevenção

É importante sensibilizar a população para ter hábitos de vida saudável, reduzindo as hipóteses de morte devido a paragem cardíaca ou devido a outras condições cardíacas. Isto inclui o exercício físico regular, fazer uma alimentação saudável, manutenção de um peso razoável, não fumar, nem beber bebidas alcoólicas em excesso.

Tratar e monitorizar doenças e condições que podem contribuir para problemas do coração, como é um caso da pressão arterial, da dislipidemia e a diabetes, é também de extrema importância.

Finalmente, para alguns doentes, prevenir a MSC significa controlar ou mesmo cessar ritmos cardíacos anormais que podem originar FV. Desta forma, para que o tratamento cause impacto na população em risco de MS, pacientes de alto risco devem ser identificados antes de um episódio de TV ou FV.¹⁵

A profilaxia primária trata-se de um tratamento que é estabelecido antes de existir uma história prévia de determinada patologia, num paciente em alto risco, enquanto que uma prevenção secundária passa por uma terapia que é instituída após um antecedente dessa mesma patologia. A prevenção secundária passa também pela formação de SBV na população, no sentido de educar e sensibilizar as pessoas de forma a ganhar tempo até à chegada de ajuda diferenciada. O mesmo se passa com a presença de DAEs em locais de grande afluência como centros comerciais ou estádios de futebol, ajudando no auxílio rápido à vítima.

A medicação para tratar arritmias inclui IECAs, β -bloqueantes, BCC e antiarrítmicos, que podem controlar ritmos cardíacos anormais ou tratar outras condições que podem contribuir para doenças do coração ou mesmo a MSC.

Os IECAs diminuem a progressão para a IC marcada, reduzem a MSC (entre 30% e 54%) e a mortalidade total em pacientes com IC sistólica, são considerados agentes de primeira linha. O benefício de mortalidade é visto em todas as classes da NYHA, mas foi visto com maior benefício absoluto entre aqueles que apresentam a função sistólica global deprimida.¹⁰

39

A morbidade e a mortalidade foram reduzidas pelos β -bloqueantes, em pacientes com IC crónica em ensaios controlados randomizados e reduziram consistentemente o risco de MSC entre 40- 55%.³⁹ O propranolol reduziu a mortalidade por todas as causas em 25%. Estes fármacos devem ser considerados obrigatórios no tratamento profilático de pacientes com EAM agudo, na fase pós-EAM e em pacientes com IC.¹⁰ Na configuração aguda do EAM, a administração oral precoce de β -bloqueantes em doses adequadas demonstrou prevenir a FV.¹⁵

Concluindo, os IECAs e os β -bloqueantes são muito eficazes na redução da mortalidade, embora apenas na IC com fração de ejeção reduzida, pois para a fração de ejeção preservada ainda não existem grandes armas terapêuticas.

Morte Súbita

Uma redução de 30% na mortalidade foi alcançada pelo uso de espironolactona, em pacientes com IC moderada a grave causada pela disfunção sistólica do VE. O antagonista do receptor da aldosterona reduziu significativamente a mortalidade geral em 15% e a MSC em 21%.³⁹

Certos estudos, chegaram à conclusão de que a amiodarona é o fármaco mais eficaz para a prevenção secundária da MSC, fornecendo proteção substancial, cerca de 30%, e é contrabalançado por um aumento relacionado à droga na taxa de morte não súbita. A maioria, ou mesmo todos os benefícios da amiodarona, derivaram de uma combinação com um β -bloqueante na prevenção primária da morte pós-EAM.¹⁰

Relativamente ao d-l sotalolol, é muitas vezes considerado como uma alternativa razoável à amiodarona, sendo mais eficaz do que os bloqueadores de canais de sódio para a prevenção de MSC.¹⁰

A terapia com espironolactona em doentes a receber diuréticos, IECA e, na maioria dos casos, a digoxina foi associada a uma redução significativa da morte por IC progressiva e MSC. Já o uso de β -bloqueantes, de estatinas (em casos de dislipidemia) e IECAs para pacientes com baixa fração de ejeção e/ou IC clínica, têm demonstrado reduzir a mortalidade após o EAM.¹⁰

Uma análise de subgrupos que compara os pacientes que receberam um CDI com controle ou pacientes que fazem tratamento com fármacos apresentou uma redução muito forte tanto na morte arritmica quanto na mortalidade total no grupo do CDI.¹⁰

A presença de disfunção grave do ventrículo esquerdo é a principal indicação para a prevenção primária com o CDI^{9, 10} e essa terapia foi associada a uma redução de 54% na mortalidade total.¹⁰

Alguns autores relataram uma redução estatisticamente significativa de 31% na mortalidade com terapia CDI, devido quase exclusivamente a uma redução na MSC, em comparação com a amiodarona durante um seguimento de 3 anos.¹⁰ O principal efeito do CDI foi prevenir a morte arritmica, portanto as diretrizes atuais, recomendam o adiamento da implantação da CDI por pelo menos 40 dias após o EAM, para uma reavaliação da função do VE e assim determinar se o CDI ainda é necessário para prevenção primária de MSC.¹⁵

É interessante que uma análise recente de uma amostra de população do Medicare (1991-2005) tenha relatado que os homens eram significativamente mais propensos a se submeterem à implantação do CDI para prevenção primária e secundária da MSC.⁹

A prevenção secundária de MSC com CDI permaneceu a indicação recomendada (classe I) mais forte possível para pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e IC, seja isquêmica ou não isquêmica.³⁹ As exceções ao tratamento rotineiro de CDI para prevenção secundária são pacientes que recusam essa terapia ou em quem a esperança de vida é limitada pela presença de outra doença.¹⁰ Existem ainda pacientes, que por terem disfunção e dissincronia do ventrículo esquerdo podem vir a necessitar de CRT-D.

A redução da mortalidade por todas as causas em pacientes que fazem tratamento com agentes hipolipemiantes foi paralelizada por uma redução na MSC. O tratamento com

estatinas também foi associado a uma redução da IC, que foi em grande parte atribuída à prevenção do EAM recorrente.¹⁰

O tratamento trombolítico no contexto agudo de EAM reduz o risco de morte futura de 18 a 50%, mas existem contraindicações no seu uso. O benefício da terapia trombolítica aumenta até 25% quando a aspirina oral também é administrada na fase inicial. O tratamento crônico com aspirina está associado a uma redução de 25% na mortalidade por todas as causas nos pacientes pós-EAM. Neste caso, a revascularização pode ser benéfica na redução da MSC.¹⁰ Porém, pacientes que fazem dupla anti-agregação plaquetária, como por exemplo com o clopidogrel ou ticagrelor, a diminuição da mortalidade é ainda maior.

A ICP reduz de forma significativa a morte cardíaca em geral, com diminuição da incidência também de MSC. A ablação por cateter para TV tem sido curativa em 60 a 90% de formas refratárias a fármacos em pacientes pós-EAM. Esta terapia é recomendada em TV sustentada, refratária a fármacos e hemodinamicamente tolerada.¹⁰ Uma outra técnica passa pela ablação por cateter, que consiste na aplicação de energia de radiofrequência (calor), crioterapia (congelamento), ou de outras formas de energia de forma a destruir pequenas áreas do músculo cardíaco que causa os perigosos e rápidos ritmos cardíacos. Por vezes, a ablação por cateter é feita em doentes que possuem CDI para diminuir a frequência das arritmias e, conseqüentemente, diminuir o número de choques feitos pelo CDI.

8. Conclusão

Com a realização desta dissertação, foi possível concluir que a MSC é caracterizada por um evento que ocorre dentro de uma hora desde que o paciente se torna sintomático, ou de forma repentina e que é fatal, num indivíduo aparentemente saudável.

Esta patologia é a principal causa de morte nos países ocidentais e aumenta acentuadamente com a idade, sendo mais preocupante entre os jovens. Verificou-se também que os homens foram o género mais acometido.

A MSC é muitas vezes a primeira e única manifestação da DC, sendo esta considerada a principal causa de MSC, porém também as miocardiopatias estão relacionadas com este tipo de morte. Foi possível concluir também que existem patologias de carácter genético que podem culminar nesta morte repentina.

Verificou-se que o colapso cardíaco resulta maioritariamente de uma arritmia fatal, a TV.

Após várias pesquisas, encontrou-se uma grande variedade de fármacos capazes que induzir uma arritmia, muito comumente, a TdP, que evoluiria para uma TV e culminando numa MSC.

Concluiu-se que os principais fatores de risco que resultam em MSC são compartilhados com as principais causas para DC aterosclerótica, existindo também fatores relacionados com os picos de tensão arterial, como é o caso do padrão circadiano verificado na MSC. Existe também um aumento por este tipo de morte devido a certas patologias do foro psiquiátrico.

O diagnóstico de patologias que resultam numa morte repentina e fatal baseiam-se principalmente no ECG, no monitor Holter, o detetor de eventos e o estudo eletrofisiológico.

A IC avançada confere um risco por MSC muito superior à população em geral, pelo que se torna imperativo o seu diagnóstico precoce e tratamento correto.

Existem, por fim, diferentes estratégias de prevenção, passando por profilaxia primária ou secundária. Essas estratégias para a prevenção de MSC e para o tratamento de patologias desencadeantes de MSC, passam por fármacos como IECAs, β -bloqueantes, BCC e antiarrítmicos e/ou por CDI. Existindo também a hipótese da colocação de stent ou da técnica de ablação por cateter.

9. Bibliografia

1. Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. (1991). *The American Journal of Cardiology*, 68(5), pp.545-546.
2. Marcus, F., Cobb, L., Edwards, J., Kuller, L., Moss, A., Bigger, J., Fleiss, J., Rolnitzky, L. and Serokman, R. (1988). Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 61(1), pp.8-15.
3. Pratt, C., Greenway, P., Schoenfeld, M., Hibben, M. and Reiffel, J. (1996). Exploration of the Precision of Classifying Sudden Cardiac Death : Implications for the Interpretation of Clinical Trials. *Circulation*, 93(3), pp.519-524.
4. Bogdan, R. and Biklen, S. (2003). *Investigação qualitativa em educação*. Porto: Porto.
5. Basso, C., Burke, M., Fornes, P., Gallagher, P., de Gouveia, R., Sheppard, M., Thiene, G. and van der Wal, A. (2007). Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Archiv*, 452(1), pp.11-18.
6. Braggion-Santos, M., Volpe, G., Pazin-Filho, A., Maciel, B., Marin-Neto, J. and Schmidt, A. (2014). Sudden Cardiac Death in Brazil: A Community-Based Autopsy Series (2006-2010). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 1-8.
7. Adabag, A., Luepker, R., Roger, V. and Gersh, B. (2010). Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nature Reviews Cardiology*, 7(4), pp.216-225.
8. Chugh, S., Reinier, K., Teodorescu, C., Evanado, A., Kehr, E., Al Samara, M., Mariani, R., Gunson, K. and Jui, J. (2008). Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 51(3), pp.213-228.
9. Chugh, S., Uy-Evanado, A., Teodorescu, C., Reinier, K., Mariani, R., Gunson, K. and Jui, J. (2009). Women Have a Lower Prevalence of Structural Heart Disease as a Precursor to Sudden Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(22), pp.2006-2011.
10. Priori, S., Aliot, E., Blomstrom-Lundqvist, C., Bossaert, L., Breithardt, G., Brugada, P., Camm, A., Cappato, R., Cobbe, S., Mario, C., Maron, B., McKenna, W., Pedersen, A., Ravens, U., Schwartz, P., Trusz-Gluza, M., Vardas, P., Wellens, H. and Zipes, D. (2001). Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 22(16), pp.1374-1450.
11. Fox, C., Evans, J., Larson, M., Kannel, W. and Levy, D. (2004). Temporal Trends in Coronary Heart Disease Mortality and Sudden Cardiac Death From 1950 to 1999: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 110(5), pp.522-527.
12. Engdahl, J., Holmberg, M., Karlson, B., Luepker, R. & Herlitz, J. (2002). The epidemiology of out-of-hospital 'sudden' cardiac arrest. *Resuscitation* 52(3), 235-245.

13. Hinkle, L. and Thaler, H. (1982). Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*, 65(3), pp.457-464.
14. de Vreede-Swagemakers, J., Gorgels, A., Dubois-Arbouw, W., van Ree, J., Daemen, M., Houben, L. and Wellens, H. (1997). Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the 1990s: A Population-Based Study in the Maastricht Area on Incidence, Characteristics and Survival. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(6), pp.1500-1505.
15. Aziz, E., Javed, F., Pratap, B. and Herzog, E. (2010). Strategies for the prevention and treatment of sudden cardiac death. *Open Access Emergency Medicine*, pp.99-114.
16. Mu, J., Zhang, G., Xue, D., Xi, M., Qi, J. and Dong, H. (2017). Sudden cardiac death owing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Medicine*, 96(47), pp 1-5.
17. Naik N, Yadav R. (2010). Genetics of sudden death. *Indian Journal of Medical Research*, 132(5), 579-583.
18. Virmani, R., Burke, A., and Farb, A. (2001). Sudden cardiac death. *Cardiovascular Pathology.*, 10(6), 275-282.
19. Deo, R. and Albert, C. (2012). Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation*, 125(4), pp.620-637.
20. Bardaj, A., Berdowski, J., van der Werf, C., Blom, M., Ceelen, M., van Langen, I., Tijssen, J., Wilde, A., Koster, R. and Tan, H. (2011). Incidence, Causes, and Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(18), pp.1822-1828.
21. Fundação Portuguesa Cardiologia. (2017). *A Morte Súbita Cardíaca - Fundação Portuguesa Cardiologia*. [online] Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/a-morte-subita-cardiaca/> [Acedido a 28 Fev. 2018].
22. Martins, A., Gouveia, R. and Vieira, D. *MORTE SÚBITA NO ADULTO - FACTORES DE RISCO*. [online] Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/> [Acedido a 28 Fev. 2018].
23. Bezzina, C., Lahrouchi, N. and Priori, S. (2015). Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation Research*, 116(12), pp.1919-1936.
24. Burke, A., Farb, A., Malcom, G., Liang, Y., Smialek, J. and Virmani, R. (1998). Effect of Risk Factors on the Mechanism of Acute Thrombosis and Sudden Coronary Death in Women. *Circulation*, 97(21), pp.2110-2116.
25. Albanesi, F. (1998). Cardiomiopatis. *Arq Bras Cardiol*, 71 (2), 95-107.
26. Crone, S., Zhao, Y., Fan, L., Gu, Y., Minamisawa, S., Liu, Y., Peterson, K., Chen, J., Kahn, R., Condorelli, G., Jr, J., Chien, K. and Lee, K. (2002). ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nature Medicine*, 8(5), pp.459-465.
27. Miura, K., Nakagawa, H., Morikawa, Y., Sasayama, S., Matsumori, A., Hasegawa, K., Ohno, Y., Tamakoshi, A., Kawamura, T. and Inaba, Y. (2002). Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart*, 87(2), pp.126-130.

28. Kostareva, A., Gudkova, A., Sjöberg, G., Mörner, S., Semernin, E., Krutikov, A., Shlyakhto, E. and Sejersen, T. (2009). Deletion in TNNI3 gene is associated with restrictive cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 131(3), pp.410-412.
29. Peddy, S., Vricella, L., Crosson, J., Oswald, G., Cohn, R., Cameron, D., Valle, D. and Loey, B. (2006). Infantile Restrictive Cardiomyopathy Resulting From a Mutation in the Cardiac Troponin T Gene. *PEDIATRICS*, 117(5), pp.1830-1833.
30. Ware SM, Quinn ME, Ballard ET, E Miller, K Uzark and RL Spicer. (2008) Pediatric restrictive cardiomyopathy associated with a mutation in β -myosin heavy chain. *Clinical Genetics*, 73 (2), pp.165-170
31. Stöllberger, C. and Finsterer, J. (2007). Extracardiac Medical and Neuromuscular Implications in Restrictive Cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*, 30(8), pp.375-380.
32. Valente, J. *O Papel Atual da Ecocardiografia na Avaliação das Cardiomiopatias Primárias*. [online] Disponível em: <http://www.fac.org.ar/> [Acedido a 2 Mar. 2018].
33. Martins, E. (2018). Classificação e base molecular das cardiomiopatias. *Revista Factores de Risco*, 10, pp.50-56.
34. Rammos, A., Meladinis, V., Vovas, G. and Patsouras, D. (2017). Restrictive Cardiomyopathies: The Importance of Noninvasive Cardiac Imaging Modalities in Diagnosis and Treatment—A Systematic Review. *Radiology Research and Practice*, 2017, pp.1-14.
35. Oakley C. Peripartum cardiomyopathy and other heart muscle disorders. In: Oakley C. (editor). *Heart disease in pregnancy*. London: Br Med J Publishing Group; 1997. p. 210-25.
36. Muchtar, E., Blauwet, L. and Gertz, M. (2017). Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*, 30 (8), 121, pp.819-837.
37. Otterspoor, L., Reichert, C., Cramer, M., Bhuiyan, Z., Wilde, A. and Hauer, R. (2007). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: asymptomatic to life threatening as illustrated by the cases of two sisters. *Netherlands Heart Journal*, 15(10), pp.348-353.
38. McMurray, J., Komajda, M., Anker, S. and Gardner, R. (2015). *Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis*. [online] Research Gate. Available at: https://www.researchgate.net/publication/265155562_Heart_Failure_Epidemiology_Pathophysiology_and_Diagnosis [Accessed 3 Mar. 2018].
39. Lane, R., Cowie, M. and Chow, A. (2005). Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart*, 91(5), pp.674-680.
40. Ceia, F., Fonseca, C. (2007). Insuficiência cardíaca: internamento e ambulatório, unidades especializadas e integradas em rede. Sociedade Portuguesa de Cardiologia, *Revista Factores de Risco*, 5, pp.39-45

