

DIRETORIA DA
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

BIÊNIO 2012-2013

Presidente:	Carlos Costa Magalhães	Diretor de Qualidade Assistencial:	Silas dos Santos Galvão Filho
Vice-Presidente:	Francisco Antonio Helfenstein Fonseca	Diretor do Centro de Emergências:	Aginaldo Pispico
1º Secretário:	Rui Manuel dos Santos Povoá	Coordenadores de Pesquisa:	José Luiz Ferreira dos Santos José Francisco Kerr Saraiva Ricardo Pavanello
2º Secretário:	José Carlos Aidar Ayoub	Coordenador de Eventos:	Alberto Francisco Piccolotto Naccarato
1º Tesoureiro:	Rui Fernando Ramos	Coordenador de Políticas de Saúde:	Henry Abensur
2º Tesoureiro:	Celso Biagi		
Diretora Científica:	Fernanda Marciano Consolim Colombo		
Diretor de Publicações:	João Fernando Monteiro Ferreira		
Diretor de Regionais:	José Luiz Aziz		
Diretor de Promoção e Pesquisa:	Andrei C. Sposito		
Diretor de Tecnologia da Informação:	João Manoel Rossi Neto		

CONSELHO EDITORIAL
BIÊNIO 2012 – 2013

ÁLVARO AVEZUM	FELIX JOSÉ ALVAREZ RAMIRES	MARCELO B. JATENE
AMANDA G. M. R. SOUSA	FERNANDA CONSOLIN COLOMBO	MARCELO BERTOLAMI
ANGELO AMATO V. DE PAOLA	FERNANDO BACAL	MARCELO LUIZ C. VIEIRA
ANTONIO AUGUSTO B. LOPES	FERNANDO NOBRE	MARCUS VINICIUS SIMÕES
ANTONIO CARLOS DE C. CARVALHO	FLAVIO TARASOUTCHI	MARIA CRISTINA OLIVEIRA IZAR
ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO	FRANCISCO ANTONIO H FONSECA	MARIA TERESA NOGUEIRA BOMBIG
ANTONIO DE PÁDUA MANSUR	FRANCISCO RAFAEL M. LAURINDO	MARIA VIRGINIA T. SANTANA
ARI TIMERMAN	HENRY ABENSUR	MAURICIO IBRAHIM SCANAVACCA
AURISTELA ISABEL RAMOS	IBRAIM MASCIARELLI PINTO	MAX GRIMBERG
BEATRIZ BOJKIAN MATSUBARA	IEDA BISCEGLI JATENE	MIGUEL ANTONIO MORETTI
BENEDITO CARLOS MACIEL	JOÃO FERNANDO MONTEIRO FERREIRA	NABIL MITRE
BRÁULIO LUNA FILHO	JOÃO MANOEL ROSSI NETO	NELSON KASINSKY
BRUNO CARAMELLI	JOÃO NELSON R. BRANCO	ORLANDO CAMPOS FILHO
CAIO DE BRITO VIANNA	JORGE EDUARDO ASSEF	OTAVIO RIZZI COELHO
CARLOS ALBERTO BUCHPIGUEL	JOSÉ CARLOS NICOLAU	PAOLA EMANUELA P. SMANIO
CARLOS COSTA MAGALHÃES	JOSÉ CARLOS P. MATEOS	PAULO ANDRADE LOTUFO
CARLOS EDUARDO ROCHITTE	JOSÉ FRANCISCO KERR SARAIVA	PAULO JOSÉ FERREIRA TUCCI
CARLOS V. SERRANO JR.	JOSÉ HENRIQUE ANDRADE VILA	PAULO M. PÊGO FERNANDES
CELSO AMODEO	JOSÉ LAZARO DE ANDRADE	PEDRO SILVIO FARSKY
DALMO ANTONIO R. MOREIRA	JOSÉ SOARES JR.	RAUL DIAS DOS SANTOS FILHO
DANIEL BORN	KATASHI OKOSHI	RENATO AZEVEDO JUNIOR
DANTE MARCELO A. GIORGI	KLEBER G. FRANCHINI	ROMEU SÉRGIO MENEGHELO
DIRCEU RODRIGUES ALMEIDA	LEOPOLDO SOARES PIEGAS	RUI MANUEL DOS SANTOS PÓVOA
EDSON STEFANINI	LILIA NIGRO MAIA	ULISSES ALEXANDRE CROTI
EXPEDITO E. RIBEIRO DA SILVA	LUIZ ANTONIO MACHADO CÉSAR	VALDIR AMBROSIO MOISES
FABIO JATENE	LUIZ EDUARDO MASTROCOLA	VALTER CORREIA DE LIMA
FAUSTO FERES	LUIZ FELIPE P. MOREIRA	WILLIAM AZEM CHALELA

Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
Publicação Trimestral / Published Quarterly
Dados de Catalogação na Publicação Internacional (CIP)

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –
Inclui suplementos e números especiais.
Substitui Atualização Cardiológica, 1981 – 91

1991, **1**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2010, **20**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2011, **21**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2012, **22**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A)

ISSN 0103-8559
RSCESP 72594

CDD₁₆ 616.105
NLM W1
WG100
CDU 616.1(05)

Associação Paulista de Bibliotecários / Grupo de Bibliotecários Biomédicos
Normas para catalogação de publicações nas bibliotecas especializadas.
São Paulo, Ed. Polígono, 1972.

Indexada em:

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)
Latindex – Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (www.latindex.unam.mx)

Impressa no Brasil

Tiragem: 5.650 exemplares

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** (ISSN 0103-8559) é editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP – Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP
CEP: 01311-940 / Tel: (11) 3179-0044 / E-mail: [socesp@socesp.org.br](mailto:socesps@socesp.org.br) / Website: www.socesps.org.br

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.

É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editoriais.

Para pedidos de reprints, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo / Diretoria de Publicações /

Tel: (11) 3179-0045 / E-mail: [socesp@socesp.org.br](mailto:socesps@socesp.org.br)

Revisão Bibliográfica: Maria do Carmo Cavarette Barreto / Versão e Revisão em Inglês: Ricardo Silveira

Coordenação de Produção/Revisão:



Impressão: Gráfica Ipsis

**DIRETORIA DAS REGIONAIS DA
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO
BIÊNIO 2012 - 2013**

ABCDM

Presidente: Silvio Cembranelli Neto
Diretor Científico: Roberto Andres Gomez Douglas
1º Secretário: Rogério Krakauer
2º Secretário: João Parisi Neto

Araçatuba

Presidente: Helena Cordeiro Barroso
Diretor Científico: Marcio Coutinho da Silveira
1º Secretário: Paulo Francisco M. de Barros
2º Secretário: Lillian Salvador do Amaral Asseis

Araraquara

Presidente: Antonio Carlos Braga de Moraes
Diretor Científico: Joaquim Meireles Resende Filho
1º Secretário: Helio Marques Malavolta
2º Secretário: Edson Akira Kusumoto

Araras

Presidente: Fernando Candido Martins
Diretor Científico: Jose Joaquim Fernandes Raposo Filho
1º Secretário: Sandra Regina Hurtado
2º Secretário: Antonio Carlos Assumpção

Bauru

Presidente: Christiano Roberto Barros
Diretor Científico: Julio Cesar Vidotto
1º Secretário: Caio Mario de Almeida Pessoa
2º Secretário: Rubens Emil Cury

Botucatu

Presidente: Silméia Garcia Zanati
Diretora Científica: Meliza Goi Roscani
1º Secretário: Daniéliso Renato Fusco
2º Secretário: Ricardo Mattos Ferreira

Campinas

Presidente: Juliano de Lara Fernandes
Diretor Científico: Fabio Rossi Dos Santos
1º Secretário: Daniel Lages Dias
2º Secretário: Aloísio Marchi da Rocha

Franca

Presidente: Luiz Alfredo Husemann Patti
Diretor Científico: Rossini Rodrigues Machado
1º Secretário: Ricardo Pereira C. de Oliveira
2º Secretário: Carlos Alves Pereira

Jundiaí

Presidente: Paulo Alexandre da Costa
Diretor Científico: Luis Anibal Larco Patino
1º Secretário: Alberando Genari Filho
2º Secretário: Elizeu de Sousa Santos

Marília

Presidente: André dos Santos Moro
Diretor Científico: Ronaldo De Oliveira Junior
1º Secretário: Pascoal Trevizan Neto
2º Secretário: Alexandre Rodrigues

Piracicaba

Presidente: Francisco Ramos Farina
Diretora Científica: Celise Alessandra Sobral Denardi
1º Secretário: Humberto Magno Passos
2º Secretário: Jorge Bertoldi Junior

Presidente Prudente

Presidente: Orlando Henrique de Melo Sobrinho
Diretora Científica: Margaret Assad Cavalcante
1º Secretário: Nabil Farid Hassan
2º Secretário: Henrique Issa Antoni Ebaid

Ribeirão Preto

Presidente: Paulo Cesar Grandini
Diretor Científico: Fernando Nobre
1º Secretário: Moyses de Oliveira Lima Filho
2º Secretário: Antonio Eduardo Pellegrino

Santos

Presidente: Carlos Alberto Cyrillo Sellaera
Diretor Científico: William da Costa
1º Secretário: Suely Correa Cardoso dos Santos
2º Secretário: Arnaldo Teixeira Ribeiro

São Carlos

Presidente: José Cesar Briganti
Diretor Científico: Sergio Luis Berti
1º Secretário: João Paulo Marrara
2º Secretário: Roberto Mário Machado Verzola

São José do Rio Preto

Presidente: José Fernando Vilela Martin
Diretora Científica: Maria Helena Mandi Dias Sardilli
1º Secretário: Maria Christiane Valéria B. Braile
2º Secretário: Adriana Pinto Bellini Miola

Sorocaba

Presidente: Otávio Ayres da Silva Neto
Diretora Científica: Cássia Eliane Kusnir
1º Secretário: Márcia Cristina Gambaro Carmignani
2º Secretário: Ned Maciel Oliveira

Vale do Paraíba

Presidente: Fábio Roberto da Silva Baptista
Diretor Científico: Pedro Augusto Pascoli
1º Secretário: Carlos Expedito Bento Leitão
2º Secretário: Bruno Augusto Alcová Nogueira

SUMÁRIO - TEMA 1

CARDIOLOGIA E ONCOLOGIA

EDITOR CONVIDADO: ROBERTO KALIL FILHO

1 Carta do Editor Convidado

ARTIGOS

- 2 **O impacto da doença cardiovascular no paciente com câncer: aspectos epidemiológicos e prognóstico**
The impact of cardiovascular disease in patients with cancer: epidemiological aspects and prognosis
Ludhmila Abrahão Hajjar, Paulo Marcelo Gehm Hoff, Roberto Kalil Filho
- 8 **Complicações cardiovasculares do paciente com câncer**
Cardiovascular complications in cancer patients
Cristina Salvadori Bittar
- 14 **Diagnóstico por imagem da cardiotoxicidade**
Imaging diagnosis of cardiotoxicity
Rafael B. Piveta, Marcelo G. Paiva, José L. Andrade
- 20 **Tratamento da cardiotoxicidade**
Cardiotoxicity treatment
Fernando Bacal, Ana Cláudia Aparecida Santos Nussbaum, Philippe Vieira Pires
- 25 **Prevenção da cardiotoxicidade**
Prevention of cardiotoxicity
Sílvia Moulin Ribeiro
- 29 **Novos quimioterápicos e cardiotoxicidade**
New chemotherapeutic agents and cardiotoxicity
Carolina Maria Pinto Domingues de Carvalho e Silva
- 36 **Pesquisa em cardio-oncologia - o futuro**
Research in cardio-oncology - the future
Marília Harumi Higuchi dos Santos, Ludhmila Abrahão Hajjar

Edição Anterior:
Promoção da Saúde Cardiovascular
Editor Convidado: Raul Dias dos Santos Filho

Hipertensão Arterial em Situações Especiais
Editor Convidado: Fernando Nobre

SUMÁRIO - TEMA 2

SÍNCOPE E MORTE SÚBITA

EDITOR CONVIDADO: PAULO DE TARSO JORGE MEDEIROS

44 Carta do Editor Convidado

ARTIGOS

45 **Síncope: definição, etiologia e diagnóstico**

Syncope: definiton, etiology and diagnosis

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, Ricardo Garbe Habib

58 **Síncope neurocardiogênica - do diagnóstico ao tratamento**

Neurocardiogenic syncope-from diagnosis to treatment

Denise Tessariol Hachul

68 **Síncope no portador de dispositivo cardíaco eletrônico implantável**

Syncope in patients with cardiac implantable electronic device

Ricardo Alkmim Teixeira, Martino Martinelli Filho

75 **Estratificação do risco de morte súbita no paciente com síncope**

Stratification risk of sudden death in patients with syncope

Eduardo Palmegiani, Adalberto Menezes Lorga Filho, Adalberto Menezes Lorga, Guilherme Luís Bertão

84 **Morte súbita em coração estruturalmente normal**

Sudden death in structurally normal heart

Fatima Dumas Cintra, Angelo A V de Paola

89 **Morte súbita em atletas**

Sudden death in athletes

Silas dos Santos Galvão Filho

95 **O impacto do uso do cardioversor-desfibrilador implantável na prevenção da morte súbita**

The impact of the use of implantable cardioverter defibrillator in the prevention of sudden death

Eduardo Rodrigues Bento Costa

Próxima Edição:

Insuficiência Cardíaca Refratária

Editor Convidado: Fernando Bacal

Disfunção Diastólica

Editor Convidado: Dirceu Rodrigues Almeida

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGOS NA REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo)** é o órgão oficial de divulgação da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP). Trata-se de uma publicação trimestral, com previsão de 120 páginas por edição, e indexada no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e no Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal).

Cada edição abrangerá dois temas distintos, selecionados a critério da Diretoria de Publicações. Cada tema incluirá no máximo seis artigos. Em todas as edições serão convidados dois editores, um para cada tema. Editores convidados e autores devem adequar os artigos às Normas para Publicação, evitando-se prejuízo às fases de produção editorial e de produção gráfica.

1 DADOS GERAIS PARA PREPARO DO ARTIGO

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** adota as Normas de Vancouver (*Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals – revisão em julho/2010*), organizadas pelo *International Committee of Medical Journal Editors: “Vancouver Style”* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

- 1.1 Cada artigo deverá ter até 20 páginas, incluindo as referências, respeitando a configuração de página padrão (2,5 cm nas laterais da página e 3,5 cm nas bordas superior e inferior), e deverá ser digitado em Times New Roman, tamanho 10, e espaçamento entre linhas de 1,5. Poderão ser inseridas até 4 ilustrações, considerando figuras, fotografias, gráficos e/ou tabelas, e até 50 referências. As exceções serão analisadas pelos editores.
- 1.2 O uso de abreviaturas, mesmo as consagradas, deverá ser evitado.
- 1.3 O texto deverá ser digitado sem formatações especiais.
- 1.4 As tabelas deverão ser digitadas no mesmo processador/editor de texto utilizado para o restante do texto. Não serão aceitas tabelas enviadas como imagem.

2 SEQUÊNCIA DA DISPOSIÇÃO DO TEXTO

Somente serão considerados aptos à produção editorial os artigos que se enquadrarem nas Normas para Publicação aqui apresentadas, respeitando a seguinte disposição:

2.1 Primeira página

- Título do artigo em português.
- Nome(s) do(s) autor(es) por extenso.
- Instituição(ões) a que cada autor pertence.
- Nome do autor responsável pela correspondência e endereço completo, incluindo endereço eletrônico.

2.2 Segunda página

- Resumo: até 250 palavras.
- Descritores: até 5 (obter os termos no “DeCS – Descritores em Ciências da Saúde”, disponível em: <http://decs.bvs.br>).

2.3 Terceira página

- Título em inglês.

-*Abstract* (resumo em inglês): até 250 palavras.

-*Descriptors*: até 5 (obter os termos no DeCS – versão em inglês).

2.4 Quarta página e demais

-Corpo do texto: organizado em intertítulo, subtítulo, etc.

3 ESTILO E FORMATO DAS REFERÊNCIAS

3.1 As referências devem ser citadas quando efetivamente consultadas e numeradas, no corpo do texto, em formato sobrescrito, respeitando a ordem de entrada no texto.

3.2 Incluir até 50 referências relevantes.

3.3 Exemplos de referências.

Artigo de revista com até 6 autores, citar todos os autores

Pahl E, Seghal R, Chystolf D, Neches WH, Webb CL, Duffy CE. Feasibility of exercise stress echocardiography for the follow-up of children with coronary involvement secondary to Kawasaki. *Circulation*. 1995;91(1):122-8.

Artigo de revista com mais de 6 autores, citar os seis primeiros autores seguidos de et al.

Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and prost systolic shortening on the prediction of reverse remodeling is both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004;110(1):68-79.

Instituição como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: safety and performance guidelines. *Med J Aust*. 1996;164(5):282-4.

Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J*. 1994;84(12):15.

Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Prospect*. 1994;102 Suppl 1:275-82.

Livro

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. Saint Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de livro

Mylek WY. Endothelium and its properties. In: Clark BL Jr, editor. *New frontiers in surgery*. New York: McGraw Hill; 1998.p. 55-64.

Monografias, dissertações e teses

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002. Takemura CK. Correlação das variáveis geométricas de lesões coronárias com achados ultra-sonográficas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.

Eventos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming, EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland, Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.*

Material eletrônico

- CONSULTAS NA INTERNET:

Ministério da Saúde [homepage]. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas [citado 2000 maio 10]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Sabroza PC. Globalização e saúde: impacto nos perfis epidemiológicos das populações. In: 4º Congresso Brasileiro de Epidemiologia [on line]; 1998 Ago 1-5; Rio de Janeiro. Anais eletrônicos. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1998 [citado 1999 jan 17]. Disponível em: <http://www.abrasco.br/epirio98>.

- JORNAL:

Novo remédio ajuda a deixar o hábito de fumar. O Globo, Rio de Janeiro [jornal on line]. 1999 maio 17 [citado 1999 ago 17]. Disponível em: <http://www.oglobo.com.br>.

- REVISTA:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1995;1(1):e10-e23. [cited 1996 Jun 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

- LIVRO:

Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too. New York: Health On The Net Foundation; 1996 [cited 1999 May 27]. Available from: <http://www.sinuses.com/postsurg.htm>.

- CAPÍTULO DE LIVRO QUANDO O AUTOR DO CAPÍTULO É O MESMO AUTOR DO LIVRO:

Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too. New York: Health On The Net Foundation; 1996. p. e31-e43. [cited 1999 May 27]. Available from: <http://www.sinuses.com/postsurg.htm>.

- TESE (LIVRO NO TODO):

Lourenço LG. Relação entre a contagem de microdensidade vasal tumoral e o prognóstico do adenocarcinoma gástrico operado [tese on line]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999 [citado 1999 jun 10]. Disponível em: <http://www.epm.br/cirurgia/gastro/laercio>.

4 TABELAS E FIGURAS

4.1 Tabelas

As tabelas devem ser inseridas apenas quando necessário para a efetiva compreensão do trabalho, não devem ser redundantes (repetindo informações já mencionadas no corpo do texto), e devem ser numeradas por ordem de citação. Devem ser apresentadas em páginas separadas, no mesmo arquivo do texto, depois das referências, digitadas em Word e configuradas em espaço duplo, sem linhas de

grade. Devem ser numeradas em numeral arábico e o título (enunciado) deve ser conciso. Os marcadores de rodapé devem obedecer à seguinte ordem: *, †, ‡, §, #, **. As abreviações utilizadas devem ser definidas no rodapé da tabela.

4.2 Figuras

As figuras devem ser submetidas em alta resolução (mínimo de 300 dpi e 1000px de largura) e enviadas em formato JPEG. As legendas das figuras devem constar em páginas separadas, após as tabelas, e permitir sua perfeita compreensão, independentemente do texto.

Siglas e abreviações usadas nas figuras devem ser explicitadas nas legendas.

5 ENVIO DO MATERIAL

O artigo completo, compreendendo texto, figuras/fotos/gráficos e tabelas, deverá ser enviado unicamente via Internet para o e-mail do editor responsável pelo tema para o qual o autor foi convidado a escrever. O artigo deverá ser acompanhado por uma carta de submissão, em PDF, contendo uma declaração do autor de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando a presença ou não de conflito de interesses e a inexistência de problema ético relacionado.

Atenção: Solicitamos aos autores a elaboração de um teste de múltipla escolha relativo ao assunto abordado em seus respectivos artigos. Esse material será disponibilizado no *website* www.socesp.org.br, como contribuição ao programa de educação médica continuada destinado a nossos leitores.

6 DIREITOS AUTORAIS

Após o aceite do artigo e previamente à publicação, os autores deverão encaminhar à SOCESP (socesp@socesp.org.br), em PDF, a seguinte declaração escrita e assinada, inclusive pelos coautores:

O(s) autor(es) abaixo assinado(s) transfere(m) todos os direitos autorais do artigo (título do artigo) à **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. O(s) signatário(s) garante(m) que o artigo não infringe os direitos autorais ou qualquer outro direito de propriedade de terceiros, e confirma(m) que sua versão final foi revista e aprovada por ele(s).

Todos os artigos publicados tornam-se propriedade permanente da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** e não podem ser publicados sem o consentimento por escrito da Diretoria de Publicações.



FSC

www.fsc.org

MISTO

**Papel produzido
a partir de
fontes responsáveis**

FSC® C011095

Cardio-Oncologia

O câncer e as doenças cardiovasculares continuarão sendo as principais causas de mortalidade nas próximas décadas. O aumento da expectativa de vida da população, associado a avanços recentes no tratamento específico do câncer, resultaram na maior incidência de doenças cardiovasculares nos pacientes com câncer.

O advento de novos quimioterápicos, como os anticorpos monoclonais e os inibidores de tirosina-quinase, abriu uma nova perspectiva no entendimento da fisiologia cardiovascular, uma vez que estes fármacos atuam em vias de crescimento e proliferação miocitária e endotelial. Atualmente, a interação entre as especialidades Cardiologia e Oncologia é essencial para o manejo adequado dos pacientes com câncer, permitindo o reconhecimento adequado das doenças cardiovasculares, e possibilitando o tratamento precoce e eficaz.

A Cardio-Oncologia também tem como objetivos:

1. Desmistificar a visão da doença cardíaca como uma barreira ao tratamento efetivo do paciente com câncer.
2. Prevenir e reduzir os riscos da cardiotoxicidade do tratamento.
3. Propor a unificação de terminologias e definições das complicações cardiovasculares no paciente com câncer, com o objetivo de homogeneizar a assistência e a pesquisa.
4. Divulgar as evidências disponíveis em relação às complicações cardiovasculares no paciente oncológico.
5. Disseminar recomendações práticas para a monitorização da função cardiovascular antes, durante e após o tratamento do paciente.
6. Estimular a pesquisa na área, com a finalidade de expandir o conhecimento e modificar a prática assistencial.

O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e o Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo são parceiros na realização de um grupo de cardio-oncologia, que há 3 anos desenvolve atividades assistenciais, de ensino e de pesquisa na área.

Esse número da **Revista da SOCESP** aborda o tema em seus mais variados aspectos, contando com estudiosos no assunto que, além de capacitação em ensino, desenvolvem atividades assistenciais diárias em cardio-oncologia.

Como Editor convidado, sinto-me honrado pelo atrativo do tema, pela excelência de seus autores e pela perspectiva de auxiliar no tratamento desses pacientes.

Boa leitura a todos.

Roberto Kalil Filho
Editor Convidado

O IMPACTO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR NO PACIENTE COM CÂNCER: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E PROGNÓSTICO

LUDHMILA ABRAHÃO HAJJAR¹, PAULO MARCELO GEHM HOFF², ROBERTO KALIL FILHO³

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):2-7
RSCESP (72594)-1989

Atualmente a doença cardiovascular e as neoplasias são as duas principais causas de mortalidade nos Estados Unidos. Entretanto, poucos dados existem publicados sobre o manejo de pacientes com essas duas afecções simultaneamente. Várias diretrizes sobre o manejo de doenças cardiovasculares são baseados em estudos nos quais os pacientes com câncer são excluídos. Hoje, com os avanços na terapêutica da doença cardiovascular e do câncer, encontramos muito mais pacientes cardiopatas com câncer e pacientes com câncer com alterações cardiovasculares relacionadas ao tratamento oncológico. A coexistência de câncer e doença cardiovascular pode complicar o tratamento, pois a terapia para uma doença pode afetar negativamente a outra patologia. Os cardiologistas encontram tanto complicações cardiovasculares relacionada a neoplasia, como derrame e tamponamento pericárdico, como também cardiotoxicidade relacionada ao tratamentos antineoplásico. A cardiotoxicidade pode se manifestar de várias formas, incluindo: disfunção ventricular esquerda, isquemia miocárdica, alterações na pressão arterial, tromboembolismo e arritmias. Existem alterações reversíveis e irreversíveis do sistema cardiovascular relacionadas ao tratamento oncológico. As complicações cardiovasculares no paciente oncológico são eventos frequentes, de reconhecida importância e com significativa repercussão na morbi-mortalidade. Dessa forma, cardiologistas e oncologistas devem manter constante diálogo para o manejo adequado desse paciente. Além disso, o surgimento de diretrizes de cardio-oncologia, são ferramentas importantes para auxiliar cardiologistas e oncologistas no tratamento do paciente com câncer.

Descritores: cardiotoxicidade, câncer, insuficiência cardíaca, manejo, quimioterapia.

THE IMPACT OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH CANCER: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND PROGNOSIS

Currently, cardiovascular disease and cancer are two leading causes of mortality in the United States. However few data are published on the management of patients with these two conditions simultaneously. Several guidelines on the management of cardiovascular disease are based on studies in which cancer patients are excluded. Today, with advances in the treatment of cardiovascular disease and cancer, we found more cardiac patients with cancer and cancer patients with cardiovascular alterations related to cancer treatment. The coexistence of cancer and cardiovascular disease may complicate the treatment because the treatment of one disease can negatively affect the other pathology. Cardiologists come across both cardiovascular complications related to cancer such as stroke and pericardial tamponade, as well as cardiotoxicity related to anti-cancer treatments. Cardiotoxicity may manifest in several ways, including left ventricular dysfunction, myocardial ischemia, alterations in blood pressure arrhythmias and thromboembolism. There are reversible and irreversible alterations in the cardiovascular system related to cancer treatment. Cardiovascular complications in cancer patients are frequent events of major importance and with significant impacts on morbidity and mortality. Thus cardiologists and oncologists should maintain constant dialogue for the appropriate management of this patient. Moreover, the emergence of guidelines for cardio-oncology are very important tools in order to help cardiologists and oncologists in the treatment of cancer patients.

Descriptors: cancer, cardiotoxicity, chemotherapy, heart failure, management.

¹ Coordenadora da Cardiologia e da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Diretora do Departamento do Paciente Crítico do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Professor Titular da Oncologia da FMUSP; Diretor Clínico do ICESP, FMUSP.

³ Professor Titular da Cardiologia da FMUSP. Diretor Clínico do InCor - HC-FMUSP e Diretor do Centro de Cardiologia do Hospital Sirio Libanes.

Endereço para correspondência:

Ludhmila Abrahão Hajjar. Divisão de Anestesiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - HCFMUSP). Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44, 2º andar, bloco I. CEP: 05403-000.
Tel: (011) 2661-5012/(011) 2661-5232. E-mail: ludhmila@usp.br

Atualmente, a doença cardiovascular e as neoplasias são as duas principais causas de mortalidade nos Estados Unidos, contribuindo, juntas, com 50% de todos os óbitos. Projeções para 2030 são de que as doenças cardiovasculares e as neoplasias permaneçam como as principais causas de morte na população.

Existe uma literatura extensa sobre diagnóstico e tratamento de doenças cardiovasculares e de câncer, porém, surpreendentemente, há poucos dados publicados sobre o manejo de pacientes que apresentam estas duas doenças simultaneamente. Os *guidelines* das doenças cardiovasculares são baseados em estudos em que pacientes com câncer são excluídos¹.

A doença cardiovascular e o câncer são frequentemente encontrados no mesmo paciente, devido à alta prevalência de ambas as doenças e porque algumas formas de doença cardiovascular são causadas pelo câncer ou pelos tratamentos antineoplásicos¹.

A coexistência de câncer e doença cardiovascular pode complicar o tratamento, pois a terapia para uma doença pode afetar negativamente a outra afecção.

Por outro lado, os avanços no *screening* do câncer e no seu tratamento nas últimas duas décadas levaram a um aumento no número de sobreviventes de câncer em longo prazo^{2,3}.

Atualmente, existem mais de 10 milhões de sobreviventes de câncer nos Estados Unidos, com quase 64% destes com mais de 5 anos de diagnóstico da neoplasia².

Com este aumento do número de sobreviventes de câncer está surgindo uma fase muito importante e distinta do cuidado ao paciente com neoplasia que engloba vigilância de recorrência da doença, detecção de metástases, monitorização de efeitos tardios dos tratamentos antineoplásicos, cuidados de comorbidades não relacionadas ao câncer e apoio psicológico⁴.

A doença cardiovascular permanece como a principal causa de morbimortalidade entre os sobreviventes de neoplasia. A alta prevalência de doenças cardiovasculares neste grupo de pacientes é multifatorial e está relacionada ao aumento da idade, fatores de risco em comum e com complicações a longo prazo das terapias antineoplásicas^{4,6}.

RISCO CARDIOVASCULAR RELACIONADO AO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

Os cardiologistas encontram, geralmente, dois tipos de complicações no paciente com câncer: as complicações decorrentes do envolvimento do sistema cardiovascular pela neoplasia e as complicações relacionadas aos tratamentos antineoplásicos.

Com relação ao primeiro tipo de complicação, podemos citar: derrames pericárdicos e tamponamento causados pelas neoplasias metastáticas, obstruções nas vias de entrada e saída, envolvimento do sistema de condução levando a diferentes tipos de bloqueios e a síndrome carcinoide, que pode levar ao acometimento valvar. Os tumores primários cardíacos são raros.

As complicações relacionadas à terapia antineoplásica mais frequentes são as seguintes: disfunção ventricular esquerda, isquemia miocárdica, alterações na pressão arterial, tromboembolismo e arritmias (fibrilação atrial, bradiarritmias, prolongamento do intervalo QT)^{6,7}.

Definição de cardiotoxicidade

A definição de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos em oncologia é baseada nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O Instituto Nacional de Saúde americano (NIH) define cardiotoxicidade segundo a FEVE⁸:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;
- Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal;
- Grau III: insuficiência cardíaca sintomática.

A apresentação clínica da cardiotoxicidade pode ser aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento. A cardiotoxicidade crônica pode ser diferenciada em dois subtipos de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica da cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar à insuficiência cardíaca congestiva com todas as suas repercussões⁸.

Complicações cardiovasculares no paciente oncológico

As complicações mais frequentes e que exercem maior impacto na morbimortalidade do paciente oncológico estão descritas abaixo.

Insuficiência Cardíaca (IC)

É importante ressaltar que a insuficiência cardíaca tem pior prognóstico que muitas neoplasias e pode comprometer seriamente a evolução do paciente oncológico.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda relacionada à quimioterapia são: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética^{7,9}.

Os principais agentes relacionados à miocardiotoxicidade estão descritos abaixo (Tabela 1).

A cardiotoxicidade dos quimioterápicos pode ser dividida em dois tipos de acordo com o tipo de alteração anatomopatológica e evolução clínica (Tabela 2).

A cardiotoxicidade tipo I reflete dano estrutural permanente no miocárdio, observando-se apoptose e necrose dos miócitos. Esta ocorre classicamente em pacientes expostos às antracilinas. A cardiotoxicidade tipo II reflete dano funcional,

Tabela 1. Principais agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer e a incidência de cardiotoxicidade (redução da fração de ejeção e/ou insuficiência cardíaca)⁶⁻⁹.

Agente Quimioterápico	Incidência de disfunção ventricular
Antraciclina (Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina)	3% a 35% (dose acima de 400 mg/m ²)
Agentes Alquilantes (Ciclofosfamida, Ifosfamida)	7% a 28%
Agentes Antimicrotúbulos (Docetaxel, Paclitaxel)	2% a 8%
Anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina-quinase	
Trastuzumabe	2% a 28%
Bevacizumabe	2% a 10%
Sunitinibe	2% a 11%
Lapatinibe	1% a 2%
Imatinibe	0,5% a 2%
Dasatinibe	3% a 11%

está relacionada à disfunção transitória reversível e tipicamente ocorre em pacientes em uso de trastuzumabe e outros inibidores de tirosina quinase⁸⁻¹⁰.

Antraciclina

As antraciclina são fármacos amplamente utilizados no tratamento do câncer e mais frequentemente relacionados à cardiotoxicidade. Os principais exemplos desta classe são: Doxorrubicina, Epirubicina e Idarrubicina.

A dose acumulada é um dos principais fatores de risco para cardiotoxicidade. Estudos encontraram uma incidência de cardiotoxicidade de 3%-5% com dose de 400 mg/m², 7%-26% com dose de 550 mg/m², e de 18%-48% com dose de 700 mg/m². Por esta razão, a dose máxima acumulada de doxorrubicina durante a vida não deve ultrapassar 550 mg/m².

Disfunção diastólica devida à toxicidade cumulativa dose-dependente pode ser observada com dose cumulativa equivalente a 200 mg/m², enquanto disfunção sistólica é observada usualmente com doses acima de 400 mg/m², com variabilidade segundo limiar individual.

Outros fatores de risco em relação às antraciclina estão relacionados ao tempo de infusão (administração em bolus), doses elevadas administradas de forma não fracionada, história prévia de irradiação, uso de agentes cardiotoxicos concomitantes, como ciclofosfamida, trastuzumabe e paclitaxel, sexo feminino, doença cardiovascular de base e idade (jovens e idosos)^{6,8-10}.

Os principais mecanismos envolvidos na lesão miocárdica das antraciclina são a formação de radicais livres, alterações no metabolismo do ferro, indução de vias de apoptose, alteração na produção de adenosina trifosfato e alterações mitocondriais⁸.

Inibidores de tirosina-quinase

Os anticorpos monoclonais são amplamente utilizados no tratamento do câncer. O uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe, dirigido contra o receptor *HER2*, revolucionou o tratamento do câncer de mama positivo para *HER2*. Entretanto, foi observado aumento da incidência de disfunção miocárdica nesses pacientes, principalmente com o uso concomitante das antraciclina.

Os fatores de risco para disfunção miocárdica com o uso de trastuzumabe são: disfunção ventricular prévia, altas doses acumuladas de antraciclina, idade acima de 50 anos, uso de anti-hipertensivos e índice de massa corpórea elevado (IMC > 30 kg/m²). Possivelmente, marcadores genéticos e estado imunológico possam influenciar na susceptibilidade a cardiotoxicidade⁸.

O mecanismo da cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe parece estar relacionado à expressão do receptor *HER2* na superfície dos miócitos e à interação entre o trastuzumabe e a sinalização do *HER2* no coração. O quadro clínico da toxicidade miocárdica do trastuzumabe é espectral, variando desde a ausência de sintomas até a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva. Felizmente, na maioria dos casos, a disfunção ventricular nos pacientes expostos ao trastuzumabe é reversível após a interrupção do tratamento ou após o início da terapia farmacológica da insuficiência cardíaca. Em casos relatados de persistência da disfunção ventricular com dano permanente, invariavelmente os pacientes haviam sido previamente expostos a antraciclina⁶⁻⁸.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), com grande atividade antitumoral, sendo usado para tumores

Tabela 2. Classificação proposta para cardiomiopatia relacionada à quimioterapia⁶⁻⁹.

Cardiotoxicidade	Protótipo	Relação com dose cumulativa	Achados na biópsia endomiocárdica (microscopia eletrônica)	Reversibilidade
Tipo I	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Sim	Vacúolos, destruição dos sarcômeros, necrose	Não
Tipo II	Trastuzumabe Sunitinibe Sorafenibe	Não	Aparência benigna ultraestrutural	Sim (maioria dos casos)

sólidos como mama, pulmão, colorretal e carcinomas renais. Dados de toxicidade cardíaca com bevacizumabe mostram baixas taxas de toxicidade (2% a 10%), entretanto, não foi realizado seguimento a longo prazo destes pacientes. Aparentemente, a toxicidade é transitória e reversível.

Os inibidores de tirosina-quinase de pequena molécula, cujos representantes são o sorafenibe, o sunitinibe, o imatinibe e o lapatinibe, são utilizados no tratamento do carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, tumores de estroma gastrointestinal e outros. A incidência de disfunção ventricular esquerda é baixa, em torno de 1,6%. Na maioria dos casos, a disfunção ventricular é assintomática e reversível, sugerindo cardiotoxicidade tipo II⁷.

Isquemia miocárdica

Várias formas de tratamento antineoplásico (quimioterapia, radioterapia) estão associadas ao aumento do risco de doença coronariana crônica e de síndromes coronarianas agudas^{7,8}. Além disso, pacientes com câncer atualmente apresentam maior sobrevida devido a avanços no diagnóstico e na terapêutica oncológica, o que resulta em aumento da exposição a fatores de risco.

Os agentes mais envolvidos são os antimetabólitos (capecitabina, fluoracil), os antimicrotúbulos (paclitaxel docetaxel) e os inibidores de tirosinaquinase (bevacizumabe, sorafenibe, eriotinibe)⁸.

O sintoma mais frequente da toxicidade do fluoracil é a dor torácica semelhante à angina. Altas doses (> 800 mg/m²) e infusão contínua foram considerados fatores de risco para isquemia miocárdica relacionada a este fármaco. Os eventos cardíacos tendem a ocorrer entre 2 a 5 dias após o início da terapia. O mecanismo da cardiotoxicidade do fluoracil é desconhecido, porém, os mais prováveis são trombose de artéria coronária, arterite e vasoespasmos. O tratamento com este agente deve ser descontinuado em caso de dor torácica¹⁰.

O paclitaxel está associado à incidência de isquemia cardíaca de aproximadamente 5% dos pacientes. Os eventos ocorreram durante a infusão da medicação até 14 dias após. A maioria dos casos ocorre em pacientes hipertensos e com doença coronariana de base⁸.

O bevacizumabe está associado a um aumento de eventos trombóticos, que ocorreram em qualquer período após o início do tratamento, com um tempo médio de 3 meses. Idade acima de 65 anos e história prévia de eventos trombóticos foram considerados fatores de risco¹¹.

Atualmente, não existem recomendações específicas ou estudos prospectivos que incluam pacientes oncológicos. Assim, os pacientes devem ser tratados conforme as diretrizes disponíveis da *American Heart Association/American College of Cardiology* e Diretrizes Brasileiras da Sociedade Brasileira de Cardiologia^{7,9}.

Porém, deve-se ter em mente as seguintes ressalvas em pacientes oncológicos: a incidência elevada de cirurgias não cardíacas, o potencial aumentado da ocorrência de plaquetopenia durante a evolução, predisposição à trombose e potencial da interação medicamentosa entre fármacos utilizados no manejo da doença coronária e os quimioterápicos.

Algumas particularidades do paciente oncológico merecem destaque e serão abaixo descritas.

Uso de *stents*: com o implante de *stents*, é fundamental o uso de dupla agregação plaquetária com aspirina e clopidogrel. No caso de stent não revestido, o tempo mínimo recomendado é de 4 semanas. Já com *stents* farmacológicos, o tempo recomendado é de um ano ou mais⁸.

É recomendada como primeira escolha no paciente com câncer a angioplastia com stent convencional pelo menor risco de trombose e menor tempo de uso da dupla antiagregação plaquetária⁸.

Cirurgia de revascularização miocárdica: trata-se de opção extremamente importante no tratamento da doença coronária. No paciente oncológico, suas indicações seguem as recomendações internacionais gerais. Devem ser lembradas as recomendações de profilaxia de eventos trombóticos no período perioperatório destes pacientes, devido seu risco elevado⁸.

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Trata-se de condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). A prevalência de HAS nos pacientes com câncer antes da introdução dos inibidores de angiogênese era semelhante a da população adulta em geral, de 32% a 48%. Com a maior sobrevida dos pacientes oncológicos, e com o aumento da utilização de quimioterápicos associados à ocorrência da hipertensão arterial sistêmica, esta última vem sendo um diagnóstico mais frequente nestes pacientes. Os quimioterápicos mais relacionados à HAS são os inibidores da angiogênese: bevacizumabe, sorafenibe e sunitinibe^{8,9}.

A cisplatina e a ciclosporina apresentam efeitos nefrotóxicos e hipertensivos. Outras medicações comumente utilizadas durante o tratamento dos pacientes oncológicos, como eritropoetina, corticosteroides e inibidores da ciclooxigenase, também podem elevar a pressão arterial^{8,9}.

O mecanismo da hipertensão causada pelo uso de agentes angiogênicos possivelmente está relacionado à inibição do VEGF, que reduz a produção de óxido nítrico na parede de arteríolas e outros vasos de resistência. Também supõe-se que o VEGF altere o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

O tratamento tem como objetivo a redução da morbimortalidade e a redução dos riscos associados à lesão de órgãos alvo.

Recomenda-se que pacientes oncológicos com HAS ou desenvolvimento desta durante o tratamento devam ser tratados de acordo com as orientações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁹.

A hipertensão causada por bevacizumabe, sorafenibe e sunitinibe frequentemente requer o uso de mais de uma classe de anti-hipertensivos.

Em relação à hipertensão relacionada ao uso de inibidores da angiogênese, existem algumas particularidades relacionadas a sua fisiopatologia. Os bloqueadores de canais de cálcio não-dihidropiridínicos inibem o CYP3A4^{8,9}, via de

metabolização destes quimioterápicos, e assim são contraindicados em pacientes em uso de inibidores de angiogênese. Deve-se optar como primeiro medicamento anti-hipertensivo pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou pelos betabloqueadores, especialmente se houver outro fator de risco cardiovascular.

Arritmias

A incidência de arritmias no paciente oncológico ainda não está bem determinada e varia de acordo com o quimioterápico utilizado. As arritmias podem ocorrer em diversas circunstâncias situações clínicas, como nas infecções, distúrbios hidroeletrólíticos, no ambiente pós-operatório e durante o tratamento quimioterápico. O câncer está associado à pró-arritmogênese, independente de outros fatores de risco do paciente. Taquicardia e bradicardia são frequentemente diagnosticadas nos pacientes com câncer¹⁰.

Os quimioterápicos mais conhecidos por causar arritmias são as antraciclina (doxorrubicina, epirrubicina), os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel), os antimitóticos (5-fluoracil, capecitabina e gemcitabina), os agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida), os inibidores da tirosina-quinase (trastuzumabe e cetuximabe), o trióxido de arsênico, a talidomida e a interleucina-2¹⁰.

O prolongamento do intervalo QT é uma anormalidade elétrica do coração que aumenta o risco de arritmias ventriculares, principalmente torsades de pointes. Pacientes oncológicos estão particularmente propensos a QT longo, devido à prevalência de comorbidades, incluindo doença estrutural cardíaca, disfunção hepática e renal e uso concomitante de outras medicações que prolongam o QT como antieméticos, antifúngicos e quinolonas. Além disso, a prevalência de distúrbios hidroeletrólíticos é elevada devido à ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia, diminuição da ingestão oral. O trióxido de arsênico induz QT longo em até 50% dos pacientes. Os inibidores de tirosina quinase estão associados a QT longo em até 10% dos casos. Deve ser realizado um monitoramento com ECG periódico, assim como ajustes na dose das medicações ou descontinuação da terapia. Além disso, deve-se atentar para o uso destas medicações em pacientes com fatores de risco para QT longo (distúrbios hidroeletrólíticos, síndrome de QT longo congênito, uso concomitante de medicações antiarrítmicas ou outras drogas conhecidas por causarem prolongamento do QT)^{8,10}.

Bradicardia e bloqueios podem ser causados por múltiplas condições em pacientes com neoplasia. Fibrose por radioterapia, amiloidose e tumores cardíacos podem afetar os sistemas de condução. Vários agentes quimioterápicos foram associados com bradicardia e bloqueios, sendo os principais o paclitaxel e a talidomida. O paclitaxel pode causar arritmias por alterações no sistema Purkinje ou no sistema autonômico extracardíaco. Já a talidomida pode causar efeitos sedativos centrais ou ativação das vias vagais. Em alguns pacientes pode causar hipotireoidismo.

Taquicardia é definida por uma frequência cardíaca acima de 100 bpm, e o diagnóstico é eletrocardiográfico. Nos pacientes com câncer, podem ocorrer desde taquicardia sinusal, em geral, secundária a outras comorbidades até taquicardias supraventriculares (TSV) e ventriculares.

Dentre as taquicardias supraventriculares, a mais comum é a fibrilação atrial (FA), caracterizada por completa desorganização da atividade elétrica atrial. A FA é dessa forma classificada: inicial (primeiro episódio diagnosticado), paroxística (termina espontaneamente sem utilização de fármacos ou cardioversão elétrica, geralmente sua duração é menor que 7 dias), persistente (aquela que se instala e não interrompe) e permanente (superior a 1 ano). É importante, também, definir o início da FA, menor que 48h com risco de tromboembolismo menor após reversão química ou elétrica e maior que 48h (quando não é determinado o início da FA) com risco de tromboembolismo maior após reversão química e/ou elétrica. Dentre as arritmias relacionadas às antraciclina, a fibrilação atrial é a mais comum, presente em até 2% a 10% dos pacientes. Taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são raras.

A cisplatina está associada à fibrilação atrial e à ocorrência de taquicardias supraventriculares, com incidência de 12% a 32%. A ciclofosfamida pode causar taquicardia supraventricular paroxística, fibrilação atrial, flutter atrial e bradicardia sinusal, sendo a maior parte das arritmias associada à cardiomiopatia pela droga.

O tratamento das arritmias segue as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Tromboembolismo

O câncer é reconhecidamente um estado protrombótico. O tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma grave complicação em pacientes com câncer, sendo uma das principais causas de óbito nestes pacientes¹¹.

Embora esteja clara a associação de câncer e TEV, o risco não é o mesmo para todos os pacientes, podendo variar com o sítio de localização, tratamento e estágio. São fatores de risco:

- sexo feminino, raça negra, sítios do câncer e tipos mais associados: cérebro, pâncreas, rins, ovário, estômago, pulmão, mieloma e linfoma.
- estágio mais avançado: TEV é mais comum em pacientes com doença metastática, quando comparado a doentes sem metástase.
- período inicial após o diagnóstico: o risco de TEV é maior nos primeiros três meses após o diagnóstico do câncer.
- quimioterapia: está fortemente associada ao aumento do risco de TEV. Pacientes em terapia hormonal para câncer de mama, uso de tamoxifeno e de agentes antiangiogênicos (talidomida, lenalidomida, bevacizumabe).

A malignidade está associada a um estado de hipercoagulabilidade devido a vários fatores, incluindo a liberação de citocinas inflamatórias com ativação do sistema de coagulação e inibição de mecanismos anticoagulantes naturais, principalmente a proteína C ativada, fibrinólise reduzida e alterações na superfície endotelial.

O ultrassom *Doppler* venoso é o exame recomendado como método de imagem para avaliação inicial de uma suspeita de TVP, permitindo uma análise da compressibilidade venosa e a imagem do fluxo venoso ao *Doppler*. Sua sensibilidade é de 90% para TVP proximal com uma especificidade de 95%. Não é invasivo.

O diagnóstico do tromboembolismo pulmonar pode seguir uma sequência de avaliação da probabilidade clínica de TEV, complementada pela angiotomografia ou estudo ventilação/perfusão pulmonar. O uso de dímero D não é recomendado para diagnóstico de TEP em pacientes com câncer, pois sua especificidade é muito reduzida.

A angiotomografia permite avaliação indireta dos vasos pulmonares e do sistema venoso. Vantagens desse método incluem imagem acurada do mediastino e parênquima pulmonar, visualização de êmbolos em muitas regiões da vasculatura pulmonar, capacidade de identificar trombose venosa profunda e detecção de sinais de aumento do ventrículo direito. Suas desvantagens referem-se à exposição à radiação e ao uso de grande quantidade de contraste. Em casos nos quais a angiotomografia não é disponível ou possível, como em pacientes com insuficiência renal ou alergia a contraste, pode ser utilizado o estudo de ventilação/perfusão pulmonar ou o ecocardiograma transtorácico associado ao ultrassom *Doppler* de membros inferiores.

Pacientes internados com câncer estão sob um risco particularmente alto de TEV e a profilaxia farmacológica está sempre recomendada na ausência de contraindicações. O risco de TEV no período pós-operatório imediato é reconhecidamente elevado nos pacientes com câncer. Pacientes submetidos à laparotomia, laparoscopia ou toracotomia com duração maior que 30 minutos devem receber trombopprofilaxia com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, a menos que contraindicado por alto risco de sangramento ou sangramento ativo. Métodos mecânicos devem ser associados aos farmacológicos, sempre que possível.

O tratamento do tromboembolismo venoso tem como objetivo o alívio dos sintomas e a prevenção de novos eventos trombóticos. Em geral, para tratamento de TEV e câncer, é recomendado o uso de heparina de baixo peso molecular por 6 meses. Os estudos mostram um bom perfil de segurança para a administração de heparina de baixo peso molecular em pacientes com câncer, resultando na sugestão de que esta seja mais segura que os antagonistas da vitamina K nessa popu-

lação. A varfarina apresenta uma janela terapêutica estreita e sua interação com outros medicamentos já é bem reconhecida (sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacina, metronidazol).

CONCLUSÕES

As complicações cardiovasculares no paciente oncológico são eventos frequentes, de reconhecida importância e com significativa repercussão na morbimortalidade. Atualmente, o aumento da sobrevida no paciente com câncer insere-se no contexto do reconhecimento da doença cardiovascular como um participante do tratamento do paciente oncológico.

A interação entre as especialidades Cardiologia e Oncologia busca uniformizar definições, promover assistência de qualidade no que se refere à instituição de protocolos de cuidados e gerar conhecimento, cujo resultado final deve ser a otimização no atendimento do paciente oncológico.

REFERÊNCIAS

1. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
2. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75.
3. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):312-20.
4. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25.
5. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(4):163-96.
6. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*. 2009;100(5):684-92.
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.
8. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 supl.1):1-52.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
10. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
11. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jhanzeb M, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505.

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DO PACIENTE COM CÂNCER

CRISTINA SALVADORI BITTAR¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):8-13
RSCESP (72594)-1990

O advento da moderna terapia contra o câncer trouxe uma melhora importante no resultado dos tratamentos, com um ganho significativo em termos de diagnóstico precoce, tratamentos com terapias alvo e combinação de agentes. Com o aumento da sobrevida destes pacientes, surge uma nova preocupação: a elevação do risco de doenças cardiovasculares. A prevenção da doença cardiovascular e seu tratamento precoce e adequado traz múltiplos benefícios, pois permite que os pacientes possam receber as terapias antineoplásicas mais eficazes e previne a longo prazo a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. O conhecimento dos efeitos colaterais das novas terapias antineoplásicas tem se expandido e a avaliação da condição cardiovascular do paciente e seus fatores de risco, ganhado grande importância. Descreveremos neste texto as principais complicações cardiovasculares das terapias antineoplásicas utilizadas atualmente.

Descritores: antineoplásicos, arritmias cardíacas, doenças cardiovasculares/induzido quimicamente, insuficiência cardíaca, quimioterapia.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

The advent of modern cancer therapy brought a significant improvement in treatment outcomes with a significant improvement in terms of early diagnosis, treatment with targeted therapies and combination of agents. With an increase in the survival of these patients comes a new concern: the increased risk of cardiovascular disease. The prevention of cardiovascular disease and its early and appropriate treatment brings multiple benefits because it allows patients to receive anticancer therapies more effective and prevents long-term morbidity and mortality from cardiovascular diseases. The knowledge about the side effects of new anticancer therapies has expanded and the evaluation of cardiovascular status of patients and their risk factors has gained great importance. We describe in this paper the main cardiovascular complications of antineoplastic therapies currently used.

Descriptors: antineoplastic agents, arrhythmias, cardiac, cardiovascular diseases/chemically induced, drug therapy, heart failure.

¹ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo).

Endereço para correspondência:

Cristina Salvadori Bittar. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, nº 251, Cerqueira Cesar. São Paulo - SP. CEP: 01246-000.
E-mail: cristina.bittar@gmail.com

O advento da moderna terapia contra o câncer trouxe uma melhora importante no resultado dos tratamentos destes pacientes. Houve melhora significativa em termos de diagnóstico precoce, tratamentos com terapias alvo e combinação de agentes.

Alguns tipos de neoplasia, que até alguns anos atrás eram consideradas fatais, agora podem ser consideradas como doenças crônicas, com ciclos de remissão, exacerbação e tratamento.

Com a maior sobrevida destes pacientes, surge uma nova preocupação: o aumento do risco de doenças cardiovasculares. A prevenção da doença cardiovascular e seu tratamento precoce e adequado traz múltiplos benefícios, pois permite que os pacientes possam receber as terapias antineoplásicas mais eficazes e previne a longo prazo a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares¹.

Por outro lado, os efeitos colaterais destas terapias citotóxicas podem afetar o sistema cardiovascular. O conhecimento dos efeitos colaterais tem se expandido e a avaliação da condição cardiovascular do paciente e seus fatores de risco tem ganhado importância antes do início do tratamento e até anos após o tratamento ter sido completado².

Efeitos cardiovasculares de terapias antineoplásicas são comuns e podem se manifestar de várias formas: espasmo coronariano agudo, doença coronariana microvascular, alteração na coagulação, arritmias. Doenças valvares e pericárdicas podem ocorrer como efeito colateral de radioterapia torácica. Insuficiência cardíaca é comum após uso de antracíclicos e trastuzumabe. Hipertensão arterial é uma complicação relativamente frequente com o uso de fatores de inibição de crescimento endotelial³.

Dentre todas estas complicações, destaca-se a insuficiência cardíaca por ser um dos efeitos colaterais mais comuns e que pode causar redução da sobrevida e da qualidade de vida, tanto em pacientes adultos como pediátricos.

Por outro lado, a coexistência de doença cardiovascular e câncer é comum. Vários fatores de risco aumentam tanto o risco de doenças cardiovasculares como de câncer. Podemos citar a obesidade, tabagismo, sedentarismo, dieta rica em gorduras saturadas e pobre em fibras e vegetais e a idade avançada.

A presença de comorbidades no paciente com câncer pode ter um influência importante no seu diagnóstico, opções de tratamento e como prognóstico. Estudos publicados (Yancik et al.) mostram que em pacientes com câncer de mama e de cólon, as comorbidades foram preditores importantes de prognóstico, mesmo após ajuste para idade, sexo e estadiamento da neoplasia³. Houve associação com redução das opções de tratamento (exemplo: tratamento conservador da mama), assim como morte por outras causas que não a neoplasia.

O tratamento de paciente com câncer e doença cardiovascular pode ser um tratamento de grande complexidade. Muitos fatores físicos e psicossociais têm o potencial de interferir na terapêutica da neoplasia. Por exemplo, câncer e insuficiência cardíaca são condições que se associam com grande perda

da capacidade funcional. A polifarmácia também é um fator agravante. Em pacientes idosos internados por insuficiência cardíaca, o número médio de medicações prescritas foi de 7,7, com 11 doses diárias. Com a adição das medicações antineoplásicas esta situação torna-se mais complexa, com aumento da chance de não aderência, elevação de custos e maior risco de interações medicamentosas³.

A doença cardiovascular afeta claramente a sobrevida e qualidade de vida independentemente da coexistência do câncer. Como uma das doenças cardiovasculares mais prevalentes, a insuficiência cardíaca pode também limitar a terapia antineoplásica e, em alguns casos, o prognóstico da insuficiência cardíaca pode ser mais limitado do que alguns tipos de neoplasia e, dessa forma, seu diagnóstico pode mudar a prioridade terapêutica destes pacientes³.

As complicações mais frequentes e que exercem maior impacto na morbimortalidade do paciente oncológico estão descritas abaixo.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)

Várias terapias para o câncer estão associadas com o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca⁴.

Embora qualquer agente quimioterápico possa causar lesão cardíaca, as terapias mais associadas com lesão cardíaca incluem: antraciclina, anticorpos monoclonais, inibidores de tirosinaquinase, agentes alquilantes e interferon alfa⁵.

Diagnóstico de IC

Estabelecer o diagnóstico de insuficiência cardíaca pode ser desafiador em um paciente com câncer. IC e câncer apresentam em comum muitos sinais e sintomas como, por exemplo, fadiga, dispnéia, distensão venosa jugular e congestão pulmonar⁶.

As definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O Instituto Nacional de Saúde (NIH) define cardiotoxicidade segundo a FEVE:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;
- Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal;
- Grau III: insuficiência cardíaca sintomática⁷.

Embora tradicionalmente a queda da FEVE seja considerada clinicamente relevante, também é conhecido que este pode ser um método insensível na detecção de dano cardíaco precoce. Após a quimioterapia, 50% dos pacientes assintomáticos com FEVE normal apresentam disfunção diastólica ao ecocardiograma. Mesmo na ausência de sinais e sintomas clínicos de cardiotoxicidade, em cerca de 25% dos casos são notadas alterações significativas ao ecocardiograma. Danos estruturais podem preceder a deterioração clínica e a queda da FEVE⁶.

Pacientes com câncer que estão em uso de tratamento com drogas potencialmente cardiotoxícas devem ser monitorados de perto para cardiotoxicidade. Atenção especial deve ser

dada aos fatores de risco para cardiotoxicidade, que são: obesidade, hipertensão, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, história de tabagismo, antecedente de doença cardiovascular, terapia com uso de antracíclicos ou radioterapia em região torácica⁸.

A dose acumulada, o modo de administração e o uso associado de terapias cardiotoxícas também podem determinar a probabilidade de desenvolvimento de cardiomiopatia⁴.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS E CARDIOTOXICIDADE

Antraciclina

Trata-se de uma classe muito utilizada em vários tipos de malignidade, principalmente como terapia adjuvante para neoplasia de mama, sarcomas, linfomas e leucemias.

As antraciclina liberam radicais livres com danos aos miócitos cardíacos e subseqüente morte celular. A doxorubicina forma complexos de radicais livres com o íon férrico, podendo contribuir substancialmente para cardiotoxicidade.

Os efeitos cardiotoxícos das antraciclina podem se manifestar de três formas clínicas distintas: aguda, precoce e tardia. Os efeitos cardiotoxícos agudos são raros e ocorrem de horas a dias após a administração e são associados a alterações eletrocardiográficas, arritmias ventriculares e disfunção ventricular esquerda transitória. A cardiotoxicidade precoce ocorre até um ano após o tratamento e é um fenômeno dose dependente. O risco de desenvolver cardiotoxicidade após uso de doxorubicina é de 4% quando a dose total acumulada é de 500-550 mg/m², 18% com a dose de 550-600 mg/m² e mais de 30% se a dose ultrapassar 600 mg/m². A toxicidade tardia pode se manifestar anos após o uso da medicação¹.

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de cardiotoxicidade após o uso de antraciclina é a dose acumulada de medicação, sendo o risco substancialmente maior com doses acima de 550 mg/m². Outros fatores de risco importantes com o uso de antracíclicos são relacionados ao tempo de infusão (administração em bolus), doses elevadas administradas de forma não fracionada, história prévia de irradiação, uso de agentes cardiotoxícos concomitantemente, como ciclofosfamida, trastuzumabe e paclitaxel, sexo feminino, doença cardiovascular de base e idade (jovens e idosos)⁷.

O quadro clínico típico de cardiotoxicidade por antraciclina é o quadro clínico de insuficiência cardíaca congestiva, com dispnéia, ortopneia, fadiga e edema de membros inferiores.

O monitoramento periódico da função cardíaca é altamente recomendado por várias associações (*American Heart Association, American College of Cardiology, Sociedade Americana de Ecocardiografia e Sociedade Brasileira de Cardiologia*) em pacientes em uso de antracíclicos¹.

Anticorpos monoclonais

Avanços na terapia antineoplásica levaram ao desenvolvimento de anticorpos para tratamento de algumas neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Como exemplos destas medicações, temos: Alentuzumabe, Bevacizumabe, Cetuximabe, Rituximabe e Trastuzumabe.

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal IgG, liga-se ao receptor HER2, tendo sido aprovado como tratamento de neoplasias de mama que expressam HER2, uma variante que contribui para cerca de 25% a 30% das neoplasias de mama e que se associam a pior prognóstico⁹. Testes clínicos mostraram uma incidência de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca em 4%-7% quando a medicação é usada sozinha. Quando associada a antracíclicos, a incidência aumentou para 27%¹⁰. Um estudo recente realizado por Guarnieri et al. demonstrou incidência de disfunção ventricular de 28% em pacientes recebendo trastuzumabe. Outros estudos mostraram uma incidência menor, de 5-17%¹¹. Isto ocorre devido os diferentes critérios de cardiotoxicidade utilizados nestes estudos.

Apesar da alta incidência de insuficiência cardíaca associada ao uso de trastuzumabe, a cardiotoxicidade causada por esta medicação ainda resulta em menor morbidade e mortalidade quando comparada aos antracíclicos. A disfunção cardíaca causada pelo trastuzumabe tem um caráter reversível. Após a descontinuação da medicação e tratamento agressivo com inibidores de conversão de angiotensina (iECA) e betabloqueadores, a maioria dos pacientes retorna a função cardíaca basal¹².

O caráter reversível da cardiotoxicidade por trastuzumabe sugere um mecanismo de toxicidade diferente do causado pelos antracíclicos. Biópsias endomiocárdicas mostraram pouca necrose de miócitos em pacientes em uso de trastuzumabe, sugerindo que a disfunção possa estar relacionada a um defeito adquirido e reversível da função contrátil muscular^{11,12}.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Várias formas de tratamentos antineoplásicos estão associados com aumento do risco de doença arterial coronária ou síndrome coronariana aguda. Os agentes quimioterápicos mais associados são os antimetabólitos, como o 5-Fluorouracil (5-FU). O sintoma mais comum é a dor torácica tipicamente anginosa. Em um estudo com 427 pacientes recebendo 5-FU, 4% apresentaram cardiotoxicidade sintomática, com alterações eletrocardiográficas isquêmicas durante a infusão da medicação¹³. Os eventos cardíacos ocorrem geralmente de 2 a 5 dias após o início da terapia, durando até 48 horas¹⁴.

A etiologia da cardiotoxicidade por antimetabólitos não é conhecida. Existem várias hipóteses, que incluem vasoespasmo, toxicidade direta ao miocárdio, trombose coronariana, ativação do sistema de coagulação e resposta autoimune. A indução de vasoespasmo permanece como a principal hipótese, já que alguns estudos mostraram contração da artéria braquial e aumento de endotelina 1 após infusão de 5-FU¹⁵.

Os fatores de risco ainda não são muito bem estabelecidos, mas existe associação com altas doses (800 mg/m²) e uso de infusão contínua comparada com injeções em bolus¹⁶. Outros fatores de risco incluem história de doença cardiovascular, radiação mediastinal prévia e uso concomitante de outros quimioterápicos⁴.

A capecitabina, uma pró-droga oral do 5-FU também foi associada com eventos de dor torácica e isquemia miocárdica¹⁶.

Outra classe de medicação associada à isquemia miocárdica são a dos alcaloides da vinca (vincristina e vinblastina), utilizados no tratamento de leucemia e linfomas. O mecanismo ainda não está claro, mas parece envolver vasoespasm coronariano¹⁷.

HIPERTENSÃO (HAS)

Hipertensão e câncer frequentemente coexistem no mesmo paciente. A hipertensão é a comorbidade mais comum em registros de pacientes com neoplasia¹⁸.

Trata-se de um efeito colateral comum em pacientes tratados com bevacizumabe, sorafenibe e sunitinibe. O mecanismo da terapia angiogênica relacionado à hipertensão ainda não está muito bem estabelecido, mas parece ter relação com a inibição do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), que, por sua vez, reduz a atividade da NO-sintase, levando à diminuição da produção de NO nas paredes das arteríolas e outros vasos de resistência. O NO é um vasodilatador natural e, assim, o bloqueio de sua produção causa aumento da resistência vascular periférica e da pressão arterial¹⁹.

Bevacizumabe: Hipertensão é um efeito comum em pacientes tratados com bevacizumabe, com incidência de 4% a 35% em ensaios clínicos²⁰. Pode aparecer em qualquer momento durante o tratamento e alguns dados sugerem relação com a dose utilizada²¹. A maioria dos pacientes quando adequadamente tratados com anti-hipertensivos podem continuar o tratamento com bevacizumabe⁴.

Sorafenibe: a HAS é o efeito colateral mais comum em paciente em uso de sorafenibe, ocorrendo em 17% a 43% dos paciente em ensaios clínicos²².

Sunitinibe: a incidência de HAS em paciente em uso desta medicação foi de 5% a 24%, geralmente ocorrendo nas primeiras 4 semanas de terapia²³.

Diagnóstico de HAS

Conforme o JNC 7 (*Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*), a HAS é diagnosticada com medidas maiores ou iguais a 140/90 mmHg, obtidas em duas ou mais consultas, de forma adequada. A avaliação do paciente com HAS engloba identificação das causas de HAS, avaliação do estilo de vida e avaliação de lesões em órgãos alvo²⁴.

ARRITMIAS

As arritmias são o motivo de muitas consultas cardiológicas em centros de oncologia e ocorrem principalmente em duas situações: após quimioterapia e após procedimentos cirúrgicos.

As arritmias cardíacas podem ser descritas como efeito colateral de muitos protocolos de quimioterapia. Podem ser resultado de cardiotoxicidade direta como, por exemplo, com o uso de antracíclicos, podem ser causadas por isquemia cardí-

aca ou relacionadas a alterações hidroeletrólíticas. Alterações eletrocardiográficas foram registradas em até 38,6% dos pacientes em uso de antraciclina, como alterações no segmento ST, extrassístoles supraventriculares e ventriculares e prolongamento do intervalo QT. Dentre as arritmias relacionadas às antraciclina, a fibrilação atrial é a mais comum, presente em até 2% a 10% dos pacientes²⁵.

A seguir descreveremos as arritmias mais comuns em pacientes em tratamento oncológico.

Fibrilação Atrial (FA)

Trata-se de uma arritmia muito comum em idosos e pode ser exacerbada pelos tratamentos oncológicos quimioterápicos ou por tratamentos cirúrgicos.

É caracterizada por completa desorganização da atividade elétrica atrial, com a perda de contração. No ECG, a onda P sinusal é substituída por tremor de alta frequência, podendo ocorrer alta resposta ventricular e o segmento RR é irregular.

Diagnóstico

Os exames para a determinação do tipo de arritmia são o eletrocardiograma, Holter e avaliação de distúrbios de base como alterações de eletrólitos e função tireoidiana.

Os agentes mais relacionados à FA são as antraciclina (doxorubicina, epirrubicina), os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel), os antimetabólitos (5-fluoracil, capecitabina e gemcitabina), os agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida), os inibidores da tirosina-quinase (trastuzumabe e cetuximabe), o trióxido de arsênico, a talidomida e a interleucina-2⁷.

Bradycardia

Bradycardia é definida com frequência cardíaca abaixo de 60 bpm. Os sintomas podem ser de fadiga, limitação para atividades físicas, síncope ou tontura.

Bradycardia e bloqueios podem ser causados por múltiplas condições em pacientes com câncer. O sistema de condução pode ser afetado por tumores cardíacos primários, por amiloidose cardíaca, fibrose pela idade ou após radioterapia²⁶.

Os agentes mais associados com bradycardia e bloqueios são o paclitaxel e a talidomida.

Paclitaxel: os eventos cardíacos podem incluir bradycardia sinusal assintomática (29%) e bloqueio atrioventricular de primeiro grau (25%). Bloqueios mais avançados são raros e frequentemente assintomáticos²⁵. O mecanismo pode estar associado a alterações no sistema Purkinje ou no sistema de controle autonômico. Além disso, o Cremophor EL, veículo no qual o paclitaxel é formulado, também está associado a distúrbio cardíacos²⁵.

Talidomida: está associada com bradycardia sinusal em até 27% dos pacientes. O mecanismo indutor de bradycardia permanece não esclarecido. Foi levantada a hipótese da bradycardia ser causada por efeitos sedativos centrais ou ativação de vias vasovagais⁴.

QT Longo

O intervalo QT é medido do início do complexo QRS ao final da onda T correspondendo à despolarização e repolarização ventriculares.

Em pacientes oncológicos, vários fatores podem afetar o intervalo QT de base: idade avançada, doença coronariana, infarto miocárdico prévio. Além destes fatores, outros como disfunção hepática e renal, alterando o *clearance* de drogas e alterações de eletrólitos devido a quadros de diarreia, perdas renais e baixa ingesta alimentar.

Várias medicações comumente utilizadas por pacientes com neoplasia pode alterar o intervalo QTc, por exemplo: inibidores de recaptção de serotonina, antieméticos, anti-histamínicos, antibióticos, antifúngicos, metadona, antidepressivos.

Os quimioterápicos associados a prolongamento do intervalo QTc são os seguintes: Trióxido de arsênio, Dasatinibe, Lapatinibe e Nilotinibe.

Diagnóstico

O intervalo QTc é o melhor método (porém com algum grau de imprecisão) para avaliar a repolarização cardíaca e o risco de arritmias ventriculares graves como *Torsade de Pointes* (TdP).

Intervalos normais são definidos como 450 milissegundos para homens e 460 milissegundos para mulheres.

QTc de aproximadamente 500 mseg ou uma mudança do QTc de base em 60 mseg são critérios que indicam potencial cardiotoxicidade.

Tratamento

Cada medicação quimioterápica tem suas recomendações para monitorização periódica de eletrocardiograma, assim como ajuste de doses ou suspensão da medicação em casos de prolongamento de QT. Estas medicações devem ser utilizadas com cautela em pacientes com fatores de risco para desenvolvimento de QT longo como distúrbios eletrolíticos, QT longo congênito, uso concomitante de outras medicações que possam prolongar o QT.

Hipocalcemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes do início destas medicações.

As complicações do prolongamento do intervalo QT são arritmias, incluindo *Torsade de Pointes*, que são raras, mas podem ter um desfecho fatal.

O tratamento de TdP inclui sulfato de magnésio 2 g, intravenoso, independente do nível sérico de magnésio, desfibrilação em casos de instabilidade hemodinâmica e marcapasso transvenoso com aumento de FC (“*overdrive pacing*”)⁴.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A relação entre câncer e doença tromboembólica já está bem estabelecida, tendo sido descrita pela primeira vez em 1865, por Trousseau²⁶.

As neoplasias produzem um estado protrombótico, devido a um estado basal de hipercoagulabilidade causado por vários fatores que incluem liberação de altos níveis de citocinas

inflamatórias com ativação do sistema de coagulação, inibição de mecanismos anticoagulantes naturais, principalmente o sistema da proteína C ativada, redução da fibrinólise e alterações nas superfícies endoteliais²⁷.

O risco de trombose parece ser maior em pacientes com doença metastática e em pacientes portadores de fatores de risco como imobilidade, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, desidratação e uso de quimioterápicos.

A presença de neoplasia aumenta o risco de trombose em cerca de quatro vezes e o uso de terapia citotóxica ou imunossupressora aumenta o risco em seis vezes²⁸.

Os quimioterápicos mais associados a eventos trombóticos são os seguintes: agentes alquilantes (cisplatina), inibidores da angiogênese (lenalínomida, talidomida), Vorinostat, inibidores de tirosinaquinase (Erlotinibe)⁴.

Diagnóstico

Trombose venosa profunda

O quadro clínico da trombose venosa profunda pode ser de edema assimétrico ou dor em extremidades, edema de face, pescoço ou região supraclavicular, disfunção de cateter (trombose venosa relacionada a cateteres). O exame diagnóstico de escolha é o ultrassom Doppler de membros inferiores, devido sua alta sensibilidade e especificidade.

Embolia pulmonar

O quadro clínico é bastante variável, podendo ser de dispneia ou piora da dispneia pré-existente, dor torácica ou hipotensão sustentada sem outras causas alternativas evidentes, queda de saturação de oxigênio e taquicardia.

A sequência de exames diagnósticos a serem realizados dependerá da condição hemodinâmica do paciente - estável ou instável. Pacientes com alta probabilidade clínica devem ser submetidos à angiotomografia, que permite avaliação indireta dos vasos pulmonares. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, o ecocardiograma a beira leito pode ser de grande utilidade, evidenciando disfunção de ventrículo direito.

Tratamento

Tem como objetivo o alívio dos sintomas e a prevenção de recorrências. Em geral, em pacientes com trombose venosa e câncer o tratamento recomendado é o uso de heparina de baixo peso molecular por 3 a 6 meses, ou enquanto permanecerem os fatores de risco²⁹.

EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA

Mais de 50% dos pacientes com câncer serão submetidos à radioterapia durante o seu tratamento e uma das complicações associada a este tratamento é a morbidade cardiovascular tardia.

Os estudos dos efeitos da radioterapia sobre o sistema cardiovascular são difíceis de serem realizados devido ao grande espectro de doenças e pelo tempo prolongado de latência para os desfechos estudados.

Os efeitos no sistema cardiovascular podem ser: espessamento do pericárdio, pericardite, derrame pericárdico e raramente tamponamento cardíaco. Ocorre alta prevalência de disfunção diastólica, causada principalmente por fibrose miocárdica.

As válvulas também podem sofrer fibrose, principalmente as do lado esquerdo³⁰.

Um aumento significativo de doença isquêmica também está associado à radioterapia, tendo como fisiopatologia o dano as células endoteliais⁵.

CONCLUSÃO

O impacto dos efeitos colaterais da moderna terapia antineoplásica vem crescendo na nossa sociedade. O envelhecimento da população, o uso de novos tratamentos antineoplásicos e o aumento do número de pacientes que sobrevivem ao câncer contribuem para o aumento do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

O cardiologista deve estar ciente dos potenciais efeitos cardiovasculares dos tratamentos antineoplásicos, para que, em um trabalho conjunto com o oncologista, possa ser realizado um diagnóstico precoce e tratamento, contribuindo, desta forma, para que o paciente possa receber a terapia antineoplásica mais eficaz e prevenindo complicações cardiovasculares futuras.

REFERÊNCIAS

1. Khakoo AY, Yeh ET. Therapy insight: Management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(11):655-67.
2. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J*. 2010;74(9):1779-86.
3. Lindenfeld J, Kelly PA. Developing a cardiology-oncology clinical practice guideline. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):173-9.
4. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
5. Hong RA, Iimura T, Sumida KN, Eager RM. Cardio-oncology/onco-cardiology. *Clin Cardiol*. 2010;33(12):733-7.
6. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(4):163-96.
7. Kalil Filho R, Hajar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M Del P, Galas FR, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 supl.1):1-52.
8. Tsimberidou AM, Minotti G, Cardinale D. Managing cardiac risk factors in oncology clinical trials. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):266-7.
9. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
10. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21.
11. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4107-15.
12. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7820-6.
13. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Efremidis M, Zinelis A, Beldecos D, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy -- a survey of 427 patients. *Med Sci Monit*. 2002;8(6):PI51-7.
14. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997;17(4):729-36.
15. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:viii173-9.
16. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonakis N, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;134(1):75-82.
17. Yancey RS, Talpaz M. Vindesine-associated angina and ECG changes. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(3):587-9.
18. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(4):320-8.
19. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(12):1788-95.
20. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-76.
21. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3697-705.
22. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34.
23. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011-9.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
25. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
26. Trousseau A. Phlegmasia Alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. The New Sydenham Society. Paris: J.B. Bailliére; 1865. p.94-6.
27. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Thrombosis in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007;7(3):307-15.
28. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jhanzeb M, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505.
29. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
30. Cutter DJ, Darby SC, Yusuf SW. Risks of heart disease after radiotherapy. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):257-8.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DA CARDIOTOXICIDADE

RAFAEL B. PIVETA¹, MARCELO G. PAIVA¹, JOSÉ L. ANDRADE^{1,2}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):14-9
RSCESP (72594)-1991

A cardiotoxicidade relacionada ao tratamento antineoplásico representa uma das principais causas de complicações cardiovasculares nos pacientes com câncer, podendo determinar a interrupção do tratamento e comprometer a cura ou o adequado controle da doença. Além disso, a insuficiência cardíaca frequentemente tem pior prognóstico que muitas neoplasias, sendo, portanto, fundamental o seu reconhecimento. Dentre os principais métodos disponíveis de diagnóstico por imagem, o ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada pelo seu caráter não invasivo, de fácil acesso e baixo custo. Permite avaliar não somente a função sistólica, como também a função diastólica, valvas cardíacas e o pericárdio. Novas técnicas envolvendo o Doppler tecidual, a análise das deformações miocárdicas (“strain” e “strain rate”) e variantes têm sido agregadas, fornecendo subsídios para a detecção precoce de disfunção ventricular esquerda neste grupo de pacientes. A avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo por meio da medicina nuclear é especialmente útil em pacientes com definição ecocardiográfica inadequada e/ou submetidos a cirurgias ou irradiação torácica prévia. Este método apresenta, entretanto, desvantagens como a exposição do paciente a radioatividade e a limitação na identificação de outras anormalidades cardíacas estruturais associadas. A ressonância nuclear magnética cardíaca é considerada o método padrão ouro para a avaliação dos volumes, massa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. No entanto, esta técnica possui baixa disponibilidade e alto custo e, portanto, com uso rotineiro ainda limitado.

Descritores: disfunção ventricular, ecocardiografia, medicina nuclear, quimioterapia, ressonância magnética.

IMAGING DIAGNOSIS OF CARDIOTOXICITY

Cardiotoxicity related to chemotherapy is a major cause of cardiovascular complications in patients with cancer, and may lead to treatment interruption and compromise the cure or adequate control of disease. Furthermore, heart failure often has a worse prognosis than many kinds of cancer, therefore, its recognition is essential. Among the main diagnostic imaging methods available, echocardiography has been the most often used due to its noninvasive character, easy access and low cost. It allows the evaluation of both systolic and diastolic functions, as well as heart valves and pericardium. New techniques involving tissue Doppler imaging, analysis of myocardial deformation (strain and strain rate) and variants have been aggregated, providing support for the early detection of left ventricular dysfunction in this group of patients. The analysis of left ventricular systolic function by nuclear medicine is particularly useful in patients with inadequate echocardiographic definition and/or submitted to previous thoracic surgery or irradiation. The disadvantages of this method are the patient's exposure to radioactivity and the limitation in the identification of other structural cardiac associated abnormalities. Cardiac magnetic resonance imaging is considered the gold standard for assessment of volume, mass and ejection fraction of left ventricle. However, this technique has low availability and high cost, with limited routine use.

Descriptors: drug therapy, echocardiography, magnetic resonance, nuclear medicine, ventricular dysfunction.

¹ Serviço de Ecocardiografia - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira.

² Serviço de Ecocardiografia - Instituto de Radiologia (InRad) - HC - FMUSP.

Endereço para correspondência:

José L. Andrade. Avenida Doutor Arnaldo, nº 251. Consolação. São Paulo - SP. CEP: 01246-000.

E-mail: jolandrade@uol.com.br

Com os avanços na terapêutica oncológica e consequente melhora na qualidade de vida e aumento da sobrevida, as doenças cardiovasculares são cada vez mais frequentes nos pacientes com câncer¹. Este progresso no tratamento antineoplásico tem resultado no aumento concomitante da exposição desta população a fatores de risco cardiovascular, bem como da cardiotoxicidade secundária à quimioterapia².

Nas últimas décadas, observa-se uma mudança no modelo de prognóstico do paciente oncológico, que passa a ser visto como um paciente com doença crônica sujeito a descompensações durante sua evolução, muitas vezes representadas por manifestações cardíacas³.

A cardiotoxicidade, relacionada ao tratamento antineoplásico, representa uma das principais causas de complicações nesta população, podendo determinar a interrupção do tratamento quimioterápico e comprometer a cura ou o adequado controle do câncer^{3,4}. Além disso, a insuficiência cardíaca, frequentemente, tem prognóstico pior que muitas neoplasias, interferindo seriamente na evolução do paciente, sendo, portanto, fundamental o seu reconhecimento precoce e pronto tratamento⁵.

Os critérios para se definir, classificar e monitorar a presença de toxicidade cardíaca relacionada aos quimioterápicos, em especial secundária às antraciclina, foram recentemente definidos na primeira Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia⁶. Variáveis que incluem parâmetros clínicos, laboratoriais, análise eletrocardiográfica, histopatologia e métodos de diagnóstico por imagem são frequentemente empregados^{7,8}.

Tradicionalmente, a avaliação inicial dos pacientes submetidos à quimioterapia cardiotoxicidade tem como objetivo avaliar a presença de fatores de risco para cardiotoxicidade, ponderar o risco e benefício em pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática e evidência de insuficiência cardíaca congestiva antes do início do tratamento, orientando no planejamento terapêutico com relação à escolha do protocolo de quimioterapia, na utilização de drogas cardioprotetoras e na frequência de monitorização⁷.

Os fatores de risco relacionados à cardiotoxicidade são inerentes ao protocolo de tratamento (droga utilizada, dosagem, protocolo de administração, associação de drogas quimioterápicas com ou sem radioterapia) e ao paciente (sexo feminino, extremos de idade, obesidade, doença cardiovascular prévia, em especial com fração de ejeção inferior a 50%, susceptibilidade genética)⁹.

As manifestações clínicas da cardiotoxicidade podem variar desde oligossintomática até quadros de insuficiência cardíaca congestiva refratária e morte súbita. Entre os extremos, teremos os sinais e sintomas habituais de miopericardite, arritmias, hipertensão arterial, doença isquêmica e insuficiência cardíaca congestiva.

No caso da disfunção ventricular esquerda assintomática, assim como nos casos de insuficiência cardíaca congestiva, o emprego precoce de betabloqueador associado, sempre que possível, aos inibidores da enzima conversora melhoram o

prognóstico e, muitas vezes, possibilitam o retorno ao tratamento oncológico. Se iniciado nos primeiros 6 meses do comprometimento miocárdico, há evidências de que a possibilidade de recuperação da fração de ejeção e a redução das complicações cardiovasculares são significativas.

Portanto, métodos de diagnósticos por imagem inicialmente têm por finalidade avaliar e monitorar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Diversas diretrizes internacionais recomendam a avaliação da fração de ejeção em diferentes momentos do tratamento: antes do início de terapia antineoplásica potencialmente cardiotoxicidade, depois da administração de metade da dose total cumulativa ou após doses específicas de antraciclina ou equivalentes, e após cada ciclo subsequente de quimioterapia. No seguimento, após a finalização do tratamento oncológico, recomenda-se avaliação da fração de ejeção em intervalos variáveis, de acordo com o risco basal de cardiotoxicidade¹⁰. O comportamento da fração de ejeção no acompanhamento tem importantes implicações terapêuticas. São critérios aceitos e validados para suspensão do tratamento, a redução maior que 10%, com queda para valores absolutos menores que 50%, assim como queda maior do que 20% ou ainda fração de ejeção inferior a 45%. A utilização desses critérios implicou na redução substancial do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica de acordo com diversos estudos observacionais¹¹. A desvantagem deste tipo de estratégia, entretanto, é a de que o diagnóstico de cardiotoxicidade se estabelece apenas quando a lesão já está estabelecida e, na sua maior parte, é irreversível.

O ecocardiograma e a ventriculografia radioisotópica são os métodos mais frequentemente utilizados no estudo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Entretanto, novos parâmetros ecocardiográficos além de outros métodos de imagem, em especial a ressonância nuclear magnética, representam os principais avanços no reconhecimento e monitoramento da cardiotoxicidade.

Ecocardiografia

A ecocardiografia bidimensional tem sido a opção mais utilizada por representar um método não invasivo, de fácil acesso e de baixo custo. Permite avaliar não somente a função sistólica, como a função diastólica, valvas cardíacas e o pericárdio, dentre outros parâmetros.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é um importante fator prognóstico. Tradicionalmente utilizada para avaliar a função cardíaca sistólica no início e durante a quimioterapia, a identificação pré-quimioterapia de uma fração de ejeção inferior a 30% contraindica o uso de antraciclina e outras drogas potencialmente cardiotoxicas. Nos casos com valores entre 30% e 50%, deve-se avaliar individualmente caso a caso. Para valores maiores do que 50%, o tratamento segue as recomendações das recentes diretrizes. Redução pós-quimioterapia da fração de ejeção em mais de 5% associada à fração de ejeção menor que 55% com sintomas de insuficiência cardíaca, ou uma redução em mais de 10% e fração de ejeção menor que 55% na ausência de sintomas, definem cardiotoxicidade¹² (Figura 1).

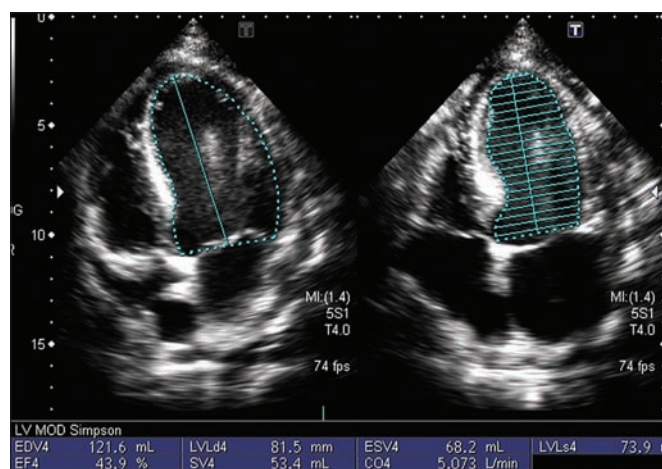


Figura 1. Cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma bidimensional utilizando o método de Simpson, em paciente pós-quimioterapia, mostrando disfunção sistólica discreta. Fração de ejeção = 0,43 (valores normais acima de 0,55).

Contudo, este método não é tão sensível e depende de alguns fatores como pré-carga cardíaca, qualidade da imagem e experiência do examinador. Além disso, frequentemente, este método pode subestimar o real dano cardíaco, uma vez que mecanismos compensatórios permitem o adequado desempenho sistólico do ventrículo esquerdo mesmo na presença de disfunção dos miócitos. Por isso, novos parâmetros estão sendo investigados para a detecção precoce de cardiotoxicidade^{6,7}.

Na cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, alterações na função diastólica podem preceder a disfunção sistólica. Anormalidades nos parâmetros ecocardiográficos que avaliam a função diastólica, como o padrão de fluxo mitral, fluxo venoso pulmonar e, mais recentemente, o Doppler tecidual, podem representar um sinal precoce de disfunção ventricular esquerda neste grupo de pacientes³.

O estudo ecocardiográfico pode ainda identificar alterações da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo que possam sugerir doença isquêmica do miocárdio, potencialmente relacionada à toxicidade cardíaca induzida por quimioterápicos como 5-fluoracil e a radioterapia⁸. A ecocardiografia com estresse físico ou farmacológico tem sido um método empregado a fim de desmascarar a disfunção sistólica subclínica do ventrículo esquerdo¹³. Séries clínicas revelaram alterações na fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e na relação E/A do estudo com Doppler em pacientes assintomáticos tratados com altas doses de antraciclina e queda da fração de ejeção, não observada nos testes em repouso, em significativa parcela de pacientes com leucemia linfoblástica aguda após longo tempo do término do tratamento quimioterápico^{14,15}. A utilização do estresse farmacológico em pacientes tratados com dexrazoxane, uma droga cardioprotetora dos efeitos adversos das antraciclina, demonstrou uma reserva contrátil deprimida no grupo placebo.

O emprego da ecocardiografia com contraste define melhor a borda endocárdica e pode representar uma alternativa especialmente útil nos casos com definição inadequada de imagem, a fim de reduzir a variabilidade intra e interobservador na avaliação dos volumes e da fração de ejeção¹⁶.

A avaliação da função sistó-diastólica na cardiotoxicidade por antraciclina, por meio do Índice de Desempenho Miocárdico, foi demonstrada em diversos estudos que relataram uma elevação precoce do índice mesmo antes da alteração da fração de ejeção mesmo em baixas doses do medicamento (Figura 2). Algumas vantagens são atribuídas ao índice, como a fácil obtenção, boa reprodutibilidade e menor influência de outras variáveis como frequência cardíaca, pressão arterial e geometria do coração^{10,17,18}. Porém, as influências da pré e pós-carga no índice levantam questionamento da sua aplicabilidade em diferentes cardiopatias.

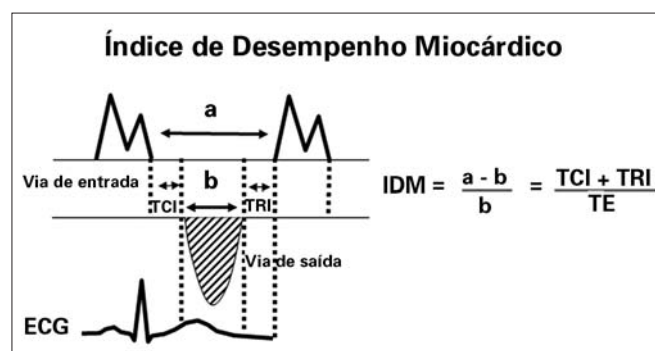


Figura 2. Desenho esquemático para obtenção dos intervalos cardíacos utilizados no cálculo do índice de desempenho miocárdico. TCI: tempo de contração isovolumétrico; TE: tempo de ejeção; TRI: tempo de relaxamento isovolumétrico.

Técnicas ecocardiográficas como o Doppler tecidual, análise das deformações miocárdicas (“strain” e “strain rate”) e variantes, derivadas dos estudos bi e tridimensionais, são novas ferramentas diagnósticas, fornecendo subsídios para a detecção precoce de disfunção ventricular esquerda em pacientes tratados com quimioterapia¹⁹.

Índices derivados do Doppler tecidual (Figura 3) mostraram-se menos sensíveis a alterações de pré-carga e frequência cardíaca e estudos demonstraram a utilidade da medida da velocidade sistólica endocárdica (onda S’) e da taxa de deformação miocárdica (redução do “strain” longitudinal de 15% e do “strain” radial de 22%), na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina e trastuzumab, precedendo a queda da fração de ejeção em 3 meses, no grupo com cardiotoxicidade¹⁹.

O “strain” e “strain rate” derivados do “speckle-tracking” bidimensional (Figura 4) representa uma técnica mais robusta, menos dependente do ângulo e mais facilmente calculada que a técnica derivada do Doppler tecidual. Pequenos estudos têm demonstrado o potencial deste método na detecção subclínica da cardiotoxicidade induzida por quimio-

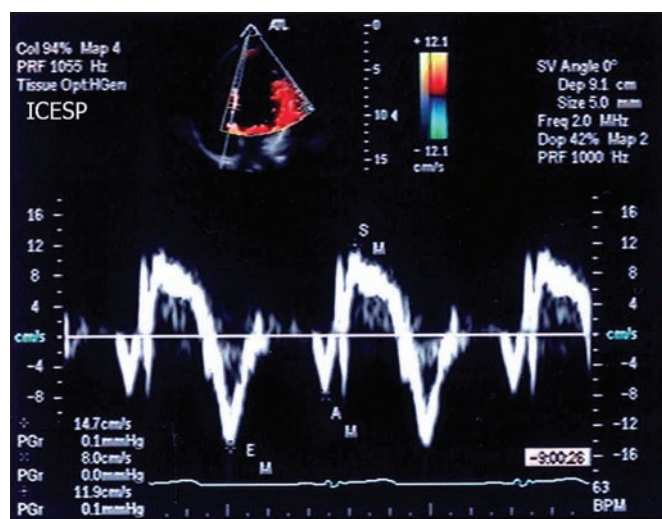


Figura 3. Curvas de Doppler tecidual no nível do anel mitral septal, com medidas das velocidades sistólica (S') e diastólicas (E' e A').



Figura 4. Speckle Tracking bidimensional mostrando curvas de “strain” radial, expressas em %, dos diversos segmentos da região média do ventrículo esquerdo.

terápicos, por meio da redução da “strain” longitudinal global e do “strain” radial antes da queda da fração de ejeção^{19,20}. A ecocardiografia tridimensional, em especial o estudo em tempo real, permite uma análise mais acurada dos volumes, massa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo quando comparada ao ecocardiograma bidimensional. Além disso, possibilita adequada avaliação da contratilidade segmentar, dissincronia miocárdica, morfologia e quantificação de lesões valvares e taxas de deformação miocárdica (“strain” e “strain rate”)²¹⁻²³. Contudo, estudos prospectivos envolvendo esta tecnologia na análise da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos ainda são escassos.

Medicina nuclear

O cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por meio da ventriculografia radioisotópica (MUGA - *Multiple Gated Acquisition Scan*) pode ter maior acurácia que o

ecocardiograma, com maior reprodutibilidade e menor variabilidade intra e interobservador, especialmente em pacientes com definição de imagem inadequada e/ou submetidos a cirurgias ou irradiação torácica prévia (Figura 5). Entretanto, ambos são métodos aceitos em pacientes com câncer tratados com quimioterapia e as diretrizes atuais não especificam qual a técnica preferida^{7,17}. Como desvantagens da ventriculografia radioisotópica, pode-se destacar a exposição do paciente à radioatividade e a limitação na identificação de outras anormalidades cardíacas estruturais como disfunção diastólica, valvopatias e pericardiopatias, potencialmente reconhecidas por outros métodos como o ecocardiograma e a ressonância nuclear magnética⁷.

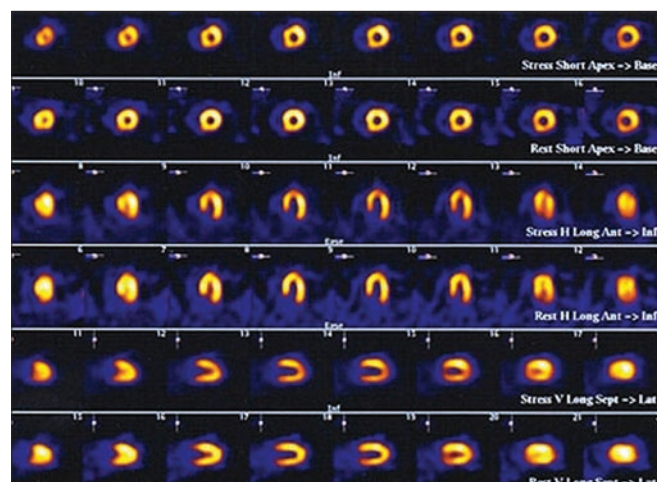


Figura 5. Ventriculografia radioisotópica mostrando função contrátil ventricular esquerda normal em repouso (Rest) e após esforço físico (Stress) pré-quimioterapia com doxorubicina.

Em uma análise combinada de três grandes estudos envolvendo pacientes tratados com doxorubicina, medidas da fração de ejeção utilizando a técnica MUGA foram analisadas retrospectivamente e comparadas com sintomas clínicos de cardiotoxicidade. Os autores concluíram que alterações da fração de ejeção podem representar um parâmetro pouco sensível na identificação precoce de cardiotoxicidade neste grupo de pacientes¹⁸. A ventriculografia radioisotópica é um método confiável e amplamente utilizado para a avaliação da fração de ejeção, contudo, possui limitada sensibilidade na identificação precoce de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos⁷. Outras técnicas nucleares podem avaliar a estrutura e função cardíacas e representam métodos potencialmente capazes de identificar a cardiotoxicidade, tais como o Índium-111-antimiosina e o 123- iodo - metaiobenzilguanidina^{24,25}.

A utilização de ácidos radiomarcados para a análise do metabolismo de células miocárdicas e imagem com radiomarcadores moleculares direcionados às drogas antineoplásicas são outras possibilidades utilizadas pela Medicina Nuclear⁷. Em estudo clínico, a expressão do ErbB2 (HER2) utilizando o marcador 111-Índium-trastuzumabe e a tomografia com emis-

ção de pósitrons (SPECT) pôde ser visualizada e sugeriu que os pacientes que apresentaram a captação miocárdica do marcador representavam um grupo de maior risco à cardiotoxicidade induzida pelo quimioterápico. Contudo, não houve qualquer correlação com evidência clínica de cardiotoxicidade²⁶. Apesar de resultados preliminares promissores, não é completamente conhecido como estes marcadores radioativos poderiam ser utilizados na identificação de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, não estando, ainda, incorporados de rotina clínica⁷.

Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética cardíaca é considerada o método padrão ouro para a avaliação dos volumes, massa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Tem alta reprodutibilidade, com menores taxas de pressuposições geométricas e maior facilidade na demarcação endocárdica, representando uma técnica muito acurada para a avaliação da função ventricular esquerda em pacientes tratados com quimioterapia.

Métodos quantitativos para a análise da função regional do ventrículo esquerdo consomem tempo e não são geralmente aplicados rotineiramente. Em geral, a resolução espacial das imagens da ressonância magnética cardíaca é superior à do ecocardiograma, enquanto a sua resolução temporal é substancialmente inferior. Existe vantagem especialmente naqueles pacientes com definição de imagem ecocardiográfica limitada⁸.

A identificação de realce tardio no miocárdio é um marcador confiável de fibrose tecidual ou disfunção capilar, representando um fenômeno amplamente utilizado para reconhecer viabilidade miocárdica, podendo também estar presente em outras condições como distúrbios inflamatórios, infecciosos ou infiltrativos⁸ (Figura 6).

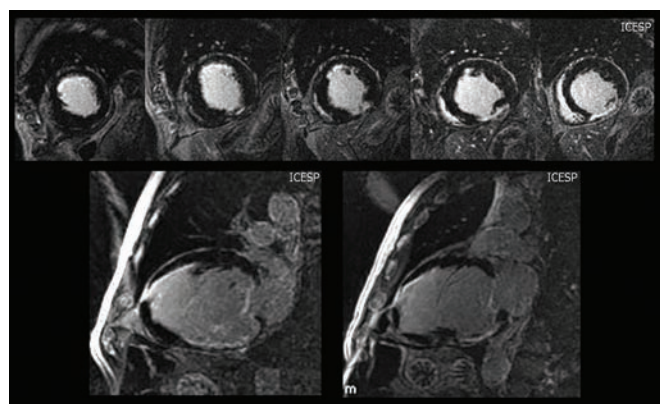


Figura 6. Ressonância Magnética mostrando ventrículo esquerdo com realce tardio na parede posterior, após injeção de gadolínio em paciente, após uso de antraciclina e trastuzumab.

Em pacientes tratados com antraciclinas e com trastuzumab, a ressonância nuclear magnética cardíaca tem o potencial para detectar alterações miocárdicas e deterioração da função cardíaca do ventrículo esquerdo de maneira precoce²⁷.

A presença do realce tardio após injeção de gadolínio, a variação de sua intensidade e extensão correlacionaram-se tanto em estudos experimentais quanto em seres humanos com a presença de cardiotoxicidade clínica e subclínica²⁷⁻²⁹. Apesar da necessidade de mais estudos que avaliem seu valor prognóstico, a ressonância nuclear magnética cardíaca representa uma valiosa ferramenta para a identificação precoce da cardiotoxicidade relacionada aos quimioterápicos. Entretanto, seu alto custo e disponibilidade ainda limitada tornam o método uma opção de segunda escolha, a despeito de sua grande utilidade em circunstâncias particulares^{8,12}.

REFERÊNCIAS

1. Daher IN, Kim C, Saleh RR, Plana JC, Yusuf SW, Banchs J. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography*. 2011;28(10):1061-7.
2. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):3-15.
3. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
4. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
5. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
6. Kalil Filho R, Hajar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M Del P, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 supl.1):1-52.
7. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):391-9.
8. Jurtcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer*. 2008;16(5):437-45.
9. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5.
10. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75.
11. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010;21(6):578-90.
12. Plana JC. Chemotherapy and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):409-15.
13. Cottin Y, L'huillier I, Casasnovas O, Geoffroy C, Caillot D, Zeller M, et al. Dobutamine stress echocardiography identifies anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):180-3.
14. Hamada H, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Pediatr Int*. 2006;48(3):313-20.
15. Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, Lannering B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):835-40.
16. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al.; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1179-201.
17. Skrypnik JV, Bailey D, Cosgriff PS, Fleming JS, Houston AS, Jarritt PH, et al. UK audit of left ventricular ejection fraction estimation from equilibrium ECG gated blood pool images. *Nucl Med Commun*. 2005;26(3):205-15.

18. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
19. Jassal DS, Han SY, Hans C, Sharma A, Fang T, Ahmadie R, et al. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):418-24.
20. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1283-9.
21. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J*. 2006;27(4):460-8.
22. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation*. 2009;119(2):314-29.
23. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):3-46.
24. Flotats A, Carrió I. Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(4):615-30.
25. Estorch M, Carrió I, Berná L, Martínez-Duncker C, Alonso C, Germá JR, et al. Indium-111-antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med*. 1990;31(12):1965-9.
26. de Korte MA, de Vries EG, Lub-de-Hooge MN, Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. 111Indium-trastuzumab visualizes myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2046-51.
27. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. *Am Heart J*. 2001;141(6):1007-13.
28. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:5.
29. Lightfoot JC, D'Agostino RB Jr, Hamilton CA, Jordan J, Torti F, Kock ND, et al. Novel approach to early detection of doxorubicin cardiotoxicity by gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in a experimental model. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):550-8.

TRATAMENTO DA CARDIOTOXICIDADE

FERNANDO BACAL¹, ANA CLÁUDIA APARECIDA SANTOS NUSSBAUM², PHILIPPE VIEIRA PIRES³

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):20-4
RSCESP (72594)-1992

O conceito de cardiotoxicidade vem ganhando mais espaço frente ao tratamento de neoplasias, necessitando uma colaboração cada vez mais próxima entre oncologista e cardiologista. Existem manifestações diferentes da cardiotoxicidade como insuficiência cardíaca, arritmias, miocardite, pericardite, e síndromes coronarianas agudas. Na forma crônica de cardiotoxicidade, a manifestação típica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica. As antraciclina são os agentes mais frequentemente envolvidos e há uma correlação nítida entre dose cumulativa e risco de cardiotoxicidade, porém, outras classes de quimioterápicos também podem causar disfunção cardíaca, como, por exemplo, os anticorpos monoclonais (trastuzumabe), os agentes alquilantes (ciclofosfamida) e os taxanos (paclitaxel). Os mecanismos envolvidos ainda não são completamente esclarecidos, mas nos ensaios recentes de pesquisa básica e clínica mecanismos envolvendo peroxidação lipídica e a geração de radicais livres ganharam um papel importante. O monitoramento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca no tratamento oncológico é fundamental e tem como objetivo frear o processo lesivo ao cardiomiócito. É possível detectar a disfunção ventricular em fases cada vez mais precoces e obter importante impacto sobre a redução na morbimortalidade dessa síndrome. As diretrizes brasileiras e internacionais recomendam tratamentos que podem realmente mudar o prognóstico da insuficiência cardíaca, com papel importante para inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores AT2 (BRA), betabloqueadores e antagonistas da aldosterona. Para pacientes

CARDIOTOXICITY TREATMENT

As the concept of cardiotoxicity in the treatment of neoplasias is getting more and more attention, a close collaboration between oncologists and cardiologists is becoming ever more important. There are different types of cardiotoxicity, including heart failure, arrhythmias, myocarditis, pericarditis, and acute coronary syndromes. In its chronic form, cardiotoxicity typically presents as systolic or diastolic ventricular dysfunction. Anthracyclines are the most frequently involved chemotherapeutics, and there is a clear correlation between cumulative dose and risk of cardiotoxicity. However, agents of other classes have also been shown to cause cardiac dysfunction, e.g., monoclonal antibodies (trastuzumab), alkylating agents (cyclophosphamide) and taxanes (paclitaxel). The underlying mechanisms are not yet fully understood, however, in current basic research and clinical studies mechanisms involving lipid peroxidase and creation of free radicals play an important role. During oncologic therapy, it is critical to monitor symptoms and signs of heart failure in order to be able to halt processes that damage the myocytes. It is possible to detect ventricular dysfunction in ever earlier stages and reduce their morbidity and mortality. The Brazilian and international guidelines for the treatment of heart failure recommend treatment which has been shown to alter the outcome of this syndrome, such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin-receptor blockers (ARB), beta-blocker and aldosterone antagonists. Patients with severe heart

¹ Coordenador Clínico do Transplante Cardíaco do InCor-FMUSP. Professor Livre-Docente em cardiologia pela USP.

² Médica da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

³ Pós-graduando da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Instituto do Coração (InCor - HCFMUSP). Médico da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Fernando Bacal. Av. Divino Salvador, nº 395, apto. 201, Moema. São Paulo - SP. CEP: 04078-011.

E-mail: fbacal@uol.com.br

com insuficiência cardíaca grave terapia de resincronização, dispositivo de assistência ventricular e, inclusive, transplante cardíaco devem ser considerados.

Descritores: insuficiência cardíaca, quimioterapia/efeitos adversos, radioterapia/efeitos adversos, toxicidade de drogas/complicações.

failure, other therapeutic options such as resynchronization, ventricular assist devices and heart transplantation should be considered.

Descriptors: drug therapy/adverse effects, drug toxicity/complications, heart failure, radiotherapy/adverse effects.

O conceito de cardiotoxicidade vem ganhando cada vez mais espaço frente ao tratamento de neoplasias, o que resulta em maior sobrevida global. Um consenso na forma de guiar o tratamento do paciente que apresenta sobrepostas doenças, até então distintas, destaca a importância da interdisciplinaridade entre cardiologistas, oncologistas e todos os profissionais envolvidos neste contexto.

Atualmente, no tratamento do câncer, utiliza-se uma combinação de quimioterapia e radioterapia na tentativa de estender a vida e curar. Muitos desses tratamentos podem cursar com complicações cardiovasculares como insuficiência cardíaca (IC), isquemia miocárdica, hipertensão, tromboembolismo e arritmias, entre outras¹.

Definição e manifestações clínicas

A cardiotoxicidade, definida como alterações cardiovasculares decorrentes da ação de quimioterápicos, pode atingir um percentual de até 35% ou mais dos pacientes submetidos a algum tratamento oncológico e, desses, as antraciclina são a classe de medicamentos mais associados com toxicidade cardíaca aguda e tardia²⁻⁷.

O Instituto Nacional de Saúde (NIH) define cardiotoxicidade levando-se em consideração a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)⁸:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;
- Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal;
- Grau III: insuficiência cardíaca sintomática.

Podemos, ainda, subdividir a cardiotoxicidade em aguda, subaguda ou crônica⁸.

Na apresentação aguda ou subaguda, poderemos perceber alterações isquêmicas, modificações súbitas no padrão de repolarização ventricular, síndromes coronarianas agudas, arritmias, miocardite, pericardite, que podem ser observadas desde o início até 14 dias após o tratamento quimioterápico.

A apresentação crônica da cardiotoxicidade pode se dar até um ano ou após um ano do término da quimioterapia, sendo essa sua subdivisão. Destaca-se aqui que a apresentação mais típica da cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular, quer seja ela sistólica ou diastólica, que pode cursar com insuficiência cardíaca clinicamente manifesta com toda sua morbimortalidade⁸, sendo essa uma das principais e mais temidas complicações do tratamento oncológico.

O aparecimento de insuficiência cardíaca no curso do tratamento quimioterápico pode, inclusive, ser fator determinante para a interrupção do tratamento, comprometendo a cura ou adequado controle da doença neoplásica⁹.

Agentes mais frequentemente envolvidos

As antraciclina são, há bastante tempo, peça chave em quimioterapias para tratamento de muitas neoplasias malignas em adultos. Em se tratando do câncer de mama precoce, esta pode ser considerada a base do tratamento quimioterápico em muitos casos, o que aumenta as chances de sobrevida do paciente. Em cânceres infantis, mais de 50% dos regimes que contribuem para uma taxa de sobrevida global maior que 75% contam com este agente³.

A cardiotoxicidade pelas antraciclina é acumulativa e diferentes mecanismos têm sido postulados, o que sugere que o dano cardíaco seja multifatorial. Uma das hipóteses mais aceitas para explicar o mecanismo fisiopatológico da ação cardiotoxica das antraciclina compreende a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo imposto aos cardiomiócitos, com aumento na formação de radicais livres (superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxil)^{7,10,11}.

Outras classes de quimioterápicos também reconhecidas em causar disfunção cardíaca incluem os anticorpos monoclonais (trastuzumabe), os agentes alquilantes (ciclofosfamida), os taxanos (paclitaxel), entre outras^{5,7,12,13}.

Várias são as terapias oncológicas associadas com o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda e ou insuficiência cardíaca.

A Tabela 1 apresenta os principais quimioterápicos associados com a disfunção ventricular esquerda e sua incidência.

Além do tipo de agente quimioterápico, outros fatores que também determinam a probabilidade de cardiotoxicidade são: a dose cumulativa do quimioterápico, velocidade rápida de infusão, intervalo de administração, o uso concomitante de outras terapias cardiotoxicas, irradiação mediastinal, além dos fatores de risco cardiovasculares próprias do indivíduo, como a disfunção ventricular esquerda prévia, hipertensão arterial, idade superior a 60 anos e sexo feminino⁷.

Fisiopatologia da Cardiotoxicidade

Os mecanismos envolvidos com a cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca aguda não são completamente esclarecidos, mas, recentemente, vários mecanismos fisiopatológicos vêm sendo avaliados em ensaios de pesquisa básica e clínica. Por exemplo, peroxidação lipídica e a geração de radicais livres por

Tabela 1. Incidência de insuficiência cardíaca por classe terapêutica².

Agente quimioterápico	Incidência de disfunção ventricular ou IC	Frequência de uso
Antraciclina (doxorubicina, epirrubicina, idarrubicina)	5%-35% dos casos (dose acima de 500mg/m ²)	++++
Agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida)	5%-25% dos casos	++++
Agentes antimicrotúbulos (docetaxel, paclitaxel)	2%-10% dos casos	+++
Anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina-quinase		
Trastuzumabe	2%-28% dos casos	++
Bevacizumabe	2%-10% dos casos	++
Sunitinibe	3%-10% dos casos	++

complexos ferro-antraciclina desempenham papel importante; na verdade, em razão da presença de enzimas antioxidantes protetoras em níveis inferiores que em outros tecidos, como fígado e rins, o coração fica vulnerável à lesão por radicais livres e o dano celular miocárdico resultante pode eventualmente levar à insuficiência cardíaca irreversível¹⁴.

De acordo com a alteração histopatológica e a evolução clínica dos pacientes, podemos classificar a cardiotoxicidade em tipo I, caracterizada por lesões irreversíveis (antraciclina e ciclofosfamida), ou tipo II, em que não há lesão celular irreversível (trastuzumabe, bevacizumabe)¹⁵.

As antraciclina (doxorubicina, epirrubicina, idarrubicina) podem ser consideradas como o protótipo da cardiotoxicidade.

Há várias hipóteses para explicar o mecanismo da cardiotoxicidade induzida por antraciclina, mas a formação de radical livre é geralmente aceita como o principal mecanismo. Outros mecanismos também têm sido postulados como apoptose; mudanças transcricionais na produção de adenosina trifosfato (ATP) intracelular nos miócitos cardíacos; *down-regulation* da expressão de RNA mensageiro de retículo sarcoplasmático-cálcio-ATPase, que diminui a contratilidade cardíaca; redução droga-induzida prolongada na atividade da glutatona-peroxidase cardíaca; defeitos respiratórios associados a dano de DNA mitocondrial. No entanto, recentemente, propôs-se que a doxorubicina pode causar toxicidade por sua interferência com a topoisomerase II beta⁷.

Ocorre, então, dano miocárdico permanente, resultando em fibrose e perda da função cardíaca, com necrose, destruição de sarcômeros e vacúolos à microscopia eletrônica.

Ciclofosfamida e ifosfamida estão relacionadas à disfunção ventricular em 10% a 20% dos casos. O mecanismo preciso da cardiotoxicidade por ciclofosfamida é desconhecido.

Porém, postula-se que tal droga cause dano endotelial direto, seguido por extravasamento de metabólitos tóxicos resultando em lesão de cardiomiócitos, hemorragia intersticial e edema. Microembolia intracapilar pode se desenvolver também, resultando em dano miocárdico isquêmico. Isquemia miocárdica causada por vasoespasm coronariano é outro mecanismo proposto para a cardiotoxicidade. Miocardite hemorrágica é a lesão típica da ciclofosfamida⁷.

Na cardiotoxicidade do tipo II, em que se enquadram drogas como trastuzumabe, sunitinibe e sorafenibe, ocorre dano transitório reversível dos miócitos, sem relação com a dose e, portanto, melhor prognóstico. À microscopia eletrônica, percebe-se aparência benigna ultraestrutural.

A cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe é provavelmente secundária à inibição do receptor ErbB2, interferindo, portanto, com o crescimento normal, reparo e sobrevivência dos cardiomiócitos. Estudos em animais mostraram que o sunitinibe induz dano mitocondrial em cardiomiócitos, mas não apoptose⁷.

Monitoramento da cardiotoxicidade

Na tentativa de identificação precoce da disfunção cardíaca e de frear o processo lesivo ao cardiomiócito, várias propostas de monitoramento são sugeridas, o que inclui desde a avaliação clínica de sinais e sintomas, exames laboratoriais, métodos de imagem, até a realização de exames invasivos. O monitoramento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca é aspecto fundamental do manejo de pacientes que se submetem à terapia oncológica cardiotoxicidade. Levando-se em consideração que a toxicidade pode se manifestar a qualquer tempo após a quimioterapia, inclusive anos após o fim do tratamento, deve-se fazer vigilância contínua das manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, com avaliação de sintomas que são pouco específicos, como cansaço, fadiga e limitação funcional para as atividades cotidianas².

Os exames de avaliação/monitoração cardíaca mais frequentemente utilizados são: eletrocardiografia, eco-Dopplercardiografia, cintilografia com radionúclideo, dosagens de BNP, NT-próBNP e troponinas cardíacas, a ressonância magnética, e a biópsia endomiocárdica¹⁶⁻²⁰.

É imperativo que se faça a avaliação da função ventricular esquerda prévia ao tratamento e que sejam seguidas recomendações de reavaliação periódica por meio de ecocardiografia, ventriculografia por radionúclideo e/ou ressonância magnética cardíaca.

A medida da função sistólica pela avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), tanto com MUGA como pelo ecocardiograma, é uma das medidas mais comumente utilizadas para monitoramento e diagnóstico de miocardiopatia induzida por quimioterapia. No entanto, não são métodos sensíveis para detecção precoce de doença cardíaca pré-clínica (subclínica). Outras medidas da função sistólica (como fração de encurtamento) e diastólica (como razão E/A) têm sido utilizadas para detectar mais precocemente a cardiotoxicidade em adição à FEVE¹⁹.

A biópsia endomiocárdica permanece o padrão ouro para o diagnóstico, uma vez que é a mais sensível e específica. No entanto, o caráter invasivo desse exame limita seu uso.

Marcadores bioquímicos também podem indicar injúria miocárdica antes que as mudanças na FEVE sejam evidentes. A troponina, como um biomarcador de cardiotoxicidade associada à quimioterapia, tem sido bastante estudada. Existe estudo que demonstra que a elevação a troponina I logo após alta dose de quimioterápico prediz o desenvolvimento futuro de disfunção ventricular²¹. O BNP, peptídeo natriurético do tipo B, também está positivamente correlacionado com eventos cardíacos e cardiotoxicidade subclínica, particularmente com evidência que sugere, inclusive, maior correlação com disfunção diastólica do que com disfunção sistólica²².

Vale a pena ressaltar que todas as medidas tomadas frente ao paciente devem ser individualizadas, tendo-se em mente os reais benefícios de cada decisão para melhoria do prognóstico.

Tratamento propriamente dito

O Brasil foi o primeiro país a publicar uma diretriz sobre Cardio-Oncologia, como forma de discutir, instruir, orientar e esclarecer sobre essa entidade clínica que se torna cada vez mais frequente e desafiadora em nosso meio, a cardiotoxicidade².

Sabe-se que, nos dias de hoje, com todo o arsenal terapêutico medicamentoso disponível e utilizado para insuficiência cardíaca, bem como com todos os avanços diagnósticos, somos capazes de detectar a disfunção ventricular em fases mais precoces e obter importante impacto sobre a redução na morbimortalidade dessa síndrome, conseguindo, inclusive, promover melhora na função ventricular e remodelamento reverso.

As diretrizes brasileiras e internacionais para o tratamento da insuficiência cardíaca claramente recomendam tratamentos que efetivamente mudaram prognóstico da doença. Nesse contexto, o tratamento para insuficiência cardíaca estágios B, C e D, ou seja, desde a disfunção instalada assintomática até doença clínica manifesta e grave/refratária, tem como objetivo melhora da sobrevida, diminuição da progressão da doença e alívio dos sintomas. Assim sendo, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores AT2 (BRA), betabloqueadores e antagonistas da aldosterona são drogas de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca, independente de sua etiologia. Extrapolaremos, portanto, esse conceito para os pacientes com disfunção ventricular secundária ao uso de quimioterápicos.

Comprovadamente, por inúmeros estudos, os IECA proporcionam claro benefício aos pacientes com insuficiência cardíaca no que tange à morbidade, mortalidade e qualidade de vida, agindo, inclusive, na prevenção de disfunção ventricular^{23,24}.

Assim sendo, durante o acompanhamento desses pacientes, ao detectarmos sinais de disfunção ventricular, sistólica ou diastólica, devemos iniciar uso de IECA nas maiores doses toleradas, em todos os pacientes da classe I a IV da *New York*

Heart Association (NYHA). Em caso de intolerância aos IECA, está indicado uso de BRA, também na dose máxima tolerada, a fim de obter efeito vasodilatador e bloquear o sistema neuro-hormonal.

Outra classe de drogas que mudou e representou grande avanço no tratamento da insuficiência cardíaca é a dos betabloqueadores. Diferentemente, porém, dos IECA, os betabloqueadores não possuem efeito de classe.

Temos disponíveis três betabloqueadores que comprovadamente demonstraram benefício no manejo da insuficiência cardíaca, bloqueando o sistema nervoso simpático/neuro-hormonal, com efeitos seguros anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antinaginosos, antiproliferativos, atuando, ainda, no remodelamento reverso. São eles o carvedilol, o bisoprolol e o metoprolol.

Tais drogas efetivamente mostraram-se eficazes, quando associadas a IECA ou BRA, em aumentar sobrevida por redução na mortalidade por insuficiência cardíaca e por morte súbita arritmica. Elas estão indicadas, portanto, para todos os pacientes com insuficiência cardíaca, classe funcional de I a IV da NYHA, em suas maiores doses toleradas²⁵⁻²⁷ (Figura 1).

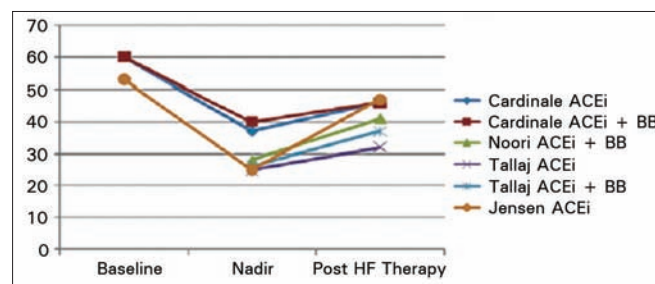


Figura 1. Estudos que demonstraram melhora de função ventricular após IECA e/ou betabloqueador em pacientes com cardiotoxicidade. Adaptado de Progress in Cardiovascular Diseases. 2010;53:140-8.

O antagonismo dos receptores da aldosterona, quer seja com espironolactona, quer seja com eplerenone (esse indisponível no Brasil), mostrou-se também eficaz em reduzir mortalidade e morbidade nos pacientes com insuficiência cardíaca sintomática. Logo, para pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica, classe funcional de II a IV da NYHA, devemos utilizar espironolactona na dose de 25 a 50 mg por dia, contribuindo, assim, para o bloqueio do sistema neuro-hormonal/renina-angiotensina-aldosterona, com efeito favorável também sobre o remodelamento cardíaco^{28,29}.

Fica evidente, portanto, que a identificação precoce da disfunção ventricular é parte fundamental do seguimento destes pacientes que receberam drogas cardiotoxícas. Quanto antes iniciarmos o tratamento, mais chance de sucesso teremos, especialmente se as drogas antirremodelamento forem prescritas até 6 meses do aparecimento da disfunção ventricular.

Para pacientes com insuficiência cardíaca grave, em fase avançada da doença, refratária ao tratamento clínico otimizado e sem evidência de recorrência do câncer, ou seja, com critérios de cura definidos pelo oncologista, com mais de 5 anos de não

recidiva da neoplasia após o tratamento, devemos considerar possível terapia de ressincronização, dispositivo de assistência ventricular e, inclusive, transplante cardíaco.

Recente publicação descreve uma série de 232 pacientes com miocardiopatia induzida por quimioterapia comparando-os com 8.890 pacientes com miocardiopatia não-ísquêmica, a partir dos registros da *International Society of Heart and Lung Transplantation*, todos submetidos a transplante cardíaco ortotópico no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008. Os resultados demonstram que os pacientes com miocardiopatia induzida por quimioterápico são mais jovens, têm menos comorbidades e com maior chance de necessitar de suporte mecânico biventricular pré-transplante. Apesar da maior incidência de malignidade e infecção nos pacientes com miocardiopatia por quimioterápico submetidos ao transplante do coração, sua sobrevida é comparável àquela dos que transplantaram por outras miocardiopatias³⁰.

CONCLUSÃO

A cardiotoxicidade tem forte impacto em pacientes com câncer, tanto em termos clínicos como prognósticos. A detecção precoce é crucial para aplicarmos estratégias terapêuticas preventivas e de suporte crônico. O trabalho conjunto do cardiologista e do oncologista torna-se essencial e imperativo nesse cenário para que se possa obter o melhor desfecho clínico para o paciente, levando-se em consideração a cura e o controle do câncer *versus* a prevenção, controle e adequado tratamento da possível disfunção ventricular que se apresente.

REFERÊNCIAS

- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
- Kalil Filho R, Hajar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M Del P, Galas FR, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 supl.1):1-52.
- Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
- Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302.
- Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1215-23.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More "malignant" than cancer? Five year-survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
- Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005;131(5):561-78.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839-46.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-74.
- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-76.
- Dolci A, Domicini R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):688-95.
- Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010;21(6):578-90.
- Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med*. 1979;300(6):278-83.
- Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*. 1987;82(6):1109-18.
- Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992;89(5 Pt 1):942-9.
- Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*. 1996;53(6):461-70.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(5):710-5.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
- Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med*. 2002;251(3):228-34.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685-91.
- Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
- Bauersachs J, Fracarrolo D, Ertl G, Gretz N, Wehling M, Christ M. Striking increase of natriuresis by low-dose spironolactone in congestive heart failure only in combination with ACE inhibition: mechanistic evidence to support RALES. *Circulation*. 2000;102(19):2325-8.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
- Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY, Stehlik J, Edwards LB, Taylor DO. Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(8):805-10.

PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE

SILVIA MOULIN RIBEIRO¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):25-8
RSCESP (72594)-1993

O avanço terapêutico da oncologia permitiu a possibilidade de cura ou aumento da sobrevida dos pacientes com câncer. Diversas linhas de tratamento quimioterápico foram criadas e desenvolvidas. No entanto, esses progressos resultaram na maior exposição dos pacientes aos riscos cardiovasculares e principalmente à toxicidade miocárdica causada por alguns fármacos, em especial o grupo das antraciclinas. Diante dessa situação, a prevenção e diagnóstico precoce da cardiotoxicidade são necessários para controle de danos causados pela droga antineoplásica. O uso de biomarcadores (troponinas e BNP ou NT-ProBNP) para identificação de cardiotoxicidade, assim como o ecocardiograma, nos permite identificar o dano precoce e subclínico, proporcionando uma janela terapêutica para o uso de medidas potencialmente cardioprotetoras, além de ser realizado o acompanhamento clínico intensivo. Dessa forma, reduzimos a morbimortalidade dos pacientes com lesão miocárdica secundária ao uso de antraciclinas.

Descritores: antraciclinas, coração/efeitos de drogas, dexrazoxano, toxicidade, troponina.

PREVENTION OF CARDIOTOXICITY

The therapeutic advances in oncology allowed for the possibility of cure or increased survival of cancer patients. Several lines of chemotherapy were created and developed. However, these developments have resulted in greater exposure of patients to cardiovascular risks and especially cardiac toxicity caused by certain drugs, principally the group of anthracyclines. Given this situation, prevention and early diagnosis of cardiotoxicity is necessary to control damage caused by antineoplastic drugs. The use of biomarkers (troponins and BNP or NT-proBNP) for identification of cardiac toxicity, as well as echocardiography, allows us to identify the early and subclinical damage, providing a therapeutic window for the use of a potentially cardioprotective action in addition to an intensive clinical monitoring follow-up. Thus, reduce morbidity and mortality in patients with myocardial injury secondary to use of anthracyclines.

Descriptors: anthracyclines, dexrazoxane, heart/drug effects, toxicity, troponin.

¹ Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Silvia Moulin Ribeiro. Av. Dr. Arnaldo, nº 251, 10º andar. Cerqueira César. São Paulo - SP. CEP: 01246-000.

E-mail: silvia.moulin@uol.com.br

Durante as últimas décadas, diversas linhas de tratamento quimioterápico foram criadas e desenvolvidas para a cura e aumento de sobrevida dos pacientes com câncer. É bem evidente que as drogas antineoplásicas, principalmente as do grupo das antraciclina, têm efeito cardiotoxíco; e a prevenção e o manejo das lesões cardíacas ainda estão baseados em estudos pequenos, e as diretrizes internacionais são poucas.

Fatores de risco

A prevenção da lesão cardíaca pelos agentes antineoplásicos, principalmente as antraciclina, está correlacionada com o conhecimento de doenças cardiovasculares prévias, assim como outros fatores de risco, tais como^{1,2}:

1. Extremos de idade: menores de 15 anos e idosos acima de 70 anos;
2. Sexo feminino;
3. Raça (negro > branco);
4. Diabetes;
5. Obesidade;
6. Radioterapia no mediastino associada;
7. Susceptibilidade individual do paciente ao fármaco, e não por sua dose;
8. Dose cumulativa de antraciclina elevada, em geral superior a 550 mg/m²;
9. Tipo de antraciclina administrada, sendo a de preparação lipossomal menos cardiotoxíca;
10. Nível de pico sérico de antraciclina;
11. Alterações genéticas, como trissomia do 21 e mutação de HFE (hemocromatose).

Diagnóstico

O reconhecimento dos pacientes sob risco e a prevenção da disfunção ventricular assintomática e insuficiência cardíaca clínica são, portanto, importantes objetivos no manejo desses indivíduos.

Biomarcadores cardíacos

O monitoramento por meio de troponina e BNP é bem determinado por uma série de estudos. Cardinale et al.³ demonstraram que a troponina é um marcador sensível e específico de injúria miocárdica nos pacientes em uso de doses elevadas de quimioterápicos cardiotoxícos. Sua dosagem elevada até mesmo após 1 mês de uso de antraciclina é capaz de prever o desenvolvimento de disfunção ventricular. Dessa mesma forma, o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) ou o NT-ProBNP, liberado em resposta à sobrecarga de pressão, volume e aumento da tensão parietal do ventrículo esquerdo, também é preditor da gravidade da lesão miocárdica. Aumenta mesmo sem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, o que demonstra sua alta sensibilidade.

Assim pelas orientações dadas pela I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹, fica definido que a dosagem precoce de troponinas (0h, 24h, 72h

após cada ciclo) e de BNP (ou NT-ProBNP) e sua dosagem a cada 1 mês após cada ciclo colaboram no diagnóstico precoce de lesão miocárdica (Tabela 1).

Métodos de imagem

No paciente sob risco de lesão cardíaca por antraciclina é necessária a avaliação da função ventricular por métodos de imagem antes do início da quimioterapia cardiotoxíca. Essa avaliação pode ser por meio de ecodoppler cardiograma ou da ventriculografia radioisotópica⁴, sendo esta última reservada para pacientes obesos, ou submetidos a cirurgias ou à irradiação torácica prévia, pois, além de ser um método de alto custo, poucos são os centros que dispõem deste método.

O ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada pelo baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo. Além disso, permite avaliar não só a função sistólica, como a função diastólica, as valvas cardíacas e o pericárdio. A realização de ecocardiogramas deve ser periódica, desde o período pré-quimioterapia, até no seu seguimento após tratamento. A avaliação inicial com ecocardiograma deve ser feita para excluir cardiopatia prévia ao início do tratamento quimioterápico, e deve ser reavaliada a função ventricular no 3º, 6º, e 12º mês de tratamento, e anualmente por 5 anos após o tratamento. A redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em número absoluto para valores abaixo de 50% ou uma queda de 10 pontos percentuais da FEVE em relação à avaliação inicial é indicativa de cardiotoxicidade.

Prevenção da cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade pelas antraciclina pode ser reduzida por alguns cuidados^{1,2}:

- limite de dose do quimioterápico: esta estratégia provavelmente é a mais eficaz para prevenir toxicidade cardíaca relacionada ao uso de antraciclina. Cada droga tem o limite conhecido de dose cumulativa, portanto, recomenda-se não exceder o limite de dose da antraciclina que estiver sendo utilizada (Tabela 2);
- deve se dar preferência por administração de antraciclina modificadas estruturalmente, como a Epirubicina e a Idarrubicina;
- deve se dar preferência ao uso de formulações lipossomais de antraciclina, uma vez que são menos cardiotoxícas;
- uso de medicações cardioprotetoras, sempre quando indicado;
- tempo de infusão das antraciclina maior.

MEDICAÇÕES CARDIOPROTETORAS

Inibidores enzima de conversão da angiotensina

Cardinale et al.⁵ selecionaram pacientes com aumento de Troponina I logo após quimioterapia em altas doses e evidenciaram que a utilização de enalapril, com dose alvo de 20 mg ao dia, usado por pelo menos um ano, preveniu o surgimento de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Enquanto

Tabela 1. Monitoramento por meio de biomarcadores.

Classe	Indicação	Nível de evidência
IIa	Dosagem precoce de troponinas (0h, 24h, 72h após cada ciclo) e BNP (ou NT-ProBNP) para pacientes com alto risco de cardiotoxicidade.	B
IIa	Dosagem tardia de troponinas e de BNP (ou NT-ProBNP) 1 mês após ciclo.	C
IIb	Dosagem de peptídeos natriuréticos para seguimento ambulatorial de cardiotoxicidade.	C

I: Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹.

Tabela 2. Dose cumulativa de antraciclina.

Adriamicina 450-550 mg/m ²
Doxorrubicina 450-550 mg/m ²
Daunorrubicina 400-550 mg/m ²
Epirubicina 900-1.000 mg/m ²
Idarrubicina 150-225 mg/m ²

houve 43% de incidência de disfunção ventricular (definida como queda superior a 10% na fração de ejeção) nos controles, não houve relato de disfunção ventricular no grupo com enalapril.

Betabloqueadores

Kalay et al.⁶ randomizaram 50 pacientes e dividiram em um grupo placebo e outro grupo em que os pacientes receberam 12,5mg de carvedilol ao dia durante 6 meses. Ao término do estudo, pacientes que receberam carvedilol profilaticamente não apresentaram queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) enquanto o grupo controle apresentou aumento dos diâmetros sistólico e diastólico e queda da função ventricular.

Cardinale et al.⁷ avaliaram 201 pacientes com miocardiopatia por antraciclina, consecutivos, com FEVE \leq 45%. Deve ser iniciado enalapril e, quando possível, carvedilol assim que detectada a disfunção ventricular. Nesse estudo, ficou claro que a precocidade do início da terapêutica (IECA e betabloqueadores) foi fator determinante no sucesso da recuperação da função ventricular.

Dexrazoxane

Muitos estudos evidenciam o dexrazoxane como cardioprotetor em pacientes submetidos a antraciclina. A cardioproteção deve-se ao efeito quelante de radicais livres, gerados em reações mediadas pelo ferro. Seu uso é recomendado essencialmente para mulheres portadoras de câncer de mama metastático em tratamento com antraciclina, que tenham doença controlada com o tratamento e que tenham atingido a dose cumulativa de 300 mg/m². Não se recomenda o uso de dexrazoxane em crianças, pois esta medicação pode proteger células tumorais frente à quimioterapia.

Outras substâncias supostamente cardioprotetoras, como a N-acetilcisteína, coenzima Q10, combinações de vitaminas E e C, e L-carnitina, não apresentam estudos clínicos que confirmam o papel cardioprotetor frente aos quimioterápicos⁸ (Tabela 3).

CONCLUSÃO

Vimos a importância da prevenção e diagnóstico precoce da cardiotoxicidade, com o uso de biomarcadores (troponinas e BNP ou NT-ProBNP) para identificação de cardiotoxicidade, assim como o ecocardiograma. Identificando o dano precoce e subclínico, nos é proporcionado uma janela terapêutica para o uso de medidas potencialmente cardioprotetoras, além de ser realizado o acompanhamento clínico intensivo. Dessa forma, reduzimos a morbimortalidade dos pacientes com lesão miocárdica secundária a uso de antraciclina.

Tabela 3. Recomendações para o uso de agentes cardioprotetores para prevenção da miocardiopatia associada a antraciclina.

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Uso de IECA em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração ecocardiográfica) logo após quimioterapia.	B
IIa	Uso do carvedilol em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração ecocardiográfica) logo após quimioterapia.	C
IIa	Uso de dexrazoxane pré-quimioterapia para prevenção de insuficiência cardíaca em pacientes de alto risco de cardiotoxicidade.	A
III	Uso de agentes cardioprotetores com N-acetilcisteína, coenzima Q10, combinações de vitaminas E e C e L-carnitina	C

I: Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹.

REFERÊNCIAS

1. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 supl.1):1-52.
2. Sá MPBO, Gomes RAF, Silva NPC, Sá MVBO, Calado Filho I. Cardiotoxicidade e quimioterapia. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7(5):326-30.
3. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.
4. Karanth NV, Roy A, Joseph M, de Pasquale C, Karapetis C, Koczwara B. Utility of prechemotherapy echocardiographical assessment of cardiac abnormalities. *Support Care Cancer.* 2011;19(12):2021-6.
5. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81.
6. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62.
7. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
8. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD003917.

NOVOS QUIMIOTERÁPICOS E CARDIOTOXICIDADE

CAROLINA MARIA PINTO DOMINGUES DE CARVALHO E SILVA¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):29-35
RSCESP (72594)-1994

O termo cardiotoxicidade por quimioterápicos se refere ao dano cardíaco relacionado à exposição à quimioterapia. É bem estabelecido que a exposição às drogas quimioterápicas pode gerar repercussões cardiovasculares, que variam desde danos subclínicos assintomáticos até eventos com risco potencial de vida, como a insuficiência cardíaca descompensada. O arsenal terapêutico oncológico atual inclui tanto drogas tradicionais (como as antraciclinas), quanto novos agentes (como os anticorpos monoclonais e os inibidores de tirosino-quinase). Os primeiros estudos de cardiotoxicidade foram realizados com base nas observações dos efeitos cardiovasculares das antraciclinas, classe de drogas que foi utilizada como protótipo para a descrição clínica, fisiopatológica e histológica da toxicidade cardíaca pós-quimioterapia. O advento dos novos quimioterápicos na última década mudou radicalmente o tratamento do câncer, com aumento importante da sobrevida e da qualidade desta. Chamados de “drogas-alvo” (“*targeted drugs*”), estes novos agentes atuam por meio da inibição de uma molécula alvo específica. Estas drogas inicialmente foram consideradas menos tóxicas e melhor toleradas; no entanto, observou-se que também exerciam efeitos indesejáveis (e não previstos) no sistema cardiovascular. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre os efeitos cardiotoxícos dos novos quimioterápicos. São descritos os alvos terapêuticos, as drogas mais utilizadas na prática diária, os mecanismos de agressão cardíaca, as apresentações clínicas mais frequentes e a evolução descrita até o momento.

Descritores: anticorpos monoclonais, disfunção ventricular, proteínas tirosina quinases, quimioterapia, toxicidade de drogas.

NEW CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS AND CARDIOTOXICITY

The term cancer-therapy-induced cardiotoxicity refers to the heart damage related to exposure to chemotherapy. It is well defined that exposure to anticancer drugs may cause cardiovascular effects, ranging from asymptomatic subclinical abnormalities to life-threatening events, such as congestive heart failure. The current anticancer therapy includes old-fashioned drugs (such as anthracyclines) and new drugs (such as monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors). The first descriptions of cardiotoxicity were based on reports of the cardiovascular effects of anthracyclines, which became the model for the description of clinical, histological and pathophysiological cardiac toxicity after chemotherapy. The advent of new chemotherapeutic agents in the last decade has radically changed the anticancer treatment, resulting in a significant increase both in survival and in quality of life of the patients. These new drugs are called targeted drugs, and they act by the inhibition of specific molecular targets. These agents were initially considered less toxic and better tolerated, however it was observed that they also had undesirable (and unknown) side effects on the cardiovascular system. The aim of this paper is to review the cardiotoxic effects of new chemotherapeutic agents. We describe the therapeutic targets, the most widely used agents in daily practice, the mechanisms of heart injury, the most common clinical presentations and clinical evolution described so far.

Descriptors: antibodies, chemotherapy, drug toxicity, monoclonal, protein-tyrosine kinases, ventricular dysfunction.

¹ Médica Assistente do serviço de cardio-oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo -HC/FMUSP.

Endereço para correspondência:

Carolina M. P. D. Carvalho Silva. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, nº 251, 10º andar, Cerqueira Cesar.

São Paulo - SP. CEP: 01246-000.

E-mail: carolina.carvalho@icesp.org.br

O termo cardiotoxicidade por quimioterápicos se refere ao dano cardíaco relacionado à exposição à quimioterapia. Caracteriza amplo espectro de manifestações, podendo ser dividida em duas fases distintas:

- Cardiotoxicidade pré-clínica: lesão cardíaca estrutural assintomática e sem repercussões na função ventricular. É detectada por meio de análises bioquímicas (pela dosagem de biomarcadores como troponina, CKMB massa, BNP) ou por meio da análise histopatológica (pela biópsia endomiocárdica);
- Cardiotoxicidade clínica: lesão cardíaca estrutural na presença de sinais/sintomas de insuficiência cardíaca ou redução assintomática da fração de ejeção ou manifestações clínicas diversas, tais como: hipertensão arterial, alterações eletrocardiográficas, arritmias, isquemia miocárdica, pericardiopatias, eventos tromboembólicos, etc¹.

A incidência da cardiotoxicidade é variável e resulta da interação entre dois grupos de fatores: fatores relacionados ao tratamento quimioterápico (tipo de droga à qual houve exposição, dose cumulativa, velocidade de infusão, associação de drogas, etc) e fatores relacionados ao paciente (exposição prévia ou concomitante a tratamento radioterápico mediastinal, extremos de idade, presença de fatores de risco cardiovasculares prévios, presença da disfunção ventricular prévia, etc).

O tipo de apresentação cardiotóxica e sua intensidade dependem da interação complexa entre todas estas circunstâncias, acrescidas ainda dos fatores individuais e genéticos envolvidos, resultando em formas e intensidades de manifestação altamente variáveis.

As manifestações cardiotóxicas dependem estritamente do tipo de agente utilizado, e do ponto de vista fisiopatológico podem ser divididas em dois grandes grupos:

- Cardiotoxicidade tipo I: caracterizada por necrose e apoptose dos miócitos, levando à lesão celular irreversível;
- Cardiotoxicidade tipo II: caracterizada pela aparência ultraestrutural benigna dos miócitos, com lesões potencialmente reversíveis na maioria dos casos¹.

CLASSIFICAÇÃO DOS QUIMIOTERÁPICOS E PRINCIPAIS EFEITOS CARDIOVASCULARES

Como a apresentação da cardiotoxicidade está intimamente ligada ao tipo de droga utilizada, segue resumida classificação dos principais quimioterápicos disponíveis e os principais efeitos cardiovasculares relacionados:

Drogas relacionadas à disfunção ventricular com mecanismo de cardiotoxicidade tipo I:

- Antraciclinas: Doxorubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitoxantrona;

- Agentes alquilantes: Os principais representantes são as mostardas nitrogenadas como Ciclofosfamida, Melfalana, Ifosfamida e Clorambucil, além dos compostos da platina como Cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina. Podemos citar, ainda, a Mitomicina e Bussulfan.

Drogas relacionadas à disfunção ventricular com mecanismo de cardiotoxicidade tipo II:

- Anticorpos monoclonais: Trastuzumabe e Bevacizumabe. Outros exemplos são Alentuzumabe, Cetuximabe e Rituximabe, mas não possuem efeitos cardíacos relevantes;
- Inibidores de Tiroso-quinase: Imatinibe, Sorafenibe, Sunitinibe, Dasatinibe, Erlotinibe, Gefitinibe, Lapatinibe, Nilotinibe. Apesar de apresentarem mecanismo cardiotóxico misto e com potencial de reversibilidade ainda não totalmente conhecido, até o momento permanecem classificados neste grupo.

Drogas relacionadas à isquemia miocárdica:

- Antimetabólitos: 5-Fluoruracila, Gencitabina, Capecitabina, Citarabina;
- Alcaloides da Vinca: Vincristina, Vinorelbina, Vincristina;
- Análogos do ácido fólico: Metotrexato.

Drogas relacionadas à hipertensão arterial sistêmica:

- Inibidores de angiogênese, sendo mais frequente com o anticorpo monoclonal Bevacizumabe e com os inibidores de tiroso-quinase Sunitinibe e Sorafenibe.

Drogas relacionadas aos eventos tromboembólicos:

- Hormônios e análogos: Letrozol e Tamoxifeno (antiestrógenos), Bicalutamida (antiandrógeno), Anastrozol (inibidor de aromatase);
- Outros: Talidomida, Lenalidomida.

Drogas relacionadas às arritmias:

- Praticamente todas as classes de quimioterápicos possuem efeitos arrítmicos, no entanto, as drogas com maior relação são: Antraciclinas e Agentes alquilantes (já citados acima), Inibidores de Tiroso-quinase (já citados acima), Taxanos (Docetaxel e Paclitaxel) e Antimetabólitos (5-Fluoruracila, Gencitabina, Capecitabina, Citarabina), além do Trióxido de arsênio (mais relacionado ao prolongamento de QT e arritmias ventriculares).

Drogas relacionadas a efeitos diversos:

- Antimicrotúbulos: São os Taxanos, como Docetaxel e Paclitaxel. Relacionados com arritmias, isquemia e disfunção ventricular;

- Inibidores de topoisomerase: Irinotecano e Topotecano. Possuem baixo potencial cardiotoxíco, com relatos de arritmias e raros relatos de disfunção ventricular no caso de associação com outras drogas;
- Derivados da Podofilotoxina: Etoposídeo. Possui baixo potencial cardiotoxíco, com relatos de isquemia miocárdica e raros relatos de disfunção ventricular no caso de associação com outras drogas;
- Outros: Bleomicina (relatos isolados de isquemia miocárdica e trombose arterial), Mitomicina (raros relatos de disfunção ventricular no caso de associação com outras drogas)¹.

Lembramos que o espectro de manifestações cardiológicas dos quimioterápicos é amplo, portanto, as apresentações clínicas não são exclusivas. Assim, uma mesma droga possui potencial de desencadear diversas manifestações cardiotoxícas, sendo que a apresentação predominante em cada caso depende da interação de fatores individuais, bem como da interação entre a combinação de drogas utilizadas.

MODELOS DE CARDIOTOXICIDADE

O arsenal terapêutico oncológico atual inclui tanto drogas tradicionais (como as antraciclínicas), quanto novos agentes (como os anticorpos monoclonais e os inibidores de tirosino-quinase). Ambos os extremos terapêuticos possuem potencial cardiotoxíco, envolvendo riscos de eventos cardiovasculares a curto e também a longo prazo.

Assim, é bem estabelecido que a exposição às drogas quimioterápicos pode gerar repercussões cardiovasculares, que variam desde danos subclínicos assintomáticos (como alterações eletrocardiográficas e redução temporária da fração de ejeção) até eventos com risco potencial de vida, como a insuficiência cardíaca descompensada e as síndromes coronárias agudas. Estes efeitos podem ser agudos, subagudos ou crônicos, e quanto à reversibilidade podem ser potencialmente reversíveis ou permanentes.

Os primeiros estudos de cardiotoxicidade foram realizados com base nas observações dos efeitos cardiovasculares das antraciclínicas, classe de drogas que foi tomada como protótipo para a descrição clínica, fisiopatológica e histológica da toxicidade cardíaca pós-quimioterapia. Os antracíclicos constituem uma extensa classe de drogas amplamente utilizadas para o tratamento sistêmico de múltiplas neoplasias, principalmente para a terapia adjuvante do câncer de mama e para o tratamento dos sarcomas, linfomas e leucemias. As principais drogas utilizadas em nosso meio são: Doxorubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Idarubicina e Mitoxantrona.

Após descrição detalhada dos efeitos cardiológicos das antraciclínicas, definiu-se o conceito de cardiotoxicidade tipo I, que é caracterizada por lesão celular irreversível, com necrose e apoptose de miócitos. Além das antraciclínicas, outras classes relacionadas à cardiotoxicidade tipo I são os agentes alquilantes, representados principalmente pelas mostardas nitrogenadas como a Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalana e Clorambucil, além dos compostos da platina como Cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina.

O advento de novos quimioterápicos na última década mudou radicalmente o tratamento do câncer. Chamadas de “drogas-alvo” (“*targeted drugs*”), estes novos agentes atuam por meio da inibição de uma molécula alvo específica. A idéia de direcionamento das drogas às células tumorais trouxe a esperança de que haveria maior efetividade com menores efeitos colaterais, ao contrário das drogas citotóxicas até então conhecidas, que por não terem especificidade de atuação, traziam inúmeros efeitos adversos pela ação extratumoral².

Os novos quimioterápicos utilizados na prática clínica são os anticorpos monoclonais (Trastuzumabe, Bevacizumabe, Alentuzumabe, Cetuximabe e Rituximabe) e os inibidores de tirosino-quinase (Imatinibe, Sorafenibe, Sunitinibe, Dasatinibe, Erlotinibe, Gefitinibe, Lapatinibe, Nilotinibe). Sua aplicação é ampla, com foco no câncer da mama, cujo tratamento foi revolucionado com a introdução do Trastuzumabe. Também são utilizados em extenso grupo de neoplasias sólidas (cólon, pulmão, células renais, tumores do estroma gastrointestinal - GIST, pâncreas), além de neoplasias hematológicas (Linfomas e Leucemias). Estas drogas inicialmente foram consideradas menos tóxicas e melhor toleradas, no entanto, observou-se que também exerciam efeitos indesejáveis (e não previstos) no sistema cardiovascular.

A evolução do conhecimento em relação ao Trastuzumabe e as observações advindas de sua ampla aplicação clínica fizeram com que ele se tornasse a droga descritora e conceitual da cardiotoxicidade tipo II. Esta é caracterizada por aparência ultraestrutural benigna dos miócitos, com prejuízo funcional potencialmente reversível na maioria dos casos. À semelhança da hibernação miocárdica que ocorre nas síndromes isquêmicas, o déficit contrátil é transitório. Quanto aos inibidores de tirosino-quinase, os efeitos cardiológicos dos diferentes agentes desta classe são bastante heterogêneos e sua reversibilidade ainda não está totalmente esclarecida. Suas principais manifestações são hipertensão grave, eventos tromboembólicos e disfunção ventricular esquerda².

MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDADE CONVENCIONAIS

O objetivo da quimioterapia sistêmica é a indução rápida da morte das células proliferativas tumorais (via apoptose ou necrose), geralmente em associação ao bloqueio do crescimento e à supressão da angiogênese tumoral. O grande problema já detectado desde os primórdios do uso destas drogas é que seus efeitos não atingem exclusivamente as células neoplásicas. Assim, quando estes mecanismos afetam as células cardíacas, cujo potencial proliferativo é limitado, a lesão estrutural consequente gera comprometimento da função ventricular. O limiar de disfunção ocorre quando a capacidade endógena de reparo celular é ultrapassada, geralmente por meio da injúria miocárdica cumulativa³.

A descrição da cardiotoxicidade por antraciclínicas constituiu o primeiro modelo de estudo clínico, fisiopatológico e histológico da toxicidade cardíaca por quimioterápicos e por muito tempo foi extrapolada para as demais drogas convencio-

nais. Seu conhecimento é a pedra fundamental para o estudo dos demais mecanismos cardiotoxícos, bem como para o entendimento dos efeitos das associações de quimioterápicos (muitíssimas utilizadas na prática clínica).

As antraciclinas agem por meio da indução de quebras na dupla hélice do DNA e também por meio da formação de radicais livres (pela catálise do ferro e ativação mitocondrial). A associação destes efeitos leva ao acúmulo intracelular de proteínas mutadas geneticamente e/ou modificadas pela oxidação, levando ao estresse do retículo endoplasmático. Por este motivo, o sistema de proteossomas é ativado para remoção proteica, mas em excesso pode induzir a ativação da cascata das caspases, resultando em morte celular³.

Além do comprometimento estrutural do DNA, RNA, proteínas e fatores transcricionais no coração, observam-se também lesões mitocondriais, modificações de miofibrilas, alterações na matriz de colágeno, modificações no acoplamento excitação-contração e no influxo de cálcio, etc. A apoptose também é descrita como efeito direto das antraciclinas nos miócitos¹.

Todas as alterações estruturais acima descritas resultam em necrose e fibrose miocárdica, com hipertrofia dos miócitos remanescentes, resultando em remodelamento cardíaco e disfunção ventricular.

MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDADE DOS NOVOS QUIMIOTERÁPICOS

A utilização desta nova geração de drogas no dia-a-dia e o acompanhamento dos casos no mundo real permitiram o desenvolvimento de modelos fisiopatológicos para a descrição de seus mecanismos de cardiotoxicidade.

Assim, dois mecanismos fisiopatológicos básicos de agressão cardíaca têm sido descritos: a toxicidade alvo-relacionada (“*on-target*”), baseada no mecanismo de ação do quimioterápico em seu alvo molecular primário, e a toxicidade extra-alvo (“*off-target*”), baseada na ação da droga em alvos não relacionados à morte de células tumorais, no entanto, envolvidos em mecanismos de preservação dos cardiomiócitos².

Toxicidade “*on-target*”

A base teórica da toxicidade “*on-target*” dos novos quimioterápicos é a observação de que os alvos moleculares terapêuticos considerados mediadores da progressão tumoral também desempenham papéis chave em outros sistemas orgânicos, incluindo o coração e os vasos sanguíneos. Desta forma, a inibição destes alvos levaria à cardiotoxicidade pela alteração das vias de sinalização dos miócitos normais, com consequente prejuízo à homeostase e aos mecanismos de preservação cardiovascular⁴.

As drogas protótipos deste perfil cardiotoxíco são o Trastuzumabe e o Imatinibe.

O Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o receptor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER-2). Além de expresso em alguns tumores de mama, este receptor também

está presente no músculo cardíaco e participa da sinalização de vias de apoptose mitocondriais das células cardíacas, bem como das vias de reparo celular do coração. Assim, devido ao papel importante de modulação de funções relacionadas ao desenvolvimento e à sobrevivência dos miócitos, o bloqueio HER-2 tem como principal efeito cardiológico a disfunção miocárdica².

O Imatinibe é um inibidor de tirosino-quinase cujo alvo são quinases celulares como a BCR-ABL (proteína de fusão super-expressa nas leucemias mieloides crônicas), o PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e o c-KIT (receptor do fator da célula tronco). Estes dois últimos são alvos no tratamento dos tumores do estroma gastrointestinal (GIST). O bloqueio destas quinases resulta no impedimento da progressão tumoral, no entanto, no miocárdio, resulta em injúria cardíaca por uma série de vias. A mais conhecida é a ativação da resposta de estresse do retículo sarcoplasmático, levando à ativação da via de morte dos cardiomiócitos⁴.

Toxicidade “*off-target*”

No caso da toxicidade extra-alvo, moléculas sem relação com efeitos antineoplásicos, no entanto com funções cardíológicas específicas (e decisivas para a cardiopreservação), são atingidas inadvertidamente pelo quimioterápico. Tal situação é frequente com as drogas multialvo, também chamadas de inibidores multiquinases, como o Sunitinibe e o Sorafenibe. O Sunitinibe é o principal protótipo deste perfil de toxicidade cardíaca, pelo fato de agir em mais de 50 alvos diferentes. Um dos alvos do Sunitinibe relacionado à toxicidade cardíaca é a via da proteína quinase ativadora de AMP (AMPK), cuja inibição gera comprometimento energético miocárdico. Por comprometer a resposta adequada ao estresse, esta inibição leva à morte celular⁴.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Como as drogas citotóxicas clássicas não são nem específicas, nem direcionadas às células cancerígenas, a otimização do direcionamento das drogas antineoplásicas aos tecidos tumorais começou a ser estudada, constituindo um desafio promissor. Deste modo, surgiu o conceito das drogas citotóxicas de alvo molecular, sendo os anticorpos monoclonais seus primeiros representantes⁵.

Os anticorpos monoclonais ou mAbs (*monoclonal antibodies*) são imunoglobulinas altamente específicas, produzidas em laboratório a partir de um clone e direcionadas a um alvo tumoral específico pré-determinado. Ao se ligarem a moléculas-alvo relacionadas à carcinogênese, alteram sua função, resultando em bloqueio do ciclo de desenvolvimento tumoral.

Deste modo, os mAbs se firmaram como os protótipos da terapia-alvo na oncologia. Formam uma classe de drogas heterogênea, que têm em comum apenas o mecanismo imunológico de ação, porém com alvos e indicações distintas.

Quanto aos efeitos cardiotoxícos, estes estão relacionados à ação dos anticorpos em antígenos cardíacos. O Trastuzumabe é a droga de maior importância, tanto pela relevância de

seu efeito (pois se relaciona à disfunção ventricular), quanto à alta prevalência deste (em até 25% dos pacientes em tratamento com a droga segundo relatos). Como já exposto, esta droga constituiu o modelo para descrição da cardiotoxicidade tipo II, que resulta da ação da droga nos receptores HER-2 cardíacos. O Bevacizumabe também tem grande importância pelo efeito indutor de hipertensão arterial sistêmica grave em até 20% dos casos, relacionada ao bloqueio do VEGF (fator de crescimento vascular do endotélio) e vasoconstrição. Pode cursar com disfunção ventricular em pequena porcentagem de pacientes, mas nestes casos apresenta evolução reversível, à semelhança do Trastuzumabe⁶.

Os demais mAbs não apresentam taxas significativas de eventos cardiotoxícos, possivelmente pela falta de reatividade cruzada com antígenos cardíacos.

Segue relação dos principais anticorpos monoclonais utilizados na prática clínica, suas indicações e alvos terapêuticos.

- Trastuzumabe: utilizado no câncer de mama HER-2 positivo. Alvo no receptor HER-2;
- Bevacizumabe: utilizado no câncer de cólon, reto, mama e pulmão. Alvo no VEGF (fator de crescimento vascular do endotélio);
- Rituximabe: utilizado no Linfoma não Hodgkin. Alvo nos linfócitos CD-20;
- Alentuzumabe: utilizado em alguns Linfomas. Alvo nos linfócitos CD-52;
- Cetuximabe: utilizado no câncer metastático de cólon. Alvo no EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico humano)¹.

INIBIDORES DE TIROSINO-QUINASE

Os inibidores de tirosino-quinase (ITQ) são uma classe de quimioterápicos heterogênea, com alvos celulares em incontáveis quinases. Os ITQ têm alta afinidade pelo sítio ligante do ATP (trifosfato de adenosina) das tirosino-quinases, e agem inibindo a transferência de um grupo fosfato do ATP para o resíduo tirosina. Estas ações resultam em efeito citostático e, por quebrarem o ciclo biológico da célula tumoral, resultam na sua morte¹.

O papel decisivo das quinases na carcinogênese se sobrepõe ao seu papel também decisivo em vias de sinalização que comandam a capacidade de reparo e de sobrevivência dos cardiomiócitos. Deste modo, seu potencial cardiotoxíco é preocupante. As similaridades entre as vias de sinalização e os efeitos pleiotrópicos tumorais com aqueles para a homeostase cardíaca explicam a tênue interrelação entre o efeito antineoplásico e o efeito cardiotoxíco desta classe de drogas².

Os ITQ são heterogêneos em relação aos efeitos cardiotoxícos, sendo impossível a caracterização de efeito de classe. A incidência destes efeitos é pouco previsível e tem evolução ainda incerta quanto à sua reversibilidade.

Ainda não está claro se a disfunção ventricular relacionada aos ITQ é atribuível à morte de miócitos (neste caso irreversível) ou à disfunção dos miócitos (neste caso

potencialmente reversível). Dados de estudos sugerem um mecanismo de dano cardiológico misto: foram descritas alterações tanto estruturais (como destruição da arquitetura mitocondrial e dano estrutural miofibrilar) quanto funcionais (como prejuízo à geração energética e inibição do acoplamento excitação-contracção). Estas peculiaridades dos ITQ, somadas ao comportamento ainda incerto quanto à reversibilidade do dano miocárdico consequente, levam a especulações sobre sua classificação como um terceiro tipo de modelo cardiotoxíco: a cardiotoxicidade tipo III ou mista².

A maioria dos agentes desta classe possui perfil cardiotoxíco de baixo risco, no entanto, devido à introdução recente destas drogas, não há estudos de *follow-up* de longa duração disponíveis.

Segue relação dos principais ITQ utilizados na prática clínica, suas indicações e alvos terapêuticos.

- Imatinibe: utilizado na leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica. Alvo na proteína de fusão BCR-ABL, c-KIT (receptor do fator da célula tronco) e PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas);
- Sunitinibe: utilizado no carcinoma de células renais e GIST. Alvo no VEGF (fator de crescimento vascular do endotélio), c-KIT, PDGF, entre outros (RET, FLT, CSFR, etc);
- Sorafenibe: utilizado no carcinoma de células renais e carcinoma hepatocelular. Alvo no VEGF, c-KIT, PDGF, entre outros (FLT, RFA, BRAF, etc);
- Dasatinibe: utilizado na leucemia mieloide crônica e linfoma linfoblástico. Alvo na proteína de fusão BCR-ABL, c-KIT, PDGF, família Src;
- Erlotinibe: utilizado no câncer de pulmão e pâncreas. Alvo no EGFR;
- Lapatinibe: utilizado no câncer de mama metastático. Alvo no EGFR e ERB2;
- Nilotinibe: utilizado na leucemia mieloide crônica. Alvo na proteína de fusão BCR-ABL, c-KIT, PDGF¹.

EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS NOVOS QUIMIOTERÁPICOS

Seguem os principais efeitos cardiotoxícos dos novos quimioterápicos e as drogas relacionadas:

Hipertensão arterial sistêmica

A Hipertensão arterial sistêmica se relaciona às drogas antiangiogênese, que são inibidoras do fator de crescimento vascular do endotélio (VEGF). O VEGF faz *up-regulation* da NO sintase endotelial, assim a inibição de VEGF resulta em redução da produção de NO endotelial, com aumento da resistência vascular e hipertensão.

Este efeito é dose dependente, ocorre em poucas horas após a administração da droga e é rapidamente revertido após a descontinuação do tratamento.

A incidência de hipertensão arterial parece aumentar em paralelo ao grau de inibição da angiogênese, sendo considerada marcador substituto ou “*surrogate*” da eficácia da droga².

Principais drogas relacionadas: Bevacizumabe, Sorafenibe, Sunitinibe.

Disfunção ventricular

Trastuzumabe

A miocardiotoxicidade por Trastuzumabe resulta diretamente do bloqueio HER-2 no coração. Esta via de sinalização está relacionada a funções de desenvolvimento e sobrevivência dos miócitos, além de funções de reparo celular. Assim, o bloqueio HER-2 possui baixa capacidade de causar morte celular, mas, pelos efeitos deletérios na capacidade de reparo, possui grande potencial para amplificar a toxicidade das antraciclina, classicamente utilizadas no tratamento do câncer de mama. Por este motivo, a terapia sequencial é mais segura que a terapia concomitante².

A disfunção ventricular relacionada ao Trastuzumabe como droga isolada é geralmente manifesta como declínio assintomático da fração de ejeção, caracterizada por dano cardíaco funcional (sendo a estrutura preservada) e potencialmente reversível. Em vista da reversibilidade e curso do benigno do quadro, a reintrodução da droga após recuperação da função ventricular é indicada⁶.

Fatores de pior prognóstico são presença de fatores de risco cardiovascular prévios, presença de disfunção ventricular prévia e terapia concomitante com antraciclina ou com outras drogas com perfil de cardiotoxicidade tipo I¹.

Inibidores de tirosino-quinase

A incidência de disfunção ventricular relaciona-se aos efeitos da inibição das quinases BCR-ABL (Imatinibe) por meio da toxicidade *on-target*, bem como da inibição multi-quinase (Sunitinibe e Sorafenibe) por meio da toxicidade *off-target* (ambas já mencionadas anteriormente).

A cardiotoxicidade relacionada ao Imatinibe geralmente é leve e ocorre com maior frequência em indivíduos susceptíveis já portadores de fatores de risco cardiovascular. Geralmente, não justifica a descontinuação da droga e não deve limitar seu uso.

Com relação ao Sunitinibe e Sorafenibe, o mecanismo relacionado de disfunção ventricular é complexo e ainda incerto. Postula-se que este mecanismo envolva a inibição de AMP (resultando em prejuízo energético), a inibição de PDGF (pois este estaria relacionado a efeitos cardioprotetores) e a inibição de VEGF (levando à hipertensão arterial, que contribui para a deterioração cardíaca). No caso do Sunitinibe, a observação de que a recuperação da função costuma ser apenas parcial é um fator preocupante. Atenção deve ser redobrada para o tratamento sequencial com Sunitinibe e Sorafenibe, pois há efeito aditivo².

Arritmias

Prolongamento de intervalo QT é relatado com Dasatinibe e Nilotinibe, com mecanismo incerto².

Eventos tromboembólicos

Os inibidores de angiogênese (Sorafenibe, Sunitinibe, Bevacizumabe) aumentam a incidência de tromboembolismo venoso (resultando em trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e arterial (resultando em isquemia miocárdica e eventos cerebrovasculares). A predisposição aos eventos tromboembólicos e hemorragias decorre da inibição do VEGF, pois este desempenha importante papel no endotélio vascular e no sistema de coagulação. A proliferação endotelial resultante, associada a alterações de viscosidade sanguínea (por interferência na regulação da eritropoietina), resultam em eventos trombóticos².

CONCLUSÃO

As doenças cardiovasculares e o câncer são as duas principais causas de óbito nos países industrializados. A inter-relação entre estas duas patologias, que já ocorre naturalmente pelo perfil de incidência comum de ambas, ganhou ainda mais expressividade com o surgimento da cardiotoxicidade secundária ao tratamento oncológico. Esta representa, hoje, uma das principais complicações do câncer e um problema de saúde pública crescente.

O advento das novas drogas quimioterápicas levou ao aumento revolucionário da sobrevivência dos pacientes, e sua utilização, na maioria das vezes, é motivada com o intuito curativo. No entanto, considerando que a insuficiência cardíaca grave sintomática tem pior prognóstico que muitas neoplasias, o grande desafio da atualidade é minimizar o impacto cardiovascular do tratamento do câncer¹.

O privilégio da segurança cardiovascular do paciente não deve sobrepor-se ao tratamento oncológico, sob risco de progressão da doença metastática. Assim, o papel da cardi-oncologia atual é monitorizar os efeitos tóxicos, detectar precocemente as alterações e promover intervenções terapêuticas adequadas com o objetivo de permitir a administração segura do tratamento quimioterápico. Neste contexto, destacamos a importância do conhecimento técnico do cardiologista e de sua atuação ativa a respeito deste novo paradigma, garantindo o melhor cuidado ao paciente, com foco na cardioproteção.

Há ainda um novo desafio emergente: o surgimento de uma população crescente de sobreviventes do câncer, portadores de efeitos cardiotoxícos remidos, porém sob risco futuro de novos eventos cardiovasculares. Não se sabe até o momento a influência do tratamento oncológico prévio e de seus efeitos moleculares na gênese da inflamação crônica e de eventos cardiológicos futuros. Estes eventos têm comportamento ainda incerto e não estudado, com incidência, evolução e prognóstico desconhecidos.

Assim, a parceria entre oncologistas e cardiologistas deve ser contínua e intensa, com foco na segurança cardiovascular e no incentivo à pesquisa, à produção da documentação científica e de novas evidências em cardio-oncologia.

REFERÊNCIAS

1. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 supl. 1):1-52.
2. Raschi E, De Ponti F. Cardiovascular toxicity of anticancer-targeted therapy: emerging issues in the era of cardio-oncology. *Intern Emerg Med.* 2012;7(2):113-31.
3. Khakoo AY, Liu PP, Force T, Lopez-Berestein G, Jones LW, Schneider J, et al. Cardiotoxicity due to cancer therapy. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(3):253-6.
4. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res.* 2010;106(1):21-34.
5. Wu XZ. A new classification system of anticancer drugs - based on cell biological mechanisms. *Med Hypotheses.* 2006;66(5):883-7.
6. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):94-104.

PESQUISA EM CARDIO-ONCOLOGIA - O FUTURO

MARILIA HARUMI HIGUCHI DOS SANTOS¹, LUDHMILA ABRAHÃO HAJJAR (COAUTORA)²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):36-41
RSCESP (72594)-1995

Nos últimos 20 anos, com o avanço das técnicas cirúrgicas, da radioterapia e surgimento de novos quimioterápicos, houve aumento significativo da sobrevivência do paciente com câncer. Com essa mudança de cenário, os efeitos cardiovasculares do tratamento oncológico tornam-se de maior importância no prognóstico e qualidade de vida dos pacientes. Atualmente, vários sobreviventes de câncer possuem maior risco de apresentarem complicações cardiovasculares associadas ao tratamento oncológico do que recidiva do câncer. Assim, existem diversos desafios para o melhor manejo desses pacientes. A pesquisa em cardio-oncologia deve auxiliar na identificação dos pacientes de maior risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade, no planejamento de medicina personalizada, em estudos de custo-efetividade e estudos sobre as interações entre os medicamentos cardiovasculares e os quimioterápicos. A pesquisa em cardio-oncologia deve avaliar o papel dos biomarcadores no rastreamento e monitorização dos pacientes com cardiotoxicidade e novos estudos são necessários para padronizar a forma de utilização desses biomarcadores. Os estudos de genoma tentam polimorfismos capazes de identificar o paciente sob risco de cardiotoxicidade e o avanço nas técnicas de imagem deve auxiliar na detecção de formas subclínicas da doença cardiovascular. Os estudos de cardioproteção devem ser realizados com foco não apenas no sistema cardiovascular, mas também na eficácia terapêutica oncológica, uma vez que existe superposição entre os alvos de determinados quimioterápicos e receptores associados à ocorrência de cardiotoxicidade.

Descritores: biomarcadores farmacológicos, diagnóstico, pesquisa, prevenção de doenças, toxicidade.

RESEARCH IN CARDIO-ONCOLOGY - THE FUTURE

In the last two decades, advances in surgical techniques, radiotherapy and new antineoplastic agents, had a great positive impact in the prognosis of cancer patients with greater survival rate. In this new scenario, cardiovascular effects have major importance in the prognosis and quality of life of these patients. Nowadays, many cancer survivors present higher risk of developing cardiovascular complications associated with the previous oncologic treatment in comparison to the chance of cancer recurrence. This way there are several challenges which will help to improve the management of these patients. Researches in Cardio-oncology will help physicians develop personalized medicine, focusing on studies that identify the patient at higher risk in developing cardiotoxicity, cost-effectiveness studies, and analysis of the interaction of cardiovascular agents and oncologic treatment. Research in cardio-oncology will continue to evaluate the role of biomarkers in screening and monitoring of patients with cardiotoxicity and new studies are necessary to standardize the utilization of biomarkers. Genoma studies will try to identify polymorphisms associated with increased risk of cardiovascular complication and advances in image techniques will help to detect subclinical cardiovascular disease. Cardioprotection studies will need to evaluate both the efficacy in protecting the cardiovascular system as well the maintenance of oncologic therapeutic efficacy, since there is a superposition in the targets of cancer drugs and receptors associated with cardiotoxicity development.

Descriptors: biomarkers, diagnosis, disease prevention, pharmacological, research, toxicity.

¹ Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) - Departamento de Cardiologia.

² Coordenadora da Cardiologia e da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Diretora do Departamento do Paciente Crítico do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Marília Harumi Higuchi dos Santos. Av. Dr. Arnaldo, nº 251, 10º andar. UTI. Cerqueira César. São Paulo - SP. CEP: 01246-000.

E-mail: mhhsantos@yahoo.com

Nos últimos 20 anos, a taxa de sobrevivência dos pacientes com câncer aumentou significativamente pelo progresso do tratamento oncológico¹. Isso ocorreu devido a melhoras nas técnicas cirúrgicas, avanços na radioterapia e surgimento de novos quimioterápicos. Com essa mudança de cenário, os efeitos cardiovasculares do tratamento oncológico tornam-se de maior importância no prognóstico e qualidade de vida dos pacientes. De acordo com estimativas do *National Cancer Institute* e o *Center for Disease Control* dos Estados Unidos, existem, na atualidade, mais de 10.000 sobreviventes de câncer nos Estados Unidos e na Europa²⁻⁴. Os riscos de morte cardiovascular nesses pacientes são maiores do que o risco de recorrência tumoral^{5,6}. Assim, existem diversos desafios para o melhor manejo desses pacientes. A pesquisa em cardio-oncologia deve auxiliar na identificação dos pacientes de maior risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade, no planejamento de medicina personalizada, em estudos de custo-efetividade e estudos sobre as interações entre os medicamentos cardiovasculares e os quimioterápicos.

IDENTIFICAÇÃO DE RISCO

A cardiotoxicidade pode se apresentar de diversas maneiras, desde alterações transitórias de eletrocardiograma e pressão arterial até síndromes coronarianas agudas e disfunção ventricular grave. A forma e o manejo dessas afecções ainda não está padronizada e deve ser realizada levando-se em conta o tratamento oncológico e os fatores de risco cardiovasculares do paciente.

Hoje, com o surgimento de vários novos agentes disponíveis para o tratamento dos diferentes cânceres, com efeitos colaterais cardiovasculares muitas vezes desconhecidos inicialmente, várias questões surgem ao longo do seguimento dos pacientes. Apesar de novas terapêuticas serem colocadas como terapias-alvo, muitas vezes elas afetam células “normais”, não alvos, como as células do sistema cardiovascular. Os estudos de novos agentes muitas vezes excluem a população de maior risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade e surpresas podem ocorrer quando esses agentes tornam-se disponíveis no mercado.

Atualmente, sabe-se que existem tipos de cardiotoxicidade diferentes, algumas reversíveis e outras não, algumas com maior alteração estrutural e outras com maior alteração funcional do aparelho cardiovascular, de forma que a individualização do tratamento do paciente oncológico é fundamental para a segurança cardiovascular.

A monitorização seriada da função ventricular esquerda por meio da ecocardiografia ou cintilografia miocárdica é uma das estratégias mais comumente empregadas para monitorização de cardiotoxicidade. Entretanto, a monitorização da fração de ejeção é pouco sensível para detecção da cardiotoxicidade em estágios iniciais. Além disso, a periodização e o tempo de seguimento dos pacientes é bastante discutível, podendo gerar custos excessivos e exposição à radiação desnecessária.

Novos estudos com métodos de imagem não invasivos mostram que alguns parâmetros podem auxiliar na detecção precoce de dano miocárdico. A avaliação da função diastólica

e dos volumes ventriculares pode fornecer indícios mais precoces de cardiotoxicidade, ou indicar pacientes sob risco de desenvolver cardiotoxicidade. Estudos preliminares mostram que técnicas mais apuradas de ecocardiografia com *strain* e a ressonância cardíaca podem ser mais sensíveis para detecção de alterações na função ventricular.

ECOCARDIOGRAFIA

Disfunção diastólica

Alterações na função diastólica incluindo redução na razão E/A e aumento no índice Tei têm sido descritas em pacientes em uso de antraciclina⁷ e podem preceder a disfunção sistólica. Entretanto, a correlação entre as anormalidades diastólicas encontradas após uso de antraciclina e disfunção ventricular posterior ainda não está bem estabelecida.

Reserva miocárdica

Estudos iniciais sugerem redução da reserva miocárdica em pacientes que fizeram uso de antraciclina⁸, entretanto, o papel dessa metodologia no seguimento rotineiro de cardiotoxicidade pós-quimioterapia ainda é incerto.

Strain

A ecocardiografia 2D com uso de *strain* tem sido utilizada para detectar disfunção ventricular esquerda subclínica e demonstrado valor preditivo em alterações miocárdicas como amiloidose cardíaca⁹, cardiomiopatia hipertrofica¹⁰, bem como na determinação de viabilidade miocárdica pré-revascularização¹¹. Alguns estudos avaliando o papel desse método no seguimento de cardiotoxicidade mostram resultados promissores. Em pacientes em uso de trastuzumabe, foi demonstrado decréscimo no *strain* longitudinal e radial, mas não na fração de ejeção em 3 meses em pacientes que posteriormente desenvolveram cardiotoxicidade¹². Essa técnica também parece detectar mais precocemente alterações cardíacas em pacientes submetidos em uso de antraciclina¹³. Apesar de promissor, o método deve ser utilizado com cautela nas seguintes situações: obesidade¹⁴, distúrbios valvares¹⁵, doenças infiltrativas¹⁶, hipertrofia ventricular esquerda¹⁷, e infarto do miocárdio¹⁸, uma vez que essas situações podem ter impacto sobre o *strain* do ventrículo esquerdo.

Ressonância magnética cardíaca (RMC)

A RMC é reconhecida pela ACC/AHA como método de rastreamento para cardiotoxicidade¹⁹. Entretanto, está menos disponível do que a cintilografia e a ecocardiografia. É um ótimo método para obtenção acurada de medidas seriadas de função VE e é considerado padrão ouro para mensuração de função de VE²⁰. A RMC pode demonstrar alterações miocárdicas subclínicas antes do início da disfunção do VE e detectar edema miocárdico que ocorre na injúria miocárdica aguda²¹. Novos estudos devem avaliar se a RMC pode identificar pacientes de maior risco para cardiotoxicidade e quais pacientes devem ser seguidos com esse método.

Alterações de perfusão miocárdicas menores também podem ser detectadas por meio da RMC²². Essa detecção torna-se muito importante com o aumento da prevalência de doença arterial coronária na população com câncer.

O realce tardio e o mapeamento miocárdico T1 pode ser útil para detecção de fibrose e doenças infiltrativas^{23,24}. Estudo piloto demonstrou que um aumento da intensidade de sinal miocárdico em imagens T1 pós-contraste obtidas logo após a quimioterapia com antraciclina esteve associado à queda de FEVE em 28 dias²⁵, mostrando ser um método bastante sensível para identificação de pacientes de alto risco de cardiotoxicidade.

Novos estudos para avaliação do valor prognóstico da RMC na população de pacientes em uso de agentes potencialmente cardiotoxicos são necessários para identificarmos o paciente candidato a essa tecnologia, bem como definirmos o intervalo de seguimento.

Imageamento molecular de apoptose

Novos agentes de imageamento molecular têm sido incorporados a técnicas de imagem como cintilografia, ecocardiograma e RMC para avaliar resposta tumoral ao tratamento. A anexina A5 marcada com Tc 99 m tem sido utilizada para avaliação da resposta ao tratamento. Em ratos, foi demonstrado aumento da ligação de anexina marcada ao miocárdio de espécimes tratados com doxorubicina. Novos estudos estão em andamento para avaliar o uso desses biomarcadores de apoptose na avaliação de cardiotoxicidade em humanos em uso de agentes potencialmente cardiotoxicos.

BIOMARCADORES

Além dos novos métodos de imagem na detecção do paciente sob risco de cardiotoxicidade, os biomarcadores estão sendo avaliados na identificação precoce de dano miocárdico, antes da ocorrência de queda de FEVE.

Os biomarcadores cardíacos são moléculas proteicas amplamente utilizadas na detecção de disfunções cardiovasculares, tais como síndromes coronárias e insuficiência cardíaca. Os níveis séricos de troponina, proteína C reativa e peptídeo natriurético cerebral (BNP) são marcadores sensíveis de disfunção ventricular esquerda e marcadores de morbidade e mortalidade na insuficiência cardíaca²⁶.

Troponinas

As troponinas estão entre os marcadores bioquímicos mais cardíaco-específicos disponíveis para o diagnóstico de injúria miocárdica²⁷. Além da alta especificidade para o tecido cardíaco, as troponinas possuem alta sensibilidade para detecção de pequenas quantidades de necrose. A dosagem de troponina cardíaca é recomendada pelas sociedades brasileira, norte-americana e europeia desde 2000. Esse biomarcador é útil no diagnóstico e estratificação de risco de diversas injúrias cardíacas. Em um estudo maior, com 703 pacientes com câncer, nos quais a troponina foi determinada antes da quimioterapia, e durante os 3 dias após o final de QT e após 1 mês, a troponina I esteve consistentemente

negativa em 70% dos casos, positiva inicialmente em 21% dos casos e persistentemente positiva em 9% dos casos. Durante o seguimento de 3,5 anos, 84% dos pacientes nesse último grupo experimentaram eventos cardíacos adversos contra 1% do primeiro grupo ($p < 0,001$)²⁸. A troponina I também foi avaliada em 251 pacientes com câncer de mama tratados com trastuzumabe. Nesses pacientes, a avaliação da troponina I foi capaz de acuradamente identificar pacientes mais propensos a desenvolver cardiotoxicidade, apesar de tratamento otimizado para insuficiência cardíaca²⁹.

Peptídeos natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos (NP) são rapidamente produzidos e secretados pelo coração em resposta à distensão ventricular³⁰. O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o fragmento amino-terminal de seu precursor (NT-proBNP) parecem ser biomarcadores úteis no diagnóstico e estratificação de risco de pacientes com insuficiência cardíaca^{31,32}. No campo da cardio-oncologia, vários estudos têm mostrado que esses biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico e estratificação de risco de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. Suzuki et al.³³ notaram que elevação persistente de BNP após administração de antraciclina esteve associada à disfunção ventricular. Outro estudo mostrou correlação entre os níveis de BNP e o grau de redução de FEVE³⁴. Essas alterações, em geral, precedem o desenvolvimento da disfunção ventricular e, dessa forma, pode identificar pacientes em que estratégias cardioprotetoras possam ser empregadas. No entanto, os estudos são bastante heterogêneos (tipo e tamanho da população, tipos de NP utilizados, diferentes desfechos, níveis de corte diferentes dos biomarcadores, tempo de seguimento, momento de dosagem do biomarcador), sendo difícil a comparação entre eles.

Marcadores de disfunção endotelial

Estudos mais recentes têm analisado o papel da disfunção endotelial em pacientes com câncer. Nuver et al.³⁵ reportaram níveis aumentados de marcadores de disfunção endotelial como os inibidores do ativador de plasminogênio e ativador do plasminogênio tipo-tecido em pacientes tratados previamente com bleomicina e cisplatina. Esses mesmos autores demonstraram, *in vitro*, aumento da apoptose em células endoteliais humanas expostas à bleomicina e cisplatina³⁶. Vaughn et al.³⁷ demonstraram aumento de moléculas de adesão e células endoteliais circulantes em pacientes com tratamento oncológico prévio com antraciclina. O aumento desses marcadores pode refletir importante disfunção endotelial que pode aumentar a incidência de eventos cardiovasculares, uma vez que a disfunção endotelial participa da maioria das disfunções cardiovasculares como disfunções valvares, dislipidemias, hipertensão arterial, síndromes coronarianas agudas e insuficiência cardíaca.

Marcadores de isquemia miocárdica

Novos biomarcadores de isquemia miocárdica e necrose, como a proteína ligante de ácidos graxos (FABP) e a isoenzima BB glicogênio fosforilase (GPBB), têm sido ava-

liados³⁸. Pacientes tratados com antraciclinas que apresentaram redução na FEVE apresentaram aumento dos níveis de FABP em relação aos pacientes sem disfunção ventricular³⁹.

Marcadores de inflamação

Aumento de interleucina-6 (IL-6) circulante é vista na insuficiência cardíaca e na cardiomiopatia dilatada⁴⁰. Em pacientes com epirrubicina foi notado aumento dessa citocina⁴¹ e foi demonstrado que o uso de telmisartan junto à quimioterapia preveniu o aumento da IL-6 e reverteu disfunção miocárdica⁴². Dessa forma, o estudo de marcadores inflamatórios pode auxiliar na identificação precoce de pacientes em risco de desenvolver cardiotoxicidade, bem como auxiliar no monitoramento desses pacientes.

A pesquisa futura deve ter como foco determinar o tempo ideal de dosagem dos biomarcadores, o tempo de seguimento e o nível de coorte que obtenha melhor acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade. A pesquisa deve avaliar o papel dos biomarcadores na identificação precoce de pacientes com cardiotoxicidade ou sob o risco de desenvolvê-la, bem como o papel desses biomarcadores no seguimento desses pacientes. Além disso, é necessário realizar estudos de custo-efetividade para determinarmos a população que terá maior benefício do uso desses biomarcadores.

POLIMORFISMO GENÉTICO E CARDIOTOXICIDADE

Estudos de genoma têm detectado associações entre genes específicos e reações adversas a drogas como hepatotoxicidade, hipersensibilidade, rash cutâneo e miotoxicidade. O genótipo HLA (*Human Leukocyte Antigen*) é importante preditor de toxicidade hepática, mas não de todos os tipos de toxicidade a drogas. Estudo avaliando 61 pacientes em uso de trastuzumabe mostrou associação entre o genótipo Val655Ile e cardiotoxicidade por trastuzumabe⁴³. Até o momento, não foi encontrada clara associação de determinado polimorfismo e cardiotoxicidade a quimioterápicos. Entretanto, esse é um campo bastante promissor para identificação de pacientes sob maior risco de desenvolver cardiotoxicidade, bem como uma forma de estabelecer uma medicina individualizada.

RADIOTERAPIA

A radioterapia é classicamente relacionada a aumento do risco de cardiotoxicidade por aumento na incidência de doença arterial coronária, miocardite, pericardite e doenças valvares. No entanto, os estudos que relatam os efeitos nocivos da radioterapia sobre o sistema cardiovascular refletem as técnicas utilizadas anteriormente, com maiores doses de radiação e maior porcentagem de tecido miocárdico irradiado. No presente, técnicas modernas permitem irradiar porcentagens muito menores de tecido cardíaco e com menor quantidade de radiação e acreditamos que essa incidência de efeitos cardiovasculares possa estar superestimada. No entanto, novos estudos são necessários para identificarmos o problema atual.

ESTUDOS DE CARDIOPROTEÇÃO

A publicação de estudos mostrando que mesmo a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas pode ser revertida, em grande parte, com o uso de terapia precoce com betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina estimulam o estudo de estratégias cardioprotetoras. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina possuem propriedades antioxidativas e alguns ensaios clínicos mostraram eficácia na prevenção de insuficiência cardíaca associada ao uso de quimioterápicos^{44,45}. Entretanto, ainda há controvérsia sobre o efeito dessas estratégias sobre a eficácia terapêutica oncológica. Dessa forma, os estudos de cardioproteção devem necessariamente considerar os desfechos oncológicos para avaliar o benefício real ao paciente com câncer.

EXERCÍCIO

O sedentarismo está associado a aumento de risco cardiovascular e de diversos cânceres. O exercício é capaz de aumentar a reserva miocárdica, a capacidade antioxidativa do miocárdio e restaurar a capacidade funcional de miocárdios afetados pela doxorubicina. Além disso, a melhora da capacidade funcional obtida por meio do exercício pode aumentar as possibilidades terapêuticas do paciente com câncer. Dessa forma, acreditamos que novos estudos que avaliem o papel do exercício como cardioprotetor e na reabilitação de pacientes com cardiotoxicidade devem apresentar resultados promissores.

Estudos de custo-efetividade

Com a grande disponibilidade de novos métodos para detecção precoce de cardiotoxicidade e o aumento da população com câncer e com potencial de desenvolver cardiotoxicidade, devemos ter estudos que visem avaliar custo-efetividade de cada uma das técnicas para uso adequado da tecnologia. Devemos ter estudos avaliando os diferentes pacientes com câncer e sob o risco de desenvolver cardiotoxicidade, o seguimento dos pacientes que apresentaram cardiotoxicidade e os pacientes cardiopatas com câncer.

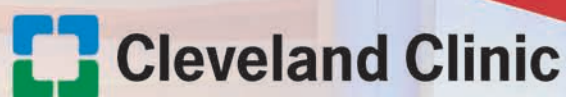
O futuro da pesquisa em cardio-oncologia é a medicina personalizada, para conseguirmos identificar o paciente sob maior risco de desenvolver cardiotoxicidade e que necessita de avaliações periódicas, exames de imagem e laboratoriais em intervalos menores e uso de estratégias cardioprotetoras. Nos próximos anos, a pesquisa genética com avaliação de polimorfismos, o papel dos biomarcadores e as novas técnicas de imagem devem auxiliar na identificação e monitorização do paciente oncológico. Por fim, os estudos de custo-efetividade nos auxiliarão na melhor forma de utilizar esse novo arsenal diagnóstico e terapêutico para benefício dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Herbst RS, Bajorin DF, Bleiberg H, Blum D, Hao D, Johnson BE, et al.; American Society of Clinical Oncology. Clinical Cancer Advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):190-205.

2. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3991-4008.
3. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):820-8.
4. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al.; EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007;8(9):784-96.
5. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:485-98.
6. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(31):4952-60.
7. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography in the current era. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(2):132-9.
8. Guimaraes-Filho F, Tan D, Braga J, Rodrigues A, Waib P, Matsubara B. Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated with low doses of anthracyclines. *Am J Cardiol.* 2007;100(8):1303-6.
9. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(4):333-42.
10. Correia E, Rodrigues B, Santos LF, Moreira D, Gama P, Cabral C, et al. Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia. *Echocardiography.* 2011;28(7):709-14.
11. Bansal M, Jeffriess L, Leano R, Mundy J, Marwick TH. Assessment of myocardial viability at dobutamine echocardiography by deformation analysis using tissue velocity and speckle-tracking. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(2):121-31.
12. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(22):2263-70.
13. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1283-9.
14. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004;110(19):3081-7.
15. Mizayaki S, Daimon M, Mizayaki T, Onishi Y, Koiso Y, Nishizaki Y, et al. Global longitudinal strain in relation to the severity of aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study. *Echocardiography.* 2011;28(7):703-8.
16. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol.* 2009;103(3):411-5.
17. Takamura T, Dohi K, Onishi K, Tanabe M, Sugiura E, Nakajima H, et al. Left ventricular contraction-relaxation coupling in normal, hypertrophic, and failing myocardium quantified by speckle-tracking global strain and strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):747-54.
18. Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hübbert L, Kukulski T, Hatle L, et al. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(6):588-98.
19. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American College of Radiology; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiac Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(7):1475-97.
20. Cranney GB, Lotan CS, Dean L, Baxley W, Bouchard A, Pohost GM. Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging. Validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation.* 1990;82(1):154-63.
21. Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol.* 2012;19(2):377-88.
22. Wagner A, Marholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361(9355):374-9.
23. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1574-80.
24. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005;111(2):186-93.
25. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *Am Heart J.* 2001;141(6):1007-13.
26. Adamcová M, Stěrba M, Simůnek T, Potáčová A, Popelová O, Gersl V. Myocardial regulatory proteins and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(4):333-42.
27. Panteghini M. The new definition of myocardial infarction and the impact of troponin determination on clinical practice. *Int J Cardiol.* 2006;106(3):298-306.
28. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.
29. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3910-6.
30. Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem.* 2004;50(9):1503-10.
31. Berliner D, Angermann CE, Ertl G, Störk S. Biomarkers in heart failure—better than history or echocardiography? *Herz.* 2009;34(8):581-8.
32. Lüers C, Schmidt A, Wachter R, Fritzsche F, Sutcliffe A, Kleta S, et al. Serial NT-proBNP measurements for risk stratification of patients with decompensated heart failure. *Herz.* 2010;35(7):488-95.
33. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998;136(2):362-3.
34. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 1999;62(2):135-41.
35. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(5):701-6.
36. Nuver J, De Haas EC, Van Zweeden M, Gietema JA, Meijer C. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep.* 2010;23(1):247-53.
37. Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, Jacobs LA, Mohler ER. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer.* 2008;112(9):1949-53.

38. Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, Morrell C, Farrin A, Barth JH, et al.; EMMACE-2 Investigators. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2061-7.
39. ElGhandour AH, El Sorady M, Azab S, ElRahman M. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity [abstract]. *Hematology Reviews*. 2009;1(1):e6.
40. Högye M, Mándi Y, Csanády M, Sepp R, Buzás K. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):249-51.
41. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, Dessì M, Madeddu C, Deidda M, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist*. 2007;12(9):1124-33.
42. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160(3):487. e1-7.
43. Beauclair S, Formento P, Fischel JL, Lescaut W, Largillier R, Chamorey E, et al. Role of the HER2 [Ile655Val] genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1335-41.
44. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
45. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.



Vamos guardar este evento do lado esquerdo do peito.



O III Simpósio Internacional de Cardiologia - TotalCor e Cleveland Clinic - foi um enorme sucesso, reunindo convidados internacionais, representantes do corpo clínico da Cleveland Clinic e grandes expoentes da cardiologia brasileira em uma intensa programação de palestras e debates.

O Hospital TotalCor agradece aos integrantes da comissão científica, palestrantes, moderadores, debatedores e a todos os profissionais de saúde que compartilharam o seu conhecimento, ajudando a realçar ainda mais o brilho desse grandioso evento.



Expedito Ribeiro

James Thomas

Nicholas Smedira

Venugopal Menon

Valter Furlan

Fernando Bacal

Noedir Stolf

Otávio Gebara

Protásio Lemos da Luz

Nabil Ghorayeb

Leopoldo Soares Piegas



Hospital TotalCor, acreditado pela Joint Commission International.

LIPANON

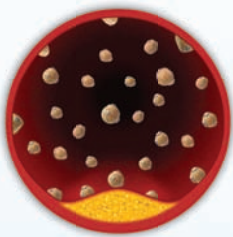
fenofibrato

REDUZ TRIGLICÉRIDES
e **AUMENTA HDL** com
benefícios adicionais.^{1,2}

Redução dos níveis de TG¹

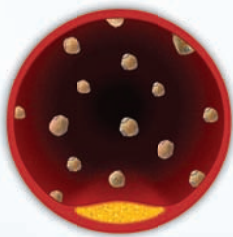
Tipo IIb

-67%



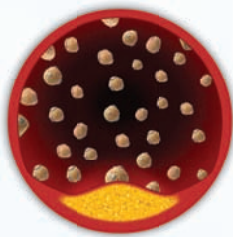
Tipo III

-85%



Tipo IV

-60%



Redução em até **67%** dos Triglicérides (tipo IIb).¹

1 vez ao dia

Junto à principal refeição³

Cápsulas RETARD



Interações medicamentosas: pode potencializar a ação dos anticoagulantes orais. Contraindicação: pacientes com história de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

LIPANON: fenofibrato. **Indicações:** hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia endógenas do adulto, isoladas (tipo IIa e IV) ou associadas (tipo IIb, III e V). **Contraindicações:** nos pacientes com história de hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Insuficiência hepática, incluindo cirrose biliar primária e anormalidades persistentes nos testes de função hepática. Insuficiência renal severa (clearance de creatinina <50 ml/min). Gravidez e lactação. **Precauções:** em alguns pacientes, pode ocorrer aumento transitório das transaminases. Aumentos superiores a 3 vezes o limite superior da normalidade para a tgo ou tgp ocorreram em pacientes em uso do fenofibrato, embora seu significado clínico não seja conhecido. Biópsias hepáticas realizadas em pacientes tratados por até 3 anos com fenofibrato não revelaram qualquer alteração hepática com a droga. Recomenda-se controle trimestral das transaminases séricas durante o primeiro ano de tratamento; avalie a conveniência de se suspender o tratamento, caso os valores de tgo e tgp superem três vezes o limite superior da normalidade. **Advertências:** se após um período de 3-6 meses de tratamento e dieta adequada não houver evidência de redução satisfatória da concentração sérica dos lipídeos, deve-se avaliar a necessidade de terapia complementar ou de substituição do tratamento. **Uso pediátrico:** a experiência em crianças é limitada. Caso o produto seja considerado absolutamente necessário, a critério médico e para crianças acima de 10 anos de idade, a dose de 5 mg/kg/dia não deverá ser ultrapassada. Interações medicamentosas e com alimentos: alimentos - o fenofibrato é pouco absorvido no estado de jejum. Na presença de alimentos, mais de 90% da dose é absorvida. Recomenda-se, portanto, que lipanon (fenofibrato) seja administrado junto à refeição principal. Anticoagulantes orais - o fenofibrato pode potencializar a ação dos anticoagulantes orais (acenocumarol, dicumarol, warfarina, femprocumon, fenindiona) aumentando, portanto, o risco de sangramentos. Inibidores da hmg-coa redutase - a combinação de derivados do ácido fibríco e inibidores da hmg-coa redutase potencializa o risco de miopatia e rhabdomiólise. Portanto, o uso combinado desses agentes deve ser evitado. Sequestrantes de ácidos biliares - o uso concomitante de fenofibrato e colestiramina pode resultar em redução significativa da absorção do fenofibrato. Imunossupressores - embora os dados provenientes de estudos clínicos sejam limitados, não parece ocorrer interação farmacocinética significativa quando fenofibrato e ciclosporina são administrados concomitantemente; pode ocorrer discreta elevação dos níveis séricos de creatinina. Hipoglicemiantes orais - há potencial de interação quando o fenofibrato e hipoglicemiantes orais (metformina, tolbutamida e glibenclamida/gliburida - todas metabolizadas pelo citocromo p450 cyp3a4) forem administrados concomitantemente. Outros - eritromicina, derivados imidazólicos, inibidores da maO, grapefruit (toranja). Reações adversas: o fenofibrato é geralmente bem tolerado. Entretanto foram relatados os seguintes efeitos adversos: sistema nervoso central - raras (incidência <1%): cefaléia, insônia, fadiga, tonturas. Sistema gastrointestinal - freqüentes (incidência entre 3% e 5%): obstipação ou diarreia, dispepsia, flatulência, náuseas, desconforto gástrico. Até o momento, não se sabe se o uso do fenofibrato leva a maior propensão na formação de cálculos biliares; os pacientes devem ser monitorizados quanto à possibilidade desse evento adverso. Elevação de transaminases séricas (tgo e/ou tgp). Sistema genitourinário - raras (incidência <1%): disfunção sexual (redução de libido, impotência). Sistema musculoesquelético - muito raras: rhabdomiólise, artralgia. Pouco freqüentes (incidência entre 1% e 3%): mialgia difusa, sensibilidade dolorosa, fraqueza muscular, todas reversíveis com a descontinuação do tratamento. Elevação dos níveis de creatinofostoguinase (cpk). Pele e anexos - raras (incidência <1%): reações cutâneas (eritema, prurido, urticária, eczema); fotossensibilização, alopecia. Freqüentes (incidência entre 3% e 5%): rash cutâneo. Posologia: uma cápsula por dia, junto à refeição principal. MS 1.7817.0095. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. **Referências bibliográficas:** 1) Blane GF. Review of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989;76 Suppl 1:1-10; discussion 10-3. 2) Falko JM. Clinical Review of fenofibrate as therapy for dyslipidemia. *Drug Benefit Trends* 1999;11(11S):12-24. 3) Bula do produto. 4) Liamis G, Bairaktari ET, Elisaf MS. Effect of fenofibrate on serum uric acid levels. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:594 5) Sacks FM. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate. *Am J Cardiol* 2008;102(12A):34L-40L. Fevereiro/2012.

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
080077-17017

**Mantecorp
Farmasa**

Síncope e morte súbita

Foi um privilégio ser um dos editores da Revista da Socesp na abordagem dos temas síncope e morte súbita. Colegas com grande conhecimento e experiência pessoal no manuseio clínico, do diagnóstico ao tratamento de pacientes com síncope e, principalmente, na estratificação de risco para prevenção de morte súbita cardíaca arritmica discutiram sobre o tema em sete capítulos seguindo as recomendações para a publicação.

A área da prevenção da morte súbita cardíaca arritmica teve um desenvolvimento extraordinário desde o trabalho experimental em cachorro realizado pelo inventor do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) publicado na revista *Circulation* 1978;58(1):90-4, o Dr. Michel Mirowsky, um polonês radicado em Baltimore (Estados Unidos) que ficou abatido com a morte súbita de um amigo durante um jantar. A partir deste episódio, ele iniciou o desenvolvimento de um dispositivo capaz de fazer a cardioversão/desfibrilação cardíaca automaticamente em caso de taquicardia ou fibrilação ventricular. Este trabalho experimental apresentado em congresso médico suscitou dúvidas e a suspeita de que o cão fosse treinado. Isto porque, durante a apresentação de um filme, o cão tinha síncope causada pela fibrilação ventricular induzida, levantando-se rapidamente assim que recebia o choque desfibrilador. O primeiro implante de CDI em humanos foi em 1980 no The John's Hopkins Hospital e a publicação dos três primeiros casos de pacientes que receberam um CDI aconteceu em sete de agosto na revista *N Engl J Med* 1980;303(6):322-4. Após 32 anos, o CDI, além de sua função principal de tratar taquiarritmias ventriculares potencialmente letais, tem a função antibradicárdica dos marca-passos e está acoplado em grande número de ressincronizadores. É um monitor contínuo do ritmo cardíaco, contribuindo para a compreensão das arritmias mais frequentes de acordo com a cardiopatia de base do paciente. Sem dúvida, o CDI foi um grande avanço na área da estimulação cardíaca artificial, prevenindo a morte súbita cardíaca por arritmia ventricular.

A síncope, que para alguns pode ser a morte súbita de amanhã, foi discutida amplamente visando à estratificação do risco de morte súbita e definindo, assim, o melhor tratamento.

Desejo a todos uma ótima leitura.

Paulo de Tarso Jorge Medeiros
Editor convidado

SÍNCOPE: DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

DALMO ANTONIO RIBEIRO MOREIRA¹, RICARDO GARBE HABIB²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):45-57
RSCESP (72594)-1996

A síncope é definida como perda súbita e momentânea da consciência e do tônus postural, causada pelo hipofluxo cerebral, seguida de recuperação espontânea, geralmente sem sequelas neurológicas. Pode ser causada por um mecanismo neurorreflexo, que envolve o sistema nervoso central e periférico e os vasos sanguíneos, ou de causa cardíaca. Por definição, pressão arterial é o produto débito cardíaco X resistência periférica; qualquer variação para baixo em uma destas variáveis poderá acarretar diminuição da perfusão cerebral e causar síncope. Neste caso, o represamento de sangue nos membros inferiores que diminui o retorno venoso e o débito cardíaco ou a intensa vasodilatação, que causa redução significativa da resistência periférica, seriam alguns exemplos de causas não cardíacas. Doenças que acometem diretamente o coração, como valvopatias obstrutivas (estenose aórtica, estenose pulmonar) e miocardiopatia hipertrófica, reduzem o débito cardíaco pela obstrução à saída de sangue. Arritmias cardíacas (bradi ou taquiarritmias) são outras condições não raras que podem ocasionar síncope pela redução do débito cardíaco. Do ponto de vista fisiopatológico, a maioria dos casos de síncope não relacionada ao coração surge pelo comprometimento da resistência periférica e/ou débito cardíaco, enquanto as de origem cardíaca por redução direta do débito cardíaco. Dados da anamnese, exame físico e alguns exames complementares devem ser empregados para esclarecer o mecanismo causador da perda de consciência. Na síncope reflexa, os pacientes respondem bem ao tratamento farmacológico e o prognóstico é bom, já na síncope de origem cardíaca, o tratamento é mais complexo e o prognóstico

SYNCOPE: DEFINITION, ETIOLOGY AND DIAGNOSIS

Syncope is defined as sudden and momentary loss of consciousness and postural tone caused by reduced blood flow to the brain, followed by spontaneous recovery, usually without neurological sequelae. It can be caused by a reflex mechanism involving the central nervous system and peripheral blood vessels or, secondary to heart disease. By definition, blood pressure is the product of cardiac output X peripheral resistance, any change down in one of these variables may result in decreased cerebral perfusion and cause syncope. Damming of blood in the lower extremities, which decreases the venous return and cardiac output or the intense vasodilatation, which causes a significant reduction in peripheral resistance, are some examples of noncardiac syncope. In this mechanism, changes in the normal blood pressure control mechanism or primary or secondary abnormalities of the autonomic nervous system that are associated with deficits in vasoconstriction to maintain blood pressure, would be involved. Diseases that affect the heart directly, such as obstructive valve disease (aortic stenosis, pulmonary stenosis), hypertrophic cardiomyopathy, diminish cardiac output due to outflow obstruction of blood. Cardiac arrhythmias (brady or tachyarrhythmias) are also not rare conditions that can cause syncope by reducing cardiac output. From the pathophysiological viewpoint, most cases of syncope not related to impairment of the heart appears to be secondary decreased peripheral resistance and/or cardiac output, while syncope of cardiac origin is caused by a direct reduction in cardiac output. For the therapeutic approach it is essential to clarify the mechanism involved in syncope as the clinical improvement and prognosis varies with the primary cause. For this reason the clinical history, physical examination and some laboratory tests should be employed to elucidate the mechanism that causes loss of consciousness. In reflex syncope patients respond well to drug treatment and the prognosis is good,

¹ Chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas, do Departamento de Cardiologia Invasiva, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.

² Médico Assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Endereço para correspondência:

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira. Rua Afonso de Freitas nº 75/301, Paraíso. São Paulo - SP. CEP: 04004-000.
E-mail: dalmoantonio@gmail.com

costuma ser mais reservado, na dependência da causa de base. O aspecto fundamental na abordagem de um paciente com história de síncope é o diagnóstico para que o tratamento seja adequadamente orientado.

Descritores: arritmias cardíacas, cardiopatias, síncope.

whereas syncope of cardiac origin, treatment is more complex and prognosis is usually darker, depending on the underlying cause. The key issue in the treatment of patients with a history of fainting is the diagnosis so that treatment is properly oriented.

Descriptors: arrhythmias, cardiac, heart diseases, syncope.

Quando o homem, durante a sua evolução, fixou-se pela primeira vez na postura bípede tornou o cérebro susceptível à condição de hipóxia¹ e, por essa razão, estabeleceu-se a “batalha” para o controle da pressão sanguínea contra os efeitos da gravidade. Mecanismos especiais para o restabelecimento da condição hemodinâmica normal foram aprimorados para a rápida correção da queda do fluxo cerebral condicionada pela posição do corpo, permitindo, assim, que as atividades diárias fossem realizadas sem impedimento. Eventuais falhas transitórias destes mecanismos acarretariam o descontrole do fluxo sanguíneo cerebral, seguida da perda postural normal. A síncope é definida como perda súbita e momentânea da consciência e do tono postural, causada pelo hipofluxo cerebral, seguida de recuperação espontânea, geralmente sem sequelas neurológicas². A magnitude das manifestações clínicas é variável na dependência da intensidade e rapidez com que ocorrem as alterações hemodinâmicas. Sabe-se que redução significativa do fluxo cerebral por 6 a 8 segundos é suficiente para causar síncope; o mesmo acontece quando há uma redução da pressão arterial a 60 mmHg ou uma queda de 20% do aporte de oxigênio para o cérebro. A síncope é uma manifestação clínica não rara, mesmo na população aparentemente normal, sendo responsável por 1% a 6% das admissões hospitalares e de até 3% de atendimentos em serviços de emergência. Apesar de ocorrer em todas as idades, 80% dos pacientes têm mais de 65 anos³.

A síncope reflexa, de origem neurovascular, particularmente a do tipo neurocardiogênica, é a forma mais comum de apresentação clínica. A redução da resistência vascular periférica, associada ou não à queda da frequência cardíaca, é a causa do distúrbio hemodinâmico que culmina com a perda da consciência. Tipicamente, a maioria dos indivíduos acometidos não apresenta qualquer doença associada. A história clínica fornece pistas valiosas para o diagnóstico, não sendo necessários exames dispendiosos para sua confirmação na maioria das vezes. Do mesmo modo, o tratamento costuma ser simples e altamente eficaz, reduzindo o risco de recorrências. Já nos indivíduos com cardiopatia, além do pior prognóstico, o diagnóstico precoce é de fundamental importância para

que o tratamento seja implementado para se reduzir o risco das recidivas, evitar traumas físicos e também de morte. Doenças cardíacas que limitam o débito cardíaco por alterações na frequência cardíaca (bradi ou taquiarritmias) ou por obstrução ao fluxo sanguíneo periférico, como acontece na estenose valvar aórtica ou na cardiomiopatia hipertrófica, estão associadas a complicações graves que podem culminar com a morte do paciente, caso não sejam corretamente diagnosticadas e tratadas. Esses aspectos permitem a conclusão de que, quando o coração está envolvido, o quadro clínico geralmente é mais grave. E, por fim, as síncopes de origem neurológica, menos comuns, apresentam um quadro clínico diferente das formas reflexas e daquelas de origem cardíaca, evoluem com menor risco de morte e o tratamento é bem sucedido na maioria das vezes.

Para o médico que aborda pacientes com síncope, a capacidade de identificar as causas e os seus mecanismos pode significar o sucesso do tratamento e o prognóstico do paciente. O objetivo deste artigo será o de atualizar os conceitos relacionados à etiologia e diagnóstico da síncope, incluindo aspectos do exame físico, história clínica e quais os métodos complementares indicados na sua elucidação diagnóstica.

CAUSAS DE SÍNCOPE

Podem-se dividir as causas de síncope em três grupos principais: 1) síncope reflexa ou neuralmente mediada; 2) síncope de causa cardíaca; 3) pseudossíncope (quadros semelhantes à síncope, mas que não preenchem critérios clássicos para o seu diagnóstico). A síncope neuralmente mediada é a mais frequente, ocorrendo em 58% dos casos, seguida pela de origem cardíaca em 23% dos casos e as formas neurológica e psiquiátrica em 1%. A causa da síncope permanece indeterminada em cerca de 18% dos casos⁴.

Na Tabela 1, a classificação da síncope de acordo com as mais recentes diretrizes européias sobre este assunto. Fica claro que, nesta classificação, as causas da síncope estão divididas em não cardíacas e as de origem cardíaca. Esta divisão é fundamental para o diagnóstico e o planejamento terapêutico⁵.

Tabela 1. Classificação da síncope⁵.

Reflexa (síncope neuromediada)

Vasovagal

- mediada por estresse emocional: dor, medo, instrumentação para realização de exames (por exemplo punção venosa), fobia a sangue
- mediada pelo estresse ortostático

Situacional

- tosse, espirro
- estimulação gastrointestinal (deglutição, defecação, dor visceral)
- micção (pós-miccional)
- pós-exercício
- pós-prandial
- outros (levantamento de peso)

Síncope do seio carotídeo

Formas atípicas (sem gatilhos aparentes)

Síncope causada por hipotensão ortostática

Insuficiência autonômica primária

- insuficiência autonômica pura, atrofia sistêmica múltipla, doença de Parkinson com insuficiência autonômica, demência de Lewy

Insuficiência autonômica secundária

- diabetes mellitus, amiloidose, uremia, lesões medulares

Hipotensão induzida por fármacos

- álcool, vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, antidepressivos

Depleção volumétrica

- hemorragia, diarreia, vômito.

Síncope Cardíaca (cardiovascular)

Arritmia como causa primária

Bradycardia

- disfunção sinusal (incluindo síndrome taquicardia-bradicardia)
- doença do sistema de condução atrioventricular
- disfunção de marca-passo

Taquicardia

- supraventricular
- ventricular (idiopática, secundária à cardiopatia estrutural ou doença de canal iônico)

Bradycardia ou taquiarritmia induzida por fármacos

Doença estrutural

Cardiopatia: doença valvar, infarto agudo do miocárdio/isquemia, cardiomiopatia hipertrófica, massas cardíacas (mixomas, tumores), doenças do pericárdio/tamponamento, origem anômala de coronária, disfunção de próteses valvares

Outros: embolia pulmonar, dissecação aguda da aorta, hipertensão pulmonar.

Síncope Reflexa (neuromediada)

Constitui um grupo heterogêneo de mecanismos que leva à síncope, geralmente envolvendo o sistema nervoso

autônomo. O indivíduo tem dificuldade para manter o tônus postural secundariamente à hipotensão e, em algumas situações, hipotensão associada à bradicardia. Neste grupo,

a síncope ocorre em indivíduos saudáveis que são assintomáticos no período entre crises. Existem determinadas situações que deflagram o reflexo que causa hipotensão arterial e desmaio com ou sem bradicardia associada.

Síncope neurocardiogênica ou vasovagal

Esta pode ser considerada o tipo mais comum de síncope reflexa, também conhecida por “desmaio”, é induzida pela emoção ou estresse ortostático, tendo sido descrita por Lewis há 80 anos⁶. Geralmente precedida por sintomas que sugerem ativação autonômica, tais como salivação intensa, sudorese fria, náuseas, dor epigástrica e palidez cutânea. Tais manifestações se devem à estimulação de centros autonômicos centrais, particularmente no sistema límbico.

Mecanismo da síncope neuralmente mediada

Nesta forma de apresentação, os reflexos cardiovasculares responsáveis pelo controle da pressão arterial tornam-se inapropriados de maneira intermitente e transitória, em resposta a um estímulo, resultando em vasodilatação e/ou bradicardia, culminando com queda da pressão arterial e hipoperfusão cerebral. Este assunto será abordado mais profundamente em outro capítulo desta revista.

O mecanismo da síncope pode ser explicado pela redução do volume sanguíneo circulante no tórax que é deslocado para o abdômen e os membros inferiores ao paciente assumir posição ortostática. Esse deslocamento do sangue é compensado pela ativação do sistema barorreceptor carotídeo e do arco aórtico com aumento da frequência cardíaca e estabilização hemodinâmica^{7,8}.

No coração, existem mecanorreceptores ventriculares que fazem sinapse com as fibras aferentes vagais. A distensão dos miócitos estimula estes receptores e causa inibição das áreas de controle dos reflexos cardiovasculares localizados no bulbo. Quando ocorre a diminuição da distensão miocárdica pela queda do retorno venoso, os mecanorreceptores deixam de ser estimulados, há aumento da descarga simpática reflexa, que se acompanha de vasoconstrição sistêmica e aumento da força contrátil miocárdica⁹. Esse mecanismo é conhecido como reflexo de Bezold-Jarish.

Em cerca de 40% dos casos de síncope em jovens e adolescentes, a síncope é desencadeada pelo medo gerado, por exemplo, pelo ato de instrumentação para realização de um exame, como punção de uma veia⁵. Possivelmente, a estimulação do sistema límbico, particularmente na região do giro do cíngulo, seria o responsável pelo desencadeamento deste quadro, conforme sugerido por Lofring na década de 1960¹⁰.

Outro mecanismo descrito para alguns quadros sincopais não associados à queda da pressão arterial e/ou da frequência cardíaca é o causado pela vasoconstrição das arteríolas cerebrais levando a hipofluxo cerebral

(mecanismo intravascular cerebral) sem a participação da circulação periférica ou do coração¹¹. Como a resposta vasodepressora foi demonstrada em corações transplantados denervados, os mecanismos humorais têm participação na síncope, tanto na vasodilatação periférica direta como na sensibilização dos centros cardiovasculares no bulbo¹².

Síncope situacional

A síncope situacional é causada por um reflexo desencadeado por estímulos viscerais, tais como a micção e a deglutição. Fatores que colaboram para o quadro são: a posição ortostática imóvel antes de urinar, a urgência miccional, a manobra de Valsalva realizada no início da micção, além de fatores, tais como a ingestão de álcool, uso de medicamentos para o tratamento da hiperplasia prostática, história de infecção do trato respiratório, fadiga e redução da ingestão de alimentos¹³. Do ponto de vista fisiológico, a distensão da bexiga urinária causada pela retenção prolongada de urina, causa aumento da pressão arterial¹⁴. Logo após o ato de urinar, a redução súbita do estímulo que causa a hipertensão pode seguir-se de queda abrupta da pressão arterial que, dependendo da sua magnitude, associada ao ortostatismo e à manobra de Valsalva, pode causar o desmaio.

Durante o processo da deglutição, ocorre inibição transitória do centro respiratório por cerca de 6 segundos, para evitar que o alimento entre na traqueia¹⁵. É possível que os estímulos inibitórios também exerçam algum efeito simultâneo no centro vasomotor, causando a hipotensão que culmina com a síncope ou, então, pelo efeito inibitório vagal direto sobre o coração.

Síncope por tosse ocorre antes da queda da pressão arterial e o mecanismo mais provável seria o de uma “concussão” cerebral desencadeada pela tosse, seguida de aumento transitório da pressão no líquido cefalorraquidiano, da pressão intracraniana, causando hipóxia cerebral seguida de perda da consciência¹⁶.

A síncope reflexa em crianças pequenas pode se apresentar durante episódios transitórios de parada respiratória. Nesta condição, um choro intenso é desencadeado por um gatilho emocional abrupto como dor, medo, contrariedade ou raiva. Durante o choro, pode ocorrer apneia prolongada que se acompanha de queda da pressão arterial e aumento da resistência vascular cerebral, que culmina com hipóxia cerebral e desmaio (Figura 1). O quadro se manifesta com palidez cutânea e perda transitória da consciência, podendo até chegar à rigidez muscular e opistótono. A palidez cutânea é geralmente mediada por estímulos vagais que deprimem a atividade elétrica cardíaca, causando bradicardia e hipotensão. Já as crises que se associam à cianose, podem ser causadas pela depressão do centro respiratório, também mediado pelo vago¹⁷. Os

episódios costumam ser de curta duração (alguns segundos apenas), mas se prolongados podem se complicar com convulsão tônico-clônica causada pela isquemia cerebral. O quadro termina com uma inspiração profunda ou pouco ofegante, seguida de respiração normal, retomando o nível de consciência e sua coloração habitual. Os quadros de desmaio começam já aos 2 meses de vida, sendo mais comuns após o primeiro ano, são geralmente benignos raramente se complicando.

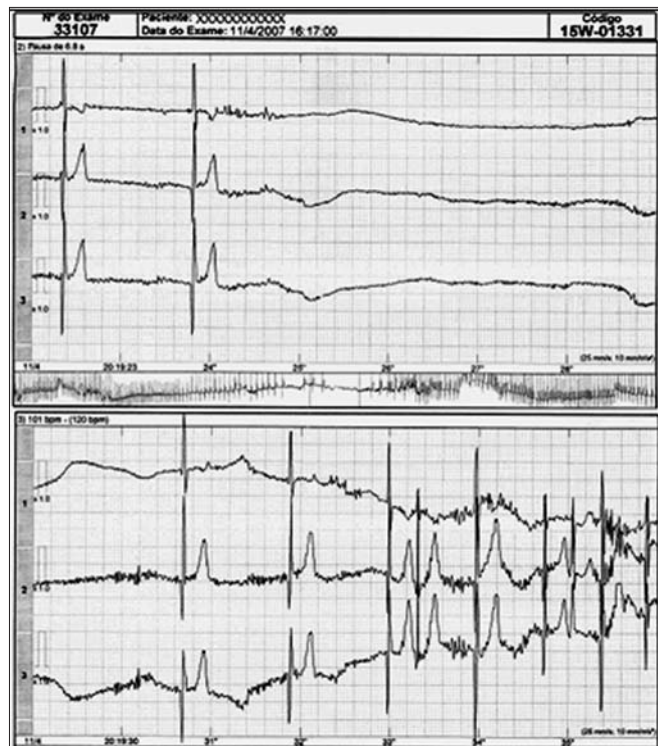


Figura 1. Pausa sinusal de 6,8 segundos documentada ao Holter em uma criança de 2 anos que iniciou choro intenso causado por um trauma físico. Após apneia expiratória durante o choro, perdeu a consciência por alguns segundos, seguida de recuperação espontânea (Cortesia Dr. Marco Aurélio Finger, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

A síncope do seio carotídeo é mais comum em indivíduos maiores de 40 anos e em homens (relação 2:1 com relação às mulheres). A hipersensibilidade carotídea à compressão gera estímulos aferentes que deprimem o centro vasomotor causando hipotensão (com ou sem bradicardia) e síncope. É comum o registro de pausas em indivíduos idosos, entretanto, a síncope causada por estas pausas é menos comum^{5,18}. Do ponto de vista clínico, considera-se hipersensibilidade do seio carotídeo quando a compressão desta estrutura gera uma pausa com duração maior que 3 segundos ou provoca queda da pressão arterial acima de 50 mmHg. É fundamental para o diagnóstico que a pausa reproduza os sintomas. Esta forma de apresentação clínica pode ocorrer pela rotação da cabeça, ato de barbear,

colarinho apertado, ou a tumores cervicais que comprimem o seio carotídeo (Figura 2).

Síncope ortostática

Este tipo de síncope ocorre com a mudança de posição supina para ereta.

A hipotensão ortostática é definida pela incapacidade de manter a pressão arterial quando o paciente fica na posição ereta. Os tipos de intolerância ortostática são: a) *intolerância ortostática inicial*, que ocorre até 30 segundos após a posição ereta e se manifesta por tontura ou pré-síncope e distúrbios visuais. Ocorre por um desequilíbrio entre débito cardíaco e resistência periférica; b) *hipotensão ortostática clássica (falência autonômica)*, que ocorre de 30 segundos a 3 minutos após a posição ereta, causada pela incapacidade de aumentar a resistência periférica. Manifesta-se com tontura, pré-síncope, fraqueza, fadiga, distúrbios visuais ou auditivos; a síncope neste quadro é incomum; c) *hipotensão ortostática progressiva*, que surge de 3 a 30 minutos após a posição ereta e se caracteriza por queda gradual da pressão arterial, baixo débito cardíaco e incapacidade de aumentar a resistência periférica.

A atrofia sistêmica múltipla ou síndrome de Shy Drager é uma doença progressiva, degenerativa, com gliose difusa e perda neuronal em várias áreas do sistema nervoso, com manifestações clínicas de tonturas, lipotímias ou síncope e hipotensão postural. Nestes pacientes pode ocorrer comprometimento das funções cerebelares com distúrbios no sequenciamento e harmonia dos movimentos, culminando com rigidez muscular e dos gânglios da base, causando bradicinesias.

A síndrome da taquicardia postural ortostática (também conhecida como POTS), achado mais comum em mulheres, é um tipo de intolerância ortostática, secundária à falência autonômica, na qual o paciente apresenta taquicardia reflexa como mecanismo para compensar uma hipotensão arterial, desencadeada pelo ortostatismo. Os pacientes costumam apresentar sintomas mesmo deitados, mas que se intensificam com o aumento da taquicardia enquanto permanecerem em pé. Outros sintomas associados são a fadiga crônica, intolerância ao esforço, tontura e pré-síncope^{5,19}.

Síncope cardíaca

A síncope causada por uma cardiopatia está associada a um pior prognóstico, com mortalidade maior em comparação aos casos de origem não cardíaca, e isso se deve ao tipo de cardiopatia associada ou não a uma arritmia muitas vezes grave nessa condição. As síncope cardiovasculares podem ser causadas por dois mecanismos básicos: a) distúrbios do ritmo cardíaco (taqui ou bradiarritmias; disfunção de marca-passo); b) disfunções mecânicas ou

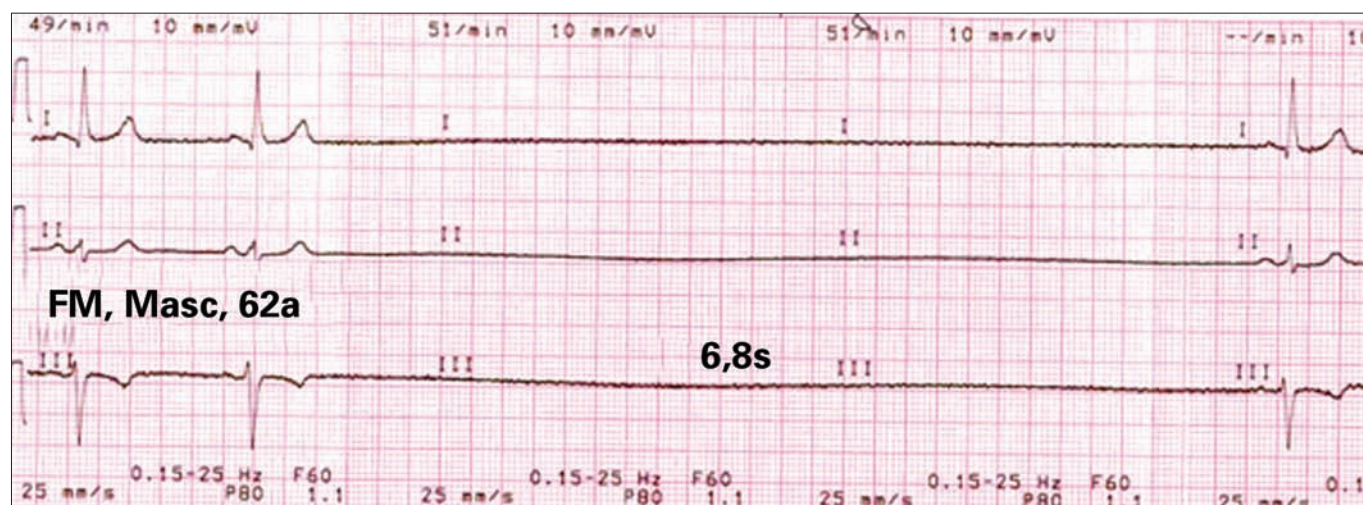


Figura 2. Pausa de 6,8 segundos desencadeada pela compressão do seio carotídeo direito em um paciente de 62 anos. O mesmo relatou história de síncope 15 dias antes quando virou a cabeça repentinamente para pegar um objeto no chão, enquanto estava sentado. Esta pausa, obtida no consultório, reproduziu o sintoma de tontura intensa e escurecimento visual, semelhante ao que aconteceu anteriormente.

funcionais ao fluxo sanguíneo (formas obstrutivas)⁵. Nestas situações, ocorre redução significativa do débito cardíaco e da oxigenação cerebral, causando a síncope. A mortalidade dos pacientes com síncope de origem cardíaca varia entre 18% e 33% em um ano^{3,20}, além de estar relacionada a maior incidência de morte súbita, quando comparada com síncope de origem não cardíaca.

As formas obstrutivas podem ser divididas em: a) esquerdas, como a estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, estenose mitral, mixoma); b) direitas, como a estenose pulmonar, hipertensão pulmonar, embolia pulmonar, mixoma; c) outras causas, como a insuficiência cardíaca congestiva, tamponamento cardíaco, dissecação aórtica, espasmo coronário, infarto do miocárdio, entre outras.

Síncope causada por arritmias cardíacas (síncope cardíaca não obstrutiva)

É a síncope de origem cardíaca causada por redução crítica do débito cardíaco secundariamente a episódios de bradicardia ou taquicardia. Contudo, existem outros fatores associados, como a disfunção ventricular e o grau de resposta vascular periférica à queda do fluxo sanguíneo sistêmico, que podem influenciar na forma de apresentação do quadro. É importante ressaltar que pacientes com esse tipo de síncope, na dependência do tipo de taquiarritmia envolvida, compreendem uma população de elevado risco para morte súbita.

Síncope causada por bradiarritmias

As bradiarritmias causam síncope pela redução abrupta da frequência cardíaca, ocasionando queda de pressão arterial média e do débito cardíaco.

A disfunção do nódulo sinusal pode manifestar-se com bradicardias graves ou de pausas sinusais longas. Pode

ser intrínseca, mais comum em pacientes idosos, devido à degeneração progressiva do nódulo sinusal causada por doenças que acometem o átrio direito como, a cardiopatia dilatada, isquêmica, chagásica e reumática. As formas extrínsecas podem ser secundárias ao uso de fármacos ou a reflexo neuralmente mediado, associado ou não a reflexo vasodepressor²¹.

Os bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau do tipo I são ritmos comumente registrados em situações de hipervagotonia, como o sono. No bloqueio atrioventricular de primeiro grau muito longo (geralmente com intervalo PR acima de 300 ms), ocorre um encurtamento no intervalo entre o complexo QRS precedente e a onda P do ciclo seguinte. Do ponto de vista hemodinâmico, isso causa a contração atrial no momento em que as válvulas atrioventriculares estão parcialmente fechadas. Este fato desencadeia um reflexo vasodepressor, que pode culminar com síncope, quadro este conhecido como “pseudossíndrome do marca-passo”²².

No bloqueio atrioventricular de grau avançado ou total, tanto com QRS largo como estreito, a síncope ou pré-síncope deve ser interpretada como situação de gravidade, pois pode estar associada a risco de morte súbita. O desmaio pode surgir quando da instalação do bloqueio que se segue de ritmo de escape com frequência lenta ou, em pacientes já bloqueados estáveis em repouso e que realizam esforço súbito. O eletrocardiograma com complexos QRS muito alargados é indicativo de ritmo de escape de origem ventricular, cuja frequência costuma ser baixa. Os complexos QRS estreitos indicam que a origem do ritmo de escape é juncional ou da porção alta do septo interventricular e geralmente manifestam-se com frequência cardíaca satisfatória para manutenção de um

quadro hemodinâmico estável. Ritmos juncionais instáveis podem se acompanhar de ritmos de escape idioventricular muito lentos, que se acompanham de hipotensão arterial.

Síncope causada por taquiarritmias

A suspeita de uma taquiarritmia como causadora de síncope deve ser vigorosamente investigada por ser um sintoma de extrema gravidade e fortemente relacionada à morte súbita, particularmente em pacientes com taquicardia ventricular. Além disso, a identificação e o tratamento corretos da taquicardia previnem a recorrência da síncope na grande maioria dos casos.

As taquicardias supraventriculares causam síncope em cerca de 16% dos pacientes acometidos, particularmente quando a frequência cardíaca ultrapassa 170 bpm²³. Em indivíduos predispostos, o mecanismo da síncope pode envolver um reflexo neurocardiogênico²⁴. Neste caso, a hiperatividade simpática pode ser o gatilho que desencadeia a síncope.

A taquicardia ventricular, seja a que ocorre em coração normal ou secundária à cardiopatia (insuficiência coronariana, cardiopatia chagásica, miocardiopatia dilatada), é a causa mais comum de síncope arritmica e este evento ocorre, geralmente, quando a frequência cardíaca ultrapassa os 220 bpm²⁵. O hipofluxo cerebral pode ser causado pela hipotensão arterial resultante da frequência cardíaca elevada, função ventricular deprimida (baixa fração de ejeção), e/ou insuficiência valvar mitral grave durante a taquicardia.

A taquicardia ventricular desencadeada pelo exercício pode causar síncope devido à hipotensão arterial pela frequência cardíaca rápida, particularmente a do tipo catecolaminérgica e, também, pela vasodilatação presente no momento do esforço. Nesta condição, na qual frequentemente a função ventricular é normal, a síncope documentada pode ser um forte preditor de morte súbita.

Pacientes com síndrome do intervalo QT longo podem evoluir com síncope causada pela taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsades de pointes*²⁶. O intervalo QT pode estar prolongado por fármacos antiarrítmicos, tais como quinidina ou sotalol, ou por não antiarrítmicos, tais como o astemizole, eritromicina, antipsicóticos e outros. Além da forma adquirida, o intervalo QT pode estar prolongado por alterações congênitas na síntese de proteínas que regulam o transporte de íons através de canais de membrana. Assim, em alguns pacientes, *torsades de pointes* é desencadeada pelo estresse emocional intenso, acompanhada de descarga adrenérgica que transforma a taquicardia ventricular polimórfica em fibrilação ventricular.

A síndrome do intervalo QT curto é outra doença de canal iônico de natureza genética, na qual há ganho de função dos canais de potássio. Esta condição, do ponto de

vista eletrofisiológico, causa diminuição da duração da fase 3 do potencial de ação, encurtando a repolarização ventricular. Intervalos QT com duração abaixo de 320 ms, com segmento ST ausente, com ondas T iniciando-se já a partir do ponto J, podem estar associados à taquicardia ventricular polimórfica rápida devido à reentrada de fase 2 (precoce no potencial de ação celular)²⁶. A síncope ocorre pela taquicardia ventricular polimórfica rápida a que estes pacientes estão sujeitos (Figura 3).

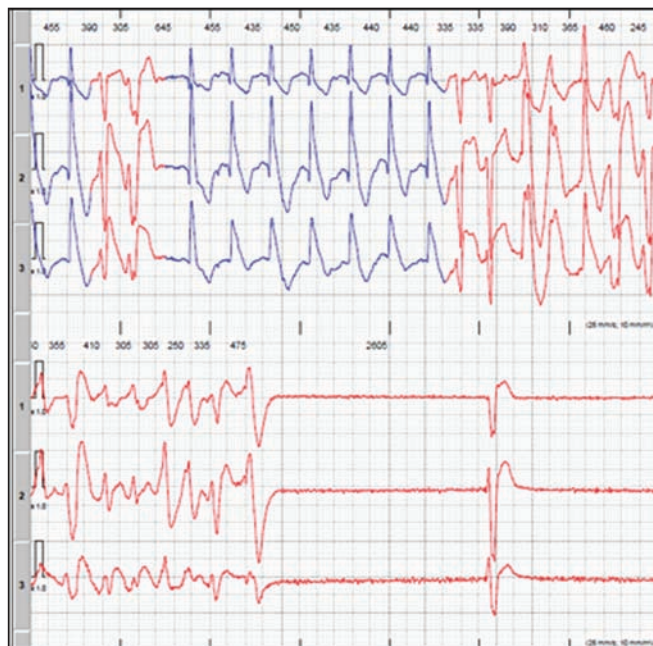


Figura 3. Paciente de 46 anos, masculino, com história de síncope. Traçado de Holter de 24 horas realizado para esclarecimento diagnóstico revelou intervalo QT curto (240 ms) precedendo um episódio de taquicardia ventricular polimórfica rápida. Ao término da crise, observa-se pausa sinusal prolongada seguida de escape ventricular.

A síndrome de Brugada é uma anomalia genética de canais de sódio (gene SCN5A) que pode estar associada à síncope causada por hipofluxo cerebral secundária à taquicardia ventricular polimórfica rápida. Ao contrário de outras situações, a perda da consciência geralmente ocorre com o paciente em repouso ou quando tem temperatura corporal elevada, como, por exemplo, em estados febris ou durante esforço físico intenso²⁷. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e nas alterações eletrocardiográficas típicas desta síndrome.

Síncope cardíaca por obstrução ao fluxo sanguíneo

Também conhecida como síncope hemodinâmica, está relacionada a lesões estruturais do lado direito ou esquerdo do coração ou dos grandes vasos²⁸, ocasionando queda do débito cardíaco. A origem obstrutiva da síncope corresponde a cerca de 2% a 3% entre todas as causas e

a estenose aórtica é a mais comum (50%), seguida pela embolia pulmonar (25%) e cardiomiopatia hipertrófica (15%). As demais causas são raras.

A síncope ao esforço é uma manifestação não rara em todos os tipos de doenças cardíacas nos quais o débito cardíaco é fixo, ou seja, não aumenta normalmente em resposta ao exercício. Tipicamente, ocorre durante ou logo após a realização de uma atividade física mais intensa. Os pacientes acometidos devem ser sempre investigados, pois pode ser o único sintoma que precede a morte súbita.

A fisiopatologia da síncope por estenose aórtica é multifatorial, incluindo baixo débito cardíaco pela própria obstrução valvar, além de hipotensão arterial e bradicardia mediada por barorreceptores^{5,29}. A alta pressão intraventricular secundária ao gradiente elevado provoca estimulação dos mecanorreceptores e hipotensão reflexa secundária à bradicardia e vasodilatação periférica, de maneira semelhante à síncope neurocardiogênica. A isquemia miocárdica, bloqueio atrioventricular transitório e taquiarritmias atriais e/ou ventriculares podem contribuir para a síncope em alguns casos. É importante salientar que o quadro de síncope na estenose aórtica tem importante valor prognóstico, com uma sobrevivência média de 2 a 3 anos se a substituição valvar não for realizada.

Na cardiomiopatia hipertrófica, a obstrução ao fluxo é dinâmica e intensificada pelo aumento da contratilidade, pelo decréscimo no tamanho da câmara ou diminuição da pós-carga³⁰. Ao contrário do que se pensa, na cardiomiopatia hipertrófica a fibrilação atrial é a causa mais frequente de síncope^{31,32}. A frequência cardíaca elevada limita o enchimento ventricular na diástole, diminuindo o débito cardíaco.

Estudos recentes indicam que a apneia do sono pode ser responsável pela fibrilação atrial em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica, já que está presente em cerca de 40% dos pacientes com essa cardiopatia. Por esta razão, este distúrbio respiratório deve ser pesquisado e tratado se presente para se afastar uma causa importante de arritmia associada a complicações graves³³.

Síncope é um sintoma comum na hipertensão pulmonar primária. A limitação ao fluxo de saída do ventrículo direito pode reduzir a capacidade para aumentar o débito cardíaco quando necessário. A embolia pulmonar maciça resulta em insuficiência ventricular direita aguda, que leva a um aumento na pressão de enchimento ventricular direito e redução no volume de ejeção. Além disso, a ativação de mecanorreceptores pulmonares com o aumento da força de contração ventricular pode desencadear a síncope.

As cardiopatias congênitas (tetralogia de Fallot, comunicação interatrial, comunicação interventricular e persistência do canal arterial) podem estar relacionadas à síncope de esforço. Pacientes com tetralogia de Fallot com

shunt direita-esquerda podem desmaiar secundariamente a uma taquiarritmia ventricular rápida ou pelo aumento da insaturação arterial de oxigênio que acontece ao esforço. Nesse caso, o aumento do retorno venoso com sangue insaturado pelo metabolismo muscular aumentado pelo exercício pode causar hipóxia cerebral e síncope. Este quadro seria semelhante ao que ocorre durante as crises de hipóxia, típicas desta doença.

Tumores cardíacos são causas raras de síncope, mas, dentre estes, o mixoma atrial é a causa mais comum. Este tipo de tumor pode levar à obstrução da válvula tricúspide ou mitral de acordo com o comportamento pendular do mesmo, limitando o fluxo de sangue, ocasionando síncope ou dispneia aguda por aumento da pressão veno-capilar pulmonar.

Pacientes com miocardiopatia dilatada evoluem com síncope de maneira mais frequente quando são portadores de bloqueio de ramo, particularmente o bloqueio de ramo esquerdo³⁴. O registro de bloqueio de ramo esquerdo indica, além de comprometimento da função ventricular esquerda, maior propensão a bloqueio atrioventricular de alto grau intermitente, particularmente quando o estudo eletrofisiológico é negativo para indução de taquiarritmias. De maneira interessante, a presença do distúrbio de condução não indica maior probabilidade de indução de taquiarritmia ventricular ao estudo eletrofisiológico, embora a taquicardia seja também uma causa de síncope nos pacientes com fração de ejeção muito rebaixada. Por outro lado, a taquicardia ventricular é causa de síncope em somente 1/3 dos pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e a estimulação ventricular programada estaria indicada principalmente nos pacientes com fração de ejeção acima de 30%³⁵. O aparecimento de síncope na miocardiopatia dilatada é um sinal de mau prognóstico e os pacientes devem ser avaliados e tratados de maneira muito vigorosa³⁶.

Na cardiomiopatia chagásica, os pacientes podem evoluir com síncope secundariamente à taquicardia ventricular ou bloqueio atrioventricular, particularmente quando apresentam ectopias ventriculares complexas ao Holter, têm distúrbio da condução intraventricular e apresentam disfunção ventricular^{37,38}.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE SÍNCOPE

Na abordagem de um paciente com história de síncope, é fundamental definir o diagnóstico etiológico do quadro para se determinar se se trata de uma síncope mediada por neurorreflexo ou de origem cardíaca. Conforme já comentado em parágrafos anteriores, o tratamento e o prognóstico são diferentes nestas duas condições. Para isso, a história clínica, exame físico e exames complementares são fundamentais.

Na síncope, é necessário que ocorra a perda da consciência de maneira diferente de outras situações nas quais a queda ocorre, mas a consciência não se altera. Isso acontece, por exemplo, nos casos de tonturas, vertigens, ataques de quedas (*drop attacks*), síncope psicogênica ou ataque isquêmico transitório. Na síncope verdadeira, há, além da perda da consciência, perda do tônus muscular, o início é relativamente rápido, a recuperação é espontânea e completa, geralmente de forma rápida.

História Clínica

Apesar de a história clínica ter sido muito valorizada para o diagnóstico diferencial da síncope, um estudo realizado por Alboni demonstrou que tanto a síncope de origem cardíaca como a neuromediada apresentam muitos pontos em comum na anamnese⁴, devendo os critérios ser empregados com cautela. Os sintomas que eram muito sugestivos de origem neuromediada ocorriam, também, nos pacientes com síncope de origem cardíaca. Segundo estes autores, a suspeita clínica ou a presença de cardiopatia teve sensibilidade de 95% para o diagnóstico da causa da síncope, a especificidade, entretanto, foi de apenas 45%⁴. Favoreceria a causa cardíaca a síncope em posição supina, história de visão borrada, síncope ao esforço e quadro que se manifesta com convulsão. Ausência de cardiopatia permitiu que se afastasse causa de síncope cardíaca em 97% dos casos. As informações preditoras de síncope neuromediada foram o tempo prolongado entre os episódios de desmaio (acima de 4 anos), desconforto abdominal antes da perda de consciência, náusea e diaforese na fase de recuperação, síncope que ocorria em meio a multidão, ortostase prolongada, as de ocorrência no período pós-prandial e a sensação de frio. Palpitações foram preditoras de síncope de origem cardíaca, mas não relacionada à presença de cardiopatia.

Exame Físico

Nos casos de síncope neuromediada, o exame físico é frequentemente normal. Analisam-se os sinais vitais com medida da pressão arterial deitado e em pé para avaliação de hipotensão ortostática.

A ausculta cardíaca com a percepção de sopros em área aórtica ou pulmonar sugere estenose valvar e pulmonar respectivamente; a ausculta de ritmo cardíaco irregular sugere a presença de extrassístoles, gatilhos para algumas taquiarritmias ou então a fibrilação atrial, que pode ser causa de hipofluxo cerebral quer pela frequência cardíaca muito rápida ou muito lenta, ou secundária a tromboembolismo.

Baseados na história e exame físico, uma vez sugerida a causa da síncope, devem-se utilizar métodos que ajudem na confirmação do diagnóstico.

Métodos complementares

A Tabela 2 apresenta os principais exames complementares e o que se espera deles para o diagnóstico da causa etiológica da síncope.

Sempre que possível, empregam-se, inicialmente, exames não invasivos. Pela análise da tabela, fica claro que, quando os métodos complementares estão alterados, na grande maioria das vezes o diagnóstico favorece a síncope secundária a uma cardiopatia.

O eletrocardiograma é o exame mais utilizado inicialmente. Deverá orientar outros métodos mais complexos na dependência do tipo de alteração encontrada. O Holter apresenta sensibilidade baixa na avaliação da síncope (apenas 4%), entretanto, tem elevada especificidade^{39,40}. É útil quando os pacientes têm sintomas diários. Quando a síncope ocorre durante a gravação, confirma-se ou afasta-se a presença de uma arritmia como causa do quadro clínico. Síncope com Holter normal afasta causa arritmica.

Sintomas apenas esporádicos ou que se manifestam com mais de uma semana entre si devem ser avaliados por meio do *looper recording*, do tipo que o paciente carrega o gravador consigo e fica com ele até a reprodução do quadro clínico, ou aquele implantado no subcutâneo. Os pacientes que se beneficiam deste teste são aqueles que foram avaliados por outros métodos de diagnóstico, como o teste da mesa inclinada ou o estudo eletrofisiológico, e permaneceram sem diagnóstico. Alguns estudos mostram que o diagnóstico da síncope pode ser confirmado em até 68% dos pacientes⁴¹.

O ecocardiograma é importante para se determinar o estado da função ventricular e esclarecer a presença ou não de uma cardiomiopatia (miocardiopatia dilatada, hipertrófica, etc) ou doença valvar (estenose aórtica, por exemplo). A presença de alterações anatômicas e estruturais auxilia no planejamento diagnóstico e terapêutico.

O teste ergométrico deve ser realizado em pacientes com suspeita de síncope aos esforços (causados por uma taquiarritmias, como a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, ou bradiarritmias, como a causada pela incompetência cronotrópica ou bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus).

O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) tem indicação limitada atualmente na avaliação de pacientes com síncope. Pode ser empregado como método coadjuvante ao Holter na avaliação de pacientes com arritmias ventriculares complexas causadas pela insuficiência coronariana, por exemplo. A melhora da acurácia diagnóstica deste procedimento (maior valor preditivo positivo) ocorre quando outras variáveis são incluídas na avaliação, tais como a presença de arritmias ventriculares

Tabela 2. Exames complementares mais empregados para esclarecimento da causa da síncope e o resultado que se espera nas síncopes neuromediadas e de origem cardíaca.

	Neuromediada	Cardíaca
Eletrocardiograma		
normal	X	
bradiarritmia		X
taquiarritmia		X
bloqueio de ramo		X
bloqueio divisional esquerdo		X
bloqueio de ramo associado		X
bloqueio de ramo alternante		X
bloqueio atrioventricular segundo/terceiro grau		X
pré-excitação ventricular		X
intervalo QT longo/curto		X
ondas épsilon (displasia arritmogênica)		X
padrão Brugada		X
ectopias atriais/ventriculares		X
Holter de 24 horas		
ritmo cardíaco normal	X	
bradicardia		X
bloqueios atrioventriculares		
primeiro grau	X	X
segundo/terceiro grau		X
Looper		
mesmo que o Holter		
Ecocardiograma		
fração ejeção normal	X	
fração de ejeção deprimida		X
alterações contráteis regionais		X
Teste ergométrico		
bradi/taquiarritmias		X
alterações da repolarização ventricular		X
ECGAR		
Normal	X	
Alterado		X
Estudo eletrofisiológico		
normal	X	
bradiarritmias		X
taquiarritmias		X

complexas e disfunção ventricular⁴². Quando alterado sugere a presença de um substrato arritmogênico para gerar e manter uma taquicardia ventricular.

Estudo eletrofisiológico

Pacientes que não tenham doença cardíaca e apresentem eletrocardiograma normal raramente devem se submeter ao estudo eletrofisiológico. Este deve ser reali-

zado em pacientes com síncope associada à cardiopatia, tais como história previa de infarto do miocárdio, miocardiopatia dilatada (no nosso meio a doença de Chagas) ou hipertrófica⁴³. Pacientes que clinicamente não apresentam doença cardíaca, mas apresentam alterações do sistema de condução ao eletrocardiograma ou ao Holter de 24 horas (bloqueio atrioventricular, pausas sinusais ou bloqueios de ramo) podem se submeter ao estudo eletrofisiológico. A probabilidade diagnóstica deste procedimento varia amplamente de 50% em pacientes cardiopatas para 10% ou menos em pacientes com coração normal. Idosos com alterações no sistema de condução e que durante a síncope tenham alto risco de apresentar lesões graves (como fraturas) poderão ser investigados precocemente por estudo eletrofisiológico. O diagnóstico de maior importância ao realizar este estudo é a taquicardia ventricular. Outros diagnósticos de potencial importância incluem taquicardias supraventriculares e bradiarritmias. Existem poucos estudos que utilizam Holter de 24 horas para confirmar os resultados do estudo eletrofisiológico. Desta maneira, a verdadeira probabilidade diagnóstica desta técnica ainda não está definida.

Para que o estudo eletrofisiológico tenha valor diagnóstico, deve-se encontrar algum dos seguintes resultados: a) taquicardia ventricular monomórfica sustentada (não inclui taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular que podem ser respostas não específicas); b) tempo de recuperação do nóculo sinusal corrigido acima de 1000 milissegundos (automatismo sinusal deprimido); c) intervalo HV prolongado acima de 90 milissegundos (retardo da condução infranodal) (Figura 4); d) bloqueio infra-Hissiano espontâneo ou induzido; e) taquicardia supraventricular com hipotensão.

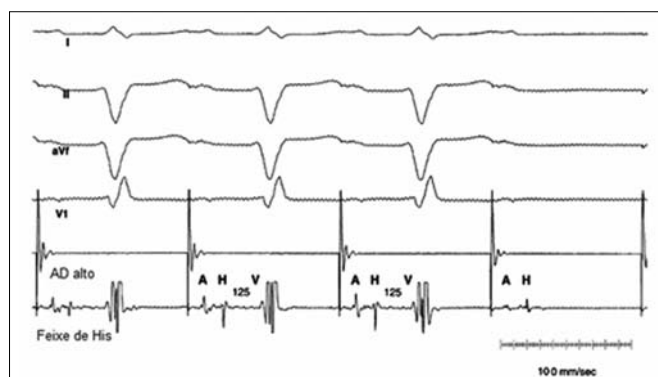


Figura 4. Registro de estudo eletrofisiológico que apresenta dois canais intracavitários correspondentes ao átrio direito alto e outro ao registro do potencial do feixe de His. Paciente de 60 anos com história de síncope sem pródromos. Além do bloqueio de ramo esquerdo, foi documentado bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II que ocorreu abaixo do feixe de His, conforme demonstrado no final do registro (potencial atrial seguido do potencial do feixe de His, não seguido de potencial ventricular).

Teste de Mesa Inclinada (TMI)

É o exame utilizado para confirmar o diagnóstico de síncope com suspeita de ser secundária a um neurorreflexo, seja nos indivíduos com coração normal, ou até mesmo naqueles cardiopatas nos quais não se chegou a nenhuma conclusão até mesmo com os exames invasivos. A técnica consiste em submeter o paciente a um estresse ortostático com inclinação que pode variar de 60 a 80 graus por período variável, monitorizando de forma não invasiva a pressão arterial e o eletrocardiograma. O quadro clínico pode ser reproduzido durante o procedimento, confirmando-se, assim, a influência do reflexo neural como causador do desmaio. O fato de não existir padronização dos protocolos para realização deste exame dificulta a avaliação da sensibilidade e especificidade do método. Quando o resultado é positivo, confirma o diagnóstico, mas quando negativo não afasta o diagnóstico da síncope neurocardiogênica. Este procedimento não deve ser empregado para avaliar o resultado do tratamento, pois se permanecer positivo não indica necessariamente insucesso do tratamento.

Avaliação Neuropsiquiátrica

Alterações psiquiátricas, como ansiedade e depressão, encontram-se numa porcentagem alta dos pacientes que apresentam síncope⁴⁴. Recentemente, demonstrou-se associação entre síncope e alterações psiquiátricas, que predominam principalmente em pacientes jovens. As doenças mais comuns que levam à síncope são: ansiedade, pânico, depressão maior, e abuso de álcool. Pacientes com alterações psiquiátricas apresentaram maior taxa de recorrência de síncope do que aqueles com síncope de etiologia diferente⁴⁵. Este tipo de avaliação está indicado para indivíduos com quadro clínico de convulsões. Deve-se incluir eletroencefalograma e tomografia computadorizada, além de avaliação psiquiátrica.

Concluindo, na abordagem diagnóstica e terapêutica de um quadro sincopal é fundamental descartar-se a presença de uma cardiopatia como responsável pelos sintomas. A anamnese e exame físico ajudam o médico no raciocínio clínico, que vão orientar o médico na solicitação de exames complementares para confirmar o diagnóstico. A qualquer suspeita de que o coração é a parte envolvida no quadro, todo esforço deve ser feito antes de tomar qualquer outra medida. A Figura 5 resume de maneira prática a abordagem diagnóstica num paciente com história de síncope. Com estas orientações, consegue-se realizar o diagnóstico em cerca de 85% dos casos.

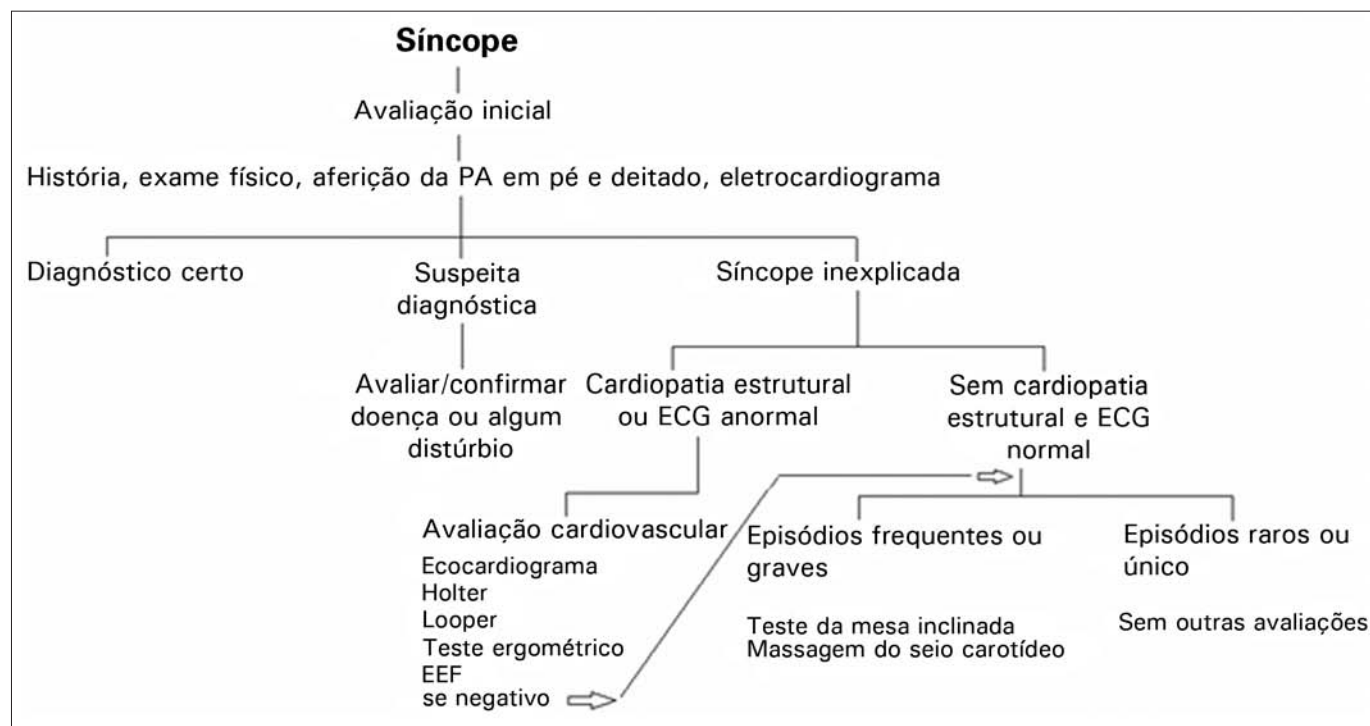


Figura 5. Algoritmo para o diagnóstico da causa etiológica da síncope. Inicialmente, dados gerais de exame físico, aferição da pressão arterial e eletrocardiograma permitem o diagnóstico ou de se fazer a suspeita diagnóstica. Em caso de suspeita, realizam-se exames complementares para o diagnóstico definitivo. Quando a síncope permanece sem diagnóstico, as duas possibilidades existem, ou seja, a presença de doença ou não, com eletrocardiograma alterado ou normal, respectivamente. Na presença de cardiopatía utilizam-se os métodos de investigação disponíveis. Se forem negativos, na dependência da frequência e gravidade dos episódios realizam-se ou não o teste da mesa inclinada e a massagem do seio carotídeo (modificado de Sutton⁴⁶).

REFERÊNCIAS

1. Wieling W, Lieshout J. Maintenance of postural normotension in humans. In Low PA. *Clinical Autonomic Disorders*. Boston: Little Brown, 1993. p. 69-78.
2. Engel GL. Psychologic stress, vasodepressor (vasovagal) syncope and sudden death. *Ann Intern Med*. 1978;89(3):403-12.
3. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Ann J Med*. 1982;73(1):15-23.
4. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1921-8.
5. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71.
6. Lewis T. A lecture on vasovagal syncope and carotid mechanism. *Br Med J*. 1932;1(3723):873-6.
7. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*. 1999;84(8A):3Q-9Q.
8. Kaufmann H. Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Neurology*. 1995;45(4 Suppl 5):S12-8.
9. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102(23):2898-906.
10. Lofving B. Cardiovascular adjustments induced from the rostral cingulate gyrus with specific reference to sympatho-inhibitory mechanisms. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1961;53(184):1-82.
11. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Brewster P, Elliott L, et al. Cerebral syncope: loss of consciousness associated with cerebral vasoconstriction in the absence of systemic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(4 Pt 1):652-8.
12. Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(4 Pt 1):716-24.
13. Shoenberg BS, Kuglitsch JF, Karnes WE. Micturition syncope--not a single entity. *JAMA*. 1974;229(12):1631-3.
14. Fagius J, Karhuvaara S. Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension*. 1989;14(5):511-7.
15. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, Elsevier; 2011. p.763-772.
16. Kerr A Jr, Eich RH. Cerebral concussion as a cause of cough syncope. *Arch Intern Med*. 1961;108:248-52.
17. DiMario FJ Jr. Breath-holding spells in childhood. *Am J Dis Child*. 1992;146(1):125-31.
18. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation*. 1996;93(7):1411-6.
19. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(9 Pt 1):2205-12.
20. Kappor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(3):160-75.

21. Alboni P, Menozzi C, Brignoli M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1130-4.
22. Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. *Europace*. 2010;12(4):594-6.
23. Wood KA, Drew BJ, Scheinman MM. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1997;79(2):145-9.
24. Waxman MB, Sharma AD, Cameron DA, Huerta F, Wald RW. Reflex mechanisms responsible for early spontaneous termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1982;49(2):259-72.
25. Hamer AW, Rubin SA, Peter T, Mandel WJ. Factors that predict syncope during ventricular tachycardia in patients. *Am Heart J*. 1984;107(5 Pt 1):997-1005.
26. Schwartz PJ, Crotti L. Long and Short QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2009. p.731-43.
27. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreve M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-70.
28. Brunner-La Rocca HP, Kiowski W. Hemodynamically-induced syncope. *Ther Umsch*. 1997;54(3):127-34.
29. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(1):90-102.
30. Lorenzoni R, Gistri R, Cecchi F, Olivotto I, Chiriatti G, Elliott P, et al. Syncope and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy are not related to the derangement of coronary microvascular function. *Eur Heart J*. 1997;18(12):1946-50.
31. Brebilla-Perrot B, Terrier de La Chaise A, Beurrier D. Paroxysmal atrial fibrillation: main cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1993;86(11):1573-8.
32. Brebilla-Perrot B, Jacquot A, Beurrier D, Jacquemin L. Hypertrophic cardiomyopathy: value of atrial programmed electrical stimulation in patients with or without syncope with special reference to the role of atrial arrhythmias. *Int J Cardiol*. 1997;59(1):47-56.
33. Pedrosa RP, Drager LF, Gena PR, Amaro AC, Antunes MO, Matsu-moto AY, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest*. 2010;137(5):1078-84.
34. Brebilla-Perrot B, Alla F, Suty-Selton C, Huttin O, Blangy H, Sadoul N, et al. Nonischemic dilated cardiomyopathy: results of noninvasive and invasive evaluation in 310 patients and clinical significance of bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(11):1383-90.
35. Brebilla-Perrot B. Dilated cardiomyopathy and syncope: management. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007;100(9):782-6.
36. Phang RS, Kang D, Tighiouart H, Estes NA 3rd, Link MS. High risk of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy presenting with syncope. *Am J Cardiol*. 2006;97(3):416-20.
37. Barbosa EC, Albanesi Filho FM, Ginefra P, da Rocha PJ, Boghossian SH, Musse NS, et al. Evaluation of syncope in patients with chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 1991;57(4):301-5.
38. Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(7):563-70.
39. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M, et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough? *Arch Intern Med*. 1990;150(5):1073-8.
40. Jonas S, Klein I, Dimant J. Importance of Holter monitoring in patients with periodic cerebral symptoms. *Ann Neurol*. 1977;1(5):470-4.
41. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators*. *Circulation*. 1999;99(3):406-10.
42. Steinberg JS, Prystowsky E, Freedman RA, Moreno F, Katz R, Kron J, et al. Use of the signal-averaged electrocardiogram for predicting inducible ventricular tachycardia in patients with unexpected syncope: relation to clinical variables in a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(1):99-106.
43. Denes P, Uretz E, Ezri MD, Borbola J. Clinical predictors of electrophysiologic findings in patients with syncope of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1998;148(9):1922-8.
44. Linzer M, Felder A, Hackel A, Perry AJ, Varia I, Melville ML, et al. Psychiatric syncope: a new look at an old disease. *Psychosomatics*. 1990;31(2):181-8.
45. Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa BH, Schulberg HC. Psychiatric illnesses in patients with syncope. *Am J Med*. 1995;99(5):505-12.
46. Sutton R, Brignole M. Overview of recommended diagnostic strategies. In Benditt DG, Blanc JJ, Brignole M, Sutton R, eds. *The evaluation and treatment of syncope*. New York: Futura Publishing; 2003. p.31-44.

SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA - DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

DENISE TESSARIOL HACHUL¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):58-67
RSCESP (72594)-1997

As síncofes neurocardiogênicas são o resultado de complexos mecanismos fisiopatológicos ainda parcialmente conhecidos, determinando falência permanente ou paroxística do controle autônomo do sistema cardiovascular; o qual induz vasodilatação e/ou bradicardia inadequada e conseqüente hipoperfusão cerebral. Vários fatores e muitas situações podem desencadear o reflexo vasovagal. Por isso, a maior parte dos tratamentos propostos até agora não obtiveram muito sucesso. Isso porque os estudos clínicos não têm considerado essas diferenças entre os pacientes da maneira que deveriam. O objetivo desta revisão é abordar a fisiopatologia, diagnóstico diferencial, as várias formas de tratamento propostas e a evolução clínica dos pacientes com síndromes neuromediadas.

Descritores: hipotensão ortostática, síncope vasovagal/diagnóstico, síncope vasovagal/terapia.

NEUROCARDIOGENIC SYNCOPE-FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

Neurocardiogenic syncope is the result of complex pathophysiological mechanisms still partially known, determining paroxysmal or permanent failure of autonomic control of cardiovascular system, which induce vasodilation and/or inappropriate bradycardia and consequent cerebral hypoperfusion. Several factors and many situations may trigger the vasovagal reflex, this is why most treatments that have been proposed were not well succeeded because clinical studies have not considered the way they should, these differences among patients. The objective of this review is to address the pathophysiology, differential diagnosis, the various forms of treatment proposed and the clinical outcome of patients with neuromediated syndromes.

Descriptors: diagnosis, orthostatic hypotension, therapy, vasovagal syncope.

¹ *Doutora em Medicina pela FMUSP. Médica da Unidade de Arritmias do InCor/FMUSP- Coordenadora da Unidade de Síncope. Professora do Programa de Pós Graduação da FMUSP.*

Endereço para correspondência:

*Denise Hachul. Instituto do Coração - FMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44. Cerqueira Cesar. São Paulo - SP. CEP: 05403-000.
E-mail: dhachul@incor.usp.br*

Define-se síncope como a perda de consciência de caráter súbito, paroxístico e autolimitado, motivada por hipofluxo cerebral transitório¹. O fluxo sanguíneo cerebral é determinado pelas relações entre pressão arterial sistêmica e resistência cerebrovascular. Esta, por sua vez, é modulada por modificações metabólicas, químicas e pelo sistema de autorregulação da circulação cerebral. O sistema de autorregulação determina modificações no tono cerebrovascular em resposta ao aumento ou diminuição da pressão arterial sistêmica. Este mecanismo mantém o fluxo cerebral constante, a despeito de flutuações na pressão arterial, dentro de determinados limites².

Uma adequada tolerância ortostática depende da associação de vários mecanismos regulatórios cardiovasculares e cerebrovasculares e a síncope reflexa representa uma súbita e profunda falência dos mesmos. Imediatamente após um indivíduo assumir a postura ortostática, o volume sistólico mantém-se estável, apesar da diminuição do retorno venoso, provavelmente pelo volume sanguíneo remanescente na circulação pulmonar. Gradualmente, nos minutos subsequentes, a queda na pressão de enchimento e no débito cardíaco provoca modificações na atividade dos receptores de baixa e alta pressão (cardiopulmonares e carotídeos), desencadeando um aumento do influxo simpático sobre o sistema cardiovascular. A consequência é o incremento da frequência cardíaca, do inotropismo cardíaco e a vasoconstricção esplâncnica e sistêmica. A permanência em ortostase ainda provoca a liberação de outros fatores neuro-humorais, como a renina angiotensina aldosterona (RAA) e a vasopressina.

A coordenação de todos estes mecanismos ou a sua falha determina a tolerância ortostática de um indivíduo. Sabe-se que quanto maior a depleção volêmica, maior a ativação do sistema RAA e que alterações da complacência arterial sistêmica e cerebral dificultam a compensação circulatória à ortostase. Outros fatores, relacionados indiretamente ao barorreflexo, também têm influência nos mecanismos compensatórios circulatórios, como a idade e o uso de fármacos com efeitos cardiovasculares^{1,2}.

O estudo epidemiológico de Framingham³ revelou que a etiologia mais frequente de síncope foi a vasovagal, correspondendo a 21,2% dos casos. A síncope cardíaca relacionou-se ao pior prognóstico. A neurológica e indeterminada a risco intermediário e não se observou aumento do risco cardiovascular associado à síncope vasovagal quando comparado à população normal, o que demonstra o seu bom prognóstico. No entanto, pacientes com síncope vasovagal não estão completamente isentos de riscos. Cerca de 30% podem apresentar traumatismos físicos relacionados às quedas, risco este diretamente relacionado ao número, frequência dos episódios e à ausência de sintomas prodrômicos. A idade avançada relaciona-se a maior risco de morbidade. Traumatismos físicos são mais graves em idosos, causando maior comprometimento funcional e diminuição da expectativa de vida.

O que mais distingue o idoso do jovem com síncope é a multicausalidade^{4,5}. O idoso tem várias comorbidades e, frequentemente, usa múltiplos medicamentos. Além disso, por

alterações fisiológicas do sistema cardiovascular próprias da idade, os idosos são menos capazes de compensar variações da pressão arterial por meio do sistema barorreflexo, o que aumenta sua susceptibilidade à síncope.

SÍNCOPES POR QUEDA DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

De acordo com a classificação etiológica, as síncopes por hipotensão arterial podem ser didaticamente divididas em dois grandes grupos: as Neuromediadas e a Hipotensão Ortostática. As Neuromediadas classificam-se em situacionais; *hipersensibilidade do seio carotídeo e neurocardiogênica*^{2,7}.

A Hipertensão Ortostática é definida como a queda da pressão arterial sistólica maior que 20 mmHg e da pressão arterial diastólica maior que 10 mmHg, de um a três minutos após se assumir a postura ereta. Pode ser autolimitada ou não; relacionada à falência do sistema nervoso autônomo; primária ou secundária a doenças sistêmicas, à hipovolemia ou ao uso de drogas⁶.

FISIOPATOLOGIA

Em condições basais, o sistema cardiovascular está sob influência de ativação vagal tônica e inibição simpática. Os receptores arteriais localizados no arco aórtico e seios carotídeos respondem a estímulos de estiramento e deformidade vascular. O aumento da atividade destes receptores implica em inibição da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática sobre o sistema cardiovascular, com consequente desaceleração cardíaca e vasodilatação periférica. Se os barorreceptores são menos ativados, por diminuição do enchimento vascular, ocorre desinibição da atividade simpática, com inversão do padrão de repouso^{2,7}.

Os receptores cardiopulmonares são estruturas de onde emergem fibras aferentes vagais e estão localizados no coração e ao longo da circulação pulmonar. Fibras C não mielinizadas compõem a maior parte dos receptores sensoriais (químicos e mecânicos) localizados no átrio e ventrículo esquerdo. Ativação destas fibras causa inibição simpática e ativação vagal. As terminações mecânicas são ativadas por modificações na pressão ventricular, especialmente na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. A descarga dos mecanoreceptores ventriculares aumenta com estimulação beta-adrenérgica².

Quando assumimos a postura ortostática, nossa vulnerabilidade à síncope aumenta significativamente, devido ao deslocamento de cerca de 300 a 800 ml de sangue para o compartimento inferior do organismo, com consequente diminuição do retorno venoso. Mais de 50% do deslocamento sanguíneo ocorre nos primeiros segundos, reduzindo temporariamente o retorno venoso para o coração. O enchimento ventricular é prejudicado e o volume sistólico gradativamente reduzido, ocorrendo queda do débito cardíaco.

Uma série de mecanismos cardiovasculares regulatórios reflexos são ativados na tentativa de manutenção da perfusão cerebral. Para este objetivo ser atingido, o volume sistólico, o

débito cardíaco e a resistência vascular periférica sofrem modificações que levam a alterações na pressão arterial sistêmica. O ajuste e estabilização circulatórios geralmente completam-se no primeiro minuto. No período subsequente, o sistema cardiovascular sofre modificações mínimas. A resposta cardiocirculatória à mudança postural ativa distingue-se da passiva^{2,7}.

Ao se assumir postura ortostática passivamente, o volume sistólico passa a sofrer queda progressiva, até que atinja um novo patamar de estabilidade. A diminuição da pressão ao nível de barorreceptores das zonas de alta pressão (arco aórtico e carótidas) e de baixa pressão (cardiopulmonares) desencadeia aumento da atividade do sistema nervoso simpático, com consequente aumento do cronotropismo e inotropismo cardíacos e da resistência vascular periférica. Ao se assumir a postura ereta ativamente, a musculatura dos membros inferiores e a musculatura abdominal contraem-se, promovendo compressão dos leitos vasculares de resistência e de capacitância, aumentando mecanicamente a resistência vascular total. Ocorre, então, elevação dos níveis da pressão arterial diastólica e média. A contração muscular abdominal e dos membros inferiores promove deslocamento do sangue para o átrio direito. O aumento súbito de pressão no átrio direito ativa os receptores cardiopulmonares (zona de baixa pressão), promovendo queda abrupta de aproximadamente 40% na resistência vascular periférica, por aproximadamente 6 a 8 segundos e é acompanhada por queda da pressão arterial de em média 20 mmHg. A vasodilatação da circulação dos músculos em atividade contribui para a queda do tono vascular total.

A magnitude da resposta inicial de queda da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca é proporcional à duração do período de repouso em decúbito horizontal que precede a mudança postural. A pressão arterial e a frequência cardíaca recuperam-se após 30 segundos de postura ortostática ativa, iniciando-se, assim, o período de estabilização.

Durante ortostase prolongada, as respostas cardiocirculatórias à mudança postural passiva e ativa são semelhantes. A pressão arterial média e diastólica aumentam em torno de 10% e a sistólica praticamente não se altera. Em circunstâncias normais, o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona encontram-se ativados nesta fase. As catecolaminas plasmáticas aumentam em minutos, enquanto os níveis de renina e a angiotensina elevam-se mais tardiamente. A vasopressina plasmática contribui discretamente para a resposta postural, exceto em situações de estresse ortostático prolongado, quando aumenta significativamente, promovendo tanto a reabsorção de água pelos rins como contribuindo para uma potente vasoconstrição periférica^{2,4,6,7}.

O sistema nervoso central participa do controle circulatório por meio do núcleo do trato solitário (NTS), que apresenta conexões recíprocas com a córtex cerebral, o diencéfalo e o sistema nervoso simpático e parassimpático, exercendo influência direta sobre o coração, vasos sanguíneos e medula adrenal. Assim, o NTS é provido de informações que promovem a integração do sistema nervoso somático e autonômico, mantendo a homeostase orgânica.

Síndromes neuromediadas, reflexas ou vasovagais

A resposta vasovagal é o desenvolvimento de desaceleração cardíaca e vasodilatação inapropriadas, que resultam em hipotensão arterial e representa uma profunda falência dos mecanismos reflexos cardiovasculares compensatórios para manutenção da perfusão cerebral^{2,4}.

Síncope situacionais

Todas as situações que levam à síncope vasovagal têm como via final comum o aumento da estimulação vagal sobre o coração e a inibição do influxo simpático para o leito vascular⁶⁻⁹.

Em algumas situações, como, por exemplo, dor intensa, emoções fortes e flebotomias, a resposta vasovagal é estimulada por mecanismos hipotalâmicos. A síncope miccional associa-se ao esvaziamento rápido da bexiga e ocorre especialmente em decúbito ortostático; a evacuatória e tussígena devem-se ao estímulo local e a aumento da pressão intratorácica e intracraniana e ocorre especialmente em idosos, nos quais os barorreflexos são hipossensíveis e os mecanismos compensatórios insuficientes.

A síncope de deglutição geralmente associa-se a espasmos esofágicos, que deflagram estímulos aferentes para o núcleo do trato solitário (NTS). Na neuralgia do glossofaríngeo, ocorrem impulsos aferentes inadequados para o NTS, via IX par. Como esses eventos ocorrem em situações específicas, estas síncope são denominadas situacionais e seu diagnóstico baseia-se exclusivamente em dados de anamnese.

Síncope neurocardiogênica

O reflexo de Bezold-Jarisch é um reflexo inibitório e origina-se nos receptores sensoriais ou fibras C aferentes vagais não mielinizadas, concentrados especialmente na parede ínfero-posterior do ventrículo esquerdo e são influenciados por estimulação química e mecânica. A estimulação destes receptores aumenta a atividade parassimpática e diminui a atividade simpática, provoca vasodilatação e bradicardia e também modula a liberação de vasopressina e renina. A diminuição da atividade destes receptores provoca inibição vagal^{4,8,9}.

O teste de inclinação tornou possível o estudo dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à síncope neurocardiogênica, embora nem todos tenham sido esclarecidos até o momento^{8,9}.

A postura ortostática é reconhecidamente um estímulo para o desencadeamento da resposta vasovagal, por meio da combinação da diminuição do volume cavitário com o aumento do tono simpático sobre o coração. Na exposição prolongada e na ausência de resposta compensatória adequada, os reflexos inibitórios podem deflagrar-se, à semelhança de grandes hemorragias. Concomitantemente à diminuição do retorno venoso (devido ao sequestro de sangue nos membros inferiores e potencializado pela vasodilatação decorrente da ação β -adrenérgica), ocorre contração vigorosa ventricular mediada por catecolaminas e desencadeamento da resposta vasovagal. A exacerbação da atividade parassimpática desempenha apenas

papel secundário na gênese da hipotensão que leva à síncope vasovagal. A dilatação dos vasos de resistência é o componente mais importante da hipotensão que leva à síncope.

Hipersensibilidade do seio carotídeo

A prevalência de hipersensibilidade do seio carotídeo na população de idosos é de aproximadamente 10%, dos quais entre 5% a 20% apresentam síncope^{8,9}. A síncope geralmente é abrupta, sem pródromos e, geralmente, associada a traumatismo físico. Nem sempre é possível relacioná-la a estimulações locais ou movimento do pescoço e, algumas vezes, associa-se a aumento da pressão intratorácica. Estudos recentes mostram que grande parte das quedas inexplicadas em idosos é síncope de causa cardiovascular, especialmente por hipersensibilidade do seio carotídeo e hipotensão ortostática com amnésia perisíncope.

A hipersensibilidade do seio carotídeo acomete mais indivíduos com doença arterial aterosclerótica, ou após cirurgias ou irradiações do pescoço. A manobra vagal deve ser realizada em caso de suspeita de hipersensibilidade do seio carotídeo, exceto na presença de sopro ou evidência de doença cerebrovascular. A massagem deve ser de, no máximo, 5 segundos, com intervalo de 1 minuto entre os dois lados, pois apesar de o componente cardioinibitório ocorrer durante a massagem, o vasodepressor pode iniciar-se até 30 segundos após a interrupção da mesma⁸. O paciente deve estar monitorizado com eletrocardiograma e monitor de pressão arterial, preferencialmente batimento a batimento, para detecção do componente vasodepressor. Caso a manobra seja negativa em decúbito horizontal, repete-se o mesmo procedimento a 60 ou 70 graus em decúbito ortostático, para sua sensibilização.

A hipersensibilidade do seio carotídeo classifica-se em três formas hemodinâmicas:

- Cardioinibitória: indução de pausa sinusal maior ou igual a 3 segundos ou bloqueio atrioventricular transitório durante estimulação do seio carotídeo;
- Vasodepressora: queda da pressão arterial sistólica maior que 50 mmHg durante massagem do seio carotídeo;
- Mista: associação dos dois componentes.

Hipotensão ortostática

É a queda da pressão arterial sistólica maior que 20 mmHg ou da diastólica maior que 10 mmHg, medida entre 1 e 3 minutos após se assumir a postura ortostática. A prevalência de hipotensão postural aumenta com a idade e com os níveis de hipertensão arterial, atingindo 30% de idosos acima de 75 anos^{4,8,9}.

Atribui-se à hipotensão pós-prandial uma importante causa de síncope em idosos. Ocorre em torno de uma hora e meia após a refeição. Aumenta o risco de síncope, quedas, insuficiência coronariana e acidentes vasculares cerebrais pós-prandiais⁵⁻⁷. Idosos têm comprometimento dos mecanismos compensatórios de aumento da resistência periférica à dimi-

nuição do fluxo causada pelo desvio do sangue para a região esplâncnica. Além disso, apresentam aumento da resistência cerebrovascular, o que eleva a vulnerabilidade à síncope⁶.

A prevalência de doenças sistêmicas que cursam com disfunção autonômica também aumenta com a idade, tais como doenças primárias do sistema nervoso central ou periférico e outras doenças sistêmicas, como Síndrome de Parkinson e Diabetes Mellitus. O uso de diuréticos, vasodilatadores, bloqueadores adrenérgicos, tranquilizantes e antidepressivos são frequentes nesta faixa etária e podem agravar os sintomas. O diagnóstico é feito pela anamnese e durante o exame físico. O teste de inclinação pode auxiliar por meio da análise das alterações hemodinâmicas e cronotrópicas causadas pela mudança de decúbito⁹.

DIAGNÓSTICO

Após criteriosa anamnese, o exame físico do paciente com síncope deve ser minucioso, com atenção especial para o estado geral e cognitivo, temperatura, estado de hidratação, anemia, observação da marcha, equilíbrio, sinais localizatórios, tremores e movimentos involuntários. A medida da pressão arterial deve ser realizada em decúbito horizontal e entre um e três minutos após assumir a postura ortostática. É necessária a palpação dos pulsos periféricos para avaliação de regularidade do ritmo cardíaco extensiva aos quatro membros para verificação de simetria. Sopros carotídeos e cardíacos devem ser investigados⁸.

Na década de 80, os primeiros relatos sobre o efeito da exposição ortostática prolongada por meio do Teste de Inclinação (TI), em pacientes com síncope inexplicada, causaram grande entusiasmo e criaram grande expectativa em relação a um procedimento capaz de esclarecer o diagnóstico e desvendar os mecanismos das síncope reflexas, até então pouco conhecidos.

Assim, nos últimos 20 anos, nos estudos realizados em pacientes com síncope induzida pelo TI, muito se aprendeu sobre os fatores hemodinâmicos e neuro-humorais envolvidos na fisiopatologia da síncope vasovagal^{4,8,9}. No entanto, apesar da sua já consagrada posição na investigação diagnóstica de síncope, à semelhança de outros métodos subsidiários, o TI apresenta limitações quanto à sua capacidade diagnóstica, provavelmente pela grande variedade de gatilhos e grande complexidade dos fatores envolvidos no reflexo neuromediado^{7,8}. Considerando-se pacientes susceptíveis à síncope vasovagal, sem outras comorbidades, a redistribuição do sangue e restauração da volemia central durante ortostatismo está afetada especialmente por comprometimento da reserva vasoconstritora. Este mecanismo foi demonstrado por estudos que analisaram a atividade simpática nervosa muscular (ASNM) e a reserva vasoconstritora de pacientes expostos à câmara de pressão negativa na porção inferior do corpo e a provocações farmacológicas com drogas vasoativas.

A síncope neurocardiogênica apresenta-se clinicamente, na maioria das vezes, com sintomas prodromáticos típicos, como calor, sudorese fria, palpitações e náuseas, desencadeados por

postura ortostática ou sentada. Ocorre quase sempre em adolescentes e adultos jovens com coração normal, mas pode ocorrer na idade avançada. Na maior parte dos casos, o diagnóstico é clínico e identificado somente pela anamnese. No entanto, pode manifestar-se de forma atípica. Nesse caso, a realização do teste de inclinação é importante para determinação da susceptibilidade do indivíduo à síncope e para confirmação diagnóstica.

A síncope vasovagal, especialmente a forma cardioinibitória, pode acompanhar-se de movimentos convulsivos, gerando confusão diagnóstica com epilepsia. O diagnóstico diferencial entre síncope convulsiva e epilepsia, na maioria das vezes, é estabelecido pela anamnese, com atenção especial às informações sobre a postura em se inicia, os fatores desencadeantes, a idade e as características clínicas do paciente, os sintomas pré e pós sincopais e, se possível, pela descrição do evento por uma testemunha visual^{8,9}.

A síncope convulsiva manifesta-se, geralmente, com movimentos tônicos que ocorrem após a perda de consciência, decorrentes da desinibição de neurônios excitatórios musculares em função da interrupção do fluxo cerebral. Pequenos abalos musculares nas extremidades, desvio do globo ocular e até liberação esfinteriana podem ocorrer. Acompanha-se de palidez, náuseas e sudorese. Por fim, os sintomas pós-sincopais, como cansaço e sonolência podem ocorrer, mas não são prolongados como na convulsão epiléptica. O teste de inclinação é um importante auxiliar no diagnóstico diferencial.

Indicações para realização do Teste de Inclinação na avaliação de síncope

- Síncope recorrente em paciente sem cardiopatia, sem história sugestiva de etiologia vasovagal ou em caso de história típica, para confirmação diagnóstica e para “reforço psicológico” do paciente;
- Episódio isolado sem cardiopatia em paciente de risco (profissões de risco, atletas, traumatismo físico, idade avançada);
- Síncope recorrente em cardiopatas, desde que afastadas causas cardíacas;
- Avaliação de paciente com documentação de bradiarritmias sintomáticas à monitorização do ECG ambulatorial nos quais o diagnóstico de mecanismo autonômico afeta o tipo de tratamento;
- Síncope associada a esforço físico ou exercício, depois de afastadas causas cardíacas;
- Diagnóstico diferencial entre síncope convulsiva e epilepsia;
- Quedas recorrentes inexplicadas, especialmente em idosos;
- Avaliação de síncope e pré-síncope recorrente em presença de neuropatia periférica ou insuficiência autonômica.

Modificado de ESCARDIO Guidelines⁸

Contraindicações para realização do teste de inclinação

- Síncope de etiologia definida, como bradicardias por distúrbios intrínsecos do sistema de condução e taquiarritmias documentadas;
- Síncope em paciente com cardiopatia obstrutiva: estenose aórtica grave, miocardiopatia hipertrófica com gradiente importante e estenose mitral crítica;
- Síncope em presença de coronariopatia obstrutiva grave proximal;
- Síncope em presença de doença cerebrovascular grave obstrutiva;
- Síncope em gestantes.

Os atuais sistemas de monitorização autonômica estendida durante o TI permitem analisar não somente a pressão arterial e a frequência cardíaca. Por meio da técnica de bioimpedância e de softwares especiais, parâmetros hemodinâmicos, como a resistência periférica, o débito cardíaco, o volume sistólico, a variabilidade do RR e a sensibilidade barorreflexa, têm possibilitado o esclarecimento de diferentes mecanismos desencadeantes⁷.

A aplicação da monitorização autonômica estendida proporciona um conhecimento mais profundo da fisiopatologia da síncope reflexa e, aplicando-se o conceito da terapia individualizada, permite a escolha do tratamento mais adequado e específico para cada paciente.

O critério de positividade do teste de inclinação ortostática é a reprodução de sintomas clínicos associada ao colapso hemodinâmico⁸. O fato de o paciente experimentar os sintomas durante o teste é um ponto fundamental para confirmação diagnóstica, para restabelecer sua autoconfiança e para a diminuição da recorrência dos sintomas, pois o reconhecimento dos sintomas iniciais possibilita ao paciente realizar manobras que impeçam sua evolução para a síncope. As respostas ao TI classificam-se em:

Resposta vasovagal clássica

- Tipo I - Resposta Mista:
Queda da pressão arterial sistólica > 30 mmHg associada à queda da frequência cardíaca.
- Tipo II - Resposta Cardioinibitória:
A - Queda da PA maior que 30 mmHg associada à queda da FC a níveis inferiores a 40 bpm persistente por mais de 10 segundos.
B - Pausa sinusal maior que 3 segundos (ou, mais raramente, bloqueio atrioventricular transitório) associada à queda da pressão arterial.
- Tipo III - Resposta vasodepressora:
Queda da pressão arterial sistólica > 30 mmHg, sem alterações significativas da FC.

Resposta disautônômica

Hipotensão postural mantida durante todo o período de exposição ortostática ou queda gradual e progressiva da pressão arterial à medida que se prolonga a exposição ao decúbito ortostático, acompanhada ou não de aumento da frequência sinusal.

Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante (SPOT)

Incremento de mais de 30 batimentos na frequência cardíaca basal imediatamente ao se assumir a postura ortostática ou um aumento da FC maior que 120 bpm durante os primeiros 10 minutos de inclinação⁶, com ou sem sintomas de intolerância à postura.

MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Dietéticas e comportamentais

Medidas dietéticas e comportamentais, conhecidas como medidas gerais, são suficientes para controlar os sintomas na maioria dos pacientes, sendo consideradas como recomendação Classe I no tratamento das síncope neuromediadas^{8,9}.

O esclarecimento aos pacientes e familiares sobre a natureza e o bom prognóstico do sintoma é a medida inicial de maior importância. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar fatores predisponentes, como permanecerem em ambientes quentes e fechados, depleções volêmicas, permanência por tempo prolongado em postura ortostática, uso de medicações que interferem com as respostas barorreflexas (drogas vasodilatadoras, diuréticos, etc.) e serem instruídos a reconhecer os sintomas prodromáticos iniciais com o objetivo de adotar posturas de proteção contra quedas, o que também pode evitar a perda de consciência.

A instituição de hábitos como dormir com a cabeceira da cama elevada e usar meias elásticas com 30-40 mmHg de contração nas panturrilhas devem ser encorajados. Apesar da ausência de ensaios clínicos controlados e randomizados utilizando estas estratégias de tratamento, a indicação das medidas gerais baseia-se no conhecimento de mecanismos fisiopatológicos das síncope neuromediadas e em pequenos estudos demonstrando sua efetividade⁸.

O aumento na ingestão diária de líquidos é uma das medidas gerais de primeira linha no manejo da síncope neuromediada¹⁰⁻¹². Em pacientes com disfunção autonômica e hipotensão ortostática, foi demonstrado que a ingestão de 500 ml de água é capaz de aumentar agudamente a pressão arterial. Em indivíduos normais, a ingestão de água prolonga a tolerância ortostática por mais de 5 minutos. Em pacientes com Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática, observou-se atenuação no aumento da frequência cardíaca à postura ortostática após ingestão hídrica. Os supostos mecanismos pelos quais a água atua benéficamente são a expansão aguda do volume plasmático e o aumento da atividade simpática eferente sobre o sistema cardiovascular.

Outra medida de primeira linha é a suplementação de sal, benéfica para pacientes normotensos com síncope neuromediada e naqueles com excreção de sódio pela urina inferior a 170 mmol/dia^{13,14}. Estudos têm demonstrado melhora da tolerância ortostática nestes pacientes. Este aumento da tolerância ortostática está associado ao aumento do controle simpático da vascularização periférica, à melhora da autorregulação cerebral, ao aumento no volume plasmático, melhora da sensibilidade barorreflexa sem que se tenha observado nenhuma mudança na pressão sanguínea de repouso.

Manobras de contração física

Estudos recentes têm demonstrado que manobras isométricas de contração das pernas (cruzamento das pernas com tensionamento da musculatura das panturrilhas) ou dos membros superiores (aperto das mãos e tensionamento dos braços) são capazes de elevar a pressão sanguínea durante a fase de prodromos da síncope neuromediada, o que permite aos pacientes abortarem ou retardarem a perda da consciência na maioria dos casos¹⁵⁻¹⁷. A reação neuromediada relacionada à postura é licitada em resposta a uma redução postural do volume sanguíneo central. O efeito das manobras de contração quebra esse ciclo e parece ser mediado amplamente por descarga da inervação simpática e aumento da resistência vascular e por compressão mecânica do leito vascular venoso nas pernas e braços durante as manobras, o que diminui o represamento de sangue nesses membros.

O estudo de Dijk et al.¹⁸ demonstrou que a instituição das manobras de contração física é um tratamento efetivo para pacientes com síncope vasovagal recorrente e sintomas prodromáticos reconhecíveis. Para os pacientes nos quais os episódios de síncope não puderam ser abortados pelas manobras, elas foram úteis em postergar a síncope, permitindo que se protegessem e não tivessem traumas e, por isso, com melhora na qualidade de vida.

As denominadas contramanobras são fáceis de realizar, com benefício clínico baseado em evidência, não têm efeitos colaterais e podem ser efetivas em combater pré-síncope e síncope. As únicas limitações para o uso das contramanobras são: incapacidade motora, sintomas prodromáticos ausentes ou então de curta duração.

Treinamento postural (*Tilt Training*)

O treinamento postural é atualmente indicado para o tratamento da síncope neurocardiogênica recorrente, considerado como recomendação Classe II⁸.

O treinamento postural como opção terapêutica para pacientes com síncope neurocardiogênica recorrente foi descrito pela primeira vez em 1998 por Ector et al.¹⁹. Neste estudo, pacientes muito sintomáticos foram submetidos a sessões de teste de inclinação, até o surgimento de síncope ou até atingir duração de 45 minutos, diariamente, sob regime de internação e sob supervisão médica. Os pacientes receberam alta quando foram capazes de suportar o teste de inclinação sem sintomas e foram orientados a manter um programa de treinamento postural diário em casa, que consistia em permanecer em pé com dorso apoiado contra a parede 1 a 2 vezes por dia durante 30 minutos. Após 7,2 meses de seguimento, todos os pacientes estavam livres de síncope.

Outros estudos não controlados, incluindo a avaliação de pacientes intolerantes ou refratários à terapia farmacológica, reproduziram os benefícios deste tratamento. Um estudo controlado não randomizado comparando o treinamento postural com um grupo controle demonstrou que 73,9% versus 4,2% dos pacientes, respectivamente, apresentaram negatização do

teste de inclinação e a recorrência de síncope espontânea durante o seguimento de 15 meses foi de 0% no primeiro grupo e 56,5% no segundo²⁰. Também quando comparada à terapia farmacológica com propranolol ou disopiramida, em um estudo não randomizado, o tratamento postural foi bastante superior.

A tolerância à ortostase aumenta progressivamente com a exposição seriada à postura ereta^{21,22}. O mecanismo pelo qual o treinamento postural é capaz de melhorar a tolerância ortostática ainda não é bem conhecido, mas acredita-se que tenha um efeito de dessensibilização dos receptores cardiopulmonares, que parece estar relacionado ao disparo da reação neurocardiogênica.

Um estudo randomizou pacientes com síncope neurocardiogênica para um grupo submetido a treinamento postural e outro sem tratamento. Ao final do tratamento, os pacientes foram submetidos ao teste de inclinação, não sendo observada diferença entre os grupos. A ausência de resposta neste estudo foi atribuída à baixa aderência ao treinamento, ou seja, apenas 34% dos pacientes realizaram todas as sessões programadas. Este é o fator limitante desta modalidade terapêutica para síncope vasovagal. Este tipo de terapia é viável apenas para pacientes altamente motivados^{23,24}.

Seguimento em longo prazo de pacientes submetidos ao treinamento postural demonstrou que grande parte dos pacientes permaneceu livre de síncope ou mesmo completamente assintomática, apesar de muitos dos pacientes terem abandonado o treinamento com o tempo²²⁻²⁴.

O paciente deve ser orientado a realizar uma ou duas sessões diárias de 30 a 40 minutos de treinamento postural, sendo recomendado que apoie o dorso sobre uma parede vertical com os pés a 15 a 20 cm de distância da parede em ambiente que não apresente objetos cortantes ou pontiagudos (para que não haja risco em caso de queda) e, de preferência, sob a observação de algum familiar.

Treinamento físico

Apesar de amplamente recomendado (Casse II), o papel do exercício físico no tratamento da síncope neurocardiogênica foi pouco estudado. Dados disponíveis apontam para um benefício do exercício físico moderado em relação à recorrência dos sintomas, melhora dos volumes plasmático e sanguíneo total e, consequentemente, da tolerância ortostática.

Outro potencial efeito do exercício físico no sentido de aumentar a tolerância ortostática está relacionado ao aumento da massa muscular, particularmente dos membros inferiores, melhorando, assim, o retorno venoso, através do mecanismo de bomba muscular^{25,28}.

Um estudo randomizado realizado em nosso serviço comparando um grupo de pacientes com síncope neurocardiogênica recorrente sem tratamento a grupos submetidos a três modalidades terapêuticas (treinamento postural, treinamento físico e tratamento farmacológico) demonstrou que pacientes submetidos a exercício físico supervisionado apresentaram melhora na sensibilidade barorreflexa e apresentaram maior

tempo para primeira recorrência, assim como diminuição do número de síncofes e de pré-síncofes quando comparados ao grupo controle²⁹.

Por todas estas razões, o exercício físico pode ser considerado um “tratamento em potencial” para portadores desta desordem, já que interfere em vários pontos de seu mecanismo fisiopatológico. Pacientes com síncope neurocardiogênica são, na maioria das vezes, jovens e pouco aderentes ao uso de medicamentos. Programas de reabilitação cardiovascular têm sido cada vez mais indicados, passando a fazer parte do arsenal terapêutico das síncofes disautonômicas.

Tratamento farmacológico

Uma variedade de agentes farmacológicos foi proposta para prevenir a recorrência de síncope neurocardiogênica^{30,31}. Os fármacos utilizados foram escolhidos com base em sua ação sobre os supostos mecanismos fisiopatológicos das síncofes reflexas que, embora parcialmente conhecidos, têm se mostrado mais complexos do que inicialmente imaginávamos.

Os beta bloqueadores, por exemplo, muito utilizados no passado, podem exacerbar a bradicardia das síncofes cardiointerbitória. O estudo multicêntrico POST demonstrou que o metoprolol não foi diferente de placebo no controle dos sintomas em pacientes com menos de 42 anos de idade; no entanto, naqueles com mais de 42 anos, produziu diminuição da recorrência³². Talvez esses diferentes resultados estejam relacionados à diversidade nos mecanismos da síncope nas várias faixas etárias.

Outra alternativa são os agentes alfa-estimulantes. A midodrine tem poucos efeitos adversos e, segundo alguns estudos de controlados, é bastante eficaz no controle de sintomas^{33,34}. As drogas vasoconstrictoras são potencialmente mais eficientes no tratamento da hipotensão ortostática causada por disfunção autonômica do que nas síncofes neuromediadas reflexas.

O agonista do receptor alfa-1, clonidina, produz aumento paradoxal de PA em pacientes com falência autonômica associada a distúrbios simpáticos pós-ganglionares³⁵. Apesar de centralmente reduzir a atividade do sistema nervoso simpático, tendo efeito hipotensor em indivíduos normais, em pacientes com disfunção autonômica (que apresentam pouca ou nenhuma estimulação simpática), o efeito vasoconstritor da droga torna-se predominante. No entanto, a droga deve ser usada com cautela, pois pode piorar a hipotensão.

A primeira opção no tratamento da síncope neurocardiogênica e da hipotensão ortostática é a fludrocortisona, um mineralocorticoide que promove aumento da retenção de sódio e expansão da volemia, além de provocar sensibilização de receptores alfa periféricos. O recente estudo POST II³⁶, multicêntrico, randomizado, que testou a hipótese de que a fludrocortisona é melhor que o placebo no tratamento da síncope neuromediada, demonstrou tendência a menor recorrência de sintomas com o uso da medicação, porém, sem diferença estatisticamente significativa. Ainda assim, os autores recomendam seu uso em pacientes refratários às medidas gerais. Os resultados já foram apresentados, mas ainda não publicados.

A serotonina desempenha um papel importante na regulação da frequência cardíaca e da pressão arterial no sistema nervoso central^{37,38}. Inibidores da recaptção de serotonina (a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina)³⁷⁻³⁹ têm sido utilizados por promoverem diminuição da sensibilidade dos receptores pós-sinápticos, reduzindo os efeitos da serotonina na mediação da diminuição da atividade simpática.

Em pacientes com falência autonômica, a eritropoetina promove elevação da pressão arterial. Estudos sugerem que a eritropoetina apresenta ação vasoconstritora direta relacionada ao seu efeito sobre o óxido nítrico a nível periférico⁴⁰.

Em indivíduos jovens com coração estruturalmente normal apresentando padrões clássicos de resposta neurocardiogênica ou disautonômica, na falha das medidas dietéticas e comportamentais e na ausência de contraindicações, como hipertensão arterial, a fludrocortisona na dose de 0,1 a 0,2 mg/dia é a primeira opção. Não havendo resposta adequada, estaria indicado acrescentar um segundo agente, por exemplo, um inibidor da recaptção da serotonina. Baixa dose de terapia combinada pode ser mais efetiva e melhor tolerada do que dose alta de monoterapia. Na Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática Hiperadrenérgica, os beta bloqueadores em baixas doses são bons adjuvantes no controle dos sintomas, mas nas Disautonômicas podem ser deletérios⁸.

Em síncope situacionais, na grande maioria das vezes basta evitar a situação deflagradora. Por exemplo, orientar o paciente a urinar sentado, evitar esforço excessivo para evacuar, engolir alimentos bem mastigados em pouca quantidade, etc. Pacientes com síncope situacional podem apresentar uma resposta positiva à compressão do seio carotídeo e/ou ao TI, sugerindo que vários mecanismos podem estar associados num paciente com disautonomia e que o controle dos sintomas estará vinculado ao tratamento de todos os mecanismos.

A síncope no idoso merece atenção especial. A apresentação clínica da síncope nesta faixa etária é quase sempre atípica^{4-6,8}. Múltiplas origens frequentemente coexistem e precisam ser identificadas e tratadas. Correção do estado nutricional, de anemia e a identificação de doenças infecciosas agudas são fundamentais para o controle dos sintomas. Ênfase especial deve ser dada para o efeito de medicamentos, como diuréticos, vasodilatadores e antiarrítmicos, entre outros, que podem exacerbar a susceptibilidade à síncope e cuja suspensão pode ser suficiente para controle dos sintomas.

Estimulação cardíaca artificial

Vários estudos multicêntricos foram realizados para avaliação da eficácia do marca-passo (MP) na síncope vasovagal cardioinibitória. O estudo VPS⁴¹ incluiu pacientes com seis ou mais síncope recorrentes e teste de inclinação positivo com bradicardias importantes, que foram randomizados para implante de MP (modo DDD com “rate-drop response”) ou tratamento clínico. A recorrência de síncope após 12 meses de seguimento foi de 22% (6/27) no grupo que recebeu MP e 70% (19/27) no grupo com tratamento clínico ($p = 0,00002$).

Apesar da diminuição dos episódios de síncope, não houve diferença quando se considerou a recorrência de pré-síncope nestes pacientes. Além disso, os pacientes que não receberam MP haviam apresentado um maior número de síncope prévias à inclusão no estudo, fator conhecidamente relacionado à maior recorrência.

O estudo VASIS avaliou pacientes com síncope vasovagais cardioinibitórias randomizados para MP ou nenhum tratamento⁴². A recorrência de síncope, após seguimento médio de 3,7 anos, foi de 5% (1/19) no grupo que recebeu MP e 61% (14/23) no grupo sem tratamento ($p = 0,0006$). O estudo SYDIT⁴³ randomizou pacientes com três ou mais episódios de síncope nos dois anos prévios à inclusão e teste de inclinação positivo com componente cardioinibitório para tratamento com MP ou atenolol na dose de 100mg/dia. Após seguimento médio de 135 dias, a recorrência no grupo com MP foi de 4,3% (2/46) e no grupo com atenolol foi de 25,5% (12/47).

Apesar do suposto benefício do MP demonstrado nesses estudos, o “efeito placebo” não foi considerado uma possibilidade.

Outros estudos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos foram realizados com o objetivo de eliminar o possível efeito placebo do implante de MP.

O VPS II⁴⁴ avaliou pacientes com seis ou mais síncope, mas sem componente cardioinibitório significativo no teste de inclinação. Todos os pacientes receberam implante de MP que randomicamente foi programado em modo funcionante ou desativado. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência de síncope nos dois grupos ($p = 0,14$). O estudo europeu SYNPACE incluiu pacientes com seis ou mais síncope e resposta mista ou cardioinibitória ao teste de inclinação⁴⁵. Todos foram submetidos a implante de MP, programado em modo operante ou desativado. No seguimento, a recorrência de síncope foi 50% (8/16) no grupo com MP ativado (modo DDD “rate-drop response”) e 38% (5/13) no grupo com MP desligado, mas a diferença não foi significativa. A partir destes dois estudos, concluiu-se que o efeito placebo do implante de MP teve grande influência na diminuição da recorrência das síncope nos estudos anteriores.

Recentemente publicado, o estudo ISSUE 3 (*International Study on Syncope of Uncertain Etiology*)⁴⁶ definiu com maior precisão os pacientes que podem beneficiar-se do marca-passo, ou seja, aqueles com síncope recorrentes e resposta cardioinibitória documentada espontaneamente durante monitorização ambulatorial prolongada do ECG (monitor de eventos implantável). Os pacientes elegíveis (com assistolias documentadas espontaneamente) foram submetidos a implante de marca-passo. Um grupo permaneceu com marca-passo ativado e o outro desativado, de forma randomizada e com seguimento duplo cego. Os pacientes com marca-passo ativado³³ apresentaram redução do risco relativo de 57% ($p = 0,04$).

Assim, o marca-passo na síncope vasovagal cardioinibitória atualmente é indicado para pacientes com síncope recorrente (> 6 episódios), refratária ao tratamento não farma-

cológico e farmacológico, associada a trauma físico ou acidente (sem pródomos), em idade acima de 40 anos e assistolia registrada durante evento espontâneo⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão dos mecanismos e o tratamento das síncopes neuromediadas continuam a ser um grande desafio na prática clínica. Um conhecimento mais profundo das complexas interações entre o cérebro e o sistema cardiovascular é a única forma de melhorar a abordagem de indivíduos portadores de disautonomias e tratá-los com sucesso.

REFERÊNCIAS

1. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1856-62.
2. Shen WK, Gersh BJ. Syncope: mechanisms, approach and management. In: Low PA. (editor). *Autonomic Disorders Evaluation and Management*. Boston: Little, Brown and Co.;1992. p.605-33.
3. Sotoriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347(12):878-85.
4. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation*. 2005;111(22):2997-3006.
5. Mayhan WG, Faraci FM, Baumbach, Heistad DD. Effects of aging on responses of cerebral arterioles. *Am J Physiol*. 1990;258(4 Pt 2):H1138-43.
6. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(3):221-6.
7. Nowak L, Nowak FG, Janko S, Dorwarth U, Hoffmann E, Botzenhardt F. Investigation of various types of neurocardiogenic response to head-up tilting by extended hemodynamic and neurohumoral monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(5):623-30.
8. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71.
9. Grubb BP. Dysautonomic (orthostatic) syncope. In: Grubb BP, Olshansky B (editors). *Syncope: mechanisms and management*. Armonk: Futura Publishing Co; 1998. p.107-26.
10. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002;112(5):355-60.
11. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, et al. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation*. 2002;106(22):2806-11.
12. Mathias CJ, Young TM. Water drinking in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotension, vasovagal syncope and the postural tachycardia syndrome. *Eur J Neurol*. 2004;11(9):613-9.
13. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension*. 2004;43(4):809-13.
14. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of dietary salt on orthostatic tolerance, blood pressure and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res*. 2002;12(4):236-41.
15. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation*. 2002;106(13):1684-9.
16. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donato P, Oddone D, et al. Isometric arm counter pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(11):2053-9.
17. Croci F, Brignole M, Menozzi C, Solano A, Donato P, Oddone P, et al. Efficacy and feasibility of isometric arm counter-pressure manoeuvres to abort impending vasovagal syncope during real life. *Europace*. 2004;6(4):287-91.
18. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1652-7.
19. Ector H, Reybrouck T, Heibüchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(1 Pt 2):193-6.
20. Reybrouck T, Heibüchel H, Van de Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(10):1441-6.
21. Abe H, Kondo S, Kohshi K, Nakashima Y. Usefulness of orthostatic self-training for the prevention of neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(10):1454-8.
22. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, et al. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J*. 2004;45(5):833-43.
23. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation*. 1999;100(17):1798-801.
24. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace*. 2004;6(3):199-204.
25. Mtinangi BL, Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart*. 1998;80(6):596-600.
26. Mtinangi BL, Hainsworth R. Effects of moderate exercise training on plasma volume, baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance in healthy subjects. *Exp Physiol*. 1999;84(1):121-30.
27. Carrol JF, Wood CE, Pollock ML, Graves JE, Convertino VA, Lowenthal DT. Hormonal responses in elders experiencing pre-syncope symptoms during head-up tilt before and after exercise training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50(6):M324-9.
28. Convertino VA, Montgomery LD, Greenleaf JE. Cardiovascular responses during orthostasis: effect of an increase in VO₂max. *Aviat Space Environ Med*. 1984;55(8):702-8.
29. Gardenghi G, Rondon MU, Braga AM, Scanavacca MI, Negrão CE, Sosa E, et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2749-55.
30. Brignole M. Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(9 Suppl):S64-9.
31. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation*. 2005;111(22):2997-3006.
32. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenstein T, Krahn A, Morillo C, et al; POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*. 2006;113(9):1164-70.
33. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart*. 1998;79(1):45-9.
34. Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, Sra J, Akhtar M, Jaeger F, et al. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(8):935-8.
35. Biffi M, Boriani G, Sabbatani P, Bronzetti G, Frabetti L, Zannoli R, et al. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart*. 1997;77(3):268-72.
36. Raj SR, Rose S, Ritchie D, Sheldon RS; POST II Investigators. The Second Prevention of Syncope Trial (POST II)—a randomized clinical trial of fludrocortisone for the prevention of neurally mediated syncope: rationale and study design. *Am Heart J*. 2006;151(6):1186.e11-7.

37. Grubb BP, Karas BJ. The potential role of serotonin in the pathogenesis of neurocardiogenic syncope and related autonomic disturbances. *J Interv Card Electrophysiol*. 1998;2(4):325-32.
38. Grubb BP, Kosinski D. Serotonin and syncope: an emerging connection? *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*. 1996;5:306-14.
39. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1227-30.
40. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med*. 1993;329(9):611-5.
41. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(1):16-20.
42. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation*. 2000;102(3):294-9.
43. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M; Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2001;104(1):52-7.
44. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(17):2224-9.
45. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, et al.; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004;25(19):1741-8.
46. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, et al.; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125(21):2566-71.

SÍNCOPE NO PORTADOR DE DISPOSITIVO CARDÍACO ELETRÔNICO IMPLANTÁVEL

RICARDO ALKMIM TEIXEIRA¹, MARTINO MARTINELLI FILHO¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):68-74
RSCESP (72594)-1998

Síncope em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) não é um fenômeno frequente e tem peculiaridades atreladas ao tipo de dispositivo. Em portadores de marca-passo, a busca primária por disfunções do sistema é imprescindível, mas fenômenos como taquiarritmias ou reflexos neuromediados também podem estar envolvidos. Alterações metabólicas, doenças neurológicas e psiquiátricas são diagnósticos de exclusão. A abordagem deve partir da identificação do tipo de DCEI, do ritmo próprio e do grau de dependência ao dispositivo e, para isso, a avaliação eletrônica com registro de dados e eletrocardiogramas armazenados é fundamental. Fatores de risco como insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, o não uso de β -bloqueadores, arritmias ventriculares, fibrilação atrial (FA) crônica e diabetes melito também devem ser observados por avaliação clínico-laboratorial e *Holter de 24h*. Outros exames complementares como *Tilt-test*, monitor de eventos e estudo eletrofisiológico podem ser úteis. Em portadores de marca-passo (MP), as causas mais comuns da síncope são neuromediada ou arritmogênica (taquicardia ventricular sustentada), dependendo da importância da cardiopatia; no cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), as dúvidas diagnósticas são menores porque, na maioria das vezes, a síncope está atrelada à própria taquicardia ventricular/fibrilação ventricular (TV/FV), documentada e tratada pelo dispositivo. As causas de síncope nos portadores de resincronizador cardíaco (RC) podem coincidir com as dos portadores de MP, nos casos de dependência ao dispositivo (pouco frequente), ou podem estar relacionadas à presença de

SYNCOPE IN PATIENTS WITH CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE

Syncope in patients with heart rhythm devices should always lead the search for system malfunctions. Phenomena such as tachyarrhythmia or neurally mediated syncope may also be responsible for syncope. Hypoglycemia, primary neurological and psychiatric disorders are diagnoses of exclusion. The approach is based on the identification of the device, heart rhythm and electronic evaluation. It is vital to know whether the patient is dependent on the pacing and recognize risk factors: heart failure, left ventricular dysfunction, non-use of β -blockers, ventricular arrhythmias, chronic atrial fibrillation and diabetes mellitus. Besides clinical history and physical examination, the 12-lead electrocardiogram is required. Other complementary tests may be necessary. In pacemaker patients the best options are 24-hour Holter and Tilt Test. In patients with ICD, diagnostic uncertainty is usually lower because most often episodes of VT/VF are responsible for syncope occurrence. Eventually, Loop recorder can be useful. Other tests may be useful as in exercise-induced arrhythmias, myocarditis, recent heart failure or acute coronary syndrome. The electrophysiological study is usually unnecessary because the bradycardia events are prevented by all devices and the tachycardia events (VT/VF) are usually recorded and stored in memory devices. The prevention of further syncopal events should be viewed with the same concern

¹ Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial, Instituto do Coração - InCor, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Martino Martinelli Filho. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44. São Paulo - SP. CEP: 05403-900.

E-mail: martino@incor.usp.br

TV/FV. Nesse caso, o diagnóstico pode ser realizado por meio das informações obtidas da memória do próprio dispositivo e a indicação da associação do CDI deve sempre ser considerada.

Descritores: síncope, cardioversores-desfibriladores implantáveis, marca-passo artificial, terapia de ressincronização cardíaca.

of sudden death prevention. Relevance, evolution and prognosis should be defined quickly so that therapy can be also quick and effective.

Descriptors: artificial, cardiac resynchronization therapy, cardioverter-defibrillators, implantable, pacemaker, syncope.

Não existem dados consistentes a respeito da incidência de síncope em portador de dispositivo cardíaco eletrônico implantável (DCEI), mas há evidências de que sua ocorrência seja pouco comum. É um fenômeno peculiar a cada tipo de dispositivo e a busca primária por disfunção do sistema de estimulação, como causa do sintoma, é imprescindível¹. Taquiarritmia ventricular, reflexos neuromediados, problemas metabólicos, eventos neurológicos isquêmicos ou psiquiátricos também podem estar envolvidos. Por isso, a despeito da importância da avaliação específica do sistema de estimulação, em última análise os portadores de DCEI devem ser encarados como candidatos ao mesmo protocolo clínico-laboratorial *standard* indicado para não portadores de dispositivo².

É importante ressaltar que os passos da abordagem da síncope nessa população, muitas vezes, são facilitados pelos recursos do próprio DCEI, que dispõe de registros diagnósticos de eventos e de sistema de armazenamento eletrocardiográfico, capazes de auxiliar ou definir a causa do sintoma.

Nesse sentido é possível, por exemplo, identificar a ocorrência de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular acompanhada de síncope e adequadamente interrompida pelo DCEI, caracterizando evento clínico inerente ao portador de um dispositivo, mas não decorrente de sua disfunção.

Essa capacidade diagnóstica, entretanto, utiliza tecnologia variável de acordo com o DCEI que, como se sabe, é classificado em quatro tipos distintos (Tabela 1). Destaque-se que todos são dotados de algoritmo antibradicardia, denominado função de marca-passo (MP), sendo que o cardioversor-desfibrilador implantável é capaz de interromper a taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular e apenas o ressincronizador cardíaco é utilizado no tratamento da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo associada à dissincronia intraventricular.

SÍNCOPE EM PORTADOR DE MARCA-PASSO

Não existem estudos longitudinais prospectivos definindo a importância clínica da síncope em portadores de MP. Pavlovic et al.³ avaliaram os dados de um registro de 2.500 portadores de MP câmara-única ventricular (VVI), com tempo médio pós-implante de $3,4 \pm 4,2$ anos e identificaram 46 (1,8%) com pelo menos um episódio de síncope, sendo que apenas 21 eram dependentes do MP. O *Holter 24h* docu-

mentou disfunção de MP em três pacientes (6,5%); nenhum dos 25 pacientes considerados não dependentes apresentou tontura ou síncope durante períodos de transição do ritmo de MP para o espontâneo e não houve registro de arritmia ventricular complexa. O eletroencefalograma foi anormal em dois pacientes (4,3%) e hipotensão ortostática foi identificada em quatro (8,6%), todos com reprodução de sintomas. Em três pacientes havia obstrução significativa de artéria carótida (6,5%) e três (6,5%) apresentaram hipoglicemia (todos insulino-dependentes). O *Tilt Test* foi anormal em 17 pacientes (36,9%), todos acompanhados de síncope (forma vasodepressora), sendo que quase todos (94%) estavam em ritmo de MP.

Esse estudo, apesar de casuística expressiva, tem limitações evidentes porque incluiu apenas pacientes com MP de câmara-única ventricular, com taxa elevada de não dependentes. Entretanto, revela a importância do fenômeno vaso-vagal como causa de síncope e conclui que ocorrência de disfunção do dispositivo é incomum.

A experiência do InCor, demonstrada na publicação de uma série de 53 pacientes chagásicos com síncope recorrente, corrobora parcialmente esses achados. Um subgrupo de pacientes com evidências eletrofisiológicas de risco de ocorrência de bradiarritmia foi submetido ao implante de MP atrioventricular; após longo período de seguimento, não foram registradas recorrências de síncope⁴.

É importante destacar, também, que essas evidências científicas a respeito de comportamento clínico e complicações de portadores de MP incluem pacientes que, de modo geral, fazem seguimento regular em unidades especializadas de avaliação de DCEI. Isso, somado ao fato de que os sistemas antibradicardia atuais atingiram nível de segurança extraordinária, explica a crescente redução de problemas nos portadores de MP por bradiarritmia. Apesar disso, conforme já mencionado, a disfunção do sistema deve seguir sendo a primordial causa de síncope a ser investigada.

Disfunções do dispositivo como causa de síncope

Esgotamento da bateria do MP é, obviamente, o problema a ser compulsoriamente priorizado, porém, quando ocorre dentro do prazo estimado, não é considerada disfunção e, sim, falha de manuseio do paciente. Isto porque, há parâmetros eletrônicos específicos obtidos durante avaliação regular do MP que anunciam precocemente o desgaste e o risco de esgotamento da bateria.

Tabela 1. Classificação e descrição dos DCEI.

Classificação dos DCEI	Capacidade principal	Função principal
Marca-passo (MP)	Estimulação/Sensibilidade Atrial e/ou Ventricular	Terapêutica de bradicardia
Cardiodesfibrilador Implantável (CDI)	Cardioversão/Desfibrilação (choque ou estimulação rápida - ATP)	Terapêutica de TV/FV + Terapêutica de bradicardia
Ressincronizador Cardíaco (RC)	Estimulação multissítio (biventricular)	Terapêutica da IC + Terapêutica de bradicardia
CDI + RC	Cardioversão/Desfibrilação (choque ou estimulação rápida - ATP) + Estimulação multi-sítio (biventricular)	Terapêutica de TV/FV + Terapêutica da IC + Terapêutica de bradicardia

TV: Taquicardia Ventricular; FV: Fibrilação Ventricular; IC: Insuficiência Cardíaca; ATP: Antitachycardiapacing. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. ArqBrasCardiol 2007;89(6):e210-e238.

Por outro lado, esgotamento precoce da bateria é considerado disfunção grave e pode ocorrer por causas diversas.

Várias outras disfunções operacionais do MP podem provocar baixo débito cardíaco e síncope, principalmente quando o grau de acometimento da cardiopatia de base é avançado. Os problemas mais relevantes do ponto de vista clínico são:

Falha de sensibilidade do sistema:

A sensibilidade excessiva (*oversensing*) ventricular pode resultar na identificação equivocada de um sinal elétrico que não corresponde à despolarização ventricular (por exemplo: interferência eletromagnética, miopotenciais e onda T) (Figura 1). Esse sinal é identificado no canal ventricular como se fosse o complexo QRS; o MP não emite espícula e não ocorre despolarização artificial, provocando assistolia em pacientes dependentes da estimulação.

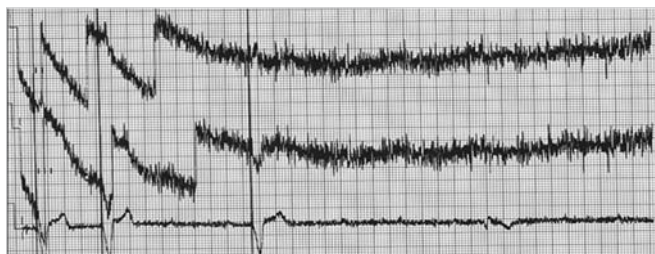


Figura 1. Exemplo de MP com inibição anormal devido à ocorrência de interferência eletromagnética resultando em não-emissão de espículas e consequente assistolia em paciente dependente da estimulação artificial.

Por outro lado, a sensibilidade reduzida (*undersensing*) ventricular, fenômeno caracterizado por incapacidade de reconhecimento da despolarização espontânea, raramente proporciona síncope. Isto porque, a única condição favorável, a indevida espícula ocorrendo no período vulnerável da repolarização (“espícula sobre T”) induzindo TV/FV, é incomum.

Falha de captura ou emissão de espícula ventricular:

Fenômeno caracterizado por incapacidade de uma espícula artificial provocar despolarização tecidual ou por ausência de espícula. A perda da captura pode ocorrer por aumento do limiar de estimulação (mínimo valor de energia necessário para provocar despolarização), disfunção do cabo-eletrodo (fratura, desposicionamento ou perfuração miocárdica), disfunção do gerador (redução de energia entregue) ou erro de programação de energia entregue.

Por outro lado, a ausência de emissão de espícula está atrelada ao bloqueio de saída da energia (disfunção do gerador) ou desgaste de bateria. Esta última ocorre por comportamento estimado (desgaste natural) ou precoce por drenagem elevada de corrente, na grande maioria das vezes ocasionada por disfunção do cabo-eletrodo (redução de impedância do sistema).

Esses fenômenos podem se manifestar intermitente ou permanentemente e, conforme já mencionado, podem provocar síncope de acordo com o grau de dependência ao MP, no momento de sua ocorrência.

Comportamento inadequado do MP durante frequência máxima programada:

Os sistemas unicamerai são sujeitos à variação da frequência de estimulação dentro de limites programados quando o sensor de variação de frequência estiver ativado (frequência de estimulação mínima e máxima). Já os sistemas bicamerai, embora também operem dentro destes limites, podem gerar conflitos quando a frequência sinusal supera a frequência máxima de deflagração programada. Isto ocorre porque o incremento da frequência ventricular acompanhará a variação de frequência das ondas P somente até o limite; geralmente, ocorre um mecanismo inicial que simula o fenômeno de Wenckebach (Wenckebach eletrônico ou pseudo-Wenckebach) ou então rapidamente atinge a relação 2:1 (onda P/QRS), provocando síncope por queda abrupta da frequência ventricular.

Abordagem

Imediatamente após exame clínico, antes de qualquer outra providência, deve-se buscar a associação da ocorrência da síncope com inadequada operação da função antibradicardia do dispositivo.

Nesse sentido, é preciso definir o grau de dependência do paciente ao MP; ausência de ritmo próprio e/ou presença de batimentos nativos com ciclos muito longos (frequência cardíaca inapropriada). Após inibição prolongada e segura da estimulação artificial, a confirmação de ritmo próprio muito lento aumenta a chance de falha do dispositivo como causa da síncope.

Essa manobra faz parte do protocolo de avaliação do MP, que deve, ainda, incluir registro de dados eletrônicos do dispositivo e dos eletrocardiogramas armazenados, assim como monitoração eletrocardiográfica contínua (*Holter 24h/Loop*).

No caso desses achados resultarem negativos ou inconclusivos, o próximo passo deverá ser a complementação da investigação cardiovascular específica com ecocardiograma, *Tilt test* e estudo eletrofisiológico.

Avaliação neurológica, laboratorial e metabólica e outros devem ser indicados de acordo com os achados dessa investigação, utilizando os mesmos critérios para não portadores de marca-passo.

SÍNCOPE EM PORTADOR DE CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Bänsch et al.⁵ avaliaram retrospectivamente 421 pacientes consecutivos com CDI, indicados para prevenção secundária de morte súbita cardíaca. Em 229 pacientes (54,4%), foram registrados episódios de TV/FV, dentre os quais 62 (14,7%) manifestaram síncope. Após 6, 12, 24 e 36 meses, a sobrevida livre de síncope foi de 96%, 90%,

85% e 81% respectivamente, demonstrando que o risco de ocorrência de síncope aumenta com o tempo. A taxa mais elevada de episódios sincopais (54,8%) ocorreu durante TV/FV, revertidas pós-intervenção do CDI. As síncope foram causadas por: ineficácia do primeiro choque em quatro pacientes (6,5%) (Figura 2); em 10 pacientes (16,1%), ineficácia da estimulação ventricular programada (“antitachycardia pacing” - ATP) (Figura 3); TV incessante em cinco pacientes (8,0%); frequência da TV sincopal abaixo da programada para detecção em um paciente (1,6%); em cinco pacientes (8,0%), não foram registradas arritmias.

Os preditores independentes de ocorrência de síncope foram: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 40% e indução de TV rápida ao estudo eletrofisiológico (EEF). Presença de fibrilação atrial crônica (FAC) aumentou o risco de síncope em 3,6 vezes e o β -bloqueador se associou à tendência de menor taxa de TV e síncope. Amiodarona eliminou recorrência de síncope em seis pacientes. Eventos sincopais ocorreram quando o intervalo de tempo entre a detecção e o momento da terapia foi superior a 6,1s; a estratégia para prevenir recorrências foi antecipar a reversão da arritmia por: redução do tempo de carga do capacitor em oito pacientes (12,8%); redução do tempo de detecção em seis pacientes (9,7%) e redução da frequência de corte para detecção de taquicardias mais lentas em quatro (6,5%) pacientes.

Kou et al.⁶ avaliaram 180 portadores de CDI e documentaram ocorrência de síncope em 9%, ao longo de 16 ± 12 meses. Programação da terapia do CDI dirigida somente para choques de alta energia se associou a maior ocorrência de eventos sincopais.

Schoels et al.⁷ documentaram taxa de 12% de síncope em casuística de 101 portadores de CDI e associaram ocorrência dos sintomas à FEVE reduzida.

Medeiros et al.⁸ recentemente publicaram os dados evolutivos de 26 pacientes submetidos à implante de CDI

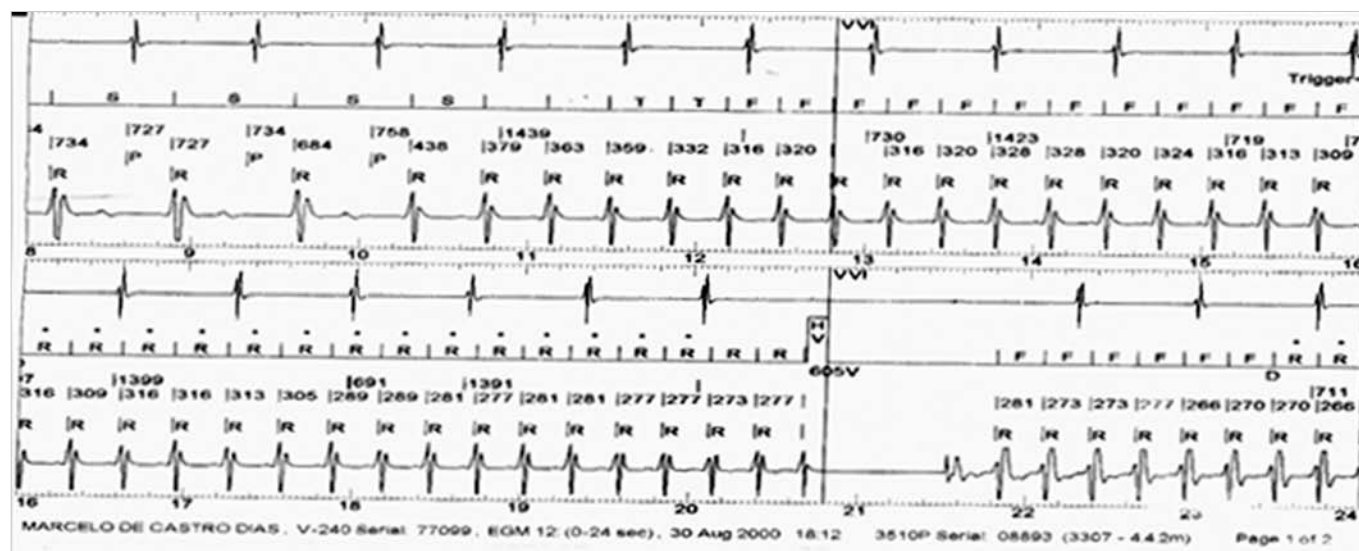


Figura 2. Exemplo de CDI atrioventricular que não reverteu episódio de TV monomórfica com terapia de choque (605V), evoluindo com síncope.

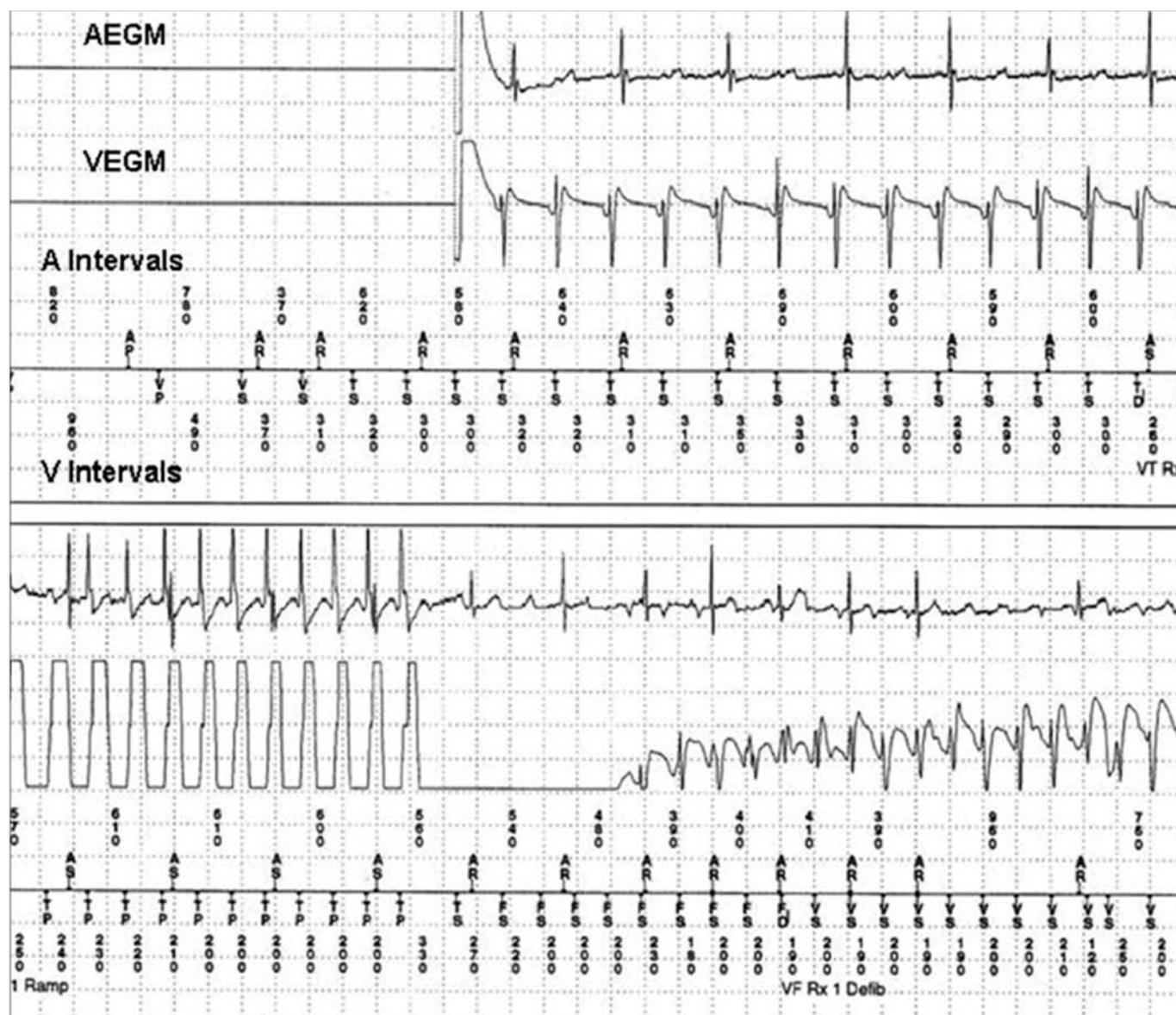


Figura 3. Exemplo de episódio de taquicardia ventricular submetida a um ATP que, além de não interromper a taquicardia, resultou em aceleração da mesma. Causacomum de síncope.

para prevenção primária de morte súbita cardíaca da coorte de cardiomiopatia hipertrófica do InCor e documentaram ocorrência de síncope em quatro pacientes, num seguimento médio de 20 meses. Nenhum evento se associou à presença de TV/FV.

Martinelli et al.⁹, avaliando em longo prazo uma coorte do InCor de 116 pacientes chagásicos com CDI para prevenção secundária de morte súbita cardíaca, demonstraram que a taxa de episódios sincopais que, previamente ao implante, era de 63,4%, após seguimento médio de 45 ± 32 meses foi de apenas 3,4%. Estes pacientes manifestaram síncope na presença de TV, revertida por ATP; não houve casos de morte súbita cardíaca e de disfunção do CDI.

Os achados acima demonstram que a taxa de ocorrência de síncope em portadores de CDI varia entre 3% e 15%, considerando coortes de populações diversas, em ensaios não desenhados para esse desfecho.

Os eventos sincopais parecem estar relacionados à recorrência de TVS e esta à gravidade do acometimento funcional miocárdico, provocado pela doença de base.

Problemas do CDI relacionados à síncope

Inúmeras evidências científicas demonstram que, na grande maioria das vezes, o CDI cumpre seu papel de tratar a TV sincopal; a taxa de reversão da arritmia costuma ser elevada e a ocorrência de morte súbita cardíaca, invariavelmente baixa ou nula³.

Com o aperfeiçoamento tecnológico do CDI, as disfunções do CDI são incomuns. Restringem-se a:

Alteração da Sensibilidade do sistema: inadequado reconhecimento da TV/FV e ocorrência de síncope por ausência de terapia;

Energia inadequada do choque: energia das terapias de choque nas diferentes zonas diagnósticas insuficiente para interromper a TV/FV por erro de programação ou desgaste de bateria, levando à ineficácia do choque e síncope.

Aumento do limiar de desfibrilação ou cardioversão: alterações eletrofisiológicas do tecido cardíaco por processo inflamatório, fibrose ou ação de medicação podem elevar o limiar de desfibrilação e/ou cardioversão, provocando ineficácia da terapia de choque e ocorrência da TV sincopal.

Defeito do gerador ou dos cabos-eletrodos: defeitos de fabricação ou desgaste inapropriado dos componentes do sistema, provocando alterações funcionais e ineficácia da terapia.

Abordagem

A recuperação do registro de parâmetros eletrônicos e armazenamento de TV/FV é a prioridade, nos pacientes com síncope.

Avaliação eletrônica funcional do CDI, seguida da análise evolutiva de parâmetros responsáveis por possíveis disfunções do sistema e diagnóstico de disfunções do CDI.

Realização de *Holter 24h*, *Tilt test*, estudo eletrofisiológico, dependendo da cardiopatia de base e do grau de acometimento miocárdico, ou quando não é possível recuperar informações do CDI.

SÍNCOPE EM PORTADOR DE RESSINCRONIZADOR CARDÍACO

Portadores de ressincronizadores cardíacos (TRC), conceitualmente, têm alto risco de morte súbita e podem apresentar episódios sincopais por diferentes mecanismos. As arritmias ventriculares não são incomuns, sendo que a primeira causa de síncope no seguimento pós-implante é ocorrência de TV/FV. Isto porque todos apresentam disfunção ventricular esquerda importante, principal preditor de mortalidade. Disautonomia decorrente de politerapia medicamentosa e de modificações do perfil neuro-humoral pode provocar síncope.

Com relação à disfunção do dispositivo como causa de síncope, os mesmos conceitos de falha de comando, disfunções de sensibilidade e ausência de emissão de espículas aplicadas pelo MP são válidos. Entretanto, raramente causam síncope porque o portador de TRC, em geral, não é dependente de estimulação artificial; apresentam ritmo sinusal, bloqueio de ramo esquerdo e condução atrioventricular preservada.

Abordagem

Avaliação clínica e documentação de TV/FV por registro dos eletrogramas armazenados e *Holter de 24h* devem ser as prioridades.

A avaliação eletrônica do dispositivo segue os mesmos passos básicos do protocolo de MP convencional, valorizando as características específicas da estimulação do ventrículo esquerdo. O estudo eletrofisiológico pode ser indicado no esclarecimento da síncope, quando a investigação não invasiva for negativa.

O protocolo do InCor para abordagem do portador de DCEI com síncope está representado na Figura 4.

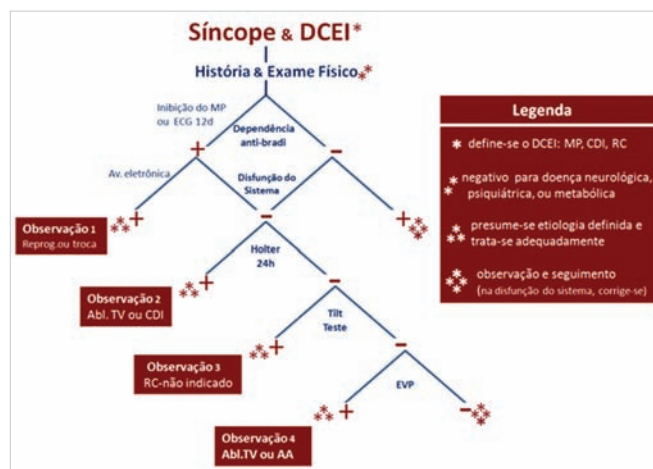


Figura 4. Protocolo InCor de avaliação de síncope no portador de DCEI.

CONCLUSÕES

Síncope em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, apesar de ser pouco comum, deve ser considerada um acontecimento que exprime gravidade. Suas peculiaridades estão atreladas ao tipo de dispositivo: 1-em portadores de MP, a disfunção do sistema não parece ser a causa mais frequente da síncope e a avaliação da dependência ao dispositivo é fundamental; 2-no portador de CDI, em geral, se associa à recorrência da TV, que invariavelmente é revertida pelo dispositivo e, portanto, está pouco relacionada com disfunções do sistema e; 3-no RC tem relação com a primeira ocorrência da taquiarritmia pós-implante do dispositivo e depende da gravidade da disfunção.

REFERÊNCIAS

1. Dodinot B, Kubler L, Medeiros P. [Syncope and fainting in patients with a cardiac pacemaker.] *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1983;32(6):399-407.
2. Planas Comes F, San Vicente L, Planas Ayma F, Viles J, Planas A, Serrado A, et al. [Efficacy of a protocol for the diagnosis and management of syncope in an unselected population.] *Med Clin (Barc)*. 2012;138(1):7-10.

3. Pavlovic SU, Kocovic D, Djordjevic M, Belkic K, Kostic D, Velimirovic D. The etiology of syncope in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14(12):2086-91.
4. Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(7):563-70.
5. Bänsch D, Brunn J, Castrucci M, Weber M, Gietzen F, Borggrefe M, et al. Syncope in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: incidence, prediction and implications for driving restrictions. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):608-15.
6. Kou WH, Calkins H, Lewis RR, Bolling SF, Kirsch MM, Langberg JJ, et al. Incidence of loss of consciousness during automatic implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Ann Intern Med.* 1991;115(12):942-5.
7. Schoels W, Sarasin C, Bayer T, Brachmann J. Should patients with implantable defibrillator resume car driving? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995;18(Suppl 2):945.
8. Medeiros PTJ, Martinelli Filho M, Arteaga E, Costa R, Siqueira S, Mady C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of arrhythmic events in patients at risk for sudden cardiac death. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):649-57.
9. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A Jr, Costa R, Ramires JA, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 2012;110(7):1040-5.

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MORTE SÚBITA NO PACIENTE COM SÍNCOPE

EDUARDO PALMEGIANI¹, ADALBERTO MENEZES LORGA FILHO², ADALBERTO MENEZES LORGA³,
GUILHERME LUÍS BERTÃO⁴

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):75-83
RSCESP (72594)-1999

Síncope é uma manifestação clínica comum, sendo responsável por um grande número de atendimentos nos Departamentos de Emergência e Internações Hospitalares. Possui várias etiologias, desde benignas até situações com risco iminente de morte, que podem estar ocultas em um paciente assintomático no momento da avaliação inicial, tornando-se um desafio para o médico do setor de emergência. O objetivo deste artigo é o reconhecimento das principais características associadas a excesso de mortalidade nos diferentes níveis de atendimento ao paciente com síncope, a fim de reconhecer e diferenciar os pacientes com risco iminente de morte e que necessitam de intervenção imediata daqueles com risco baixo de morte súbita, que podem receber alta e serem investigados a nível ambulatorial. Em pacientes com coração estruturalmente normal e ausência de doenças elétricas primárias, síncope não está associada com excesso de risco de morte súbita cardíaca (MSC). O risco de MSC é aumentado em pacientes com doenças cardíacas subjacentes, isquemia miocárdica e outras anormalidades cardíacas menos comuns, como canalopatias, síndrome de Wolff-Parkinson-White e cardiomiopatia hipertrófica.

Descritores: fatores de risco, morte súbita, síncope.

STRATIFICATION RISK OF SUDDEN DEATH IN PATIENTS WITH SYNCOPE

Syncope is a common condition accounting for a large number of attendances in Emergency Department and Hospital Medical admissions. It has several causes, ranging from very benign etiologies to situations with imminent risk of death, which may be hidden in an asymptomatic patient at the time of initial evaluation, making it a challenge for the Emergency Physician. The aim of this paper is to recognize the key characteristics associated with excess of mortality at different levels of care of patients with syncope in order to identify and differentiate among patients at risk of imminent death and who require immediate intervention from those with low risk of sudden death that can be discharged and investigated as outpatients. In patients with structurally normal heart and absence of primary electrical disease, syncope is not associated with high risk of sudden cardiac death (SCD). The risk of SCD is increased in patients with underlying heart disease, myocardial ischemia and other less common cardiac abnormalities as Channelopathies, Wolff-Parkinson-White Syndrome and Hypertrophic Cardiomyopathy.

Descriptors: death, risk factors, sudden, syncope.

¹ Médico Cardiologista e Eletrofisiologista habilitado pela SOBRAC/SBC/AMB. Eletrofisiologista do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto - SP e do Hospital de Base da Fac. de Medicina de São José do Rio Preto - SP.

² Médico Cardiologista e Eletrofisiologista habilitado pela SOBRAC/SBC/AMB. Responsável pelo setor de eletrofisiologia do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto - SP. Responsável pelo setor de eletrofisiologia do Hospital de Base da Fac. de Medicina de São José do Rio Preto - SP. Doutor em Cardiologia, pelo InCor - FMUSP.

³ Médico Cardiologista e Eletrofisiologista habilitado pela SOBRAC/SBC/AMB. Responsável pelo setor de Arritmias do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto - SP.

⁴ Médico do Setor de Arritmia Clínica do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto - SP.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Adalberto Menezes Lorga Filho. Rua Castelo d'Água, nº 3030. Redentora. São José do Rio Preto - SP. CEP: 15015-210.

E-mail: lorgafilho@terra.com.br

Síncope é definida como uma perda transitória da consciência secundária a um quadro de hipofluxo cerebral global, de início rápido, curta duração e com recuperação espontânea e completa¹. Nos Estados Unidos, é responsável por aproximadamente 1-3% dos atendimentos em Unidades de Emergência e até 6% das internações hospitalares². Em estudos populacionais, aproximadamente 1/3 dos pacientes apresentam recorrência de síncope, sendo estas mais frequentes quanto mais episódios prévios o paciente referir¹. O risco de mortalidade é maior em pacientes com doença cardíaca subjacente, isquemia miocárdica transitória e outras doenças cardíacas menos comuns, como síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndromes arritmogênicas geneticamente determinadas (canalopatias) e cardiomiopatia hipertrófica³. O objetivo deste artigo é revisar as principais características que podem estar associadas a um maior risco de morte súbita nas diferentes fases da avaliação do paciente com síncope.

AVALIAÇÃO DA SÍNCOPE NA SALA DE EMERGÊNCIA

O atendimento inicial ao paciente com síncope na sala de emergência é desafiador e motivo de angústia para o médico, já que um quadro sincopal pode ter diversas etiologias. O paciente que chega à emergência após sofrer um quadro sincopal pode ter tido desde um quadro com baixo risco para morte súbita cardíaca até uma situação de alto risco de morte iminente. Desta maneira, a avaliação inicial tem como principal objetivo o diagnóstico ou exclusão de causas que ainda estejam colocando a vida do paciente em risco, como: isquemia miocárdica aguda, arritmias complexas e distúrbio eletrolítico grave.

Descartada estas emergências, o médico deve reconhecer situações que se beneficiariam de uma intervenção ou tratamento específico, como canalopatias (síndrome do QT longo e síndrome de Brugada), síndrome de Wolff-Parkinson-White e cardiopatia estrutural grave. Após esta avaliação inicial, caso o paciente persista com diagnóstico indefinido, caberá ao médico estabelecer quem deverá ser internado para avaliação e observação e quem será liberado para investigação ambulatorial. Esta decisão é desafiadora, já que, muitas vezes, o paciente com síncope chega à sala de emergência assintomático e completamente estável, podendo ocultar situações ameaçadoras à vida.

No sentido de orientar a conduta médica inicial nos pacientes com síncope de causa indefinida, vários estudos, resumidos na Tabela 1, identificaram e testaram fatores clínicos capazes de prever eventos maiores, baseados apenas em história clínica, exame físico e eletrocardiograma. Esses estudos partiram de uma população com síncope, denominada grupo de derivação, na qual foram identificados os preditores clínicos relacionados ao evento sincopal, e estes preditores estabelecidos foram testados em outra população com síncope^{4,5}. Os estudos SFRS⁶ e o OESIL⁷ ainda foram validados em outras populações por diferentes grupos; entretanto, mostraram diferenças nos resultados encontrados⁸. Desta

forma, apesar de suas limitações e de diferirem entre si em relação à sensibilidade e especificidade de prever eventos mais graves, esses estudos estabelecem critérios clínicos que podem ser utilizados na prática clínica para identificação dos pacientes de alto risco.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DA SÍNCOPE

Existem várias diretrizes para avaliação diagnóstica e prognóstica de síncope, feitas pelas diferentes sociedades de cardiologia. A Figura 1 ilustra o algoritmo adotado pela diretriz da *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)* para avaliação de pacientes com síncope³.

História, exame físico e eletrocardiograma são ferramentas fundamentais na avaliação inicial do paciente com síncope. Principalmente uma história clínica e um exame físico bem feitos podem dar o diagnóstico com grande acurácia e fornecer informações prognósticas importantes. Na Tabela 2, são listadas algumas características de história clínica e eletrocardiograma que devem ser valorizadas na prática clínica, por estarem associadas com alto risco de morte súbita cardíaca.

Na presença de uma avaliação inicial com história clínica detalhada, exame físico e eletrocardiograma insuficiente para o diagnóstico, o ecocardiograma e o teste ergométrico podem contribuir com informações importantes, alertando para a existência de cardiopatias associadas a um alto risco de morte súbita cardíaca³.

O ecocardiograma é útil para o diagnóstico de doenças cardíacas estruturais, como valvopatias, cardiomiopatia hipertrófica, coronária anômala, e avaliação da função ventricular esquerda, que é importante preditor de prognóstico nos pacientes com síncope. O teste ergométrico é útil principalmente em pacientes com síncope associada a esforço físico, podendo estabelecer um diagnóstico de coronariopatia, arritmias esforço-induzidas, como a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, e ainda diagnosticar o comportamento anormal da pressão arterial, que pode sugerir o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica ou até mesmo síncope neuromediada.

INVESTIGAÇÃO DA SÍNCOPE, CONFORME A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE CARDIOPATIA

Pacientes com coração normal

Os pacientes com avaliação inicial normal, ou seja, sem doença cardíaca subjacente, não apresentam alto risco para morte súbita cardíaca³, devendo-se levar em conta apenas o risco de lesões corporais ao próprio paciente e a terceiros decorrente de eventos sincopais recorrentes em situações de risco como estar dirigindo. A principal causa de síncope nestes pacientes é a síncope neuromediada, que é discutida em detalhes em outro capítulo.

Tabela 1. Estratificação de risco na avaliação inicial em estudos populacionais prospectivos com grupo de validação. Modificado do European Heart Journal DOI: 10.1093/eurheart/ehp 298.

Estudo	Fatores de risco	Escore	Desfechos	Resultados
San Francisco Syncope Rule (SFRS)	<ul style="list-style-type: none"> • ECG anormal • ICC • Respiração curta • Hematócrito < 30% • PA sistólica < 90 mmHg 	Sem risco = 0 Com risco = ≥ 1 Fator de risco	Eventos sérios em 7 dias	Sensibilidade 98% Especificidade 56%
Martin et al.	<ul style="list-style-type: none"> • ECG anormal • História de arritmia ventricular • História de ICC • Idade > 45 anos 	0 a 4 (1 ponto cada fator de risco)	Morte arritmica ou arritmia grave em 1 ano	0% escore 0 5% escore 1 16% escore 2 27% escore 3 ou 4
OESIL	<ul style="list-style-type: none"> • ECG anormal • História de doença cardiovascular • Ausência de pródromo • Idade > 65 anos 	0 a 4 (1 ponto cada fator de risco)	Mortalidade total em 1 ano	0% escore 0 0,6% escore 1 14% escore 2 29% escore 3
EGSYS	<ul style="list-style-type: none"> • Palpitações antes da síncope (+4) • ECG anormal ou doença cardíaca (+3) • Síncope durante esforço (+3) • Síncope em posição supina (+2) • Pródromo autonômico (-1) • Fator precipitante ou predisponente (-1) 	Soma dos pontos + e -	Mortalidade total em 2 anos Probabilidade de síncope cardíaca	2% escore < 3 21% escore ≥ 3 2% escore < 3 13% escore 3 33% escore 4 77% escore > 4

Quando uma causa arritmica não puder ser totalmente descartada, a documentação eletrocardiográfica da síncope é de grande valia. Apesar de difícil, essa pode ser feita por meio de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial nos pacientes que apresentam episódios recorrentes e com forte suspeita clínica de síndrome arritmogênica. O Holter de 24 horas raramente será indicado na intenção de flagrar um evento sincopal, entretanto, poderá ser extremamente útil, trazendo informações valiosas do ritmo cardíaco que possibilitem o diagnóstico da síncope como, por exemplo, a presença de bloqueio atrioventricular paroxístico. A indicação de monitor de eventos externo ou implantável irá depender da frequência de recorrência dos episódios sincopais e poderão ser úteis para flagrar a ocorrência de síncope em pacientes que permanecem sem diagnóstico. O estudo eletrofisiológico de rotina não é recomendado para avaliação de pacientes com síncope em coração normal, devendo apenas ser realizado em pacientes com síncope recorrentes que apresentem trauma e em quem os exames anteriores não diagnosticaram a causa da síncope, ou quando existe forte suspeita clínica de síncope arritmica, em que o estudo eletrofisiológico poderá estratificar o risco e direcionar a terapêutica do paciente.

Paciente com síncope e coração estruturalmente normal eventualmente pode apresentar doenças elétricas primárias denominadas de síndromes arritmogênicas geneticamente determinadas e terem alto risco de morte súbita cardíaca. Essas situações devem ser lembradas quando o eletrocardiograma é sugestivo de, por exemplo, síndrome de Brugada ou síndrome do QT longo, quando existe história de morte súbita cardíaca em familiares próximos jovens (<

30 anos de idade) e quando a síncope ocorre na vigência de esforço físico como na taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Estas doenças serão discutidas adiante.

Pacientes com doença arterial coronariana

No paciente com síncope e coronariopatia, o risco de morte é diretamente proporcional à gravidade da disfunção ventricular esquerda³. As principais causas que devem ser consideradas são isquemia recorrente e arritmias como bradicardia e taquiarritmias ventriculares.

Mesmo após avaliação e correto tratamento da isquemia, a avaliação de arritmias ainda se faz necessária nos pacientes com síncope, para investigar a presença de substrato arritmogênico que possibilite a ocorrência de taquiarritmias ventriculares. Normalmente, esses substratos são formados por cicatrizes que persistem mesmo após a instituição da terapêutica para a coronariopatia^{1,3}. A melhor maneira de fazer esta avaliação é por meio de estudo eletrofisiológico, que permite a avaliação da função do nó sinusal, da condução atrioventricular e da indução de taquiarritmias ventriculares.

O paciente com síncope, coronariopatia e taquicardia ventricular monomórfica induzida no estudo eletrofisiológico deve receber um cardioversor-desfibrilador implantável, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo³.

Em pacientes coronariopatas com síncope e fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 0,35, já existem evidências suficientes mostrando um benefício na redução de mortalidade nos pacientes tratados com cardioversor-desfibrilador implantável^{9,10}. Desta maneira, estes pacientes devem ser sempre candidatos a implante de cardioversor-desfibrilador

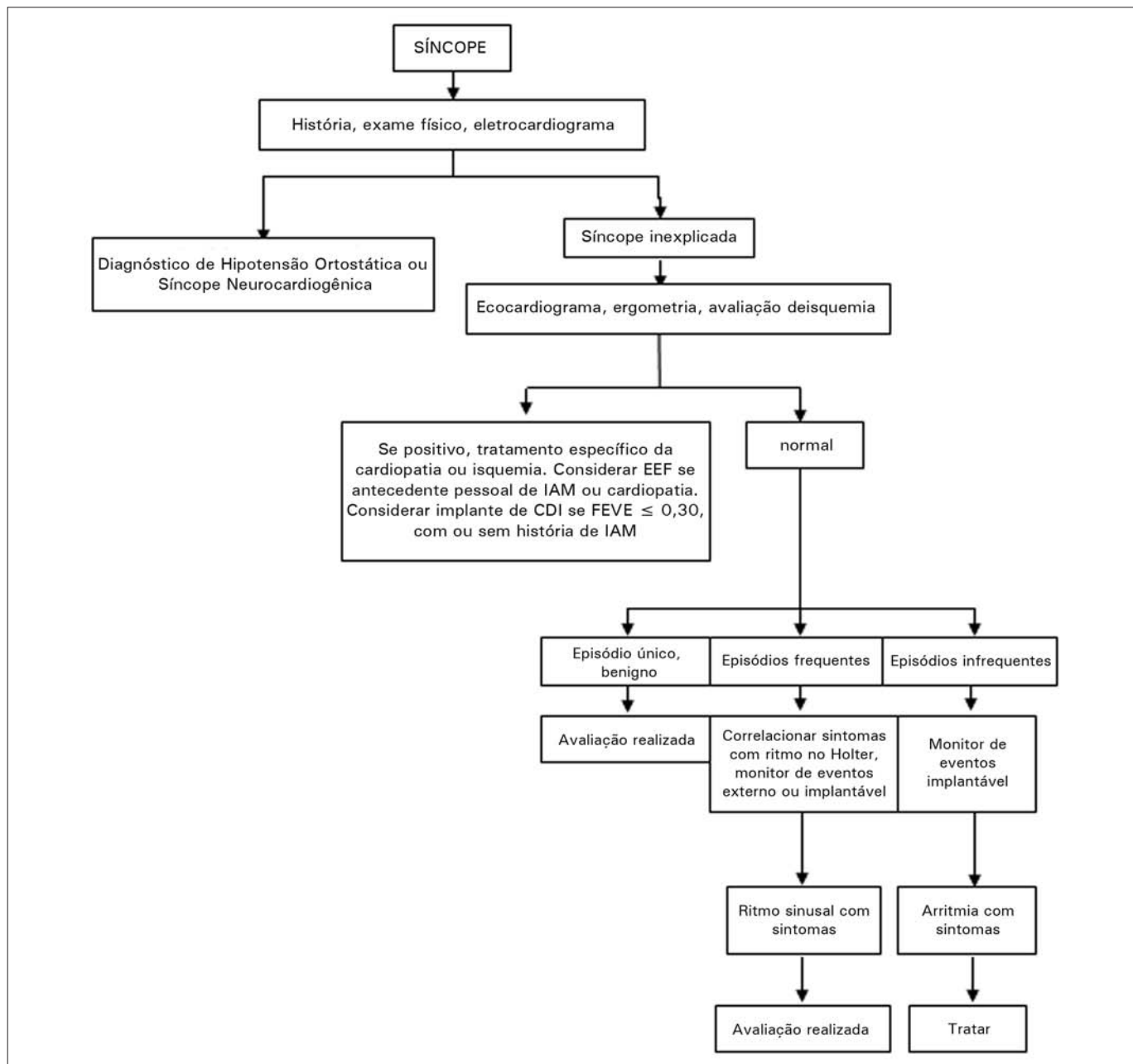


Figura 1. Algoritmo diagnóstico no paciente com síncope. Modificado de Circulation; 2006;113:316-327.

implantável, independentemente do resultado do estudo eletrofisiológico. Em um subestudo do AVID¹¹, pacientes com síncope, disfunção ventricular e taquicardia ventricular sustentada induzida no estudo eletrofisiológico e que receberam cardioversor-desfibrilador implantável tiveram alta recorrência de eventos arrítmicos e mortalidade comparável aos pacientes com taquicardia ventricular sustentada clínica.

Nos coronariopatas com síncope, fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 0,35 e estudo eletrofisiológico negativo, não há necessidade de prosseguir com a investigação. Se o diagnóstico for imperativo, um monitor de eventos externo ou implantável pode ser considerado³.

Paciente com cardiomiopatia dilatada

Síncope está associada com aumento de mortalidade em pacientes com cardiomiopatia dilatada, provavelmente pelo fato desses episódios serem devido a taquiarritmias ventriculares autolimitadas¹².

O estudo eletrofisiológico, embora frequentemente utilizado para investigar síncope em pacientes com cardiomiopatia dilatada, não se mostrou tão útil como no paciente com cardiomiopatia isquêmica. Estudos encontraram baixo valor preditivo negativo nesta população¹³, com pacientes apresentando taquiarritmias ventriculares sustentadas no seguimento,

Tabela 2. Estratificação de risco na síncope de acordo com história e ECG. Modificado de European Heart Journal DOI: 10.1093/eurheart/ehp 298.

Critérios de alto risco a curto prazo que requerem internação imediata e avaliação intensiva
Doença estrutural ou coronariana grave (ICC, FEVE baixa, IAM prévio)
Características clínicas ou do ECG que sugerem síncope arritmica
<ul style="list-style-type: none">• síncope durante posição supina• palpitações no momento da síncope• história familiar de MSC• bloqueio bifascicular (BRE, BRD + BDAS ou BDPI) ou distúrbio da condução intraventricular com intervalo QRS \geq 120 ms• bradicardia sinusal inadequada ($<$ 50 bpm) ou bloqueio sinoatrial na ausência de drogas cronotrópicas ou inotrópicas negativas, ou de treinamento físico• pré-excitação ventricular• intervalo QT longo ou curto• padrão de BRD com supradesnivelamento do segmento ST em V1-V3 (padrão de Brugada)• ondas T negativas nas precordiais direitas, onda épsilon e potenciais tardios sugestivos de DAVD
Comorbidades importantes
<ul style="list-style-type: none">• anemia grave• distúrbios hidroeletrólíticos

DAVD: Displasia Arritmogênica de Ventrículo direito; FEVE: Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ICC: Insuficiência Cardíaca; MSC: Morte Súbita Cardíaca; BRD: Bloqueio de Ramo Direito; BDAS: Bloqueio Divisional Anterossuperior Esquerdo; BDPI: Bloqueio Divisional Posteroinferior esquerdo.

mesmo após estudo eletrofisiológico negativo. Corroboram com esta afirmativa estudos de pacientes com cardiomiopatia dilatada, síncope, estudo eletrofisiológico negativo, que foram submetidos a implante de cardioversor-desfibrilador implantável e que mostraram alta incidência de terapias apropriadas no seguimento^{14,15}.

A menos que se flagre uma arritmia maligna em um Holter de 24h que justifique o quadro sincopal, não existem evidências para realização de testes não invasivos para estratificação de risco nestes pacientes. O único preditor independente de mortalidade que justifica o implante preventivo de cardioversor-desfibrilador implantável nessa população é a presença de fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, associada ou não a evento sincopal.

O estudo SCD-Heft¹⁰, que teve como único critério de inclusão apenas fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, mostrou evidência consistente do benefício da prevenção primária de morte súbita com cardioversor-desfibrilador implantável quando comparado a placebo e amiodarona em pacientes com cardiomiopatia de etiologia isquêmica e não isquêmica. Em uma subanálise do estudo SCD-Heft¹⁶, síncope esteve associada com aumento de mortalidade nos três grupos do estudo (cardioversor-desfibrilador implantável, amiodarona e placebo). No grupo com cardioversor-desfibrilador implantável, síncope foi preditor de choques apropriados, embora a mortalidade não tenha sido diferente nesse grupo em relação ao grupo de pacientes com síncope tratados com amiodarona ou placebo.

Devido ao fato da síncope ser um preditor independente de morte total e arritmica nos pacientes com cardiomiopatia dilatada, o cardioversor-desfibrilador implantável continua sendo a terapia mais indicada neste contexto, quando sua origem, após investigação detalhada, permanece indeterminada³.

Cardiomiopatia Hipertrófica

Síncope inexplicada ou sugestiva de ter sido desencadeada por arritmia aumenta em cinco vezes o risco relativo para morte súbita cardíaca e constitui-se em um fator de risco maior em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, particularmente se a síncope tiver ocorrido em um período menor que 6 meses da avaliação¹⁷. Por outro lado, síncope ocorrida em um período maior que cinco anos da avaliação ou sugestiva de etiologia neurocardiogênica tem baixo risco de morte súbita cardíaca.

O paciente com cardiomiopatia hipertrófica pode ter outros mecanismos de síncope além de taquiarritmias ventriculares autolimitadas, como: taquicardia supraventricular, obstrução grave da via de saída do ventrículo esquerdo, bradiarritmias, hipotensão arterial esforço-induzida e síncope neurocardiogênica.

O estudo eletrofisiológico tem papel reduzido na estratificação de risco de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e síncope. Estudo em pacientes recuperados de parada cardíaca ou síncope demonstrou que o estudo eletrofisiológico induziu taquicardia ventricular sustentada em apenas 16% dos pacientes¹⁸. A diretriz de diagnóstico e tratamento da

cardiomiopatia hipertrófica do ACC/AHA¹⁹ sugere que o estudo eletrofisiológico não deve ser realizado de rotina na estratificação de risco para morte súbita cardíaca.

A síncope é considerada um fator maior de risco de morte súbita cardíaca em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Outros fatores também são considerados fatores maiores de risco: parada cardiorrespiratória recuperada, história de morte súbita familiar, taquicardia ventricular não sustentada, hipertrofia ventricular importante (espessura do ventrículo esquerdo ≥ 30 mm) e resposta anormal da pressão arterial durante teste ergométrico. Todos estes fatores contribuem para identificar pacientes de alto risco²⁰. Tais fatores de risco possuem baixo valor preditivo positivo (10% a 20%) e moderado valor preditivo negativo (85% a 95%). Pacientes com mais de um fator de risco não necessariamente tiveram mais choques do que pacientes com apenas um fator de risco. Isto sugere que apenas um fator de risco pode ser suficiente para indicação de implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica²⁰.

Atualmente, indicação de implante de cardioversor-desfibrilador implantável é classe IIa em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e síncope inexplicada¹⁹.

Displasia arritmogênica do ventrículo direito

A displasia arritmogênica do ventrículo direito é uma doença genética em que há substituição dos miócitos cardíacos por fibrose e gordura, causando alterações morfológicas e arritmias ventriculares. Acredita-se que possa ser responsável por até 20% das mortes súbitas cardíacas em pacientes com menos de 35 anos³. Atualmente, existe um escore para diagnóstico da displasia arritmogênica do ventrículo direito utilizando-se história clínica, eletrocardiograma, eletrocardiograma de alta resolução, critérios morfológicos e histopatológicos²¹.

O papel do estudo eletrofisiológico na estratificação de risco de morte súbita cardíaca em pacientes com displasia arritmogênica do ventrículo direito e síncope ainda não está bem estabelecido, embora taquicardia ventricular sustentada seja tipicamente induzida nos pacientes que se apresentaram com o quadro clínico dataquicardia³.

A síncope inexplicada nessa afecção também é um preditor de pior prognóstico. As taxas de choque apropriados em pacientes com displasia arritmogênica do ventrículo direito e síncope é de aproximadamente 15%, quadro este que se assemelha aos pacientes que tiveram parada cardiorrespiratória recuperada ou taquicardia ventricular sustentada com comprometimento hemodinâmico¹. Atualmente, pacientes com displasia arritmogênica do ventrículo direito que apresentam síncope de etiologia indeterminada estão sob risco de morte súbita cardíaca e apresentam indicação classe IIa para implante de cardioversor-desfibrilador implantável.

Síndromes arritmogênicas geneticamente determinadas ou canalopatias

Síndrome do QT longo congênito

A síndrome do QT longo congênito é uma afecção relacionada a alterações genéticas do funcionamento dos canais iônicos que geram um prolongamento na repolarização ventricular e risco aumentado de taquiarritmias ventriculares e morte súbita cardíaca em pacientes com coração estruturalmente normal²².

A síncope, nesses pacientes, normalmente é secundária a episódios autolimitados de *torsades des pointes* e indica uma situação de alto risco. O tratamento de pacientes com síndrome do QT longo congênito e síncope deve compreender o uso de betabloqueadores e a instituição de modificações no estilo de vida, como evitar situações desencadeantes de eventos arrítmicos tais como: atividade física, estresse, ruídos intensos e evitar o uso de medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT corrigido.

O implante de cardioversor-desfibrilador implantável é indicação classe IIa para pacientes com síndrome do QT longo congênito e síncope que estejam em uso de betabloqueador.

Síndrome do QT curto

A síndrome do QT curto é uma entidade clínica que pode cursar com síncope em pacientes sem cardiopatia estrutural. O diagnóstico é realizado pelo eletrocardiograma, no qual se observa um intervalo QT corrigido de até 320 ms. Essa entidade é causada por alterações genéticas que levam a um ganho de função nos canais iônicos de potássio responsáveis pela repolarização ventricular. Fatores associados ou que levam à morte súbita cardíaca nessa população ainda não estão bem definidos.

O estudo eletrofisiológico geralmente induz taquiarritmias ventriculares sustentadas, porém, se este fato é preditor de eventos adversos, ainda não está definido.

O tratamento destes pacientes ainda não está bem definido e o implante de cardioversor-desfibrilador implantável deve ser considerado para profilaxia de morte súbita cardíaca²³, principalmente nos pacientes com síncope e recuperados de parada cardiorrespiratória.

Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada é uma doença genética autossômica dominante causada por alteração no gene SCN5A, que leva à perda de função na corrente tardia de sódio. Seu diagnóstico é feito pelo padrão eletrocardiográfico característico (Figura 2) na ausência de cardiopatia estrutural. É uma importante causa de síncope e morte súbita cardíaca em pacientes com coração normal, secundária a taquiarritmias ventriculares.

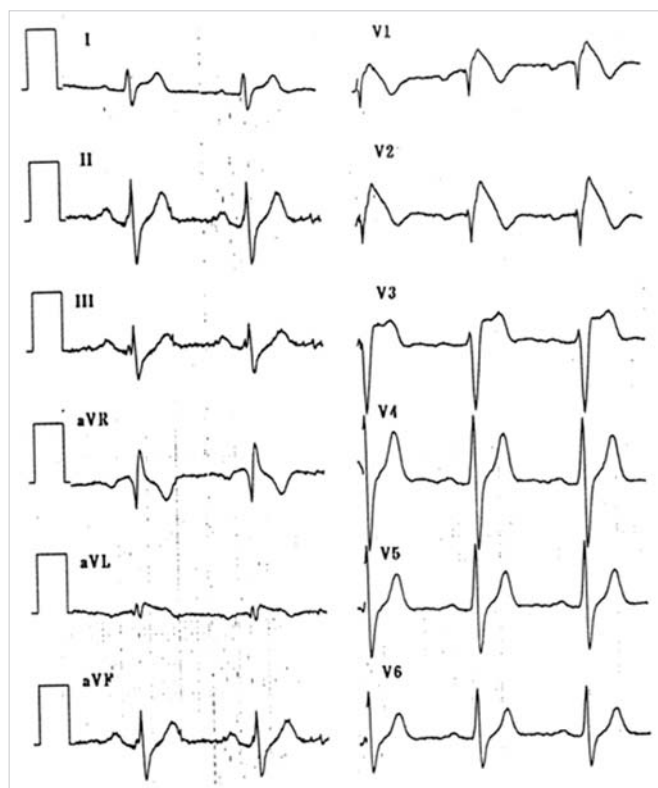


Figura 2. ECG característico da síndrome de Brugada. Observa-se supradesnívelamento de ST ≥ 2 mm com onda T negativa em pelo menos duas das derivações de V1 a V3 associado a um padrão semelhante a bloqueio de ramo direito.

O estudo eletrofisiológico nestes pacientes é motivo de intenso debate. Brugada et al.²⁴ defendem a estratificação invasiva com estudo eletrofisiológico²⁵, pois no fim de 3 anos apresentou um valor preditivo negativo de 93%. Já Priori et al.²⁶ alegam que o estudo eletrofisiológico tem baixa acurácia para prever indivíduos que terão morte súbita cardíaca, defendendo apenas uma estratificação não invasiva baseada em eletrocardiograma e sintomas²⁶.

Pacientes com síncope e padrão eletrocardiográfico típico de síndrome de Brugada têm alto risco de morte súbita cardíaca²⁶ e apresentam indicação IIa para implante de cardioversor-desfibrilador implantável²⁷.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Síndrome arritmogênica causada pela alteração nas correntes iônicas de cálcio nos miócitos ventriculares e está associada a arritmias ventriculares desencadeadas pelo esforço físico. Normalmente, observa-se a ocorrência de ectopias ventriculares isoladas no início do esforço, que podem evoluir com episódios de taquicardia ventricular polimórfica sustentada ou não ou de fibrilação ventricular, caso o esforço continue. Todo este quadro pode ser reprodutível no teste ergométrico, mostrando a importância deste exame em pacientes com coração normal e síncope durante esforço físico. O principal motivo da síncope nestes pacientes são

taquiarritmias ventriculares polimórficas autolimitadas, provavelmente por se interromperem antes de evoluírem para fibrilação ventricular devido à interrupção do esforço causada pela síncope.

O estudo eletrofisiológico tem pouca importância na estratificação de risco desta patologia, já que arritmias ventriculares geralmente não são indutíveis nestes pacientes²⁸.

É imprescindível o uso de betabloqueadores e mudança no estilo de vida destes pacientes, como evitar esforços físicos e situações que aumentem o tônus simpático. O implante de cardioversor-desfibrilador implantável é considerado classe IIa em pacientes com taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica em uso de betabloqueador e que evoluem com síncope inexplicada²⁷.

Cardiopatía chagásica

A cardiopatía chagásica crônica frequentemente se manifesta com arritmias cardíacas. Estas podem surgir como simples ectopias ventriculares até fibrilação ventricular, graus diferentes de bloqueios atrioventriculares e bradiarritmias decorrentes de disfunção do nó sinusal. Dessa maneira, a ocorrência de síncope nesses pacientes frequentemente correlaciona-se com fenômenos arrítmicos graves que podem levar à morte súbita cardíaca que pode ocorrer mesmo quando a função sistólica global do ventrículo esquerdo estiver preservada.

O estudo eletrofisiológico tem um papel fundamental na investigação de síncope inexplicada na cardiopatía chagásica crônica, principalmente quando os testes não invasivos foram inconclusivos, constituindo uma indicação classe I²⁹. Por meio do estudo eletrofisiológico, é possível avaliar a presença de distúrbios na condução pelo sistema His-Purkinje e a reproduzir taquiarritmias ventriculares que mereçam tratamento específico para prevenção de morte súbita cardíaca, direcionando para a indicação de um marca-passo cardíaco ou de um cardioversor-desfibrilador implantável. O implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com síncope de etiologia indeterminada e com taquicardia ventricular sustentada instável induzida no estudo eletrofisiológico é considerado classe IIa²⁹. Já nos pacientes com cardiopatía chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada sincopal, a indicação do cardioversor-desfibrilador implantável é classe I se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo for $< 0,35$ e classe IIa, se a mesma for $> 0,35$.

Devido à grande ocorrência de morte súbita entre os óbitos na cardiopatía chagásica crônica, a síncope é um sintoma que nunca deve ser menosprezado nesses pacientes.

CONCLUSÃO

Síncope é um sintoma desafiador que tem diversas causas, desde situações de baixo risco até etiologias que determinam um alto risco para morte súbita cardíaca. A avaliação sistemática inicial, com a realização de uma história clínica minuciosa, exame físico e eletrocardiograma, é fundamental para o diagnóstico da etiologia e do prognóstico

do paciente. O ecocardiograma, o teste ergométrico e o estudo eletrofisiológico são ferramentas que complementam a avaliação sistemática inicial e podem determinar a causa da síncope. Síncope associada a alterações estruturais cardíacas e síndromes arritmogênicas geneticamente determinadas normalmente estão associadas a alto risco de morte súbita cardíaca e podem se beneficiar do implante de um cardioversor-desfibrilador implantável.

REFERÊNCIAS

1. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71.
2. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Jacques KG, Prescott RJ, Gray AJ. The Risk stratification of Syncope in the Emergency department (ROSE) pilot study: a comparison of existing syncope guidelines. *Emerg Med J*. 2007;24(4):270-5.
3. Strickerberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al.; American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society; American Autonomic Society. AHA/ACCF Scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: In Collaboration With the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation*. 2006;113(2):316-27.
4. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med*. 1997;29(4):459-66.
5. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart*. 2008;94(12):1620-6.
6. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med*. 2006;47(5):448-54.
7. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M; OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Síncope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J*. 2003;24(9):811-9.
8. Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, Murad MH, Montori VM, Erwin PJ, et al. Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2010;56(4):362-73.
9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
11. Steinberg JS, Beckman K, Greene L, Marinchak R, Klein RC, Greer SG, et al. Follow-up of patients with unexplained syncope and inducible ventricular tachyarrhythmias: analysis of the AVID registry and an AVID substudy. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(9):996-1001.
12. Singh SK, Link MS, Wang PJ, Homoud M, Estes NA 3rd. Syncope in the patient with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(1):97-100.
13. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(1):110-6.
14. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1964-70.
15. Russo AM, Verdino R, Schorr C, Nicholas M, Dias D, Hsia H, et al. Occurrence of implantable defibrillator events in patients with syncope and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88(12):1444-6.
16. Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, et al. SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1277-82.
17. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119(13):1703-10.
18. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, Winkler JB, Cannon RO 3rd, Bonow RO, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation*. 1989;80(5):1259-68.
19. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011;124(24):e783-831.
20. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12.
21. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Blumke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
22. 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(19):1866-74.
23. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):587-95.
24. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(5):455-7.
25. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):37-45.
26. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105(11):1342-7.
27. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm

Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):e385-e484.

28. Piori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106(1):69-74.
29. Andrade JP, Marin-Neto J, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz latino-americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 supl.1):1-48.

MORTE SÚBITA EM CORAÇÃO ESTRUTURALMENTE NORMAL

FATIMA DUMAS CINTRA¹, ANGELO A V DE PAOLA²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):84-8
RSCESP (72594)-2000

Morte súbita cardíaca (MSC) é definida como morte natural inexplicada de uma causa cardíaca em um curto período de tempo, normalmente inferior a 1 hora do início dos sintomas em um indivíduo sem condições prévias que poderiam evoluir para uma fatalidade. A MSC pode ocorrer em qualquer faixa etária, entretanto, afeta desproporcionalmente indivíduos acima de 65 anos. A estimativa de MSC em jovens varia de 0,6 a 6,2 por 100.000 habitantes. Cinco a 10% dos casos de MSC ocorrem na ausência de doença cardíaca estrutural e as doenças cardíacas genéticas são as grandes causadoras, especialmente a síndrome do QT longo (SQTL), a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Essas doenças genéticas apresentam, como similaridade, aumento na susceptibilidade ao desencadeamento de arritmia ventricular na ausência de uma anormalidade estrutural reconhecida. São, por definição, raras, com estimativa de prevalência de 5 para 10.000 habitantes. Os conhecimentos atuais sobre a complexidade genética e possibilidades fenotípicas respaldam algoritmos de estratificação de risco e conduta nessa população, entretanto, novas estratégias de reconhecimento e possivelmente a constatação de outras mutações que potencialmente estão ligadas à MSC são o objetivo maior da eletrofisiologia contemporânea.

Descritores: doenças cardiovasculares/genética, eletrofisiologia cardíaca, morte súbita cardíaca, síndrome de brugada, síndrome do qt longo, taquicardia ventricular.

SUDDEN DEATH IN STRUCTURALLY NORMAL HEART

Sudden cardiac death (SCD) is defined as unexplained natural death of a cardiac cause within a short period of time, usually less than 1 hour of symptom onset in an individual without pre-conditions that could develop into fatality. A (SCD) may occur at any age, however disproportionately affects individuals over 65 years. The estimation of SCD in young people varies from 0.6 to 6.2 per 100,000 in habitants. Five to 10% of cases of SCD occur in the absence of structural heart disease and the genetic heart diseases are the major causes, especially the long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). Genetic diseases present as similarity an increased susceptibility to the onset of ventricular arrhythmia in the absence of a recognized structural abnormality. They are by definition rare with an estimated prevalence of 5 per 10,000 in habitants. Current knowledge on the genetic complexity and potential phenotypic support algorithms for risk stratification and management of this population, but new strategies for recognition and possibly finding other mutations that are potentially linked to the SDC is a major goal of modern electrophysiology.

Descriptors: brugada syndrome, cardiac, cardiac electrophysiology, cardiovascular diseases/genetics, death, long qt syndrome, sudden, tachycardia, ventricular.

¹ Orientadora do programa de pós-graduação da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

² Professor Titular e chefe da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Endereço para correspondência:

Fatima Dumas Cintra. Rua Napoleão de Barros, nº 715. Térreo- Hemodinâmica. São Paulo- SP. CEP: 04024-002.

E-mail: fatima.cintra@einstein.br

Morte súbita cardíaca (MSC) é definida como morte natural inexplicada de uma causa cardíaca em um curto período de tempo, normalmente inferior a 1 hora do início dos sintomas em um indivíduo sem condições prévias que poderiam evoluir para uma fatalidade. A incidência de MSC varia de acordo com a doença cardíaca subjacente e a população analisada¹. Nos Estados Unidos da América (EUA), casos de MSC correspondem a mais de 350.000 mortes por ano². A proporção de todas as mortes devidas à MSC é de aproximadamente 13%³. É conveniente salientar que 50% dos casos de MSC ocorrem em aproximadamente 1 hora do início dos sintomas, entretanto, na análise de casos nos quais a morte ocorreu em até 24h do início dos sintomas, a proporção passa para 18,5%⁴. Uma revisão sistemática de literatura realizada nos EUA verificou variação na incidência de 180.000 a valores superiores a 450.000. Essas diferenças são secundárias a diferenças metodológicas e à própria definição de MSC⁵.

A MSC pode ocorrer em qualquer faixa etária, entretanto, afeta desproporcionalmente indivíduos acima de 65 anos⁶. Clinicamente, essa população se difere de populações mais jovens em relação a mecanismos arritmogênicos; presença de doença cardíaca estrutural subjacente e menor potencial benéfico da terapia com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)⁷. A estimativa de MSC em jovens varia de 0,6 a 6,2 por 100.000 habitantes. Estudos comparando diferenças raciais e MSC apresentam dados conflitantes; entretanto, parece que africanos apresentam risco aumentado de MSC quando comparados com a população branca^{8,9}.

MECANISMOS DE MORTE SÚBITA CARDÍACA NO CORAÇÃO NORMAL

Vale lembrar que a maioria dos casos de MSC acomete indivíduos portadores de doenças cardíacas, sendo a doença isquêmica do coração a causa mais comum; entretanto, seu acometimento no coração normal torna o evento ainda mais dramático. Cinco a 10% dos casos de MSC ocorrem na ausência de doença cardíaca estrutural e as doenças cardíacas genéticas são as grandes causadoras, especialmente a síndrome do QT longo (SQTL), a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). O desafio de reconhecer os indivíduos que, embora apresentem função ventricular preservada, estão sob maior risco de MSC é o grande objetivo da eletrofisiologia contemporânea.

É difícil determinar a sequência de eventos relacionados à MSC. Por exemplo, estudo realizado com Holter de 24 horas demonstra a presença de fibrilação ventricular como responsável pela morte em 62,4% dos indivíduos¹⁰. Por outro lado, alguns autores sugerem uma menor participação da fibrilação ventricular primária². Bradicardia grave, bloqueio atrioventricular avançado e pausas também podem desencadear fibrilação ventricular e, dessa forma, a determinação do mecanismo exato torna-se um desafio.

SINTOMAS POTENCIALMENTE ASSOCIADOS À MORTE SÚBITA CARDÍACA

A percepção dos batimentos cardíacos ou palpitações pode ocorrer no indivíduo sem arritmia, entretanto, é uma das manifestações mais frequentes no paciente portador de arritmia ventricular complexa. Sendo assim, pacientes com essa queixa devem ser avaliados com critério, uma vez que o espectro clínico dessa manifestação é bastante extenso. A síncope pode ser a manifestação clínica que antecede um quadro de MSC, sendo fundamental a sua estratificação de risco.

DOENÇAS GENÉTICAS ARRITMOGÊNICAS

Essas doenças genéticas apresentam como similaridade aumento na susceptibilidade ao desencadeamento de arritmia ventricular na ausência de uma anormalidade estrutural reconhecida. Essas síndromes são, por definição, raras, com estimativa de prevalência de 5 para 10.000 habitantes. É bem verdade que essas entidades foram mais recentemente relatadas e, com a disseminação do conhecimento, a cada ano o número de casos reconhecidos é muito maior. Além disso, com o maior reconhecimento da importância das mutações genéticas na susceptibilidade a arritmias graves e MSC, um substancial esforço está sendo realizado para esclarecer a alteração molecular e o impacto de tal anormalidade na prática clínica. Entretanto, deve-se ter em mente que os dados disponíveis no momento resultam de registros clínicos de acompanhamento de pacientes afetados e estudos randomizados são muito escassos, dessa forma, o nível de evidência para recomendação nessa área não é alto. A seguir, serão abordadas as principais condições que levam à MSC no coração estruturalmente normal.

SÍNDROME DO QT LONGO

Trata-se de uma doença genética caracterizada pelo prolongamento da repolarização ventricular (intervalo QT) e arritmias ventriculares que podem se manifestar com síncope e apresentam risco de morte súbita¹¹. No início da década de 60, Romano e Ward^{12,13} descreveram separadamente a doença, referindo alta incidência de arritmias letais transmitidas por traço autossômico dominante. Um quadro bastante parecido, associado à surdez congênita, mas com padrão autossômico recessivo, já havia sido relatado em 1957 por Jervell & Lange-Nilsen¹⁴. Nos anos subsequentes, um grande registro foi feito com pacientes portadores de prolongamento do intervalo QT e as principais características dessa doença foram definidas¹⁵. Mutações em oito genes foram identificadas, sendo sete associadas a subunidades dos canais iônicos cardíacos e uma relacionada com a proteína responsável por sítios específicos dos canais iônicos¹⁶.

Manifestações clínicas

Síncope ou pré-síncope são os sintomas mais comumente encontrados nesses pacientes, entretanto, a MSC como primeira manifestação não é incomum. A idade média de

aparecimento da primeira manifestação da doença é por volta de 12 anos. Situações como estresse emocional (medo, raiva, sons altos e despertar súbito) ou mesmo estímulos auditivos (alarme de relógio e trovão) podem desencadear a arritmia em algumas formas de SQT.

Por outro lado, em um grupo de pacientes o evento cardíaco ocorre durante o repouso ou o sono. O fator desencadeador parece ser gene-específico. Por exemplo, indivíduos afetados pela SQT tipo 1 (mutação no gene *KCNQ1* ou *KvL-QT1*) que codifica os canais iônicos de potássio são suscetíveis a desenvolverem evento cardíaco durante exercício físico, particularmente durante natação^{17,18}. A Tabela 1 mostra as três principais variações genéticas na SQT.

Recomendações

A atividade esportiva competitiva deve ser evitada em todos os pacientes com SQT¹⁹. Além disso, o paciente deve ser orientado a não utilizar medicamentos que atuam no intervalo QT ou que depletem potássio ou magnésio. A Tabela 2 lista as principais medicações que participam no prolongamento do intervalo QT. A lista completa pode ser consultada no site: www.qtdrugs.org.

Além das modificações no estilo de vida, a utilização de betabloqueadores apresenta grau de recomendação I¹¹. Recentemente, algumas mutações estão sendo implicadas na resposta terapêutica ao betabloqueador, em especial, nos pacientes portadores da SQT tipo I²⁰. O implante do CDI associado à utilização do betabloqueador é recomendado para pacientes portadores de SQT com parada cardíaca prévia e expectativa de vida superior a 1 ano. A indicação nos pacientes com síncope prévia/ou que tenham documentado taquicardia ventricular com o uso de betabloqueador, recebe nível de evidência IIa¹¹.

SÍNDROME DE BRUGADA

A síndrome de Brugada foi descrita em 1992 e ano a ano um número maior de casos são identificados. É caracterizada pela elevação do segmento ST nas derivações eletrocardiográficas à direita associadas à alta incidência de morte súbita em adultos jovens sem doença cardíaca associada. A idade média de ocorrência de MSC é 41 ± 15 anos. A prevalência estimada é de 5/10.000 habitantes, entretanto, devido ao padrão eletrocardiográfico ser oscilante e frequentemente oculto é difícil se ter uma estimativa real de prevalência²¹. É conveniente salientar

Tabela 2. Lista dos principais medicamentos implicados no prolongamento do intervalo QT com risco de arritmia ventricular grave.

Amiodarona
Azitromicina
Cloroquina
Clorpromazina
Citalopram
Claritromicina
Disopiramida
Dofetilide
Eritromicina
Flecainide
Haloperidol
Ibutilide
Procainamida
Quinidina
Sotalol

que a síndrome da morte súbita noturna inexplicada demonstrou, recentemente, ser fenotipicamente e genotipicamente a mesma doença que a síndrome de Brugada²².

Aproximadamente 20% dos pacientes portadores de síndrome de Brugada apresentam arritmias supraventriculares, em especial a fibrilação atrial. Além disso, a maior susceptibilidade para indução de arritmia ventricular é positivamente correlacionada à história de arritmia atrial²³. A doença é transmitida por uma herança autossômica dominante e, de forma interessante, a expressão clínica do fenótipo é modificada pelo sexo, sendo observado que 90% dos indivíduos acometidos são do sexo masculino. O gene dos canais iônicos de sódio SCN5A foi identificado²⁴.

Manifestações clínicas

Atualmente, o diagnóstico da síndrome de Brugada é definitivo apenas quando se observa o eletrocardiograma de tipo 1 (Figura 1) em pelo menos duas derivações precordiais direitas, na presença ou ausência de um bloqueador dos canais de sódio (ajmalina ou flecainida), em associação com um ou mais dos seguintes critérios²¹:

Tabela 1. Características genéticas e clínicas das três principais variantes da SQT.

Variante	Gene	Cromossomo	Função	Manifestação clínica
LQT1	KCNQ1	11p15.5	Subunidade alpha, canal de potássio	Maior susceptibilidade a evento cardíaco durante exercício, particularmente a natação.
LQT2	KCNH2	7q35-35	Subunidade alpha, canal de potássio	Maior susceptibilidade a evento cardíaco durante repouso ou emoção, em especial estímulos sonoros.
LQT3	SCN5A	3p21-23	Subunidade alpha, canal de sódio	Maior susceptibilidade a evento cardíaco durante repouso ou sono.

- fibrilação ventricular (FV) documentada,
- taquicardia ventricular (TV) documentada,
- história familiar de morte súbita cardíaca (<45 anos),
- ECG de tipo I em elementos da família,
- TV/FV por estimulação elétrica programada em estudo eletrofisiológico,
- síncope ou respiração noturna agônica.



Figura 1. Padrão eletrocardiográfico tipo I observado nas derivações direitas (V1 a V3) na síndrome de Brugada, caracterizado por elevação do segmento ST (tipo escorregador) seguido por onda T negativa.

Os eventos cardíacos ocorrem predominantemente em homens por volta da terceira ou quarta década de vida. O mecanismo da MSC é secundário à taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular, com ocorrência predominantemente durante o repouso ou sono. A síncope é a manifestação mais frequente e, se associada ao padrão eletrocardiográfico característico, o paciente apresenta seis vezes mais chance de morte súbita quando comparado com indivíduos sem síncope²⁵.

Recomendações

O CDI é indicado na síndrome de Brugada em pacientes com parada cardíaca prévia, recebendo terapia medicamentosa otimizada e que apresente perspectiva de vida superior a 1 ano. A recomendação IIa compreende os pacientes com elevação espontânea do segmento ST em V1, V2 ou V3 que apresentaram síncope com ou sem mutações identificáveis no gene SCN5A e com expectativa de vida superior a 1 ano.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é caracterizada por taquiarritmia ventricular de ocorrência durante a atividade física ou emoção aguda na presença de um eletrocardiograma de 12 derivações de repouso inocente²⁶. A primeira manifestação normalmente ocorre na infância e foi observado padrão de transmissão autossômica dominante e recessiva. A metade dos casos de transmissão autossômica dominante são causados por mutações no gene

que codifica os receptores de rianodina responsáveis pela liberação de sódio²⁷.

As arritmias supraventriculares e ventriculares normalmente são reproduzidas no teste ergométrico quando a frequência cardíaca atinge 120 a 130 bpm. Ocorrem algumas ectopias ventriculares isoladas seguidas de taquicardia ventricular não sustentada; caso o indivíduo continue com o esforço, pode ocorrer taquicardia ventricular bidirecional ou polimórfica, típica desses casos.

O betabloqueador pode prevenir a recorrência de síncope na maioria dos casos²⁸. Nos casos de síncope no paciente betabloqueado ou história de parada cardíaca recuperada, o CDI está indicado¹¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O reconhecimento de pacientes susceptíveis à MSC é um grande desafio na prática clínica. Os conhecimentos atuais sobre a complexidade genética e possibilidades fenotípicas respaldam algoritmos de estratificação de risco e conduta nessa população, entretanto, novas estratégias de reconhecimento e possivelmente a constatação de outras mutações que potencialmente estão ligadas à MSC são o objetivo maior da eletrofisiologia contemporânea.

REFERÊNCIAS

1. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;22(16):1374-450.
2. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. JAMA. 2002;288(23):3008-13.
3. Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R. An epidemiological study of sudden and unexpected deaths in adults. Medicine (Baltimore). 1967;46(4):341-61.
4. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol. 1997;30(6):1500-5.
5. Kong MH, Fonarow GC, Peterson ED, Curtis AB, Hernandez AF, Sanders GD, et al. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. J Am Coll Cardiol. 2011;57(7):794-801.
6. Goldenberg I, Moss AJ. Treatment of arrhythmias and use of implantable cardioverter-defibrillators to improve survival in elderly patients with cardiac disease. Clin Geriatr Med. 2007;23(1):205-19.
7. Trappe HJ, Pfitzner P, Ahtelik M, Fieguth HG. Age dependent efficacy of implantable cardioverter-defibrillator treatment: observations in 450 patients over an 11 year period. Heart. 1997;78(4):364-70.
8. Gillum RF. Sudden cardiac death in Hispanic Americans and African Americans. Am J Public Health. 1997;87(9):1461-6.
9. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. Circulation. 2003;107(16):2096-101.
10. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J. 1989;117(1):151-9.
11. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Ziper DP, Camm AJ, Borggrefe M, Bultman AE, Chaitman B, Fromer M, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.
12. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [Rare Cardiac Arrhythmias of the Pediatric. II. Syncopal Attacks due to paroxysmal Ventricular Fibrillation. (presentation of 1st case in Italian Pediatric Literature)]. *Clin Pediatr (Bologna)*. 1963;45:656-83.
 13. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:103-6.
 14. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54(1):59-68.
 15. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84(3):1136-44.
 16. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*. 2003;421(6923):634-9.
 17. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(11):1088-94.
 18. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;84(8):876-9.
 19. Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1318-21.
 20. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W, et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to β -blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation*. 2012;125(16):1988-96.
 21. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-70.
 22. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2002;11(3):337-45.
 23. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jaïs P, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(10):879-84.
 24. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392(6673):293-6.
 25. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105(11):1342-7.
 26. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91(5):1512-9.
 27. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(2):196-200.
 28. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gaporini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106(1):69-74.

MORTE SÚBITA EM ATLETAS

SILAS DOS SANTOS GALVÃO FILHO¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):89-94
RSCESP (72594)-2001

A morte súbita de um atleta se constitui em um evento raro, curioso e trágico, principalmente quando ocorre durante uma competição transmitida ao vivo pela mídia televisiva. Uma série de patologias cardíacas, muitas vezes não diagnosticadas previamente, tais como: cardiomiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica do ventrículo direito e canalopatias, podem ser responsáveis pelo evento de parada cardíaca que, na quase totalidade dos casos, é fatal. De maneira geral, a atividade física é benéfica para a saúde e qualidade de vida, mas em determinadas circunstâncias pode ser fator desencadeante de arritmias ventriculares malignas. Existem duas diretrizes de recomendações para avaliação de atletas objetivando a prevenção de morte súbita. A recomendação americana do *American Heart Association* e *American College of Cardiology* se baseia no exame físico e questionário de avaliação clínica. Já a europeia, da *European Society of Cardiology* e Comitê Olímpico Internacional, acrescenta o eletrocardiograma de 12 derivações, além de ter um questionário mais completo. As recomendações da conferência de Bethesda auxiliam muito para a decisão de liberar ou não a prática esportiva competitiva.

Descritores: atletas, esportes, morte súbita.

SUDDEN DEATH IN ATHLETES

Athlete's sudden cardiac death is a rare, curious and tragic event especially when it happens during a live broadcast television competition. Several cardiac diseases (such as: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, channelopathy) could be responsible for the cardiac arrest event which in the majority of cases is fatal. Physical activity in general improves health and life quality, however, in some specific circumstances could trigger malign ventricular arrhythmia. There are two types of recommendation in order to reduce the burden of sudden cardiac deaths in young athletes. The American Heart Association and American College of Cardiology recommend the physical examination and a questionnaire of clinical evaluation as the base, while the European Society of Cardiology and the International Olympic Committee add the electrocardiogram of 12 derivations and a much more complete questionnaire. The recommendation of the Bethesda's Conference helps to make the decision of releasing or not the practice of a competitive sport.

Descriptors: athletes, death, sports, sudden.

¹ Diretor da Clínica de Ritmologia Cardíaca - Hospital Beneficência de São Paulo. Coordenador da pós-graduação em Ritmologia cardíaca do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Silas dos Santos Galvão Filho. Rua Martiniano de Carvalho, nº 864, sala 702. São Paulo - SP. CEP: 01321-000.

E-mail: sdsantos@uol.com.br

Os atletas sempre ocuparam um lugar de destaque nas sociedades, sendo considerados como exemplos de pessoas saudáveis. Na Grécia antiga, eram considerados semideuses e, hoje, muitos atingem o status de celebridades, estando sempre presentes na mídia. Por tudo isso, a morte súbita de um atleta, principalmente quando ocorre durante uma competição, é sempre uma situação dramática e catastrófica, sendo, felizmente, rara. A proliferação da transmissão de eventos esportivos pela mídia televisiva propiciou divulgação de episódios de morte súbita, ao vivo, em cores e em alta resolução, aumentando a dramaticidade do episódio. A morte do zagueiro Serginho, do São Caetano, em 2004, durante uma partida de futebol do Campeonato Brasileiro transmitida pela televisão, traumatizou o Brasil. Somente em poucos casos consegue-se reverter o quadro que, na maioria das vezes, é fatal. Apesar das evidências dos benefícios da atividade física regular para a saúde e qualidade de vida, em algumas situações essas atividades podem ser fatores desencadeantes de eventos cardíacos fatais.

Independentemente da definição de morte súbita utilizada, quando relacionada ao esporte a morte súbita é definida como a morte não traumática ocorrendo durante ou com menos de uma hora após exercício de moderada ou alta intensidade, em um atleta competitivo (atleta que pratica atividades físicas regulares e participa de competições)¹. Mais de 90% das mortes súbitas em atletas ocorrem durante ou imediatamente após a prática do esporte, em treino ou competição².

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Em relação à população em geral, os atletas apresentam menor risco de morte súbita. O exercício físico, entretanto, é sabidamente um deflagrador desses eventos em portadores de doenças cardíacas, sendo que os atletas portadores de doença cardíaca apresentam risco de morte súbita 2,5 vezes maior que os não atletas na mesma condição². Alguns estudos demonstram que a morte súbita relacionada ao esporte ocorre mais frequentemente entre os corredores de fundo do que em atletas de outros esportes. A morte súbita em maratonista é estimada em 1 para cada 50.000 atletas por ano³.

A precisa incidência e prevalência da morte súbita em jovens atletas (idade < 35 anos) ainda não estão bem definidas. Assim como na população em geral, esses dados podem variar dependendo de alguns parâmetros, tais como: idade, sexo e etnia. Dados americanos mostram a incidência de mortalidade súbita em atletas cinco vezes maior em homens que em mulheres (0,75 versus 0,13 por 100.000 atletas por ano) e o dobro na faixa etária entre 20 a 24 anos quando comparado com atletas entre 12 a 19 anos (1,4 versus 0,66 por 100.000 atletas por ano)⁴. Um artigo italiano mostrou incidência de morte súbita em atletas na faixa etária entre 14 a 35 anos de 3,6 por 100.000 atletas por ano⁵. Estudos escandinavos encontraram incidência de morte súbita em jovens esportistas do sexo masculino de 0,9 a 1,21 por 100.000 atletas por ano, na Noruega e Dinamarca, respectivamente^{1,6}.

CAUSAS MAIS COMUNS DE MORTE SÚBITA EM ATLETAS

Um grande número de doenças cardiovasculares não diagnosticadas previamente tem sido identificado como responsáveis pela morte súbita de jovens atletas. Um grande estudo baseado em autópsia de atletas que apresentaram morte súbita (Tabela 1) evidenciou a cardiomiopatia hipertrófica, a anomalia congênita das coronárias e a displasia arritmogênica do ventrículo direito como as causas cardíacas primárias mais comuns de morte súbita⁷. Em atletas com mais de 35 anos, que se constitui a minoria entre os atletas profissionais, tal como na população em geral, a doença arterial coronariana é a causa mais frequente de morte súbita⁸.

Tabela 1. Dados obtidos de autópsias do registro da Minneapolis Heart Institute Foundation⁷.

Causas de Morte Súbita em 387 Atletas		
Causa	Nº de Atletas	Percentual
Cardiomiopatia Hipertrófica	102	26,4
Comotio Cordis	77	19,9
Anomalias Coronarianas	53	13,7
Hipertrofia Ventricular Esquerda Indeterminada	29	7,5
Miocardite	20	5,2
Aneurisma de Aorta Roto (Marfan)	12	3,1
Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito	11	2,8
Ponte Miocárdica	11	2,8
Estenose Aórtica	10	2,6
Doença Aterosclerótica Coronariana	10	2,6
Cardiomiopatia Dilatada	9	2,3
Degeneração Mixomatosa da Valva Mitral	9	2,3
Asma (ou outra doença pulmonar)	8	2,1
Insolação	6	1,6
Abuso de Drogas	4	1,0
Outra Causa Cardiovascular	4	1,0
Síndrome do QT Longo	3	0,8
Sarcoidose Cardíaca	3	0,8
Trauma com lesão Cardíaca Estrutural	3	0,8
Ruptura da Artéria Cerebral	3	0,8

Cardiomiopatia hipertrófica

Cardiomiopatia hipertrófica é a causa cardiovascular primária mais comum de morte súbita em jovens atletas nos Estados Unidos da América, correspondendo de 35% a 50% dos casos. Essa patologia tem prevalência estimada de 0,2% entre a população em geral e de 0,07 a 0,08 entre os atletas⁹.

É uma doença cardíaca familiar com variada expressão anatômica. Na maioria das vezes, a mortalidade ocorre sem qualquer sinal prévio e, frequentemente, é a primeira manifestação da doença, causada por arritmias ventriculares. Do ponto de vista morfológico, a cardiomiopatia hipertrófica se caracteriza por uma série de alterações, que incluem hipertrofia ventricular esquerda assimétrica progressiva e desarranjo das fibras miocárdicas, sendo que em 25% dos casos observa-se obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, consequente à hipertrofia septal assimétrica.

O diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica pode ser sugerido por alterações eletrocardiográficas como: aumento da voltagem dos complexos QRS, proeminentes ondas Q e ondas T negativas nas derivações precordiais; entretanto, é confirmado pelo ecodopplercardiograma bidimensional. A morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica ocorre provavelmente devido a uma instabilidade elétrica e a um substrato arritmogênico miocárdico que inclui o desarranjo das fibras miocárdicas, escaras e cicatrizes consequentes a anormalidades da microcirculação e isquemia miocárdica^{10,11}.

Atletas com diagnóstico confirmado ou com fortes indícios de que são portadores de cardiomiopatia hipertrófica devem ser excluídos de todos os esportes competitivos que requeiram intensa atividade física. Essa regra deve ser aplicada independentemente de idade, sexo, etnia, presença ou não de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo ou de sintomas¹².

Anomalia congênita das coronárias

A origem anômala das coronárias nos seios aórticos é a segunda causa mais frequente de morte súbita em jovens atletas, representando entre 12% a 20% dos casos. A mais comum dessas alterações é a origem da coronária esquerda no seio de valsalva anterior (direito) determinando um ângulo em seu trajeto, que passa entre o tronco da artéria pulmonar e a porção ascendente da aorta. A isquemia miocárdica pode ocorrer durante a atividade física, devido ao estreitamento da coronária comprimida entre o tronco da artéria pulmonar e a aorta ascendente.

A maioria dos portadores dessa anomalia são assintomáticos e a morte súbita pode ser a primeira manifestação da doença. Quando sintomáticos, somente muito poucos pacientes referem angina típica, sendo bem mais frequentes sintomas de dores inespecíficas, síncope, dispneia e/ou palpitações^{13,14}.

O diagnóstico de origem anômala das coronárias pode ser feito pelo ecodopplercardiograma transtorácico ou transesofágico, desde que o exame seja feito por médico experiente utilizando aparelho com alta qualidade de imagem. Angiorressonância magnética e até mesmo angiocinecoronariografia podem ser necessárias para o diagnóstico dessa anomalia.

Pacientes com confirmação diagnóstica de origem anômala das coronárias devem ser banidos completamente da prática de esportes competitivos. Pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, três meses após procedimento com sucesso, sem sinais de isquemia ou disfunção sistólica durante exercício máximo, podem ser liberados para atividades físicas¹⁵.

Displasia arritmogênica do ventrículo direito

A displasia arritmogênica do ventrículo direito é uma cardiomiopatia consequente a uma progressiva destruição das células miocárdicas e substituição dessas por tecido fibrogorduroso. Acomete predominantemente o ventrículo direito, mas pode também comprometer o ventrículo esquerdo. Os pacientes portadores de displasia arritmogênica do ventrículo direito apresentam um risco de morte súbita 5,4 vezes maior durante a prática de esportes competitivos que em outras atividades que não requerem atividade física. Um estudo italiano¹⁶ que avaliou o perfil de atletas que faleceram subitamente identificou a displasia arritmogênica do ventrículo direito como a causa mais comum de morte súbita, diferindo dos estudos norte-americanos. Muitos pacientes são assintomáticos, entretanto sintomas como palpitações extras sistólicas e/ou taquicárdicas e até mesmo síncope não são infrequentes. Algumas alterações eletrocardiográficas, tais como: inversão de onda T nas derivações eletrocardiográficas precordiais direitas (VI a V3), onda épsilon e ectopias ou taquicardias ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo direito podem sugerir o diagnóstico. O ecodopplercardiograma bidimensional mostrando dilatação do ventrículo direito com alterações localizadas (boceladuras) reforça o diagnóstico nos casos mais avançados, entretanto, a angiorressonância magnética do coração, evidenciando o tecido gorduroso de substituição confirma o diagnóstico e demonstra a extensão do comprometimento dos ventrículos.

Pacientes com diagnóstico de displasia arritmogênica do ventrículo direito devem ser excluídos de esportes competitivos que requeiram atividade física.

Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é uma doença genética autosômica dominante com penetrância variável, que determina várias anormalidades com diferentes graus de intensidade, envolvendo principalmente o sistema ocular, cardiocirculatório, neurológico e esqueleto ósseo. Essa síndrome apresenta risco de morte súbita causada por dissecação da aorta^{17,18}. A incidência da síndrome de Marfan é estimada de 1 em 5000 a 7000 e aparece mais frequentemente em atletas altos, praticantes principalmente de basquete ou voleibol, já que altura é uma das características dessa afecção. O diagnóstico é feito pela observação das alterações nos órgãos e sistemas e pela história familiar de Marfan, podendo ser confirmado pela genotipagem.

Apesar de a dissecação da aorta poder ocorrer em portadores de aorta normal, o alargamento da raiz da aorta é um fator independente do risco de dissecação em atletas. O ecodopplercardiograma pode ser utilizado para mesurar e monitorar a dimensão da raiz da aorta¹⁹. A cirurgia precoce de reconstrução profilática da raiz da aorta, assim como o uso de betabloqueadores, diminui o risco de morte súbita¹².

Pacientes portadores de síndrome de Marfan podem ser liberados para praticar esportes que requeiram baixa ou moderada atividade física competitiva, desde que não apresentem qualquer grau de dilatação da raiz da aorta ou moderada a grave regurgitação mitral, nem história familiar de dissecação

aórtica ou morte súbita. Esses indivíduos, entretanto, devem ser avaliados por meio de ecodopplercardiograma a cada 6 meses para monitoração estrita das dimensões da aorta e possíveis alargamentos.

Miocardite

A miocardite é uma doença inflamatória caracterizada histologicamente por infiltrado inflamatório associada à degeneração e necrose não isquêmica dos miócitos. Na maioria das vezes, são consequentes a viroses, sendo que o vírus coxsackie B é responsável por 50% de todos os casos^{20,21}.

A miocardite aumenta o risco de morte súbita, que não infreqüentemente ocorre durante atividade física, sendo diagnosticada em 3% a 7% das mortes súbitas relacionadas ao esporte²².

O quadro clínico é diverso, podendo o paciente ser assintomático e a morte súbita ser a primeira manifestação da doença, ou apresentar sintomas e sinais, tais como: febre, cansaço fácil, dispnéia franca, palpitações, pré-síncope, síncope e/ou sintomas e sinais de insuficiência cardíaca.

Atletas que apresentam quadro de miocardite devem ser afastados temporariamente da prática de esportes que requeiram atividade física. Após a resolução do problema, com pelo menos 6 meses do início da doença, os pacientes devem fazer exames clínicos que demonstrem normalização da parte cardiocirculatória para serem novamente liberados para a prática de esportes²³.

Síndrome de Wolff-Parkinson-White

A síndrome de Wolff-Parkinson-White causada por pré-excitação ventricular, é caracterizada por alterações eletrocardiográficas típicas (intervalo PR curto, onda delta e complexo QRS largo) e crises de taquicardias paroxísticas supraventriculares. A morte súbita nessa síndrome ocorre devido à fibrilação ventricular consequente à passagem, pela via acessória, de altas frequências aos ventrículos em caso de taquicardias atriais como a fibrilação atrial. Em atletas assintomáticos portadores de pré-excitação, sem história de palpitações ou taquicardias e com coração estruturalmente normal, pode-se dispensar exames invasivos²⁴; entretanto, ainda não está definida a melhor forma de conduzir esse tipo de paciente. Quando os sintomas estão presentes ou existem evidências de condução rápida pela via acessória (período refratário curto), a ablação por cateter é a melhor opção terapêutica.

Síndrome do QT longo congênito

A síndrome do QT longo congênito é uma anomalia congênita genética não hereditária caracterizada por alteração da repolarização ventricular que induza um prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, determinando uma série de manifestações clínicas, tais como: palpitações, pré-síncope, síncope, parada cardíaca e morte súbita em jovens, freqüentemente relacionada com atividade física durante a prática de esportes. A alteração da repolarização ventricular da síndrome do QT longo predispõe a arritmia ventricular polimórfica típica, conhecida

como *torsades de pointes*, freqüentemente seguida de fibrilação ventricular. A síndrome do QT longo é a responsável por 0,5% a 0,8% dos casos de morte súbita em jovens atletas. De acordo com a conferência de Bethesda²⁵, atletas portadores de síndrome do QT longo congênito que apresentaram parada cardíaca e/ou síncope devem ser afastados de esportes competitivos, podendo, entretanto, ser liberados para esportes com baixa atividade física como: golfe, boliche e críquete. Para o consenso europeu, entretanto²⁶, atletas com diagnóstico evidente de síndrome do QT longo congênito (intervalo QT > 470 ms em homens e > 480 ms em mulheres), mesmo que assintomáticos, devem ser excluídos de todos os esportes competitivos.

Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada é uma das afecções conhecidas como canalopatias, com distúrbio dos canais de sódio de caráter genético autossômico dominante. É caracterizada por alterações eletrocardiográficas típicas: elevação do ponto J com supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas (de V1 a V3), sinais de distúrbio de condução do ramo direito (RSR' em V1) com ondas T negativas. A prevalência da síndrome de Brugada é reportada de 5 a 66 por 10.000, sendo mais freqüente em determinadas regiões, especialmente no sudeste da Ásia²⁷. Essa afecção está relacionada a episódios de morte súbita por fibrilação ventricular, que freqüentemente ocorre durante atividade física de moderada intensidade ou durante o sono. Entretanto, não está bem definida a relação direta entre atividade física e morte súbita na síndrome de Brugada.

Comotio Cordis

Comotio cordis é o mais típico exemplo de morte súbita em atletas sem antecedentes ou referências de doença cardíaca. Ocorre devido a um golpe direto não penetrante aplicado no precórdio (próximo ao centro da silhueta cardíaca), que altera a estabilidade elétrica do miocárdio, induzindo fibrilação ventricular, sem ocorrência de alterações estruturais nas costelas, esterno ou no coração. Cerca de 50% dos casos de comotio cordis ocorrem em atletas jovens (entre 11 e 20 anos de idade)²⁸ que praticam uma variedade de esportes como: beisebol, softbol e hóquei, que expõem o praticante a receber choques usualmente (mas nem sempre) aplicados por projéteis usados nessa prática. Isso também pode ocorrer como resultado de contato físico entre competidores. Para ocorrer a fibrilação ventricular, é necessário que o choque aplicado sobre o coração ocorra entre 15 a 30 milissegundos antes do pico da onda T (o que representa 1% do ciclo cardíaco), durante a fase vulnerável da repolarização ventricular^{28,29}. A precisa frequência de comotio cordis é desconhecida, mas deve ser muito mais comum do que mostram os estudos. A taxa de sobreviventes é baixa, em torno de 15%, provavelmente devido ao tempo de se reconhecer o problema e iniciar as manobras de ressuscitação. As chances de reverter o quadro são bem maiores se esse tempo entre o diagnóstico e o início das manobras de ressuscitação for menor que 3 minutos³⁰.

Uso de drogas e substâncias ilícitas

Algumas drogas ilícitas, especialmente esteroides anabolizantes, estimulantes e hormônios peptídeos, podem causar um largo espectro de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares em corações saudáveis sem história de doença cardíaca, sendo que muitas dessas arritmias podem ser fatais. Deve-se sempre levar em consideração o abuso de drogas ilícitas como causa de arritmias fatais, principalmente na ausência de sinais de doença cardíaca.

Estratégias de prevenção

Em recomendações propostas no ano de 1996, revisadas e mantidas em 2007³¹, a *American Heart Association*, endossada na última versão pelo *American College of Cardiology Foundation* propõe avaliação de jovens atletas por meio de exame físico, incluindo medida da pressão arterial e questionário com 12 perguntas de avaliação clínica. Exames complementares não invasivos, tais como: eletrocardiograma, ecodopplercardiograma e teste ergométrico somente estão indicados no caso de ser detectada alguma alteração. Essas associações americanas justificam, com discutíveis cálculos de custo-benefício, não incluir nem mesmo o eletrocardiograma de 12 derivações em suas recomendações, o que poderia identificar afecções cardíacas relacionadas à morte súbita como as canalopatias e displasia arritmogênica do ventrículo direito, que podem passar despercebidas pela avaliação proposta.

A *European Society of Cardiology* e o Comitê Olímpico Internacional recomendam para avaliação de jovens atletas, além do exame físico e um questionário um pouco maior, mas semelhante ao do *American Heart Association*, um eletrocardiograma de 12 derivações sistematicamente³². Essas recomendações são baseadas na experiência italiana de mais de 25 anos com avaliação de atletas competitivos. Na Itália, desde 1982 é obrigatório, por lei, fazer avaliação de todos os atletas pretendentes a participar de competições esportivas organizadas, tanto amadoras como profissionais. Essa avaliação inclui pelo menos o exame físico completo, o eletrocardiograma de 12 derivações e um teste ergométrico submáximo. Um relato de 2006 da experiência italiana utilizando essa avaliação em atletas de 12 a 35 anos de idade⁵ mostrou uma redução da incidência de morte súbita de 3,6 óbitos por 100.000 pessoas/ano de 1979 a 1981 para 0,4 óbitos por 100.000 pessoas/ano de 2003 a 2004, uma redução de 89%. Nesse relatório, 9% dos atletas necessitaram realizar exames cardiológicos adicionais e 2% foram proibidos de participar das competições.

Crítérios para liberação ou desqualificação da prática esportiva

As recomendações da 26ª conferência de Bethesda oferecem uma clara orientação para a prática clínica nesse sentido. Essas diretrizes para a liberação ou desqualificação de atletas parte da premissa de que: treinamento e competições esportivas intensas aumentam o risco de morte súbita em atle-

tas susceptíveis portadores de afecções cardíacas e esse risco é muito provavelmente reduzido com a suspensão temporária ou definitiva da prática esportiva.

A decisão de desqualificar um atleta de alto perfil por problemas cardiovasculares, envolve inúmeros aspectos psicológicos e socioeconômicos, que dificultam sua implementação, principalmente quando pressupõe o fim de sua carreira. Alguns atletas de elite nessa situação se recusam a acatar as recomendações e aceitam o risco de continuar a praticar o esporte, algumas vezes procurando várias outras opiniões médicas até encontrar uma que referende essa atitude. O julgamento médico pode ser influenciado por pressões do próprio atleta, seus familiares, treinadores e clubes esportivos, entretanto, o médico não pode esquecer suas responsabilidades quando da liberação do atleta para a prática esportiva.

REFERÊNCIAS

1. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark - implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1365-71.
2. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: a strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology*. 2006;105(4):196-206.
3. Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO. Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(2):428-31.
4. 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(5):641-7.
5. 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(13):1593-601.
6. Solberg EE, Gjertsen F, Haugstad E, Kolsrud L. Sudden death in sports among young adults in Norway. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(3):337-41.
7. Maron BJ, Shirane J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199-204.
8. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-75.
9. Basavarajiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):1033-9.
10. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10):1308-20.
11. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;28(1):1-83.
12. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Towbin JA, Udelson JE. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1340-5.
13. Zeppilli P, dello Russo A, Santini C, Palmieri V, Natale L, Giordano A, et al. In vivo detection of coronary artery anomalies in asymptomatic athletes by echocardiographic screening. *Chest*. 1998;114(1):89-93.
14. Angelini P. Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. *Circulation*. 2007;115(10):1296-305.
15. Graham TP Jr, Driscoll DJ, Gersony WM, Newburger JW, Rocchini A, Towbin JA. Task Force 2: congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1326-33.
16. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-33.

17. Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J*. 2000;139(4):723-8.
18. Stout M. The Marfan Syndrome: implications for athletes and their echocardiographic assessment. *Echocardiography*. 2009;26(9):1075-81.
19. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):329-32.
20. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;91(5):1596-601.
21. O'Connor FG, Kugler JP, Oriscello RG. Sudden death in young athletes: screening for the needle in a haystack. *Am Fam Physician*. 1998;57(11):2763-70.
22. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Profile and frequency of sudden death in 1463 young competitive athletes: from a 25 year U.S. national registry: 1980-2005. *Circulation*. 2006;114(Suppl II):830.
23. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendation for sport activity. *Cardiol Clin*. 2007;25(3):423-9.
24. Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, Vicedomini G, Nardi S, Pappone A, et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):239-44.
25. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. January 6-7, 1994. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):845-99.
26. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al.; Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(14):1422-45.
27. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al.; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
28. Maron BJ, Gohman TE, Kyle SB, Estes NA 3rd, Link MS. Clinical profile and spectrum of commotio cordis. *JAMA*. 2002;287(9):1142-6.
29. Madias C, Maron BJ, Weinstock J, Estes NA 3rd, Link MS. Commotio cordis--sudden cardiac death with chest wall impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(1):115-22.
30. Maron BJ, Estes NA 3rd. Commotio cordis. *N Engl J Med*. 2010;362(10):917-27.
31. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, et al.; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2007;115(12):1643-455.
32. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al.; Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(5):516-24.

O IMPACTO DO USO DO CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL NA PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA

EDUARDO RODRIGUES BENTO COSTA¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2012;22(3):95-104
RSCESP (72594)-2002

A Morte Súbita Cardíaca (MSC) é, geralmente, um desfecho final traumático comum às diversas formas de cardiopatia, sendo, não infreqüentemente, a primeira e última manifestação clínica em pacientes sem cardiopatia conhecida. Atinge entre 0,1% a 0,2% ao ano da população mundial, o que confere um aspecto epidemiológico importante, especialmente quando ocorre numa população social e economicamente ativa. Taquicardia e fibrilação ventricular são as manifestações mais comumente encontradas na MSC. Apesar do grande avanço das medidas preventivas dos fatores de risco, como controle da hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, do tratamento intensivo da doença coronariana com o uso de novos fármacos e de medidas intervencionistas, a MSC continua sendo um enorme desafio clínico e social. Enquanto fármacos como as estatinas, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão/bloqueadores do sistema renina-angiotensina e dos receptores da aldosterona reduzem a mortalidade total e súbita em grupos específicos de paciente, os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) são de longe a forma mais eficiente de prevenção de MSC em pacientes de alto risco. Apesar dos benefícios inequívocos na população de alto risco, o implante de CDI traz consigo riscos, como complicações perioperatórias, choques inapropriados e disfunções a longo prazo, o que pode atenuar os benefícios obtidos pela proteção antiarrítmica. Ainda, a análise de custo-benefício é fundamental para a formulação de uma correta política de saúde pública. O presente artigo pretende discutir alguns desses aspectos, contemporizando o papel atual dos CDIs na prevenção da MSC.

Descritores: arritmias cardíacas, cardioversores-desfibriladores implantáveis, fibrilação ventricular, morte súbita cardíaca, taquicardia ventricular.

THE IMPACT OF THE USE OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IN THE PREVENTION OF SUDDEN DEATH

Sudden Cardiac Death (SCD) is generally a common traumatic final outcome to several forms of heart disease, often being the first and last clinical manifestation in patients without known heart disease. It reaches between 0.1 to 0.2% of the world population every year, which gives it an important epidemiological aspect, especially when it occurs in a socially and economically active population. Tachycardia and ventricular fibrillation are the most commonly manifestations found in SCD. Despite major advances in preventive measures of risk factors, such as control of hypertension, dyslipidemia, smoking, etc. and intensive treatment of coronary disease through new drugs and interventional procedures, SCD remains an enormous clinical and social challenge. While drugs such as statins, beta-blockers, converting enzyme inhibitors/renin-angiotensin system's and aldosterone receptors blockers reduce total and sudden mortality in specific groups of patients, the Implantable Cardioverter-Defibrillators (ICDs) are by far the most effective prevention of SCD in high risk patients. Despite the unmistakable benefits in high-risk population, ICD implant brings along risks, such as perioperative complications, inappropriate shocks and long-term dysfunction, which may lessen the benefits obtained by the anti-arrhythmic protection. Still, the cost-benefit analysis is essential for the formulation of a correct public health policy. This article discusses some of these aspects, updating the current role of ICDs in preventing SCD.

Descriptors: arrhythmias, cardiac, cardiac, death, implantable cardioverter-defibrillator, sudden, tachycardia, ventricular, ventricular fibrillation.

¹ Especialista em Eletrofisiologia pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - SOBRAC SBC. Especialista em Estimulação Cardíaca Artificial pelo Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular - DECA SBCCV
Diretor da Cardio Ritmo - Clínica de Arritmias Cardíacas - São José dos Campos.
Endereço para correspondência:
Eduardo Rodrigues Bento Costa. Av. Alfredo Ignácio Nogueira Penido, nº 255, sala 703. Jardim Aquárius. São José dos Campos - SP.
CEP: 12246-000.
Tel/Fax: (12) 3941-3928. E-mail: erbento@cardiol.br

A primeira descrição da utilização de corrente elétrica na reanimação de pássaros foi de Abilgaard, em 1775. No entanto, a primeira desfibrilação realizada com sucesso em humanos ocorreu em 1947, 170 anos após, por Claude Beck, cirurgião cardíaco, através de toracotomia durante cirurgia cardíaca em um garoto de 14 anos de idade. O Dr. Paul Zoll introduziu a possibilidade de desfibrilação transtorácica em 1954¹. Coube, no entanto, ao Dr. Michel Mirowski um papel central na história da desfibrilação cardíaca. Polonês de nascimento, cursou medicina em Israel, porém foi em Baltimore-Maryland, Estados Unidos, que desenvolveu o primeiro sistema automatizado implantável, capaz de reconhecer e desfibrilar automaticamente o coração. Esse primeiro cardioversor-desfibrilador implantável foi patenteado em 1970 e o primeiro implante em humanos ocorreu 10 anos depois, em 1980, no John's Hopkins Hospital.

Desde então, foi visto um dos maiores saltos de desenvolvimento tecnológico já ocorrido na área médica, com o aprimoramento impressionante da virtualmente única forma de reversão de uma taquiarritmia ventricular potencialmente fatal instalada, que culmina em parada cardiorrespiratória e morte súbita cardíaca (Figura 1).

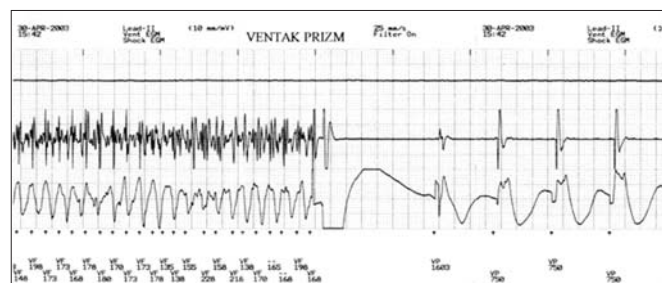


Figura 1. Fibrilação ventricular revertida por choque de desfibrilação de cardioversor-desfibrilador implantável, abortando uma possível morte súbita cardíaca.

Com o desenvolvimento da microtecnologia e de materiais, hoje dispomos de dispositivos altamente confiáveis, com recursos que transcendem à capacidade de desfibrilação, como monitorização remota de arritmias e inúmeras outras variáveis, detecção de isquemia miocárdica, congestão pulmonar, entre tantos outros avanços.

EPIDEMIOLOGIA DA MORTE SÚBITA CARDÍACA

A morte súbita é definida quando ocorre após uma hora do início dos sintomas, em pacientes com ou sem cardiopatia reconhecida. Utilizando-se esse conceito, a taxa de morte súbita cardíaca em pacientes com mortes naturais em Maastricht-Holanda é de 13%. Quando se conceitua a morte súbita cardíaca como aquela que ocorre até 24 horas do início dos sintomas, essa incidência sobe até 18,5%^{2,3}.

Nos Estados Unidos da América (EUA), entre 200.000 a 450.000 indivíduos morrem do coração subitamente ao ano, com estimativa média anual entre 300.000 a 350.000^{3,4}. A morte

súbita cardíaca é responsável por aproximadamente 50% das causas de mortes cardiovasculares⁵. Na Europa, a incidência de morte súbita cardíaca é equivalente à dos EUA, com variações regionais significativas⁶. Esses números são impressionantes, especialmente quando comparados às demais causas de mortalidade, ultrapassando em números absolutos a soma da taxa de mortalidade de doenças como câncer de mama, câncer de pulmão, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e acidente vascular cerebral⁷, colocando a morte súbita cardíaca como a maior causa isolada de mortalidade nos EUA⁸.

MECANISMOS DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

Em 75% dos casos de morte súbita cardíaca documentada antes da admissão hospitalar, o ritmo cardíaco detectado foi de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. Os restantes 25% são resultado de bradiarritmias, dissociação eletromecânica ou assistolia^{4,9,10}.

No entanto, essa proporção depende da população estudada. É fato que, quanto maior for o grau de disfunção ventricular esquerda, menor a proporção de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular como causa de morte súbita cardíaca e maior a proporção de bradiarritmias ou dissociação eletromecânica. Em 3991 pacientes portadores de insuficiência cardíaca (65% com miocardiopatia isquêmica e 35% com miocardiopatia idiopática), com fração de ejeção menor que 40% (média de 28%), a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) foi determinante no mecanismo de morte. Em pacientes com classe funcional II (NYHA), o percentual de mortalidade súbita foi de 64%, enquanto em pacientes em classe funcional IV (NYHA) esse percentual foi de 33%. De forma inversa, a mortalidade devido à progressão da insuficiência cardíaca foi crescente de acordo com a piora da classe funcional¹¹ (Figura 2).

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

O fator preditivo mais utilizado para a estratificação de risco de morte súbita cardíaca em pacientes portadores de cardiopatia estrutural é o grau de disfunção ventricular esquerda, medida pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Pacientes com miocardiopatia dilatada de causa isquêmica ou idiopática com FEVE gravemente rebaixada (menor que 35 ou 30%) constituem um grupo de pacientes com taxa elevada de mortalidade súbita e total quando comparada a pacientes menos gravemente doentes¹². Todos os estudos clínicos randomizados que avaliaram o papel do cardioversor-desfibrilador implantável na redução da mortalidade utilizaram a FEVE como pilar principal de estratificação de risco. As atuais diretrizes de indicação para o implante de cardioversor-desfibrilador implantável baseiam-se no grau de disfunção do ventrículo esquerdo como critério de corte. A facilidade na mensuração da FEVE, por meio de técnicas não invasivas e de baixo custo, ajuda essa padronização.

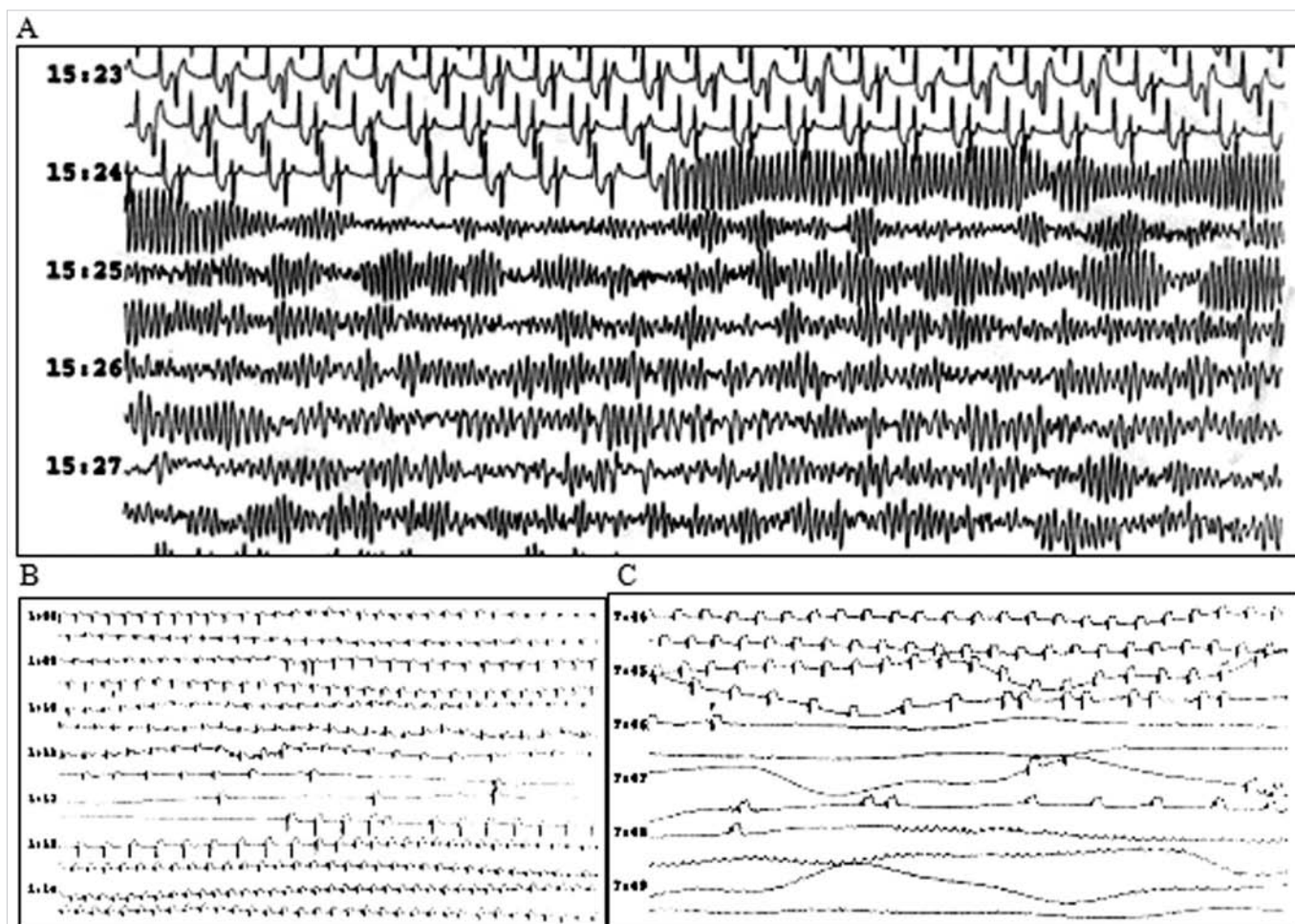


Figura 2. A: Paciente JC, masculino, 70 anos, insuficiência aórtica, classe funcional II (NYHA), com morte súbita causada por taquicardia ventricular, seguida por degeneração em fibrilação ventricular; B e C: MAFF, feminina, 83 anos, cardiopatia isquêmica crônica, classe funcional III (NYHA), com quadro de síndrome coronariana aguda, caracterizada por supradesnivelamento do segmento ST durante o sono e braditardia grave, com degeneração em fibrilação ventricular e assistolia. Esses pacientes não tiveram a mesma oportunidade de tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável que o paciente da Figura 1.

No entanto, há considerável heterogeneidade entre os diversos grupos de pacientes, havendo, entre aqueles com FEVE menor que 35%, uma parcela de pacientes com baixo risco de morte súbita cardíaca e, de forma inversa, há pacientes com FEVE relativamente preservada com potencial arritmico muito alto.

A utilização da FEVE isoladamente como preditor de morte súbita cardíaca apresenta baixa sensibilidade, em torno de 45%¹³. No *The Maastricht Circulatory Arrest Registry*, foi observado que 52% dos pacientes que apresentaram parada cardiorrespiratória tinham FEVE > 30% e 32% dos pacientes apresentavam FEVE > 40%. Nessa população, somente 26% dos pacientes tinham história clínica de insuficiência cardíaca¹⁴. O estudo GUSTO aponta na mesma direção, mostrando que apenas 34% dos pacientes que morreram num seguimento de dois anos tinham FEVE < 40%. Isso não significa dizer que os pacientes com grave redução da FEVE representam um grupo

de baixo risco, mas que a sensibilidade isolada da FEVE não é capaz de detectar todos os pacientes de alto risco de morte súbita cardíaca¹⁵. A Figura 3 exemplifica esse fenômeno³.

Outro aspecto que merece consideração é a especificidade da FEVE rebaixada na detecção de pacientes sob risco de morte súbita cardíaca. É certo que a FEVE rebaixada identifica pacientes com alto risco relativo de morte súbita cardíaca, mas o mesmo critério também identifica pacientes com alto risco relativo de mortalidade não súbita, como falência cardíaca, que não se beneficiariam necessariamente do implante do cardioversor-desfibrilador implantável. Dessa maneira, indicações sistemáticas de implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com disfunção ventricular grave beneficiaria um número menor de pacientes do que o esperado.

Uma série de estudos tem tentado melhorar o poder da estratificação de risco, aumentando sua sensibilidade, especificidade e valores preditivo positivo e negativo. Diversos

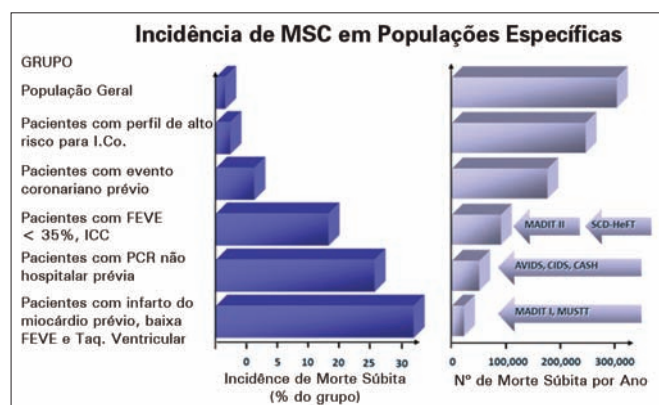


Figura 3. Apesar da presença de graves fatores de risco identificar grupos de pacientes com alta taxa de morte súbita cardíaca, a maioria dos casos em números absolutos ocorre na população geral, normalmente não estudada pelos estudos clínicos que analisaram o papel do cardioversor-desfibrilador implantável. (Modificado de³) MSC- morte súbita cardíaca.

critérios podem ser utilizados, como presença de taquicardias ventriculares espontâneas documentadas pelo Holter de 24 horas ou por monitores de eventos implantáveis, instabilidade elétrica (indução de taquiarritmias ventriculares ao estudo eletrofisiológico), pesquisa de substrato arritmico elétrico pela redução da velocidade de condução miocárdica (duração total do QRS, pós-potenciais pelo eletrocardiograma de alta resolução), heterogeneidade da repolarização ventricular (duração do intervalo QT, dispersão do intervalo QT, micro alternância das ondas T), pesquisa do substrato arritmico anatômico (análise de fibrose pela ressonância nuclear magnética), avaliação do sistema nervoso autônomo (variabilidade RR ao Holter de 24 horas, turbulência da frequência cardíaca, sensibilidade barorreflexa), pesquisa de isquemia miocárdica, marcadores genéticos^{15,16}.

No entanto, nenhum desses fatores isoladamente apresenta força suficiente para encerrar em definitivo a questão da estratificação primária. À medida que se aumentam as exigências diagnósticas, reduz-se a sensibilidade na detecção dos pacientes de alto risco. Até o presente momento, aparentemente, a maior parte desses critérios são mais úteis para se detectar os pacientes de baixo risco, do que identificar todos aqueles com risco consideravelmente elevado (alto valor preditivo negativo e baixo valor preditivo positivo)¹⁶. Em outras palavras, não se encontram os chamados critérios de risco nesses exames em um paciente específico nos dá uma grande chance desse paciente ter baixa probabilidade de evento arritmico fatal. Porém, o encontro de algum desses critérios não garante que o implante do cardioversor-desfibrilador implantável irá realmente ser necessário ao longo do tempo¹⁷.

Provavelmente, a análise composta de fatores de risco poderá nos oferecer maior chance de estratificar o risco. Por exemplo, pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com FEVE > 40% e eletrocardiograma de alta resolução anormal

apresentam baixo risco de morte súbita, da mesma forma que pacientes com baixa fração de ejeção e eletrocardiograma de alta resolução normal. Pacientes com sensibilidade barorreflexa anormal e FEVE > 35% ou aqueles com sensibilidade barorreflexa normal e FEVE < 35% também são considerados de baixo risco. Por outro lado, ambos os critérios alterados detectam grupo de pacientes de alto risco. Suspeita-se, dessa forma, que a FEVE, mais do que um critério isolado, seja capaz de modificar a identificação de risco quando associada à análise de outro fator¹³. Serão necessários grandes estudos randomizados desenhados com essa finalidade para se esclarecer o real papel dos critérios de estratificação de risco.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

É consenso que pacientes que sobrevivem a uma parada cardiorrespiratória ou apresentem taquicardia ventricular sintomática necessitam de algum tipo de intervenção com a finalidade de prevenção de novos episódios e de morte súbita cardíaca, devido à alta taxa de recorrência de arritmias potencialmente fatais. De uma maneira geral, esses pacientes precisam de medicações como betabloqueadores, moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que sabidamente reduzem a mortalidade total e súbita na presença de doença cardíaca estrutural⁶.

Em relação às drogas antiarrítmicas, somente a amiodarona pode ser usada na presença de disfunção ventricular esquerda grave e seu papel na prevenção de morte súbita cardíaca é questionável. Com o desenvolvimento do cardioversor-desfibrilador implantável, ficou clara a possibilidade de prevenção da morte súbita cardíaca por meio da mais eficiente forma de reversão das taquiarritmias ventriculares. Os estudos que analisaram esse perfil de pacientes estão listados na Tabela 1¹⁸. Foge à proposta desse artigo análise individualizada desses estudos. Porém, pode-se afirmar que existem críticas individuais devidamente tratadas na literatura, e uma das mais contundentes é que no estudo AVID, o maior deles, o uso de betabloqueadores no grupo cardioversor-desfibrilador implantável foi três vezes maior que no grupo controle (38,1 vs. 11% em 1 ano)^{19,20}.

Meta-análise dos resultados mostra que o cardioversor-desfibrilador implantável reduz a mortalidade nesse grupo de pacientes quando comparado à terapia farmacológica convencional, incluindo a amiodarona. A redução de risco relativo na mortalidade total é de 28% (RR 0,72, 95% IC, 0,60-0,87), com $p = 0,0006$. Isto se deve, fundamentalmente, à drástica redução de 50% na mortalidade arritmica (RR 0,50, 95% IC, 0,37-0,67), o que confere ao cardioversor-desfibrilador implantável um status de benefício definido nessa população^{21,22}. É importante enfatizar que esses benefícios não são estendidos para os pacientes que apresentaram taquiarritmia ventricular na fase aguda do infarto agudo do miocárdio e que os benefícios observados ocorreram especialmente em pacientes com FEVE < 35%.

Tabela 1. Estudos Clínicos de CDI na Prevenção Secundária de MSC.

Estudo	Pacientes (n)	Crítérios Inclusão	Terapia	Hazard ratio	95% IC	Valor de <i>p</i>
AVID	1016	FV ou TVS	CDI vs. AA	0,62 ^a	0,43-0,82	< 0,02
CASH	288	PCR	CDI vs. AA	0,77 ^a 0,42 ^b	1,112 ^c 0,721 ^c	0,081 ^d 0,005 ^d
CIDS	659	PCR, FV ou TVS	CDI vs. Amiod	0,82 ^a	0,6-1,1	NS
DEBUT	86	PCR	CDI vs. BB	NA (0 vs. 4 mortes)	NA	0,02
DUTCH	60	Pós IAM, PCR	CDI vs. Convencional	0,27 ^e	0,09-0,85	0,02

^a Mortalidade total; ^b Mortalidade Súbita; ^c Limite superior 97,5 do intervalo de confiança; ^d One-tailed; ^e Morte, parada cardiorrespiratória recorrente, transplante cardíaco; IC: Intervalo de Confiança; NA: Não Avaliado; NS: Não Significativo (*p* > 0,05). Modificado de ¹⁸

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

O importante papel do cardioversor-desfibrilador implantável para prevenção secundária trouxe um cenário de aplicação clínica promissora, o de tentar evitar a morte súbita cardíaca em pacientes de alto risco e que nunca tenham apresentado parada cardíaca recuperada por taquiarritmia ventricular significativa (taquicardia ventricular e fibrilação ventricular). Diversos estudos controlados e randomizados, listados na Tabela 2¹⁸, mostraram por meio de meta-análise uma redução do risco relativo de 19% ao se utilizar o cardioversor-desfibrilador implantável quando comparado ao tratamento clínico convencional, incluindo a amiodarona e betabloqueadores (RR: 0,81, 95% IC: 0,69-0,95)²².

Baseadas nessas informações, todas as diretrizes que norteiam a prevenção de morte súbita cardíaca, tanto no Brasil, EUA e Europa, são bastante claras na afirmação de que é altamente recomendado o implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes de alto risco para morte súbita cardíaca (ver adiante em diretrizes). Atualmente, em alguns locais, o número de implantes de cardioversor-desfibrilador implantável para a prevenção primária é cinco vezes maior que para prevenção secundária²³. No entanto, a despeito do grande aumento da taxa de indicações para a prevenção primária, algumas considerações merecem ser feitas.

A primeira delas é que vários estudos utilizaram drogas antiarrítmicas no seu braço controle. Sabe-se, hoje, que o uso sistemático dessas drogas pode piorar o prognóstico clínico de pacientes com cardiopatia estrutural. Exemplo disso é o estudo SCD-HeFT, no qual o grupo cardioversor-desfibrilador implantável teve significativa redução na mortalidade total quando comparado aos grupos amiodarona e placebo. Em pacientes em classe funcional III (NYHA), o grupo que utilizou a amiodarona apresentou pior desfecho quando comparado ao grupo placebo (RR: 1,44, 95% IC: 1,05-1,97, *p* < 0,01), mostrando o potencial de risco naquela que é considerada a droga mais segura na presença de cardiopatia estrutural²⁴. Por outro lado, na prática corrente em nosso meio, a utilização da amiodarona nessa população é extremamente comum, mesmo na ausência de arritmias sustentadas, o que deve nos fazer refletir sobre tal conduta e considerar o papel superior de proteção do cardioversor-desfibrilador implantável.

Outra consideração é sobre o uso de betabloqueadores, sabidamente eficientes na redução da mortalidade total e súbita e melhora da insuficiência cardíaca. Em três dos estudos de prevenção primária (AVID, MADIT I e SCD-HeFT), o uso de betabloqueadores foi significativamente maior no grupo com cardioversor-desfibrilador implantável do que no grupo controle, o que em tese poderia modificar o panorama final da prevenção primária¹⁹.

Há ainda diferenças importantes quanto à etiologia da cardiopatia. Enquanto na cardiopatia isquêmica está bastante definido o potencial arritmogênico, na miocardiopatia dilatada não isquêmica, a taxa de morte arritmica é menor que a morte não arritmica²⁵. Nenhum dos estudos realizados exclusivamente em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada não isquêmica mostrou resultados positivos em favor do cardioversor-desfibrilador implantável. No entanto, meta-análise de cinco estudos envolvendo 1854 pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica, detectou 31% de redução na mortalidade total (RR: 0,69, 95% IC: 0,55-0,87, *p* = 0,002). Outras meta-análises confirmaram esse benefício²⁶.

Como toda meta-análise, esses dados têm que ser avaliados com o cuidado necessário, pela possibilidade de vies estatístico²⁷.

Três outros aspectos dificultam a adoção da prevenção primária do cardioversor-desfibrilador implantável nos pacientes de alto risco: a viabilidade econômica na adoção de tal política pública ou privada; a percepção de que a estratificação pela FEVE pode não ser totalmente adequada; e os riscos inerentes aos dispositivos implantáveis. Todas essas questões são discutidas nesse capítulo.

QUAIS OS SUBGRUPOS DE PACIENTES QUE MENOS SE BENEFICIAM DO CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL?

O papel do cardioversor-desfibrilador implantável resume-se à prevenção de morte súbita cardíaca de causa arritmica, exceto quando associada ao resincronizador cardíaco no tratamento da insuficiência cardíaca. Esse benefício deve se estender pelo tempo mais longo possível, para justificar o investimento inicial do implante. Dessa forma, espera-se que

Tabela 2. Estudos Clínicos de CDI na Prevenção Primária de MSC.

Estudo	Pacientes (n)	MCI/MCNI	Critérios Inclusão	Terapia	Hazardratio	95% IC	Valor de <i>p</i>
AMIOVERT	103	MCNI	NYHA I-III TVSN FEVE ≤ 0,35	CDI vs. AA Amiodarona	0,87	0,31-2,42	NS
CABG-Patch	900	MCI	RM ECGAR+ FEVE ≤ 0,35	CDI vs. TMC	1,07 ^a	0,81-1,42	NS
CAT	104	MCNI	NYHA II-III FEVE ≤ 0,30	CDI vs. TMC	0,83	0,45-1,82	NS
DEFINITE	458	MCNI	FEVE ≤ 0,35 EVs ou TVNS	CDI vs. TMC	0,65 ^a 0,20 ^b	0,40-1,06 0,06-0,71	0,08 0,006
DINAMIT	674	MCI	IAM Recente FEVE ≤ 0,35 Desbalanço SNA	CDI vs. TMC	1,08 ^a 0,42 ^b	0,76-1,55 0,22-0,83	NS 0,009
IRIS	898	MCI	IAM Recente FEVE ≤ 0,40 FC > 90 ou TVNS	CDI vs. TMC	1,04	0,81-1,35	NS
MADIT	196	MCI	IAM Prévio FEVE ≤ 0,35 TVNS e EEF+	CDI vs. TMC	0,46 ^a	0,26-0,82	0,009
MADIT II	1232	MCI	IAM Prévio FEVE ≤ 0,30	CDI vs. TMC	0,69 ^a	0,51-0,93	0,016
MUSTT	704	MCI	FEVE ≤ 0,40 TVNS e EEF+	CDI vs. AA	0,40 ^a 0,24 ^c	0,27-0,59 0,13-0,45	< 0,001 < 0,001
SDC-HeFT	2521	MCI/MCNI	NYHA I-III FEVE ≤ 0,35	CDI vs. AA Amiodarona vs. Placebo	0,77 ^a	0,62-0,97	0,007

^a Mortalidade total; ^b Mortalidade arritmica; ^c PCR ou morte arritmica; MCI: Miocardiopatia Isquêmica; MCNI: Miocardiopatia Não Isquêmica; TMC: Terapia Médica Convencional; AA: Drogas Antiarrítmicas, EVs: Extrassístoles Ventriculares; TVNS: Taquicardia Ventricular Não Sustentada; EEF: Arritmia Ventricular Induzida no Estudo Eletrofisiológico; ECGAR: Eletrocardiograma de Alta Resolução; SNA: Sistema Nervoso Autônomo; IC: Intervalo de Confiança; NS: Não Significativo (*p* > 0,05). Modificado de ¹⁸.

pacientes com baixo risco de morte arritmica ou pacientes com alto risco de morte não arritmica possam não se beneficiar dessa forma de terapia. Nesse cenário, além dos critérios utilizados na estratificação de risco descritos anteriormente, outras situações merecem destaque. Os pacientes idosos, as mulheres, pacientes com disfunção renal e outras doenças crônicas parecem que representam situações nas quais o papel do cardioversor-desfibrilador implantável tem menor impacto.

Como na maior parte dos procedimentos intervencionistas em cardiologia, as mulheres apresentam menor taxa de indicação para implante de cardioversor-desfibrilador implantável, tanto na prevenção primária quanto na secundária^{28,29}.

Em meta-análise envolvendo cinco estudos de prevenção primária, num total de 7.229 pacientes, somente 22% eram mulheres. Enquanto os resultados em homens mostraram claro benefício na redução da mortalidade total (RR: 0,67, 95% IC: 0,58-0,78, *p* < 0,00001), nas mulheres esse benefício não foi estatisticamente significativo (RR: 0,78, 95% IC: 0,57-1,05, *p* = 0,10). Apesar de

apresentarem taxa de mortalidade equivalente entre os homens, as mulheres apresentaram menor taxa de terapias apropriadas do cardioversor-desfibrilador implantável, sugerindo que a mortalidade arritmica é menor nas mulheres do que nos homens³⁰. As mulheres apresentam menor incidência de doença arterial coronariana que os homens (23% nas mulheres e 56% nos homens, em Framingham). Apresentam, ainda, menor grau de disfunção do ventrículo esquerdo, menor frequência de taquicardias ventriculares sustentadas e não sustentadas, menor inductibilidade de arritmias ao estudo eletrofisiológico e menor taxa de eventos arrítmicos e terapias do cardioversor-desfibrilador implantável.

Entre as explicações sugeridas estão as influências hormonais, que promoveriam diferenças sexuais entre padrão de repolarização ventricular, diferenças no substrato arritmogênico, controles diferenciados do retículo sarcoplasmático, mudanças na densidade dos canais de cálcio, influência nas correntes de potássio na repolarização e de trocas sódio-cálcio e interferência na modulação autonômica³¹.

A idade também pode ter um papel importante na análise dos desfechos em pacientes com cardioversor-desfibrilador implantável. Primeiro, nos estudos de prevenção primária os pacientes são relativamente jovens, com mais que 50% deles apresentando menos que 60 anos, diferentemente do “mundo real”, no qual 70% dos pacientes referidos para prevenção primária têm mais que 60 anos, com 40% acima de 70 anos. A população mundial tem envelhecido de maneira muito rápida: até 2030 a população acima de 65 anos terá dobrado nos EUA. Com isso espera-se aumento das comorbidades, com maior chance de morte não arritmica, como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial. A análise dos resultados dos estudos em prevenção primária em idosos é conflitante. Enquanto algumas meta-análises não encontraram benefícios do cardioversor-desfibrilador implantável com o aumento da idade³², outros estudos conseguiram demonstrar estatística desse benefício³³. Tal diferença se deve à conceituação de idoso nos diversos estudos, o que determina critérios distintos de análise. Acreditamos que mais do que a idade isoladamente, a presença e gravidade da cardiopatia e outras comorbidades devam ser utilizadas em uma análise clínica mais adequada.

A disfunção renal é fator prognóstico de mortalidade total de extrema importância. Pacientes com insuficiência renal crônica apresentam maior incidência de doença coronariana que a população geral (40% vs. 1,5-12%), aumento da hipertrofia ventricular, aumento no remodelamento cardíaco, maior disfunção endotelial e fibrose intersticial mais intensa. Além disso, o aumento da uremia, a hiperpotassemia, o desarranjo no balanço autonômico, a hipertensão pré-dialítica e a hipotensão pós-dialítica contribuem para a maior taxa de taquiarritmias ventriculares, que chegam a corresponder a 61% das mortes cardiovasculares e 26% de todas as causas de mortalidade em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise. Por outro lado, a insuficiência renal crônica atenua os benefícios do cardioversor-desfibrilador implantável, devido ao aumento do limiar de desfibrilação causado pelas constantes modificações hidroeletrólíticas e de volemia. Além disso, pacientes submetidos à hemodiálise apresentam acessos vasculares frequentes, levando a maior risco de bacteremia e endocardite bacteriana, complicações graves com alta taxa de morbimortalidade.

Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 9.528 pacientes dialíticos que receberam implante de cardioversor-desfibrilador implantável entre 1994 e 2006 nos EUA mostra dados alarmantes. Primeiro, houve alta taxa de mortalidade (448 mortes/1000 pacientes-ano), sendo que 53,4% dos pacientes morreram em 1,4 anos após o implante. Segundo, a taxa de infecções foi extremamente elevada (998 infecções/1000 pacientes-ano), com 42 infecções dos dispositivos/1000 pacientes-ano levando à necessidade de troca do gerador (39 eventos/1000 pacientes-ano) e retirada dos eletrodos (34 eventos/1000 pacientes-ano), com uma mortalidade por infecção de todas as causas de 11,3%. Além disso, 38,2% das mortes foram classificadas como morte arritmica, mostrando a ineficiência da

desfibrilação devido à uremia, mudanças eletrolíticas bruscas, grandes variações de volume, infarto agudo do miocárdio e dissociação eletromecânica³⁴.

Pacientes com insuficiência renal crônica não dialítica podem se beneficiar do implante de cardioversor-desfibrilador implantável profilático, sendo que o benefício se perde progressivamente com o aumento do grau da disfunção renal, perdendo todo o benefício nos graus mais avançados de insuficiência renal crônica e especialmente nos pacientes dialíticos^{35,36}.

Um modelo interessante de análise de escore de estratificação de risco baseado na função renal em pacientes indicados para cardioversor-desfibrilador implantável para prevenção primária foi realizada pelo grupo MADIT II, que estudou 1232 pacientes pós-infarto do miocárdio com FEVE \leq 0,30. Os autores identificaram um grupo chamado de “alto risco”, assim classificado se tivessem ureia entre 50-70 mg/dl ou creatinina sérica entre 2,5-3,0 mg/dl e outro grupo chamado “não alto risco”, com valores menores de ureia e creatinina. O grupo “não alto risco” foi reclassificado de acordo com a presença ou ausência de um ou mais do que cinco fatores: classe funcional de insuficiência cardíaca da NYHA $>$ II; presença de fibrilação atrial; duração do complexo QRS acima de 120 ms, idade acima de 70 anos e ureia entre 26 mg/dl e 50 mg/dl. Esses pacientes de “não alto risco” foram divididos em relação ao risco se tivessem 1, 2 ou \geq 3 fatores. Ao final do estudo, a despeito do resultado global positivo já discutido anteriormente, observou-se que os subgrupos comportaram-se de maneira distinta. Enquanto os pacientes “não alto risco” com 0 fator de risco não apresentaram benefícios do cardioversor-desfibrilador implantável na redução da mortalidade, os pacientes “não alto risco” com mais de 3 fatores de risco e os de “alto risco” também não apresentaram diferença significativa na mortalidade. Os pacientes que mais se beneficiaram foram os do grupo intermediário de risco, conferindo um padrão de curva tipo “U” de acordo com a gravidade crescente dos subgrupos³⁷.

ANÁLISE DOS RISCOS DO CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Os riscos da terapia do cardioversor-desfibrilador implantável envolvem complicações perioperatórias, como pneumotórax, tamponamento cardíaco, infecções, trombose venosa, tromboembolismo e deslocamento de eletrodos. Essas complicações são comuns aos implantes de marca-passos e ressinchronizadores cardíacos. Existem complicações inerentes ao cardioversor-desfibrilador implantável, como os choques inapropriados, que ocorrem em 10% a 20% dos pacientes, que, em geral, são causados por *oversensing* ou por detecção inadequada de taquicardia sinusal e taquicardias supraventriculares. Os choques, apropriados ou não, podem ter impacto negativo na mortalidade, reduzindo o desempenho ventricular esquerdo, devido ao aumento do processo inflamatório e à pró-arritmia³⁸. Pacientes que recebem choques do cardioversor-desfibrilador

implantável apresentam ainda tendência à piora na qualidade de vida em relação àqueles que não apresentam terapia ao longo do tempo¹⁹.

A taxa de *recall* dos geradores de cardioversor-desfibrilador implantável e o risco de complicações envolvendo seus eletrodos são maiores que nos demais dispositivos cardíacos implantáveis, devido à maior complexidade tecnológica envolvida, especialmente em relação aos eletrodos. A necessidade de reoperações para troca dos eletrodos ou retirada do sistema aumentam a morbidade, além de complicações como hematomas, infecções e mesmo morte.

Sabe-se, hoje, que a estimulação ventricular direita promove dissincronismo cardíaco, com risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca equivalente ao promovido pelo bloqueio de ramo esquerdo. Isso é mais evidente em pacientes com disfunção ventricular prévia, como é o caso da maioria dos casos de pacientes referendados para implante de cardioversor-desfibrilador implantável. Nessas situações, deve-se evitar ao máximo a estimulação ventricular, programando-se corretamente a função antibradicardia e utilizando algoritmos que reduzam a estimulação ventricular desnecessária. Quando a estimulação ventricular for inevitável como, por exemplo, em pacientes com bloqueio atrioventricular total, deve-se buscar o implante do eletrodo na parede septal e não no ápice do ventrículo direito, região que mais causa dissincronismo ventricular³⁹.

Todos esses riscos devem ser levados em consideração quando se indica o implante de cardioversor-desfibrilador implantável, especialmente quando se trata de prevenção primária, quando os riscos podem superar os benefícios em um paciente específico. O diálogo franco e honesto com os pacientes e familiares, analisando-se os riscos e benefícios, é fundamental para a tomada de decisões.

DIRETRIZES DE INDICAÇÃO PARA IMPLANTE DE CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

As diretrizes de recomendação para implante de cardioversor-desfibrilador implantável, como todas as demais, refletem o estado atual do conhecimento do papel de determinada terapia frente aos resultados dos estudos clínicos publicados até um determinado momento. As Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Implantáveis, publicadas em 2007, estão vigentes até o presente momento. Obviamente, novos estudos publicados desde então reforçam a necessidade de sua reformulação⁴⁰.

Nas Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis, as indicações de ressincronizadores para tratamento coadjuvante da insuficiência cardíaca associada à dissincronismo cardíaco, chamada de terapia de ressincronização cardíaca (TRC-P), são colocadas de maneira separada, pelo próprio contexto e importância da insuficiência cardíaca. Com isso, temos, por um lado, claramente as indicações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável e por outro lado temos as indicações para terapia de ressincronização

cardíaca. Obviamente, há grande sobreposição de situações clínicas, nas quais um paciente pode ter indicação para as duas terapias (cardioversor-desfibrilador implantável e também terapia de ressincronização cardíaca denominada TRC-D, ou ressincronizador com função de desfibrilação). Essas indicações são bem definidas pelas Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia⁴¹.

Até o presente momento, não há evidências científicas que suportem o implante de cardioversor-desfibrilador implantável para prevenção primária em pacientes chagásicos sob a luz da Medicina baseada em evidências, a despeito de se tratar de afecção altamente endêmica em nosso meio e conhecida há mais de um século. Na prática, acabamos adotando critérios equivalentes aos aplicados aos pacientes com miocardiopatia idiopática, apesar do comportamento clínico absolutamente distinto entre elas. O estudo CHAGASICS (*Chronic use of Amiodarone Against Implantable Cardioverter-Defibrillator therapy in Chaga's cardiomyopathy for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death Study*), que em breve terá início, poderá responder esta pergunta.

Foge à proposta desse artigo discutir os critérios de indicações de cardioversor-desfibrilador implantável em situações especiais, como a cardiomiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica do ventrículo direito e as canalopatias, como a síndrome do QT longo congênito, a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. As Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Implantáveis⁴⁰ tratam desse assunto de forma abrangente e merecem consulta oportuna.

ANÁLISE DE CUSTO DO IMPLANTE DE CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

A análise formal dos custos de implante de cardioversor-desfibrilador implantável numa população é trabalho extremamente complexo, realizado por matemáticos e estatísticos, cujas complexas fórmulas fogem em geral da capacidade de compreensão do clínico. No entanto, segundo Smith & Cain “o custo da morte súbita cardíaca para a sociedade é incalculável”⁴². Para os EUA e Europa, o uso de cardioversor-desfibrilador implantável para a prevenção da morte súbita cardíaca atinge a chamada custo-efetividade se o benefício se estender por pelo menos de 7 a 8 anos, sendo essa realidade variável para cada país. A análise de custo-efetividade depende de vários fatores, como por exemplo, a idade e a expectativa de vida do grupo estudado, o tipo e a gravidade da afecção, o risco de morte súbita cardíaca nessa população e o custo e a efetividade das terapias alternativas. Uma discussão muito interessante foi feita por Camm⁴³, na qual alguns mitos são questionados.

1º mito: “O NNT (“Número Necessário para Tratar”) do cardioversor-desfibrilador implantável é muito alto”. Enquanto o NNT com o implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com o perfil do MUSTT (em 5 anos) e MADIT II (3 anos) é de 3 e 11 pacientes, respectivamente,

o NNT das medicações é muito mais alto, 20 pacientes para o estudo SAVE (captopril: 3,5 anos), 26 para o Merith-HF (metoprolol: 1 ano) e 28 para o estudo 4S (sinvastatina: 6 anos). Hoje, sabemos que o cardioversor-desfibrilador implantável reduz em até 30% a mortalidade dos pacientes otimizados com as melhores medicações cardiovasculares existentes.

2º mito: “*O custo dos medicamentos é muito menor que o do cardioversor-desfibrilador implantável*”. Quando se faz uma análise do custo-dia de uma determinada terapia, observa-se que o cardioversor-desfibrilador implantável é mais caro que os inibidores da enzima de conversão e estatinas, um pouco mais caro que os betabloqueadores, de custo equivalente aos antibióticos e muito mais barato que retrovirais. A análise do gasto total do sistema de saúde mostra que o custo dos cardioversores-desfibriladores implantáveis é extremamente mais baixo que o gasto com as drogas cardiovasculares habituais.

3º mito: “*O gasto na prevenção da morte súbita é desproporcionalmente alto*”. Os autores rebatem esse questionamento por meio da epidemiologia: a despeito dos avanços de medidas preventivas (controle da hipertensão arterial, do tabagismo, da dislipidemia, do diabetes, e dos avanços nas técnicas de revascularização), a morte súbita cardíaca é a maior causa de mortalidade isolada, atingindo até 450.000 pacientes anualmente nos EUA.

4º mito: “*O sistema de saúde não suportaria o incremento nas indicações de cardioversor-desfibrilador implantável*”. Na Europa, os gastos com cardioversor-desfibrilador implantável correspondem a 0,2% dos custos com a saúde. Mesmo que as indicações triplicassem, isso representaria 0,5% dos custos. Aliás, esses custos são insignificantes, quando se analisa os desperdícios com administração hospitalar inadequada e com os custos de terapias mal aplicadas ou mal gerenciadas. Não há no nosso meio informações consistentes que mensurem o mau uso do dinheiro público, mas podemos ter uma ideia.

Na verdade, o problema é muito mais complexo que isso, havendo vários estudos que mostram uma relação desfavorável de custo por ano de vida salva, especialmente em pacientes de baixo risco para morte súbita cardíaca, com comorbidades que possam aumentar o risco de morte não súbita, na presença de complicações do cardioversor-desfibrilador implantável ou quando a bateria dos dispositivos não dura o tempo suficiente para justificar o custo do implante¹⁹. Sugerimos fortemente uma análise criteriosa nas indicações, procurando uma melhor estratificação de risco e analisando-se os potenciais fatores que reduzam os benefícios do cardioversor-desfibrilador implantável para tentarmos obter uma relação custo-efetividade mais próxima do ideal.

CONCLUSÕES

O cardioversor-desfibrilador implantável representa uma evolução sem paralelo na prevenção da morte súbita cardíaca. Mais do que substituto ou concorrente dos fármacos cardiovasculares, o cardioversor-desfibrilador implantável pode

reduzir em até 30% a mortalidade total quando empregado em pacientes otimizados com a terapia clínica. As dificuldades no seu emprego de forma mais abrangente se devem às dificuldades na real estratificação dos pacientes de alto ou baixo risco, ao baixo conhecimento das Diretrizes por parte dos médicos, pelos riscos inerentes ao implante desses dispositivos e por considerações econômicas que envolvem a determinação das políticas de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro JCB, Vanheusden LMS, Cruz FES. Cardioversor-desfibrilador implantável- A última estratégia na prevenção da morte súbita? In: Cruz FES, Maia IG, editores. Morte súbita no novo milênio. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p 255-78.
2. De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1500-5.
3. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):e247-346.
4. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1187-97.
5. Manolio TA, Furberg CD. Epidemiology of sudden cardiac death. In: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editors. Sudden cardiac death: prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1994. p.3-20.
6. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1374-450.
7. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001;104(18):2158-63.
8. WRITING GROUP MEMBERS, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):e46-e215.
9. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation.* 1989;80(16):1675-80.
10. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117(1):151-9.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
12. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1119-27.
13. Buxton AE, Ellison KE, Lorrvidhaya P, Ziv O. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillators implantation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(5):450-5.
14. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J.* 2003;24(3):1204-9.

15. Saba S. Sudden cardiac death risk stratification and assessment: primary prevention based on ejection fraction criteria. *Heart Fail Clin.* 2011;7(2):175-83.
16. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al.; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction - study group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(6):689-98.
17. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1179-99.
18. Kattritsis DG, Josephson ME. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? *Europace.* 2012;14(6):787-94.
19. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A Critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1111-21.
20. Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE, Pinski SL, Rosenberg Y, Nora MO, et al. Design and results of the antiarrhythmics vs implantable defibrillators (AVID) registry. The AVID Investigators. *Circulation.* 1999;99(13):1692-9.
21. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071-8.
22. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):251-62.
23. Mountantonakis SE, Hutchinson MD. Indications for implantable cardioverter-defibrillator placement in ischemic cardiomyopathy and after myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8(4):252-9.
24. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
25. Cevik C, Nugent K, Perez-Verdia A, Fish RD. Prophylactic implantation of cardioverter defibrillators in idiopathic nonischemic cardiomyopathy for the primary prevention of death: a narrative review. *Clin Cardiol.* 2010;33(5):254-60.
26. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2010;12(11):1564-70.
27. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2004;292(23):2874-9.
28. Gauri AJ, Davis A, Hong T, Burke MC, Knight BP. Disparities in the use of primary prevention and defibrillator therapy among blacks and women. *Am J Med.* 2006;119(2):167.e17-21.
29. Ghanbari H, Dalloul G, Hasan R, Daccarett M, Saba S, David S, et al. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for the primary prevention of sudden cardiac death in women with advanced heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(16):1500-6.
30. Santangeli P, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Biscaglia C, Bartoletti S, et al. Gender differences in clinical outcome and primary prevention defibrillator benefit in patients with severe left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2010;7(7):876-82.
31. Ghanbari H, Machado C. ICD therapy in women: are men from Mars and women from Venus? *Heart Rhythm.* 2010;7(7):883-4.
32. Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Santarelli P, et al. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med.* 2010;153(9):592-9.
33. Kong MH, Al-Khatib SM, Sanders GD, Hasselblad V, Peterson ED. Use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in older patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2011;18(5):503-14.
34. Charytan DM, Patrick AR, Liu J, Setoguchi S, Herzog CA, Brookhart MA, et al. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):409-17.
35. Khan F, Adelstein E, Saba S. Implantable cardioverter defibrillators confer survival benefit in patients with renal insufficiency but not in dialysis-dependent patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;28(2):117-23.
36. Hager CS, Jain S, Blackwell J, Culp B, Song J, Chiles CD. Effect of renal function on survival after implantable cardioverter defibrillator placement. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1297-300.
37. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Wang H, He H, et al.; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):288-96.
38. Van Rees JB, Borleffs CJ, de Bie MK, Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, et al. nappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):556-62.
39. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al.; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-23.
40. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr, et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):e210-37.
41. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2010;12(11):1526-36.
42. Smith TW, Cain ME. Sudden cardiac death: epidemiologic and financial worldwide perspective. *J Interv Card Electrophysiol.* 2006;17(3):199-203.
43. Camm J, Klein H, Nisam S. The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality. *Eur Heart J.* 2007;28(4):392-7.