

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE MORTE SÚBITA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

*Dr. Maurício Pimentel

**Dr. Leandro I. Zimmerman

*Cardiologista nos Hospitais de Clínicas e São Francisco da Santa Casa de Porto Alegre. Mestre em Cardiologia pela UFRGS.

** Eletrofisiologista Cardíaco; responsável pelo Setor de Eletrofisiologia Cardíaca dos Hospitais de Clínicas e São Francisco da Santa Casa de Porto Alegre; Doutor em Cardiologia pela UFRGS.

Endereço para Correspondência:

Av. Iguassu, 176/402
Porto Alegre Telefone: 33111458
E-mail: lzimmerman@terra.com.br

Insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de mortalidade cardiovascular em hospitais públicos brasileiros (1). Dados do estudo de Framingham mostraram que, entre pacientes que apresentam diagnóstico de IC, a incidência de morte súbita (MS) é nove vezes maior do que na população em geral (2). Outros estudos revelaram que a incidência de MS varia de acordo com a severidade dos sintomas dos pacientes com IC (3-5). Nos pacientes em classe funcional II da New York Heart Association (NYHA), a mortalidade anual é de 5-15%, sendo 50-80% dos casos classificados como MS. Na classe funcional III, a mortalidade anual aumenta para 25-50% e, na classe funcional IV, é superior a 50%. Na medida em que a classe funcional piora, diminui a proporção de MS na mortalidade geral. Na classe funcional III, a proporção de MS é de 25-50%, sendo que, na classe funcional IV, é de 5-30%. A principal causa de MS entre pacientes com IC é a ocorrência de taquiarritmias ventriculares, muito embora bradiarritmias também possam contribuir para esse desfecho (6). O objetivo deste trabalho, assim, é revisar os principais marcadores capazes de estratificar o risco de MS entre pacientes com IC.

A base para a determinação dos marcadores de risco para MS provém dos resultados de estudos observacionais, estudos de caso-controle e ensaios clínicos randomizados. Os principais marcadores para a estratificação do risco de MS em pacientes com IC incluem dados clínicos, medidas da função cardiovascular, presença de arritmias ventriculares espontâneas, eletrocardiograma, marcadores de atividade autonômica e estudo eletrofisiológico (Tabela I).

Dados clínicos

O principal dado da história clínica dos pacientes com IC capaz de prever o risco de MS é a ocorrência de síncope. Pacientes com disfunção ventricular esquerda e síncope, mesmo sem causa arritmica estabelecida, apresentaram risco de MS de aproximadamente 50% em 3 anos (7).

Função cardiovascular Fração de ejeção

O grau de disfunção ventricular nos pacientes com IC, usualmente expresso pela medida da fração de ejeção do ventrículo

esquerdo (FE), é o mais importante marcador de risco para a ocorrência de MS, independente da presença de arritmias ventriculares (6,8). O ecocardiograma é o método mais comumente utilizado para a medida da FE, mas esta também pode ser avaliada pela cintilografia miocárdica e ventriculografia.

Estudos observacionais demonstraram que a redução da FE aumenta o risco de MS, tanto em pacientes com IC de etiologia isquêmica como não isquêmica. Em pacientes com cardiopatia isquêmica, a presença de FE < 30% associou-se a aumento de 3,5 vezes do risco de morte em 2 anos (9,10). Em pacientes com IC de etiologia não isquêmica, houve aumento de 2,3 vezes no risco de eventos arritmicos graves, incluindo MS, a cada 10% de redução da FE (11).

A FE é o principal critério de inclusão em alguns ensaios clínicos randomizados que demonstraram redução da mortalidade em pacientes com IC com o implante do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). O estudo MADIT II incluiu pacientes com IC de etiologia isquêmica com FE \leq 30% (12), ao passo que o estudo SCD-HeFT envolveu pacientes com IC, tanto de etiologia isquêmica, como não isquêmica, com FE \leq 35% e classe funcional II - III da NYHA (13).

Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

O BNP, neuro-hormônio produzido no miocárdio atrial e ventricular, tem sido recentemente empregado como importante ferramenta para o diagnóstico e avaliação de pacientes com IC (14). Em estudo de coorte, que acompanhou pacientes com IC e FE \leq 35%, a medida do BNP mostrou-se fator de risco independente para morte súbita (15). No grupo com BNP acima do ponto de corte utilizado (130 pg/ml), a incidência de morte súbita foi de 19%, comparada a 1% do grupo com BNP abaixo do ponto de corte. O resultado desse trabalho necessita ser confirmado por outros que envolvam maior número de pacientes e diferentes graus de disfunção ventricular.

Arritmias ventriculares espontâneas Extra-sístoles ventriculares (EV) e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS)

As arritmias ventriculares espontâneas acompanham

freqüentemente a presença de disfunção ventricular esquerda. A incidência de TVNS em pacientes com IC tem sido descrita entre 28–80% (16-18). Estudos analisando se a ocorrência dessas arritmias ventriculares representaria um fator de risco independente MS apresentaram resultados controversos.

No estudo GESICA, que avaliou o uso da amiodarona em pacientes com IC sem história de arritmia ventricular sintomática, 33,4% dos pacientes apresentaram TVNS (18). A presença de TVNS foi associada a risco relativo de 2,77 para morte súbita. A presença de EV ³ 10/hora não se correlacionou de maneira significativa com o risco de MS. Contudo, no estudo PROMISE, que avaliou o uso de milrinona em pacientes com IC, não houve associação entre presença de TVNS ou de EV ³ 30/hora com risco de MS (19). Em estudo de coorte de pacientes com IC não isquêmica, a presença de TVNS não aumentou o risco de eventos arritmicos graves, incluindo morte súbita (11). Quando a presença de TVNS foi associada à FE <30%, houve risco 8,2 vezes maior de eventos arritmicos graves.

Já os resultados de dois ensaios clínicos –MADIT e MUSTT–, que avaliaram o uso do CDI na prevenção primária de morte súbita em pacientes com disfunção ventricular de etiologia isquêmica, demonstraram que a presença de episódios de TVNS deveria indicar a realização de estudo eletrofisiológico para selecionar pacientes candidatos a receber o CDI (20,21).

Eletrocardiograma

Uma série de outras medidas e achados eletrocardiográficos tem sido associada ao aumento do risco de MS.

Duração do complexo QRS

Em análise de subgrupos do estudo MADIT II, evidenciou-se que os pacientes com duração do complexo QRS mais prolongada poderiam apresentar maior benefício em relação ao implante do CDI (12). Não há, porém, estudos prospectivos que associem o prolongamento do QRS com o aumento do risco de MS em pacientes com IC.

Dispersão do intervalo QT

A dispersão do intervalo QT corresponde à medida da diferença entre o QT mais longo e o QT mais curto, aferidos no ECG de 12 derivações. Os resultados dos estudos que avaliaram a dispersão do intervalo QT como fator de risco para MS são contraditórios. Pacientes com sinais de IC pós-infarto do miocárdio e com aumento da dispersão do intervalo QT apresentaram maior risco de mortalidade. Entretanto, esse achado apresentou baixo valor preditivo positivo (42%) (22). Quando analisados os dados do ensaio clínico DIAMOND-CHF, que avaliou o uso do dofetilide em pacientes com IC, não houve associação significativa entre dispersão do intervalo QT e mortalidade total ou arritmica (23). Por outro lado, em estudo observacional brasileiro de pacientes com miocardiopatia chagásica, a dispersão do intervalo QT revelou-se fator de risco independente para mortalidade (24).

Alternância elétrica da onda T

A presença de alternância elétrica da onda T, em níveis de voltagem detectados apenas por intermédio de técnicas especiais de identificação (micro-alternância), tem sido associada ao aumento do risco de eventos arritmicos, tanto em pacientes com IC de etiologia isquêmica, como não isquêmica (25,26). Em análise conjunta dos resultados desses trabalhos, verificou-se que a incidência de MS nos pacientes com microalternância de onda T positiva ou indeterminada foi de 15,6%, comparada a zero, no grupo com microalternância negativa (27). Os resultados obtidos com a microalternância de onda T são promissores, mas necessitam, ainda, serem validados em estudos de maior porte.

Eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR)

O ECGAR é um método de registro capaz de detectar potenciais elétricos de baixa amplitude e alta frequência, originados do miocárdio ventricular. Pacientes com infarto do miocárdio e ECGAR alterado no momento da alta hospitalar tiveram incidência de eventos arritmicos graves de 17–29%, comparados a 1-4% naqueles com ECGAR

normal (28). No estudo CABG-PATCH, em que foram incluídos pacientes candidatos à cirurgia de revascularização miocárdica, com FE < 36% e ECGAR alterado, não houve diferença significativa de mortalidade com o implante do CDI (29). Em análise do estudo MUSTT, por sua vez, ficou demonstrado que pacientes isquêmicos com disfunção de VE e ECGAR alterado apresentaram incidência de morte cardíaca de 37%, comparada a 25% no grupo com ECGAR normal (30). Entre os pacientes com IC de etiologia não isquêmica, os resultados dos estudos são controversos (31,32).

Marcadores de atividade autonômica Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A análise da VFC permite avaliar a influência do sistema nervoso autônomo sobre o ritmo cardíaco. A ação vagal aumenta a variabilidade dos ciclos sinusais e a ação simpática diminui. A VFC pode ser avaliada por diferentes índices, tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência. Existem evidências que associam a perda da modulação vagal, expressa pela redução dos índices de VFC, ao aumento do risco de MS. Em pacientes pós-infarto do miocárdio, a redução da VFC, avaliada pelo índice SDNN, é fator de risco independente para mortalidade, mesmo após ajuste para FE (33). Em pacientes com IC, a redução da VFC no domínio da frequência, em registros de longa e curta duração, associa-se a aumento significativo do risco de MS (34,35).

No estudo DINAMIT, em que foram incluídos pacientes com infarto recente, disfunção ventricular esquerda e redução da VFC, o uso do CDI determinou redução da mortalidade arritmica, porém não da mortalidade total (36).

Estudo eletrofisiológico (EEF)

O EEF, durante o qual se testa a indução de arritmias ventriculares por intermédio de estimulação elétrica programada, possibilitou importantes avanços no conhecimento da fisiopatologia e prevenção da MS. Nos pacientes com IC, o valor da indução de taquicardia ventricular sustentada (TVS) com fator de risco para MS depende, fundamentalmente, da etiologia da IC.

Em pacientes com IC de etiologia isquêmica, FE < 35% e episódios de TVNS assintomáticos, a indução de taquicardia ventricular sustentada durante EEF é fator de risco independente para MS. A indução de taquicardia ventricular sustentada (TVS) durante EEF pode ocorrer em 20-45% dos pacientes com IC de etiologia isquêmica (37-40). A incidência de MS nos pacientes com TVS ***indutível(não induzida? Não achei o termo no dicionário)** é de 30-50%, comparada a 2-6% naqueles sem TVS **indutível*** (37,38).

De outro lado, nos pacientes com IC de etiologia não isquêmica, a realização do EEF não permite avaliar adequadamente o risco de MS. A indução de TVS durante EEF nesse grupo de pacientes é pouco freqüente (41-44). Além disso, a ausência de inferência de TVS durante o EEF não determina baixo risco de ocorrência de MS. Pacientes com IC de etiologia não isquêmica, episódios de TVNS e nos quais não foi induzida TVS apresentam risco de MS de 13-25% (43-45).

Conclusão

Não há variável clínica ou teste diagnóstico capaz de, isolado, prever de modo acurado o risco de MS em pacientes com IC. O grau de disfunção ventricular esquerda ainda permanece como principal fator de risco. O uso do CDI é capaz de prevenir a ocorrência de MS em pacientes com IC, mas, em decorrência de seu custo elevado, faz-se necessária melhor estratificação de risco, para que se possa estabelecer o grupo de pacientes que mais se beneficia desse tratamento. O emprego da associação dos métodos já existentes, bem como a pesquisa de novos marcadores, é o caminho para a estratificação do risco de MS na IC.

Referências bibliográficas:

1. DATASUS. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br>>. Acesso em 20/02/2005.
2. Kannel WB, Plehn JF, Cupples A. Cardiac failure and sudden death in the Framingham study. Am Heart J 1988; 115:869–875.

3. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MSJ, et al. Prognosis in heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity *Am Coll Cardiol* 1983;2:403-10.
4. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:421-81.
5. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;51:831-6.
6. Sweeney MO. Sudden death in heart failure associated with reduced left ventricular function: substrates, mechanisms, and evidence-based management, Part I. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:871-88.
7. Middlekauff HM, Stevenson WG, Stevenson LW, et al. Syncope in advanced heart failure: High sudden death risk regardless of syncope etiology. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:110-116.
8. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Raatikainen MJP, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death. *Circulation* 2003;108:110-15.
9. The Multicenter Post Infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-36.
10. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in 2 years after myocardial infarction. The Multicenter Post-Infarction Research Group. *Circulation* 1984;69:250-58.
11. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Non-invasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:2883-91.
12. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;343:877-83.
13. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
14. Silva LB, Ferreira CDA, Blacher C, Leães P, Haddad H. Peptídeo natriurético tipo B e doenças cardiovasculares. *Arq Brasil Cardiol* 2003;81:529-34.
15. Berger R, Huelsmon M, Strecker K et al. b-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-2397.
16. Wilson J, Schwartz S, St John Sutton M, et al. Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:403-410.
17. Podrid P, Fogel R, Fuchs T. Ventricular arrhythmia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:82G-92G.
18. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al., for the GESICA-GEMA Investigators. No sustained ventricular tachycardia in severe heart failure: Independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation* 1996; 94:3198-3203.
19. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al., on behalf of the PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. Ambulatory ventricular arrhythmias among patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. *Circulation* 2000; 101:40-46.
20. Bigger Jr JT, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG)PATCH Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
21. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
22. Spargias KS, Lindsay SJ, Kowar GI, et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20:1158 -1165.
23. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation*. 2001;103:831-835.
24. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas's disease. *Circulation* 2003;108:305-12.
25. Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356: 651-52.
26. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002.
27. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003;362:125-126.
28. Moffa PJ, Sanches PCR. O eletrocardiograma de alta resolução. In: Tranchesi Eletrocardiograma Normal e Patológico. 7 ed. São Paulo: Roca 2001. p. 881-903.
29. Bigger Jr JT, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG)PATCH Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75
30. Gomes JÁ, Cain ME, Buxton AE et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:436-441.
31. Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1083-92.
32. Middlekauff HR, Stevenson WG, Woo MA, Moser DK, Stevenson LW. Comparison of frequency of late potentials in idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy with advanced congestive heart failure and their usefulness in predicting sudden death. *Am J Cardiol* 1990;66:1113-7.
33. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-61.
34. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21:475-482.
35. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* 2003;107:565-70.
36. Hohnloser SH, Heinz KK, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-88.
37. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia: use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation* 1990;82:350-8.
38. Gomes JAC, Hariman RI, Kang PS, et al. Programmed electrical stimulation among patients with high-grade ventricular ectopy: Electrophysiological findings and prognosis for survival. *Circulation*

1984; 70:43–51.

39. Buxton AE, Marchlinski FE, Flores BT, et al. Nonsustained ventricular tachyarrhythmia among patients with coronary artery disease: Role of electrophysiologic study. *Circulation* 1987; 75:1178–1185.

40. Klein RC, Machell C. Use of electrophysiological testing among patients with nonsustained ventricular tachycardia: Prognostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 155–161.

41. Meinertz T, Treese N, Kasper W, et al. Determinants of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by electrical stimulation. *Am J Cardiol* 1985; 56:337–341.

42. Stamato NJ, O'Connell JB, Murdock DK, et al. The response of patients with complex ventricular arrhythmias secondary to dilated cardiomyopathy to programmed electrical stimulation. *Am Heart J* 1986; 112:505–508.

43. Stevenson WG, Stevenson LW, Weiss J, et al. Inducible ventricular arrhythmias and sudden death during vasodilator therapy of severe heart failure. *Am Heart J*. 1988;116:1447–1454.

44. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, et al. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58:992–997.

45. Das S, Morady F, DiCarlo L, et al. Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 59:998–1000.

Tabela I Fatores preditores do risco de MS na IC

Dados clínicos

Síncope

Função cardiovascular

Fração de ejeção

Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

Arritmias ventriculares espontâneas

Extrasístoles ventriculares (EV) e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS)

Eletrocardiograma

Duração do complexo QRS

Dispersão do intervalo QT

Alternação elétrica onda T

Eletrocardiograma de alta resolução

Marcadores de atividade autonômica

Variabilidade da frequência cardíaca

Estudo eletrofisiológico

