

ARTIGO ORIGINAL

Melhoria da estratificação de risco para arritmias ventriculares e morte súbita em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica



Andrea Di Marco, MD, PHD,^{a,b,c} Pamela Frances Brown, MD,^d Joshua Bradley, BSC MRES,^d Gaetano Nucifora, MD, PHD,^d Eduard Claver, MD,^{a,b} Fernando de Frutos, MD,^{a,b} Paolo Domenico Dallaglio, MD,^{a,b} Josep Comin-Colet, MD, PHD,^{a,b} Ignasi Anguera, MD, PHD,^{a,b} Christopher A. Miller, MD, PHD,^{c,e,f} Matthias Schmitt, MD, PHD^{c,d}

RESUMO

CONTEXTO A estratificação de risco para arritmias ventriculares (AVs) e morte súbita na cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica continua abaixo do ideal.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi fornecer um algoritmo de estratificação de risco aprimorado para AV e morte súbita na CMD.

MÉTODOS Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de pacientes com CMD consecutivos submetidos a ressonância magnética cardíaca com realce tardio por gadolínio (RTG) em dois centros terciários de referência. O desfecho arritmico combinado incluiu terapias apropriadas com cardioversor-desfibrilador implantável, taquicardia ventricular sustentada, parada cardíaca ressuscitada e morte súbita.

RESULTADOS Em 1.165 pacientes com mediana de seguimento de 36 meses, o RTG foi um preditor independente e forte do desfecho arritmico (razão de risco: 9,7; $p < 0,001$). Essa associação foi consistente em todos os estratos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O RTG epicárdico, o RTG transmural e o RTG combinado do septo e da parede livre estiveram associados a risco mais elevado. Um algoritmo simples combinando RTG e três estratos de FEVE (isto é, $\leq 20\%$, 21% a 35%, $> 35\%$) foi significativamente superior à FEVE com ponto de corte de 35% (estatística C de Harrell: 0,8 vs. 0,69; área sob a curva: 0,82 vs. 0,7; $p < 0,001$) e reclassificou o risco de arritmia de 34% dos pacientes com CMD. Os pacientes com RTG negativo e FEVE de 21% a 35% apresentaram baixo risco (taxa anual de eventos de 0,7%), enquanto aqueles com distribuições de RTG de alto risco e FEVE $> 35\%$ apresentaram risco significativamente elevado (taxa anual de eventos 3%; $p = 0,007$).

CONCLUSÕES Em uma grande coorte de pacientes com CMD, o RTG foi considerado um preditor significativo, consistente e forte de AV ou morte súbita. Foram identificadas distribuições específicas de RTG de alto risco. Um novo algoritmo clínico integrando o RTG e a FEVE melhorou significativamente a estratificação de risco para AV e morte súbita, com implicações relevantes para a alocação do cardioversor-desfibrilador implantável. (J Am Coll Cardiol 2021;77:2890-905) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Cardiologia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Espanha; ^bBioheart-Cardiovascular Diseases Group, Cardiovascular, Respiratory and Systemic Diseases and Cellular Aging Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Espanha; ^cDivisão de Ciências Cardiovasculares, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido; ^dDepartamento de Cardiologia, North West Heart Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Wythenshawe Campus, Manchester, Reino Unido; ^eManchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido; e ^fWellcome Centre for Cell-Matrix Research, Division of Cell-Matrix Biology & Regenerative Medicine, School of Biology, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 2 de fevereiro de 2021; manuscrito revisado em 31 de março de 2021 e aceito em 6 de abril de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AV = arritmias ventriculares
CDI = cardioversor-desfibrilador implantável
CMD = cardiomiopatia dilatada não isquêmica
FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
NYHA = *New York Heart Association*
PCr = parada cardíaca ressuscitada
RMC = ressonância magnética cardíaca
RR = razão de risco
RTG = realce tardio por gadolínio
TVMS = taquicardia ventricular monomórfica sustentada
VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo

A estratificação de risco para arritmias ventriculares (AV) e morte súbita em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica (CMD) tem sido tradicionalmente baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Entretanto, a FEVE isolada não é um preditor muito preciso de desfechos da arritmia, e estudos clínicos randomizados cujos critérios de inclusão exigiam FEVE $\leq 35\%$ falharam repetidamente em detectar um benefício de sobrevivência significativo com o uso de cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) para prevenção primária na CMD (1-3).

Nos últimos anos, a fibrose miocárdica localizada, detectada por ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio por gadolínio (RTG), emergiu como preditor forte e consistente de AV e morte súbita (4). Entretanto, há poucos dados sobre o impacto prognóstico do RTG em diferentes estratos de

FEVE. Também falta um modelo simples de predição de risco que integre o RTG e a FEVE.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do RTG sobre AV e morte súbita em uma gama de estratos de FEVE e desenvolver um novo algoritmo para a estratificação de risco de AV e morte súbita em pacientes com CMD.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. O estudo RTG-CMD é um estudo observacional de coorte retrospectivo realizado em dois grandes hospitais terciários de referência. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de Bellvitge e pelo Sistema de Solicitação do Conselho de Revisão Institucional do *North West Heart Centre*.

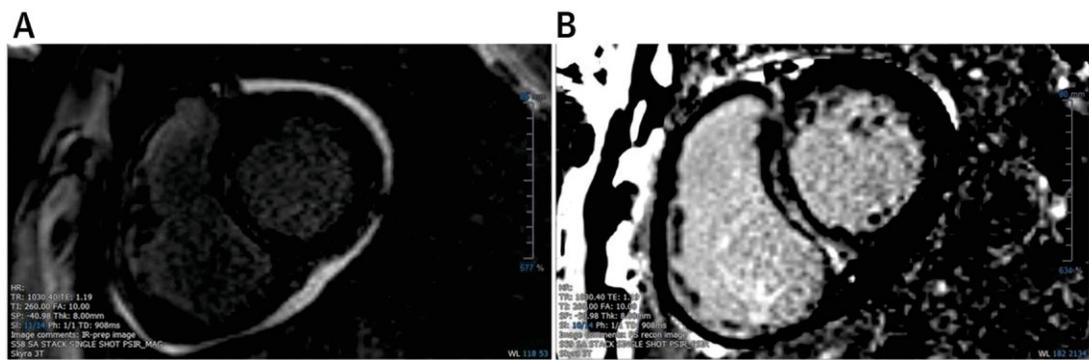
POPULAÇÃO DO ESTUDO. Incluímos pacientes consecutivos com CMD que foram submetidos a RMC-RTG entre agosto de 2008 e junho de 2018 no *North West Heart Centre*, Manchester, Reino Unido, e entre setembro de 2013 e junho de 2018 no Hospital Universitário de Bellvitge, Barcelona, Espanha. De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde/International Society and Federation of Cardiology (5) e com relatos anteriores semelhantes (6), a CMD foi considerada como a presença de disfunção sistólica e dilatação ventricular esquerda, com base em FEVE reduzida e volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) elevado indexado pela área de superfície corporal, comparados com valores de referência já publicados, específicos para idade e sexo (7). Vale mencionar que nossa análise excluiu os músculos papilares do volume do ventrículo

esquerdo (VE), os quais levam a uma pequena superestimação do VDFVE e à subestimação da FEVE, em comparação à metodologia utilizada para determinar os valores de referência (7). Assim, corrigimos em cada paciente o VDFVE e a FEVE observados por sua superestimação e subestimação médias, respectivamente, como observado em um relato anterior que comparou diferentes métodos para a quantificação dos índices do VE (8). Para que um paciente fosse incluído no estudo, os valores corrigidos de VDFVE indexado pela área de superfície corporal (VDFVEi) e FEVE deveriam ser maiores e menores, respectivamente, que os valores de referência específicos para idade e sexo. O VDFVEi e a FEVE corrigidos foram utilizados apenas para inclusão no estudo, e quaisquer outras análises apresentadas no relato se referem aos valores mensurados sem correção. Além disso, pacientes com cardiomiopatia não dilatada hipocinética, definida como FEVE $< 45\%$ sem dilatação do VE, também foram incluídos, porque se reconhece que fazem parte do espectro da CMD (9).

Doença valvar primária ou outras cardiomiopatias, tais como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, amiloidose cardíaca, sarcoidose cardíaca ou cardiopatia congênita, foram consideradas critérios de exclusão. Outros critérios de exclusão foram histórico clínico de infarto do miocárdio, doença arterial coronariana significativa (definida como estenose luminal $> 70\%$ em uma artéria coronária principal ou $> 50\%$ no tronco de coronária esquerda) ou presença de RTG subendocárdico na RMC. Pacientes com RTG transmural, mas sem histórico de doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio foram incluídos se o fenótipo no exame de imagem que incluía distribuição do RTG não fosse coerente com agressão isquêmica em um território específico das artérias coronárias. Excluímos pacientes com AV sustentada ou parada cardíaca ressuscitada (PCr) que ocorreram como a primeira manifestação da doença, antes do diagnóstico de CMD.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. Os exames de RMC clinicamente indicada foram realizados por tecnólogos de cardiologia treinados por meio de um dispositivo 1,5-T (Avanto, Siemens [Erlangen, Alemanha] e Achieva, Philips Healthcare [Amsterdã, Países Baixos]) ou 3-T (Skyra, Siemens), utilizando uma bobina cardiovascular de matriz faseada (*phased-array*) de 16 ou 32 canais. Os exames incluíram imagens cinéticas padrão sem precessão em estado estacionário, conforme descrito anteriormente (8). O volume do VE e a FEVE foram analisados de acordo com as diretrizes atuais (10) e seguindo o Método 1 de uma publicação anterior do nosso grupo (8), por leitores experientes com creditação Nível II ou III da *Society for Cardiac Magnetic*

FIGURA 1 Imagens representativas de RTG em eixo curto



Realce tardio por gadolínio (RTG) patognômico e denso do septo e da parede média. (A) Leitura de magnitude. (B) Reconstrução correspondente com recuperação da inversão sensível à fase (*phase-sensitive inversion recovery*).

Resonance ou da European Association of Cardiovascular Imaging. Os índices de volume do ventrículo direito (VD) e a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) foram derivados dos contornos diastólico e sistólico finais do VD em uma pilha de eixo curto ou de quatro câmaras, incluindo o músculo papilar/rede trabecular nos volumes, que é um método universalmente aceito por toda a comunidade de RMC.

As imagens de RTG (imagens de magnitude e de recuperação da inversão sensível à fase [*phase-sensitive inversion recovery*]) (Figura 1) foram realizadas de 10 a 15 minutos após a injeção intravenosa de 0,2 mmol/kg de gadoteridol (ProHance, Bracco Diagnostics, Milão, Itália), gadoterato de meglumina (Dotarem, Guerbet, Villepinte, França) ou de 0,1 mmol/kg de gadobutrol (Gadavist, Bayer HealthCare LLC, Whippany, Nova Jérsei, EUA) e analisadas de acordo com as diretrizes atuais (10).

O RTG foi avaliado visualmente, e sua extensão foi semiquantificada como o número de segmentos miocárdicos afetados, de acordo com a segmentação padrão do VE em 17 segmentos (11).

SEGUIMENTO E DESFECHOS DO ESTUDO. Os pacientes foram acompanhados nos seus respectivos ambulatorios de cardiologia, cardiomiopatia ou insuficiência cardíaca. Pacientes com dispositivos cardíacos implantáveis também foram acompanhados regularmente na clínica onde o dispositivo foi implantado a cada 6 a 12 meses, dependendo da disponibilidade do monitoramento remoto e do quadro clínico do paciente. A duração do seguimento foi calculada a partir do primeiro diagnóstico de CMD.

O desfecho primário foi um desfecho combinado de arritmia, que incluiu terapias apropriadas com CDI, taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVMS), taquicardia ventricular polimórfica sustentada, PCr

e morte súbita durante o seguimento. Os desfechos secundários foram: 1) morte súbita ou morte súbita abortada (incluindo PCr e choques de CDI apropriados); 2) um desfecho combinado de AV sustentada, PCr ou morte súbita, excluindo terapias apropriadas com DCI; 3) mortalidade cardíaca; e 4) um desfecho combinado de insuficiência cardíaca formado por morte por insuficiência cardíaca, transplante cardíaco e implante de dispositivo auxiliar ventricular esquerdo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* STATA RELEASE 12 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA). As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste *t* de Student ou do teste rank-sum de Wilcoxon para variáveis contínuas, e do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher para variáveis categóricas. A tendência linear foi avaliada pelo teste de Mantel-Haenszel.

As curvas de sobrevida foram obtidas pelo método Kaplan-Meier, e sua comparação foi realizada por meio do teste de *log-rank*. O método de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para avaliar os preditores de eventos no seguimento. A validade da hipótese de proporcionalidade foi verificada pela comparação visual das curvas de Cox e de Kaplan-Meier e pela análise da interação com o tempo (Tabela Suplementar 1). Os modelos multivariados de regressão de Cox foram criados da seguinte forma: começando com todas as variáveis que tiveram associação significativa com o efeito na análise univariada de Cox, foi utilizado um procedimento de regressão de melhores subconjuntos para identificar o modelo multivariado mais adequado e parcimonioso, com base no critério de informação de Akaike, que é um parâmetro consagrado de adequação de ajuste

TABELA 1 Características basais da população do estudo, analisadas separadamente de acordo com a presença ou ausência de RTG

	Todos os pacientes (n = 1.165)	RTG- (n = 679)	RTG+ (n = 486)	Valor de p
Sexo masculino	768 (66,0)	400 (59,0)	368 (76,0)	<0,001
Idade, anos	58 (48-68)	57 (46-66)	60 (50-69)	<0,001
Doença neuromuscular	14 (1,0)	6 (0,9)	8 (1,7)	0,28
Excesso de álcool	30 (2,6)	19 (3,0)	11 (2,0)	0,57
Quimioterapia prévia	47 (4,0)	32 (5,0)	15 (3,0)	0,17
Fibrilação atrial	318 (27,0)	179 (26,0)	139 (29,0)	0,40
Classe funcional da NYHA				0,005
I	465 (40,0)	291 (43,0)	174 (36,0)	
II	402 (34,0)	237 (35,0)	165 (34,0)	
III	251 (22,0)	121 (18,0)	130 (27,0)	
VI	47 (4,0)	30 (4,0)	17 (3,0)	
Classe funcional da NYHA >II	298 (26,0)	151 (22,0)	147 (30,0)	0,002
QRS amplo (>120 ms)	517 (44,0)	308 (45,0)	209 (43,0)	0,42
Parâmetros da RMC				
FEVE, %	39 (30-46)	42 (34-47)	35 (26-44)	<0,001
VDFVEi, mL/m ²	118 (99-142)	110 (96-133)	129 (106-158)	<0,001
VSFVEi, mL/m ²	69 (55-95)	63 (52-83)	82 (61-110)	<0,001
FEVD, %	54 (46-61)	55 (47-61)	53 (42-61)	0,002
Tratamento médico				
Betabloqueadores	943 (81,0)	536 (79,0)	407 (83,0)	0,04
Inibidores de ECA/BRAs	969 (83,0)	555 (82,0)	414 (85,0)	0,12
ARM	572 (49,0)	293 (43,0)	279 (57,0)	<0,001
Diuréticos em alça	505 (41,0)	265 (39,0)	240 (49,0)	<0,001
Dispositivos				
CDI	246 (21,0)	73 (11,0)	173 (36,0)	<0,001
CDI para prevenção primária	218 (19,0)	71 (10,0)	147 (30,0)	<0,001
CDI para prevenção secundária	28 (2,0)	2 (0,3)	26 (5,0)	<0,001
D-TRC ou MP-TRC	204 (18,0)	90 (13,0)	114 (23,0)	<0,001
Seguimento, meses	36 (20-58)	36 (20-58)	36 (19-58)	0,26

Os valores são expressos como n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os pacientes com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) incluem aqueles com desfibrilador para terapia de ressincronização cardíaca (D-TRC).
ARM = antagonista dos receptores de mineralocorticoides; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora da angiotensina; FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MP-TRC = marcapasso para terapia de ressincronização cardíaca; NYHA = *New York Heart Association*; RMC = ressonância magnética cardíaca; RTG = realce tardio por gadolínio; RTG- = realce tardio por gadolínio negativo; RTG+ = realce tardio por gadolínio positivo; VDFVEi = volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal; VSFVEi = volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal.

(12). Para o desfecho primário, também são fornecidos modelos não parcimoniosos, que incluem todas as variáveis com associação significativa na análise univariada (Tabela Suplementar 2). Os potenciais confundidores na associação entre RTG e desfechos foram avaliados da seguinte forma: um efeito confundidor foi considerado relevante quando as razões de risco (RRs) do RTG com e sem ajuste para o potencial confundidor tiveram uma diferença $\geq 10\%$ (13) (Tabela Suplementar 3). Para avaliar o efeito do RTG sobre os desfechos, também foram criados modelos multivariados incluindo variáveis de confusão (Tabela Suplementar 4).

A comparação entre os modelos de estratificação de risco foi realizada comparando-se a área sob as curvas de característica de operação do receptor utilizando o algoritmo proposto por DeLong et al. (14). O

valor adicional da nova estratégia de estratificação de risco também foi calculado utilizando o índice relativo de melhoria integrada da discriminação (*integrated discrimination improvement*) (15). Também foi fornecida a estatística C de Harrell para cada modelo.

A validação interna do modelo foi realizada através do método *bootstrap* utilizando 200 amostras. O encolhimento, ou grau de otimismo, foi avaliado subtraindo-se o valor médio da estatística C de Harrell obtido no *bootstrap* das 200 amostras por meio da estatística C de Harrell do modelo na população geral.

Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças com p bilateral $< 0,05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. Um total de 1.169 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Destes, quatro pacientes deixaram as respectivas autoridades de saúde e foram perdidos no seguimento. A população final do estudo foi composta de 1.165 pacientes, incluindo 155 pacientes (13%) com cardiomiopatia não dilatada hipocinética.

As características basais da população estão resumidas na Tabela 1. O RTG esteve presente em 486 (42%) pacientes (RTG+) e esteve significativamente associado com idade avançada, sexo masculino, pior classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e pior FEVE.

Detalhes sobre a localização e distribuição do RTG são fornecidos na Tabela 2 e na Figura Suplementar 1. O RTG foi observado com mais frequência nos segmentos basais, e, entre os pacientes RTG+, a mediana do número de segmentos com RTG por paciente foi de 4 (intervalo interquartil: 2 a 5). O RTG da parede média do septo foi o padrão mais comum, encontrado em 74% dos pacientes RTG+. O RTG epicárdico foi observado em 19% dos pacientes RTG+. O RTG transmural foi encontrado em 43 pacientes (9% dos RTG+) e, em 60% desses casos, também esteve presente outro padrão de RTG típico da CMD.

PREDITORES DO DESFECHO PRIMÁRIO. A mediana do seguimento foi de 36 meses (intervalo interquartil: 20 a 58 meses), sem diferença entre pacientes com e sem RTG ($p = 0,26$).

Setenta e quatro pacientes (6%) atingiram o desfecho primário durante o seguimento. Destes, o primeiro evento arritmico foi terapia apropriada com CDI em 33 casos, TVMS antes do implante de qualquer CDI em 26 casos, PCr em oito casos e morte súbita em sete casos. Além disso, a morte súbita ocorreu em cinco pacientes que já haviam apresentado episódios de AV (dois com terapia anterior com CDI, dois com TVMS anterior ao

implante de qualquer CDI e um com PCr anterior). Entre os 33 pacientes com terapia apropriada com CDI como o primeiro evento arritmico, em sete casos a terapia com CDI foi para fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular polimórfica; no restante dos casos, foi para taquicardia ventricular monomórfica. A maioria dos eventos de desfecho primário (89%) ocorreu em pacientes com RTG. A incidência cumulativa do desfecho primário foi significativamente mais elevada no grupo RTG+ comparado ao grupo RTG negativo (RTG-) (14% vs. 1%; $p < 0,001$). Se considerada como um preditor autônomo, a presença/ausência de RTG apresentou maior RR (12,5 vs. 5) e maior estatística C de Harrell (0,734 vs. 0,686) se comparada à FEVE $\leq 35\%$.

Os preditores independentes do desfecho primário foram presença de RTG (RR: 9,7; $p < 0,001$) e FEVE (RR: 0,96; $p < 0,001$) (Tabela 3).

DESFECHO ARRÍTMICO EXCLUINDO TERAPIAS COM CDI.

Visto que o RTG esteve significativamente associado com o implante do CDI para prevenção primária e terapias apropriadas com CDI foram incluídas no desfecho primário, e visto que também observamos que o RTG ainda apresentou associação forte e significativa com o desfecho primário após correção para implante de CDI para prevenção primária, também analisamos um desfecho secundário de AV sustentada, PCr ou morte súbita excluindo terapias apropriadas com CDI. O desfecho secundário ocorreu em 44 pacientes: 93% deles apresentaram RTG, e a incidência cumulativa desse evento foi de 8,4% em pacientes RTG+ e 0,4% em pacientes RTG- ($p < 0,001$). Na análise multivariada de Cox, o RTG foi

TABELA 2 Características da distribuição do RTG em pacientes RTG+ (n = 507)

RTG da parede média do septo	361 (74,0)
RTG endocárdico	94 (19,0)
RTG transmural	43 (9,0)
RTG da parede média que não do septo	135 (28,0)
RTG nos pontos de inserção do VD (juntamente com outros padrões)	91 (19,0)
Pacientes com um padrão de RTG	279 (57,0)
Pacientes com dois padrões de RTG	168 (35,0)
Pacientes com três padrões de RTG	39 (8,0)
RTG em segmentos basais	436 (90,0)
RTG em segmentos médios	333 (69,0)
RTG em segmentos apicais	71 (15,0)
RTG em segmentos septais	408 (84,0)
RTG em segmentos laterais	164 (34,0)
RTG em segmentos inferiores	128 (26,0)
RTG em segmentos anteriores	52 (11,0)

Os valores são descritos por n (%).
VD = ventrículo direito; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

o único preditor desse desfecho, com um RR ajustada de 18 ($p < 0,001$) (Tabela Suplementar 5).

EXTENSÃO E DISTRIBUIÇÃO DO RTG.

Entre os pacientes RTG+, a extensão do RTG demonstrou uma tendência a maior risco de arritmia (RR: 1,1; $p = 0,07$). Pacientes com RTG do septo e da parede livre combinados apresentaram uma proporção significativamente maior do desfecho primário em comparação a pacientes com RTG do septo ou da parede livre isolados (18% vs. 11% [$p = 0,025$]; RR: 1,71 [$p = 0,03$]). O RTG epicárdico ou transmural (isolado ou em combinação com outras distribuições) esteve significativamente associado com maior proporção do desfecho primário comparado ao

TABELA 3 Regressão de Cox uni e multivariada para o desfecho arritmico combinado durante o seguimento

	Qualquer FEVE (n = 1.165)		FEVE $\leq 20\%$ (n = 106)		FEVE 21%-35% (n = 343)		FEVE $> 35\%$ (n = 716)	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Univariado								
Sexo masculino	1,9 (1,1-3,4)	0,02	1,6 (0,54-4,9)	0,38	1,4 (0,68-2,9)	0,35	4,5 (1,03-19,5)	0,046
Idade (10 anos)	1,2 (0,98-1,4)	0,09	1,02 (0,83-1,3)	0,86	0,99 (0,95-1,04)	0,79	1,4 (1,01-2,0)	0,04
Fibrilação atrial	0,92 (0,53-1,6)	0,78	0,33 (0,07-1,5)	0,14	1,4 (0,7-2,8)	0,35	0,52 (0,11-2,4)	0,40
Classe funcional da NYHA $> II$	0,73 (0,41-1,3)	0,30	0,53 (0,21-1,4)	0,19	0,49 (0,21-1,1)	0,10	0,36 (0,05-2,7)	0,32
QRS amplo	0,99 (0,6-1,6)	0,95	2,0 (0,61-6,3)	0,26	0,77 (0,4-1,5)	0,45	0,41 (0,13-1,3)	0,13
FEVE	0,94 (0,92-0,96)	$< 0,001$	0,98 (0,83-1,1)	0,76	1,01 (0,94-1,09)	0,25	0,98 (0,9-1,08)	0,75
VDFVEi (10 mL/m ²)	1,1 (1,1-1,2)	$< 0,001$	1,01 (0,93-1,1)	0,83	1,02 (0,93-1,1)	0,69	0,94 (0,77-1,2)	0,58
VSFVEi (10 mL/m ²)	1,1 (1,1-1,2)	$< 0,001$	1,02 (0,93-1,1)	0,67	1,01 (0,9-1,1)	0,86	0,93 (0,68-1,3)	0,64
FEVD	0,98 (0,96-0,99)	0,02	1,01 (0,98-1,04)	0,47	0,98 (0,96-1,01)	0,30	1,03 (0,97-1,09)	0,33
RTG	12,5 (6,0-26,1)	$< 0,001$	3,2 (1,05-9,9)	0,04	10,4 (3,2-33,8)	$< 0,001$	36,5 (4,8-274,1)	$< 0,001$
CDI Prev. Prim.	3,4 (2,1-5,4)	$< 0,001$	2,1 (0,79-5,6)	0,14	1,48 (0,76-2,9)	0,25	1,9 (0,43-8,1)	0,41
Melhor modelo preditivo								
Sexo masculino							1,3 (0,73-2,2)	0,40
Idade (10 anos)							1,09 (0,92-1,3)	0,30
FEVE	0,96 (0,93-0,98)	$< 0,001$						
RTG	9,7 (4,6-20,4)	$< 0,001$	3,2 (1,05-9,9)	0,04	10,4 (3,2-33,8)	$< 0,001$	11,8 (5,6-24,7)	$< 0,001$

CDI Prev. Prim. = CDI implantado para prevenção primária; IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; outras abreviações conforme a Tabela 1.

RTG da parede média (21% vs. 11% [$p = 0,007$]; RR: 1,71; [$p = 0,035$]).

Portanto, a presença de pelo menos uma das características seguintes foi identificada como RTG de alto risco: RTG epicárdico, RTG transmural ou RTG do septo e da parede média combinados. Observou-se RTG de alto risco em 222 casos (46% de todos os pacientes RTG+).

UM NOVO ALGORITMO COMBINANDO RTG E ESTRATOS DE FEVE. Devido à associação independente e altamente significativa tanto do RTG como da FEVE com o desfecho primário, investigamos qual estratificação da FEVE poderia melhor descrever o risco de arritmia nesta coorte e avaliamos o desempenho de modelos preditivos que combinam o RTG e estratos de FEVE.

Entre os pacientes com FEVE >35%, a incidência do desfecho primário foi idêntica nos subgrupos com FEVE 36% a 45% e FEVE >45% (2,5% em ambos; $p = 0,96$). Em contrapartida, entre os pacientes com FEVE ≤35%, a incidência do desfecho primário foi maior entre aqueles com FEVE ≤20% (18% vs. 11%; $p = 0,05$). Portanto, avaliamos os três estratos de FEVE a seguir: ≤20%, 21% a 35% e >35%. Foi observado um aumento linear significativo do risco de arritmia entre esses estratos ($p < 0,001$).

Como demonstrado na [Tabela 3](#) e nas [Figuras Suplementares 2 e 3](#), a associação entre RTG e o desfecho arritmico combinado foi significativa nos três estratos de FEVE, e o RTG foi o único preditor independente do desfecho primário em todos os estratos de FEVE. Além disso, o RTG foi um preditor mais forte nos subgrupos com melhor FEVE: o RR não ajustado foi de 3 para FEVE ≤20%, 10 para FEVE 21% a 35% e 39 para FEVE >35%.

Como demonstrado na [Figura 2A](#), ao combinarmos esses três estratos de FEVE com os resultados para RTG, obtivemos um modelo de predição de risco baseado em seis coortes de pacientes que apresentam aumento progressivo do risco de arritmia ($p < 0,001$ para a tendência linear). Como demonstrado na [Tabela Suplementar 6](#), a capacidade preditora desse modelo, que integra o RTG e estratos de FEVE, foi significativamente superior àquela de um modelo incluindo apenas os três estratos de FEVE. Vale mencionar que os pacientes RTG+ com FEVE >35% apresentaram risco significativamente maior de arritmia se comparados aos pacientes RTG- com FEVE 21% a 35% (7% vs. 1,9%; $p = 0,02$).

A distinção mais detalhada das distribuições de RTG de alto risco forneceu valor discriminatório superior ao observado quando se analisa apenas a presença ou ausência de RTG em pacientes com FEVE >35%. Portanto, os pacientes RTG+ com FEVE >35% foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de distribuições de RTG de alto risco; isso resultou em um modelo aprimorado com sete coortes de pacientes

([Figura 2B](#)), que atingiu a maior capacidade preditiva (estatística C de Harrell; área sob a curva: 0,834) ([Tabela 4](#)). Comparados a pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35%, os pacientes com RTG de alto risco e FEVE >35% apresentaram risco significativamente maior de arritmia ($p = 0,007$), enquanto aqueles com RTG sem distribuições de alto risco e FEVE >35% apresentaram risco numericamente maior sem alcançar significância estatística ($p = 0,14$) ([Figura 3](#)).

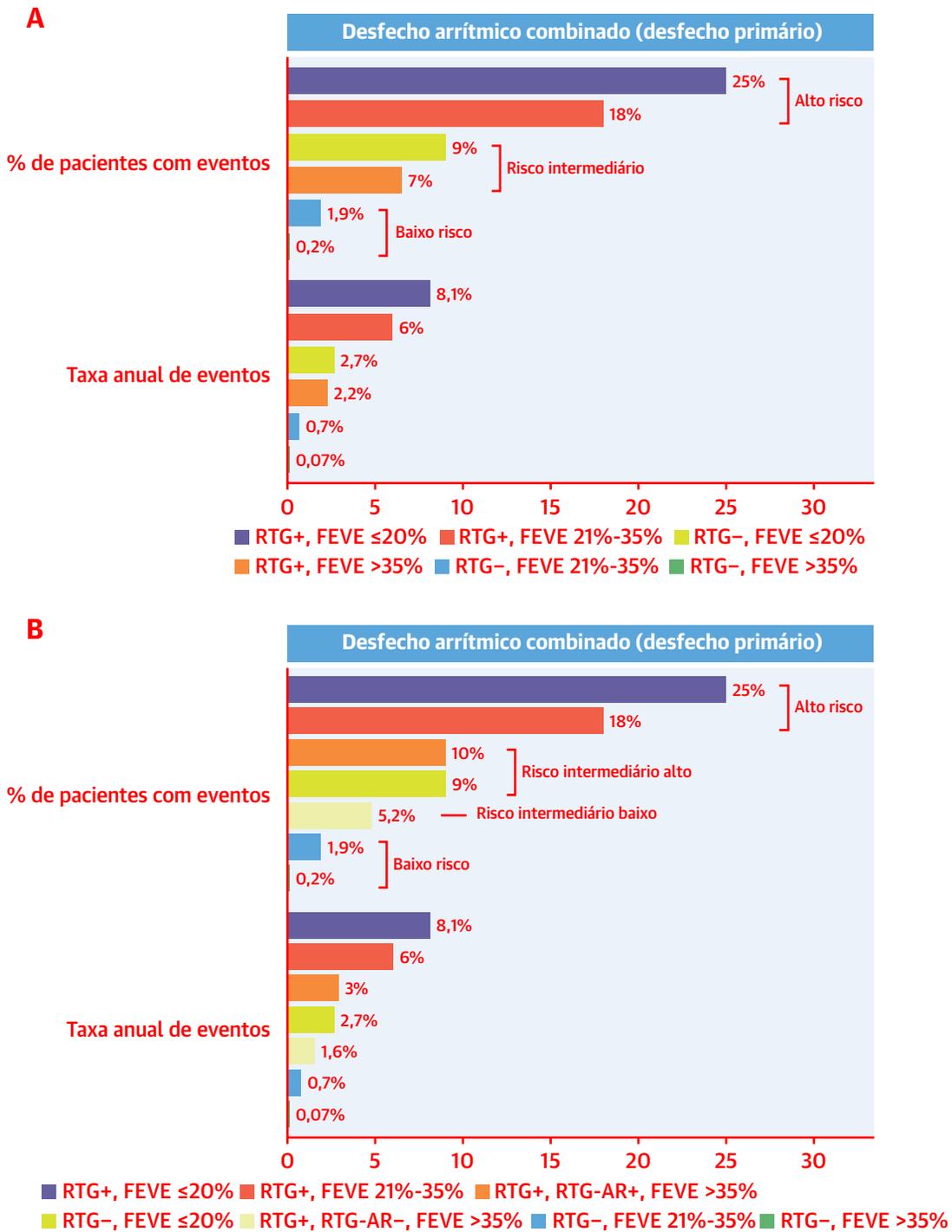
Conforme resumido na [Ilustração Central](#) e ilustrado no gráfico em barra da [Figura 4A](#) e nas curvas de Kaplan-Meier da [Figura 5](#), um algoritmo clínico simplificado, derivado do modelo com sete coortes, foi criado agrupando os pacientes em quatro categorias de risco de arritmia, o que pode ter relevância na prática clínica:

- 1) Baixo risco (taxa anual de eventos de 0,2%): pacientes RTG- com FEVE >20%.
- 2) Risco intermediário baixo (taxa anual de eventos de 1,6%): pacientes RTG+ sem distribuição de RTG de alto risco e com FEVE >35%.
- 3) Risco intermediário alto (taxa anual de eventos de 2,8%): pacientes RTG+ com distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, além de pacientes RTG- com FEVE ≤20%.
- 4) Alto risco (taxa anual de eventos de 7,2%): pacientes RTG+ com FEVE ≤35%.

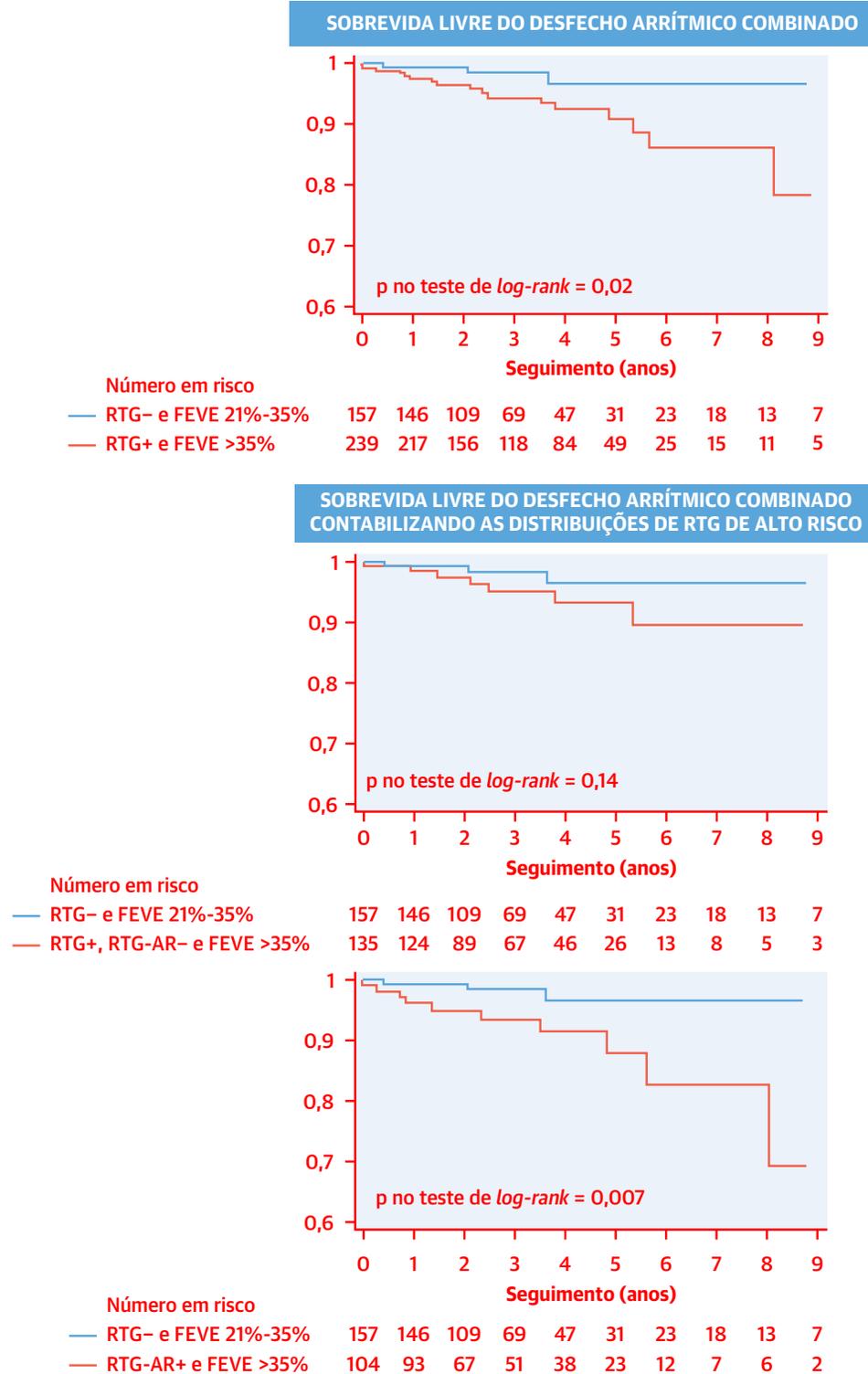
Esse algoritmo clínico simplificado combinou uma excelente capacidade preditiva (estatística C de Harrell: 0,8; área sob a curva: 0,82) com uma aplicabilidade clínica fácil. Esse algoritmo foi, portanto, o foco principal de uma análise posterior e será mencionado como “o novo algoritmo clínico”. Esse novo algoritmo clínico, assim como qualquer outro modelo de estratificação de risco que integre os resultados para RTG e os estratos de FEVE, foi significativamente superior à FEVE com ponto de corte de 35% ([Tabela 4](#), [Figura 6](#)). Como demonstrado na [Figura 6](#), dentro do novo algoritmo clínico, o melhor ponto de corte (maior área sob a curva e maior índice de Youden) para uma estratificação dicotômica do risco de arritmia foi risco ≥ intermediário-alto. Vale mencionar que qualquer limiar dentro das categorias de risco no novo algoritmo clínico apresenta maior área sob a curva e maior índice de Youden em comparação à FEVE com ponto de corte de 35%.

Como demonstrado nas [Figuras 4A e 4B](#), o novo algoritmo clínico identificou um grupo com baixo risco verdadeiro, representando os 54% da população do estudo que foi responsável por apenas 5% do total de eventos arritmicos; em contrapartida, o grupo de supostamente baixo risco que incluía pacientes com FEVE >35% foi responsável por 24% do total de eventos arritmicos. Em outras palavras, os pacientes de baixo risco do novo algoritmo apresentaram risco significativamente

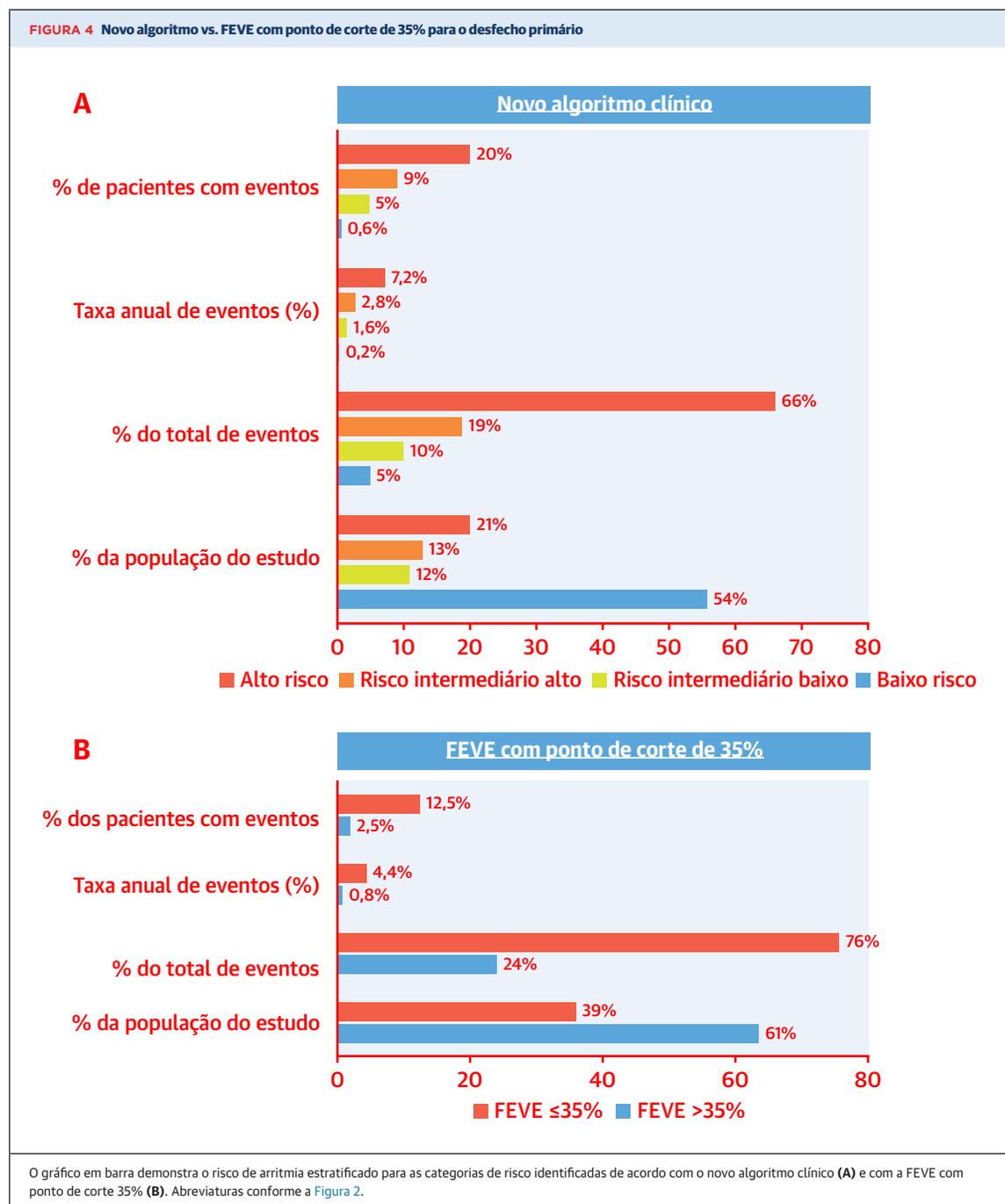
FIGURA 2 Modelos preditivos combinando RTG e FEVE



Desfecho arritmico combinado estratificado de acordo com realce tardio por gadolínio (RTG) e os três estratos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (modelo com seis coortes) (A) e com a distinção adicional entre distribuições do RTG com alto risco e sem alto risco em pacientes com FEVE >35% (modelo com sete coortes) (B). RTG-AR = distribuições de RTG de alto risco; RTG- = RTG negativo; RTG+ = RTG positivo.

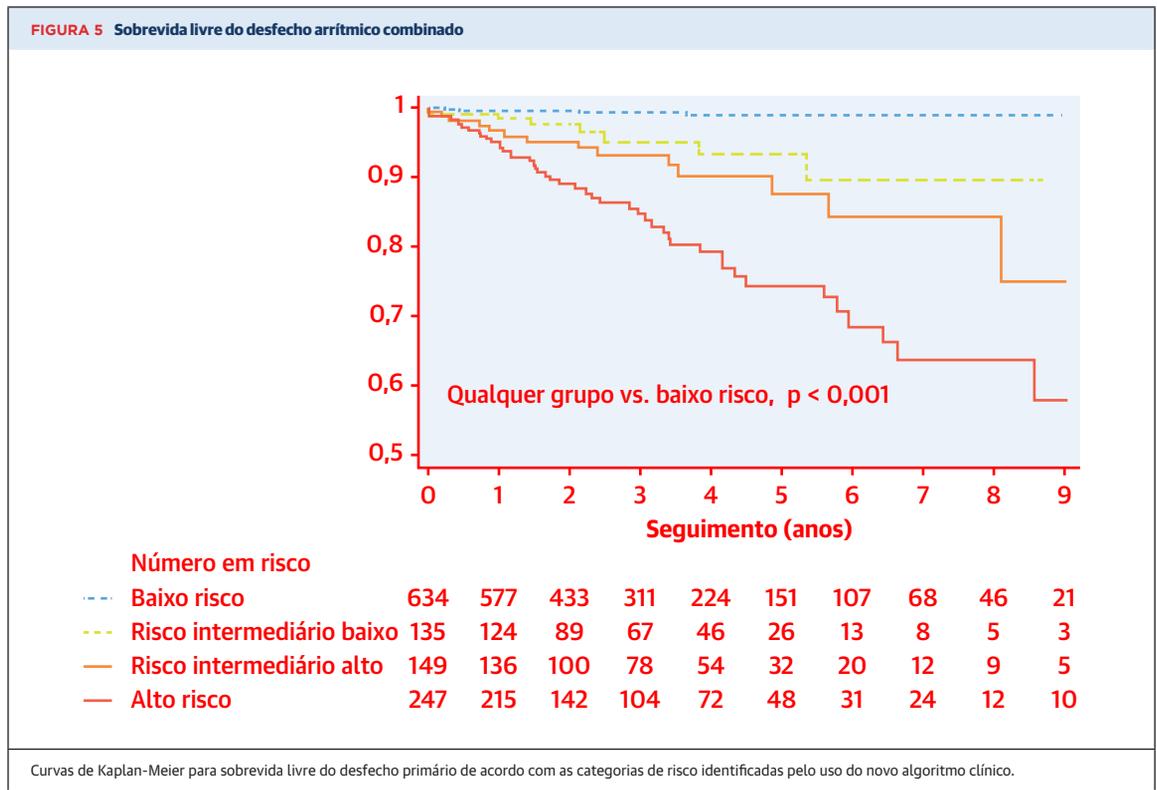
FIGURA 3 Pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35% vs. pacientes RTG+ com FEVE >35%

Curvas de Kaplan-Meier ilustrando a sobrevida livre do desfecho primário. Abreviaturas conforme a Figura 2.



menor se comparados ao grupo de supostamente baixo risco identificado pela FEVE com ponto de corte de >35% ($p = 0,007$). Além disso, os pacientes de alto risco do novo modelo de estratificação de risco apresentaram risco significativamente maior de arritmia se comparados ao grupo de alto risco selecionado pelo ponto de corte de $\leq 35\%$ de FEVE ($p = 0,009$).

Comparado com o ponto de corte de 35% de FEVE, o novo algoritmo levou à reclassificação do risco de arritmia de 34% dos pacientes na coorte atual: 157 pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35% foram reclassificados de alto risco para baixo risco, enquanto 231 pacientes RTG+ com FEVE >35% foram reclassificados de baixo risco para risco intermediário.



Não foram observadas diferenças significativas na associação entre RTG e o desfecho arritmico combinado ou na capacidade preditiva do novo algoritmo clínico quando as coortes dos dois hospitais participantes foram analisadas separadamente.

VALIDAÇÃO INTERNA DO NOVO ALGORITMO CLÍNICO. O valor médio da estatística C de Harrell obtido pela técnica de *bootstrap* de 200 amostras com o novo algoritmo clínico foi de 0,799, um valor muito próximo ao da estatística C de Harrell do modelo na população do estudo (0,8). Esses resultados indicam um grau mínimo de otimismo da estatística C de Harrell obtida a partir da nossa coorte e sugerem que o modelo apresenta excelente capacidade de ser aplicado com outras amostras. Foram obtidos resultados semelhantes nos outros novos modelos de estratificação de risco avaliados nesta coorte (Tabela Suplementar 7).

DESEMPENHO DO ALGORITMO PARA MORTE SÚBITA E MORTE SÚBITA ABORTADA. Durante o seguimento, 42 pacientes (3,6%) tiveram morte súbita ou morte súbita abortada. A proporção de morte súbita ou de morte súbita abortada foi significativamente maior em pacientes RTG+ (7,4% vs. 0,9%; $p < 0,001$). RTG (RR: 5,5; $p < 0,001$) e FEVE (RR: 0,93; $p < 0,001$) foram preditores independentes desse desfecho (Tabela 5).

Como demonstrado na Tabela 4, todos os modelos de estratificação de risco que integraram RTG e estratos de FEVE foram significativamente superiores à FEVE com ponto de corte de 35% também para esse desfecho e atingiram valores preditivos muito elevados, com estatística C de Harrell de até 0,843 e área sob a curva de 0,861 para o modelo com sete coortes. O novo algoritmo clínico demonstrou uma excelente discriminação para a predição de morte súbita ou de morte súbita abortada (estatística C de Harrell: 0,825), e o risco desse desfecho aumentou progressivamente comparando-se as quatro categorias de risco ($p < 0,001$ para associação linear): a média anual de eventos foi de 0,1% no grupo de baixo risco, 0,2% no grupo com risco intermediário baixo, 1,4% no grupo com risco intermediário alto e 4,7% no grupo de alto risco.

MORTALIDADE CARDÍACA E DESFECHO COMBINADO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Morte por qualquer causa ocorreu em 64 pacientes, e apenas 39% dos óbitos teve causa cardíaca. As 25 mortes cardíacas foram causadas por insuficiência cardíaca terminal (13 casos), morte súbita (nove casos) ou tempestade de taquicardia ventricular (três casos). A presença de RTG esteve associada a maiores taxas de mortalidade cardíaca (3,7% vs. 1%; $p = 0,002$). Entretanto, na análise multivariada, os únicos preditores

significativos de mortalidade cardíaca foram FEVE e idade (Tabela 6).

O desfecho combinado de insuficiência cardíaca ocorreu em 42 pacientes (3%). A presença de RTG esteve associada a maior incidência desse desfecho (5,6% em RTG+ vs. 2,2% em RTG-; $p = 0,003$). Entretanto, classe funcional da NYHA >II, FEVD e FEVE foram os únicos preditores independentes desse desfecho combinado de insuficiência cardíaca (Tabela 6). Esse modelo multivariado atingiu uma estatística C de Harrell de 0,87.

DISCUSSÃO

O estudo atual, que examinou a associação entre RTG e risco de arritmia, tem uma das maiores casuísticas de RMC-CMD até o momento. Foram observados vários achados. Em primeiro lugar, o RTG é um preditor forte, consistente e específico de AV e morte súbita na CMD em todo o espectro de FEVE. Porém, é importante ressaltar que o poder preditivo do RTG aumenta com um menor comprometimento do VE e é maior entre pacientes que não se encontram atualmente cobertos pelas diretrizes sobre o CDI para prevenção primária. Em segundo lugar, o RTG é um preditor poderoso e, na verdade, o único preditor independente de eventos arrítmicos na CMD com FEVE >35%. Em terceiro lugar, os pacientes RTG+ com FEVE >35% apresentaram um risco significativamente maior de arritmia comparados aos pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35%. Em quarto lugar, embora a extensão do RTG por si só tenha uma tendência a um aumento do risco, distribuições específicas de RTG estão associadas a um risco mais elevado de arritmia e possibilitam a identificação de um subgrupo com risco significativo entre os pacientes com FEVE >35%. Por fim, os modelos de estratificação de risco que combinam RTG e FEVE tiveram um desempenho significativamente melhor que a FEVE dicotomizada no ponto de corte de 35%; um novo algoritmo clínico derivado desses modelos identificou quatro grupos de risco facilmente distinguíveis com implicações clínicas potencialmente relevantes e possibilitou a reclassificação do risco de uma proporção significativa dos pacientes.

Vários estudos observacionais resumidos em uma grande metanálise (4) estabeleceram que o RTG é um preditor de AV e morte súbita na CMD. Nosso grande conjunto de dados, que abrange todo o espectro da CMD, confirma esses resultados anteriores. Além disso, o achado de que o RTG é o único preditor forte e independente de AV e morte súbita em pacientes com CMD e FEVE >35% confirma os resultados anteriores do único estudo que abordou a questão até o momento (16). Vale mencionar que, em nossa casuística, o RTG como preditor autônomo foi mais forte que a FEVE ≤35%.

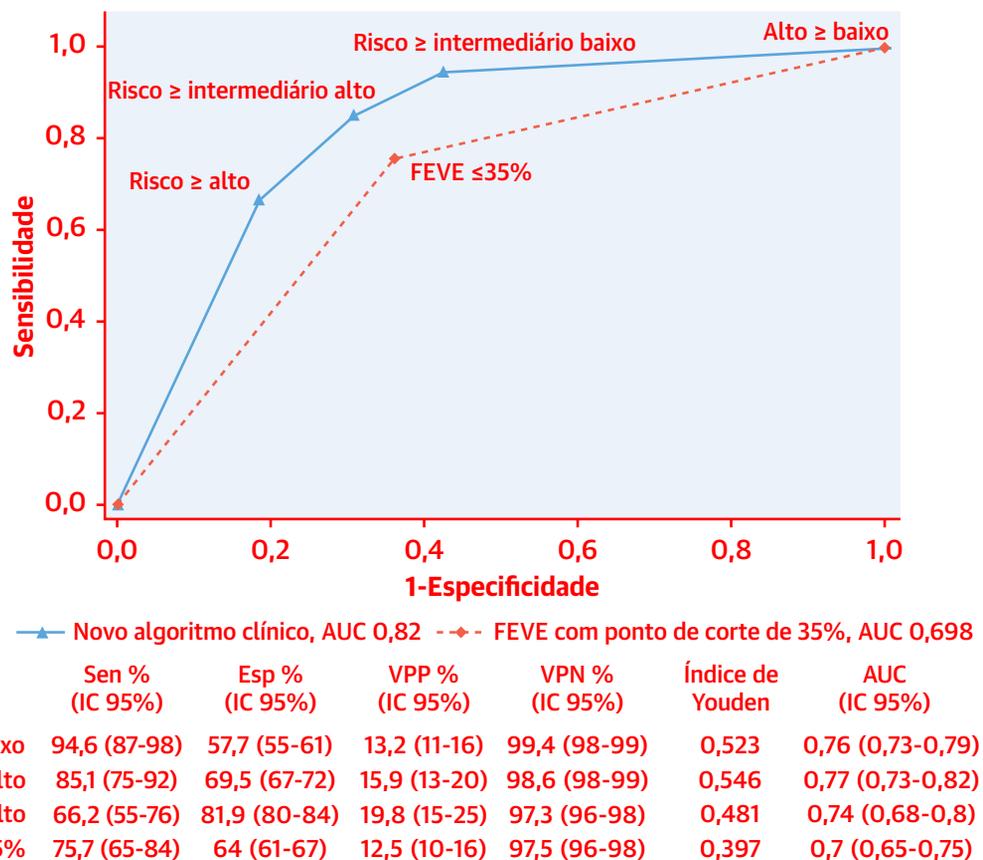
TABELA 4 Desempenho dos diferentes modelos de estratificação de risco para o desfecho primário e desfecho secundário de morte súbita ou morte súbita abortada

	C de Harrell	AUC	Valor de p*	IDIr	Valor de p†
Desfecho arritmico combinado					
Modelo com seis coortes	0,811	0,829	< 0,001	1,57	< 0,001
Modelo com sete coortes	0,815	0,834	< 0,001	1,60	< 0,001
Algoritmo clínico (três categorias)	0,795	0,816	< 0,001	1,47	< 0,001
Algoritmo clínico (quatro categorias)	0,80	0,821	< 0,001	1,50	< 0,001
FEVE (ponto de corte de 35%)	0,686	0,698			
Morte súbita ou morte súbita abortada					
Modelo com seis coortes	0,84	0,858	< 0,001	1,30	< 0,001
Modelo com sete coortes	0,843	0,861	< 0,001	1,30	< 0,001
Algoritmo clínico (três categorias)	0,815	0,833	0,001	0,94	< 0,001
Algoritmo clínico (quatro categorias)	0,825	0,841	< 0,001	0,99	< 0,001
FEVE (ponto de corte de 35%)	0,757	0,757			

O modelo com seis coortes identifica seis grupos com risco progressivamente maior de arritmia: RTG- e FEVE >35%, RTG- e FEVE de 21% a 35%, RTG+ e FEVE >35%, RTG- e FEVE ≤20%, RTG+ e FEVE de 21% a 35% e RTG+ e FEVE ≤20%. O modelo com sete coortes identifica sete grupos com risco progressivamente maior de arritmia: RTG- e FEVE >35%, RTG- e FEVE 21% a 35%, RTG+ sem distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, RTG- e FEVE ≤20%, RTG+ com distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, RTG+ e FEVE de 21% a 35% e RTG+ e FEVE ≤20%. O algoritmo clínico com três categorias identifica três grupos com risco progressivamente maior: baixo risco (RTG- e FEVE >20%), risco intermediário (RTG+ e FEVE >35%, assim como RTG- e FEVE ≤20%) e alto risco (RTG+ e FEVE <35%). O novo algoritmo clínico identifica quatro categorias de risco: baixo risco (RTG- e FEVE >20%), risco intermediário baixo (RTG+ sem distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%), risco intermediário alto (RTG+ com distribuição de RTG de alto risco e FEVE >35%, assim como RTG- e FEVE ≤20%) e alto risco (RTG+ e FEVE <35%). *O valor de p se refere à comparação da área sob a curva (*area under the curve*, AUC) de cada algoritmo com a AUC de FEVE com ponto de corte de 35%. † O valor de p se refere ao índice relativo da melhoria integrada da discriminação (*integrated discrimination improvement*) (IDIr) de cada algoritmo comparado à FEVE com ponto de corte de 35%.

Abreviaturas conforme a Tabela 1.

Estudos anteriores observaram uma associação significativa entre RTG e eventos de insuficiência cardíaca na CMD; entretanto, nesses casos, o desfecho de insuficiência cardíaca geralmente incluía hospitalizações por insuficiência cardíaca. Além disso, nesses relatos, o RTG geralmente apresentava maior frequência cardíaca para os desfechos arrítmicos do que para os desfechos de insuficiência cardíaca (17,18). Em nossa coorte, embora a FEVE tenha poder preditivo semelhante para eventos arrítmicos e de insuficiência cardíaca, o RTG não foi um preditor independente de desfecho duro de insuficiência cardíaca. O RTG esteve associado ao desfecho de insuficiência cardíaca na análise univariada, mas perdeu seu poder preditivo após ajuste para FEVE, FEVD e classe funcional da NYHA. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que, embora o RTG tenha uma evidente relação fisiopatológica com AV (a maioria das AV são relacionadas a fibrose), sua associação com eventos de insuficiência cardíaca parece ser mediada pela menor FEVE, pela menor FEVD e pela maior classe funcional da NYHA observadas em pacientes RTG+. A especificidade para o desfecho arritmico (isto é, a capacidade de discriminar os pacientes que apresentam maior risco de eventos arrítmicos do que de eventos de insuficiência cardíacos) é um aspecto fundamental para melhorar o benefício líquido dos CDIs

FIGURA 6 Desempenho diagnóstico do novo algoritmo e da FEVE com ponto de corte de 35%

Curvas de característica de operação do receptor do novo algoritmo clínico e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com ponto de corte de 35% em relação ao desfecho primário. A tabela detalha o desempenho dos possíveis pontos de corte para uma estratificação dicotômica de risco. AUC = área sob a curva; Esp = Especificidade; Sen = Sensibilidade; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

para prevenção primária e está claramente ausente na atual estratificação de risco baseada apenas na FEVE.

A associação entre o RTG e o desfecho arritmico combinado não é apenas significativa, mas também muito poderosa; de fato, RRs tão elevadas são realmente incomuns na medicina clínica.

Uma observação interessante sobre a nossa coorte é o fato de que o poder preditivo do RTG para AV ou morte súbita foi maior nos pacientes com melhor FEVE. Entre os pacientes com disfunção do VE muito grave (por exemplo, aqueles com FEVE ≤20%), a morte súbita pode ser o resultado da criticalidade auto-organizada e da insuficiência em cascata desencadeada pelo remodelamento adverso, incluindo a transição do formato elíptico para o esférico e fibrose intersticial difusa (19). Isso pode explicar por que tais pacientes apresentam risco significativo de AV ou morte súbita, apesar da ausência de RTG. Em contrapartida, em um coração com menor

remodelamento, a presença ou ausência do substrato arritmico representado pela fibrose miocárdica localizada parece ter papel fundamental.

Observamos que a presença de RTG epicárdico, RTG transmural ou RTG do septo e da parede livre combinados esteve associada a maior risco de arritmia em comparação a outras distribuições de RTG. Esses achados estão em consonância com evidências anteriores na CMD (6).

É importante ressaltar que a análise atual destaca que as informações fornecidas pelo RTG são adicionais às fornecidas pela FEVE, além de demonstrar que modelos baseados no RTG e nos estratos de FEVE alcançaram capacidade preditiva muito elevada, tanto para o desfecho arritmico combinado quanto para morte súbita ou morte súbita abortada. A partir desses modelos, obtivemos um algoritmo clínico cujos principais pontos fortes são: 1) sua simplicidade, visto que é baseado em

apenas dois parâmetros que são comumente avaliados na CMD; 2) a identificação de um grupo de baixo risco verdadeiro, que provavelmente não teria benefícios de sobrevida significativos com o CDI para prevenção primária; 3) a identificação de um grupo de muito alto risco, o qual se espera que seja beneficiado com o CDI para prevenção primária; 4) a identificação de um grupo com risco intermediário de arritmia, que deve ser o foco de mais estudos com o objetivo de otimizar a estratificação de risco (nesse grupo de risco intermediário, distribuições específicas de RTG ajudaram a identificar os indivíduos de maior risco); e 5) uma alta capacidade preditiva também para o desfecho de morte súbita ou morte súbita abortada.

Comparado com a estratificação de risco atual, baseada na FEVE com ponto de corte de 35%, o novo algoritmo possibilitou a reclassificação do risco de arritmia para uma proporção considerável dos pacientes, com implicações importantes para a seleção do CDI. Por exemplo, pacientes RTG- com FEVE entre 21% e 35% (35% dos pacientes com FEVE \leq 35%), os quais, de acordo com as diretrizes internacionais (20), devem receber um CDI para prevenção primária, apresentaram baixo risco. Em contrapartida, entre os pacientes com FEVE >35%, que atualmente encontram-se excluídos do implante do CDI para prevenção primária, a presença de RTG com uma distribuição de alto risco (14% dos pacientes com FEVE >35%) esteve associada a risco intermediário alto, sugerindo que esses pacientes podem se beneficiar com o CDI para prevenção primária. Pacientes com FEVE >35% e RTG sem características de alto risco apresentaram risco intermediário baixo de arritmia, e uma maior estratificação (fornecida, por exemplo, por testes genéticos, inducibilidade de

TABELA 5 Preditores de morte súbita ou morte súbita abortada (regressão de Cox)		
	RR (IC 95%)	Valor de p
Univariado		
Sexo masculino	1,3 (0,68-2,6)	0,41
Idade (10 anos)	1,08 (0,87-1,3)	0,47
Fibrilação atrial	0,98 (0,47-2,0)	0,95
Classe funcional da NYHA >II	0,89 (0,41-1,8)	0,70
QRS amplo	1,08 (0,56-2,1)	0,81
FEVE	0,91 (0,88-0,94)	<0,001
VDFVEi (10 mL/m ²)	1,13 (1,08-1,19)	<0,001
VSFVEi (10 mL/m ²)	1,16 (1,1-1,2)	<0,001
FEVD	0,96 (0,94-0,99)	0,003
RTG	9,0 (3,8-21,3)	<0,001
CDI Prev. Prim.	4,4 (2,4-8,2)	<0,001
Melhor modelo preditivo (menor AIC)		
CDI Prev. Prim.	1,3 (0,66-2,5)	0,46
FEVE	0,93 (0,9-0,96)	<0,001
RTG	5,5 (2,3-13,5)	<0,001

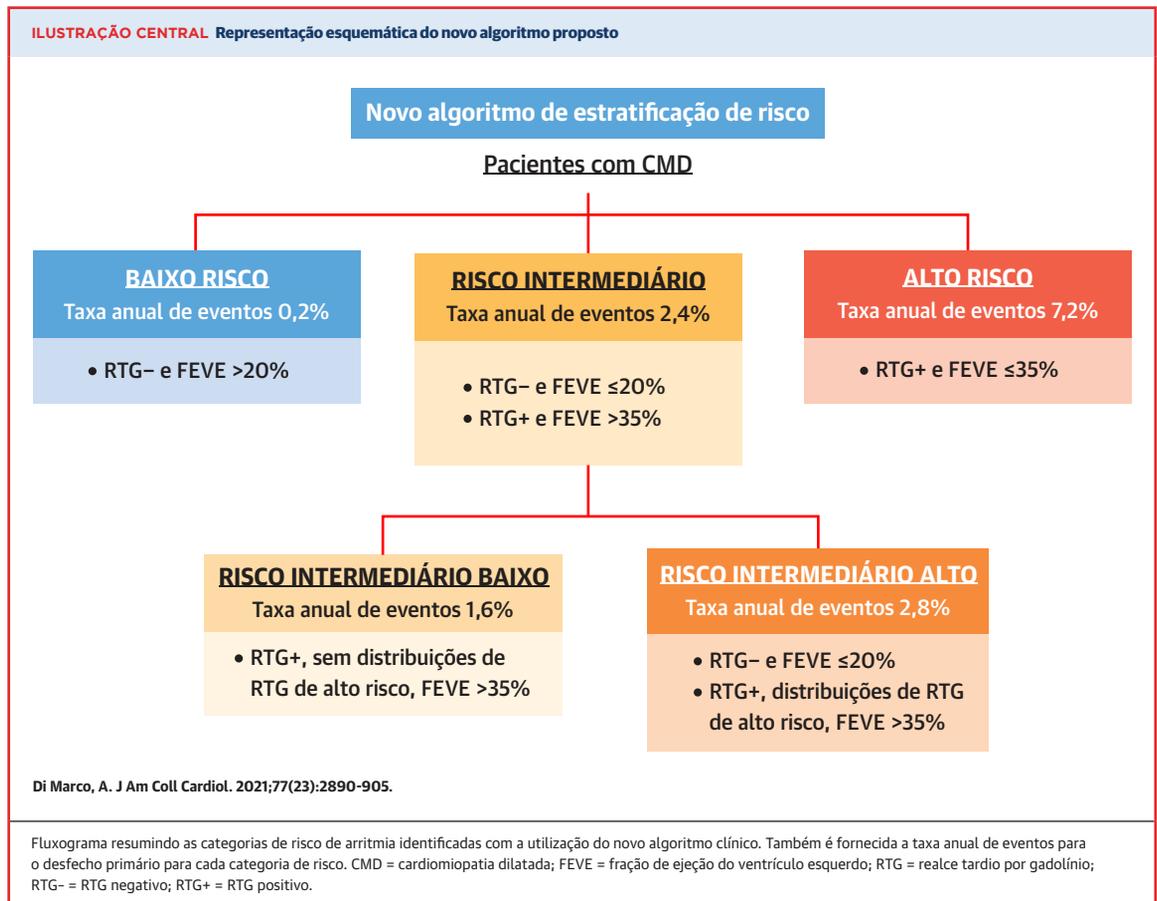
AIC = critério de informação de Akaike; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 3.

taquicardia ventricular, volume extracelular ou avaliação da deformação longitudinal global [21]) pode ajudar a identificar aqueles que podem se beneficiar com o implante do CDI para prevenção primária nesse subgrupo. Na análise da característica de operação do receptor, o melhor ponto de corte para prever o desfecho arritmico combinado foi \geq risco intermediário alto, sugerindo que a eficiência do implante do CDI para prevenção primária pode ser maximizada ao focar nos pacientes com risco alto ou intermediário alto.

Atualmente, estamos observando um declínio progressivo nos índices de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca, graças principalmente à melhoria da terapia farmacológica e ao uso

TABELA 6 Regressão de Cox uni e multivariada para mortalidade cardíaca e para o desfecho combinado de insuficiência cardíaca				
	Mortalidade cardíaca		Desfecho combinado de insuficiência cardíaca	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
Univariado				
Sexo masculino	2,7 (0,97-8)	0,07	0,8 (0,43-1,5)	0,48
Idade (cada 10 anos)	1,6 (1,2-2,3)	0,004	0,85 (0,7-1,04)	0,10
Fibrilação atrial	1,6 (0,6-4)	0,36	1,3 (0,6-2,9)	0,48
Classe funcional da NYHA >II	2,0 (0,86-4,7)	0,10	5,6 (2,7-11,3)	<0,001
QRS amplo	1,16 (0,47-2,9)	0,75	1,4 (0,64-2,92)	0,42
FEVE	0,92 (0,89-0,96)	<0,001	0,92 (0,89-0,94)	<0,001
VDFVEi (cada 10 mL/m ²)	1,14 (1,07-1,2)	<0,001	1,16 (1,1-1,2)	<0,001
VSFVEi (cada 10 mL/m ²)	1,16 (1,09-1,2)	<0,001	1,19 (1,1-1,2)	<0,001
FEVD	0,96 (0,92-0,99)	0,01	0,92 (0,9-0,94)	<0,001
RTG	3,5 (1,5-8,5)	0,005	2,5 (1,3-4,7)	<0,001
Melhor modelo (menor AIC)				
Idade (cada 10 anos)	1,8 (1,1-2,8)	0,01		
FEVE	0,94 (0,88-0,99)	0,04	0,94 (0,9-0,99)	0,02
Classe funcional da NYHA >II			2,7 (1,1-6,3)	0,025
FEVD	0,97 (0,93-1,02)	0,20	0,96 (0,92-0,99)	0,006

Abreviaturas conforme as Tabelas 1, 3 e 5.



da ressincronização cardíaca (22). Além disso, ~50% dos casos de morte súbita tiveram causas não arrítmicas e, portanto, não são preveníveis por CDI (3). Em tal contexto, os resultados negativos do estudo DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*/Estudo Dinamarquês para Avaliar a Eficácia dos CDIs em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica Não Isquêmica sobre a Mortalidade) poderiam explicar, pelo menos em parte, o fato de que os critérios atuais para o implante de CDI para prevenção primária na CMD não estão selecionando especificamente a população de maior risco. Em outras palavras, a inclusão de pacientes RTG- com FEVE de 21% a 35% (pacientes com baixo risco de arritmia e riscos concorrentes consideráveis relacionados a insuficiência cardíaca) poderia ter diluído o benefício do CDI para prevenção primária. Essa hipótese está embasada no achado observacional de que o CDI trouxe benefícios de sobrevivência apenas entre pacientes RTG+ na cardiomiopatia não isquêmica (23). Em contrapartida, ao limitarmos as indicações para CDI a pacientes com FEVE ≤35%, estamos deixando desprotegidos grupos

específicos de pacientes com risco significativo de arritmia. Confusões sobre as indicações atuais para CDI para prevenção primária explicam, pelo menos em parte, a adesão limitada às diretrizes, observada na prática clínica (24).

Em resumo, o algoritmo clínico proposto, que combina RTG e FEVE, tem implicações clínicas importantes, visto que pode fornecer uma estratégia mais eficiente para o direcionamento dos CDIs para prevenção primária.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A principal limitação do estudo atual é sua natureza observacional, e, portanto, não foi possível pressupor que a associação representa causalidade. Não se pode excluir um viés de seleção devido aos critérios de encaminhamento para RMC. Embora o número de pacientes incluídos no estudo seja alto, algumas análises de subgrupo podem ser limitadas pelo tamanho da amostra. O impacto das variantes genéticas no risco de morte súbita em pacientes com CMD é cada vez mais reconhecido (25), e a genética, juntamente com o RTG, estão entre as ferramentas mais promissoras para melhorar a estratificação de risco para AV e morte

súbita na CMD. Entretanto, apenas 97 pacientes (8% da população do estudo) realizaram testes genéticos; por esse motivo, não foi possível testar o efeito das variantes genéticas no estudo atual. A inclusão de qualquer terapia apropriada com CDI dentro do desfecho arritmico combinado pode levar a uma superestimação do risco de arritmia, porque alguns dos episódios de AV tratados pelo dispositivo poderiam, caso contrário, ter sido autoterminadas. Por último, a associação entre FEVE <35% e o desfecho arritmico pode ter sido superestimada na coorte atual, visto que terapias com CDI estão incluídas no desfecho arritmico e indicações de CDI para prevenção primária são baseadas na FEVE. Embora os resultados da validação interna sugiram que o valor preditivo do algoritmo é robusto, a validação externa em população diferente é obrigatória para confirmar a aplicabilidade generalizada do algoritmo clínico proposto e é um requisito necessário antes de qualquer tradução para a prática clínica.

CONCLUSÕES

Em uma grande coorte de pacientes com CMD abrangendo todo o espectro de gravidade da doença, o RTG foi considerado um preditor significativo, consistente e forte de AV sustentada e morte súbita. Pacientes com RTG do septo e da parede livre combinados e com RTG epicárdico ou transmural apresentaram risco mais elevado. A integração do RTG e da FEVE em um algoritmo

clínico simples reclassificou o risco de AV e morte súbita na CMD e pode ajudar no refinamento da seleção dos pacientes indicados para CDI para prevenção primária.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Andrea Di Marco, Arrhythmia Unit, Cardiology Department, Bellvitge University Hospital, Calle feixa llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Espanha. E-mail: adimarco@bellvitgehospital.cat. Twitter: [@Di_Marco_Andrea](https://twitter.com/Di_Marco_Andrea).

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Um algoritmo clínico que integre FEVE e RTG avaliados por RMC melhora a estratificação de risco para AV e morte súbita em pacientes com CMD não isquêmica.

PANORAMA TRANSACIONAL. São necessários ensaios clínicos randomizados para melhorar a identificação de pacientes com CMD não isquêmica que se beneficiam do implante de desfibriladores automáticos.

REFERÊNCIAS

1. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
2. 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.
3. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30.
4. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:28-38.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
6. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, et al. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1645-55.
7. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417-26.
8. Miller CA, Jordan P, Borg A, et al. Quantification of left ventricular indices from SSFP cine imaging: impact of real-world variability in analysis methodology and utility of geometric modeling. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1213-22.
9. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850-8.
10. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.
11. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-42.
12. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974;19:716-23.
13. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138:923-36.
14. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
15. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., D'Agostino RB Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72.
16. Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2017;135:2106-15.
17. Gulati A, Jabbar A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896-908.

18. BeckerMAJ, Cornel JH, van de VenPM, et al. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:1274-84.
19. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J* 2020;41:1757-63.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
21. Marrow BA, Cook SA, Prasad SK, McCann GP. Emerging techniques for risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1196-207.
22. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:41-51.
23. Gutman SJ, Costello BT, Papapostolou S, et al. Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur Heart J* 2019;40:542-50.
24. Haugaa KH, Tilst R, Boveda S, et al. Implantable cardioverter defibrillator use for primary prevention in ischaemic and nonischaemic heart disease-indications in the post-DANISH trial era: results of the European Heart Rhythm Association

survey. *Europace* 2017;19:660-4.

25. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1480-90.

PALAVRAS-CHAVE ressonância magnética cardíaca, realce tardio por gadolínio, cardiomiopatia dilatada não isquêmica, morte súbita, arritmias ventriculares

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras, consulte a versão on-line deste artigo.