

ARTIGO ORIGINAL

# Fibrose miocárdica prediz arritmias ventriculares e morte súbita após implante de dispositivo cardíaco eletrônico



Francisco Leyva, MD,<sup>a</sup> Abbasin Zegard, MBCHB,<sup>a,b</sup> Osita Okafor, MBCHB,<sup>a,b</sup> Paul Foley, MD,<sup>c</sup> Fraz Umar, MBCHB,<sup>d</sup> Robin J. Taylor, MD,<sup>e</sup> Howard Marshall, MD,<sup>b</sup> Berthold Stegemann, PHD,<sup>a</sup> William Moody, MD,<sup>b</sup> Richard P. Steeds, PHD,<sup>b</sup> Brian P. Haliday, MD,<sup>f</sup> Daniel J. Hammersley, MBCHB,<sup>f</sup> Richard E. Jones, MBCHB,<sup>f</sup> Sanjay K. Prasad, MD,<sup>f</sup> Tian Qiu, PHD<sup>b</sup>

## RESUMO

**CONTEXTO** As evidências corroboram cada vez mais a relação entre a fibrose miocárdica (FM) e as arritmias ventriculares.

**OBJETIVOS** O objetivo deste estudo foi determinar se a presença de fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>) e massa de fibrose na área cinzenta (FAC) prediz morte súbita cardíaca (MSC) e fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sustentada após colocação de dispositivo cardíaco eletrônico implantável (DCEI).

**MÉTODOS** Neste estudo prospectivo, a fibrose total e a massa de FAC, quantificadas por ressonância magnética cardíaca, foram avaliadas em relação ao desfecho primário de MSC e ao desfecho secundário e arritmico de MSC ou arritmias ventriculares após o implante de DCEI.

**RESULTADOS** Entre 700 pacientes (idade de 68,0 ± 12,0 anos), 27 (3,85%) sofreram MSC e 121 (17,3%) atingiram o desfecho arritmico em uma mediana de 6,93 anos (intervalo interquartil: 5,82-9,32 anos). A FM<sub>AV</sub> previu a MSC (*hazard ratio* [HR]: 26,3; intervalo de confiança [IC] de 95%: 3,7-3.337; valor preditivo negativo: 100%). Nas análises de risco competitivo, a FM<sub>AV</sub> também previu o desfecho arritmico (HR de subdistribuição: 19,9; IC de 95%: 6,4-61,9; valor preditivo negativo: 98,6%). Comparado com a ausência de FM<sub>AV</sub>, uma massa FAC medida com o método 5DP (FAC<sub>5DP</sub>) > 17 g foi associada a maior risco de MSC (HR: 44,6; IC de 95%: 6,12-5.685) e ao desfecho arritmico (HR de subdistribuição: 30,3; IC de 95%: 9,6-95,8). A adição da massa de FAC<sub>5DP</sub> à FM<sub>AV</sub> levou à reclassificação de 39% para MSC e de 50,2% para o desfecho arritmico. Por outro lado, a FEVE não previu nenhum dos desfechos.

**CONCLUSÕES** Em receptores de DCEI, a FM<sub>AV</sub> excluiu pacientes com risco de MSC e praticamente excluiu arritmias ventriculares. A massa quantificada de FAC<sub>5DP</sub> adicionou valor preditivo em relação à MSC e ao desfecho arritmico. (J Am Coll Cardiol 2022;79:665-678) © 2022 pela American College of Cardiology Foundation.

Os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) oferecem o único tratamento que salva vidas para pacientes em risco de morte súbita cardíaca (MSC) e arritmias ventriculares. Atualmente, os CDIs são recomendados para sobreviventes de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular (TV) sustentada e para a prevenção primária de MSC em

pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <30% ou <35%, dependendo da classe funcional da New York Heart Association<sup>1</sup>.

Embora ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostrem um benefício dos CDIs na prevenção primária de MSC, é necessário um melhor direcionamento nos implantes de CDI, conforme enfatizado em diretrizes



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

<sup>a</sup>Aston Medical School, Aston University, Birmingham, Reino Unido; <sup>b</sup>University Hospitals Birmingham, Queen Elizabeth, Birmingham, Reino Unido; <sup>c</sup>The Great Western Hospital, Swindon, Reino Unido; <sup>d</sup>The Ottawa Hospital, Ottawa Cardiovascular Centre, Ottawa, Ontário, Canadá; <sup>e</sup>Worcestershire Acute Hospitals NHS Trust, Alexandra Hospital, Worcestershire, Reino Unido; e <sup>f</sup>Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londres, 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 26 de agosto de 2021; manuscrito revisado recebido em 18 de novembro de 2021, aceito em 22 de novembro de 2021.

recentes<sup>1</sup>. Isso baseia-se em diversos achados. Primeiramente, apenas uma minoria entre os pacientes que passam por implante de CDI recebe tratamento do dispositivo<sup>2</sup>. Em segundo lugar, os CDIs submetem os pacientes a um risco permanente de complicações cirúrgicas e relacionadas ao dispositivo, embora possam não receber qualquer tratamento do dispositivo. Em terceiro lugar, nenhum dos ECRs mostrou um benefício na sobrevida com o uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs) com capacidade de desfibrilador em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica<sup>3-5</sup>. Por fim, a maioria dos indivíduos na população com MSC apresenta FEVE >35%, não se encaixando nas indicações atuais para implante de CDI. As diretrizes clínicas para implante de CDI não adotaram nenhum instrumento diagnóstico para prever MSC ou arritmias ventriculares. Enquanto a FEVE está inversamente relacionada ao risco de MSC em todo o espectro das FEVEs, ela também está inversamente relacionada à mortalidade total e modifica os efeitos de todas as outras variáveis que impactam a mortalidade total e o risco de MSC<sup>6</sup>. No entanto, a sua habilidade de prever MSC é questionável.

A descoberta, em 1984, de que os quelatos de gadolínio podem ser utilizados para identificar tecido cicatricial (fibrose) do miocárdio na ressonância magnética cardíaca (RMC) coincidiu com achados iniciais de estudos eletrofisiológicos conectando fibrose miocárdica (FM) e arritmogênese<sup>7</sup>. Desde então, estudos de desfechos clínicos têm associado a FM a arritmias ventriculares<sup>8,9</sup>. A chamada fibrose da “área cinzenta” (FAC), que representa uma mistura de miocárdio viável e não viável, surgiu como um marcador do substrato arritmogênico e foi relacionada a eventos arritmicos em diversos estudos<sup>10</sup>. Com base nisso, formulamos a hipótese de que a avaliação visual e a quantificação da FM e da FAC predizem MSC e arritmias ventriculares em receptores de DCEI.

## MÉTODOS

O estudo CMR-CIED (*CMR in Cardiac Implantable Electronic Devices*) incluiu pacientes submetidos a implante de DCEI, incluindo estimulação artificial com terapia de ressincronização cardíaca (TRC), desfibrilação com TRC ou CDI, no University Hospitals Birmingham, no Reino Unido, de outubro de 2002 a agosto de 2017. O seguimento dos eventos foi finalizado em maio de 2021. A coleta de dados prospectivos dos eventos clínicos foi aprovada pelo comitê de ética local<sup>11</sup>. O uso dos dados de RMC foi aprovado pelo comitê de ética local e pelo Departamento de Auditoria Clínica do hospital, sendo que ambos dispensaram a necessidade de consentimento dos pacientes para a aquisição retrospectiva dos dados.

**ELEGIBILIDADE.** A documentação clínica e os laudos de RCM foram avaliados para determinar se os pacientes preenchiam os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram os seguintes: RMC diagnóstica, realizada antes do implante do DCEI; e implante de estimulação artificial com TRC, desfibrilação com TRC ou dispositivo CDI, de acordo com as diretrizes do National Institute for Clinical Care and Excellence (NICE) do Reino Unido. Os critérios de exclusão foram os seguintes: cardiopatia congênita, doença valvar primária, canalopatias, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia ventricular arritmogênica e doença cardíaca infiltrativa; DCEIs implantados; ou seguimento incompleto, definido como a incapacidade de corroborar, através dos registros clínicos, se as informações sobre eventos clínicos (morte ou arritmias ventriculares) estavam disponíveis no nosso centro ou nos centros de referência.

## COLETA DE DADOS, ADJUDICAÇÃO E CEGAMENTO.

Todos os dados clínicos foram coletados prospectivamente em intervalos de 6 meses, de 2002 a 2021. As análises dos exames de RMC foram realizadas em 2020-2021, com o uso de imagens arquivadas. Pelo desenho do estudo, os investigadores que coletaram os dados clínicos e avaliaram os eventos foram cegados em relação aos resultados das análises de RMC. Os investigadores que realizaram as análises de RMC também foram cegados em relação aos dados clínicos, incluindo os desfechos. A interpretação dos achados de RMC foi realizada pelo cardiologista responsável e dois investigadores (um pesquisador bolsista [A.Z.] e um investigador credenciado de nível 3 [F.L.]). A adjudicação dos eventos clínicos e dos eletrogramas foi realizada por dois investigadores, sendo que um deles era um especialista sênior em dispositivos (F.L.). Um terceiro eletrofisiologista e uma equipe multidisciplinar foram envolvidos no caso de achados discrepantes.

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.** Os exames foram realizados com o uso de aparelhos de 1,5 T de dois fabricantes (MAGNETOM Symphony and Avanto, Siemens; SIGNA, General Electric) e uma bobina cardiovascular de matriz faseada. Imagens cinemáticas por precessão livre no estado estacionário foram adquiridas em cortes de eixos curto e longo desde o anel atrioventricular até o ápice (Figura 1). Para imagens da FM, cortes de eixo curto idênticos à pilha cinemática foram obtidas com o uso de sequência de recuperação da inversão segmentada 10 minutos após a administração intravenosa de gadolínio-ácido dietilenotriamina penta-acético ou gadobutrol,

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**CDI** = cardioversor-desfibrilador implantável  
**FAC** = fibrose de área cinzenta  
**FAC<sub>SDP</sub>** = fibrose de área cinzenta usando o método SDP  
**FM** = fibrose miocárdica  
**FM<sub>AV</sub>** = fibrose miocárdica na avaliação visual  
**FT<sub>FWM</sub>** = fibrose total usando o método de largura a meia altura  
**HRs** = razão de risco de subdistribuição  
**MSC** = morte súbita cardíaca  
**RMC** = ressonância magnética cardíaca

ajustando os tempos de inversão para miocárdio normal nulo. A quantificação da fibrose total (FT) e FAC foi realizada através do *software* CMR42 (Circle Cardiovascular Imaging) em 2020-2021, por dois investigadores (A.Z. e O.O.). Todas as medidas de FM foram registradas como zero se não houvesse FM na avaliação visual. A quantificação de FT e FAC foi realizada com o uso do limiar do sinal *versus* a técnica miocárdica de referência<sup>10</sup>. Duas regiões de interesse foram escolhidas: primeiro, miocárdio remoto sem realce, adesão de miocárdio, acinesia ou discinesia em cada corte usando a opção automática do CMR42, que requer ajuste manual em cada corte de eixo curto; e, segundo, uma região de hipertensão do miocárdio, utilizada para definir o sinal máximo para o limiar da largura a meia altura (FWHM, do inglês *full-width, half-maximum*). Isso permitiu a derivação da média e do desvio padrão (DP) da intensidade do sinal para os limiares de 2, 3 e 5DP. A diferença entre a massa de FT pelos métodos de 2DP, 3DP, 5DP e FWHM foi referida como FAC e nomeada  $FAC_{3SD}$ ,  $FAC_{5SD}$  e  $FAC_{FWHM}$ , respectivamente. As massas de FT e FAC foram expressas em gramas através da multiplicação das áreas contrastadas pela espessura do corte. O volume foi convertido para massa considerando a gravidade específica do miocárdio de 1,055 g/mL.

**DESFECHOS.** O desfecho primário foi MSC. O desfecho secundário foi um composto de MSC, parada cardíaca ressuscitada, TV sustentada ou fibrilação ventricular ou tratamento apropriado com CDI (choque ou estimulação antitaquicardia). O desfecho auxiliar foi mortalidade total.

A MSC foi definida como uma morte natural e inesperada, causada por eventos cardíacos, sinalizados por perda de consciência abrupta em 1 hora após o início dos sintomas agudos, na ausência de sintomas sugestivos de evento coronariano agudo. A TV sustentada foi definida como um ritmo ventricular mais rápido que 100 batimentos/min que dure pelo menos 30 segundos ou que exija suspensão causada por instabilidade hemodinâmica ou por estimulação antitaquicardia ou choques. Em todos os pacientes, incluindo receptores de estimulação com TRC, os eletrogramas foram revisados a cada 6 meses. Apenas choques apropriados após TV sustentada ou fibrilação ventricular foram considerados no desfecho arritmico.

As causas de óbito foram adjudicadas com base nos registros hospitalares e na correspondência de médicos de atenção primária. Os óbitos foram classificados como desconhecidos caso não fossem encontrados dados definitivos em registros hospitalares ou de atenção primária. O status de sobrevivência foi validado de forma cruzada através do SPINE Portal, um sistema nacional

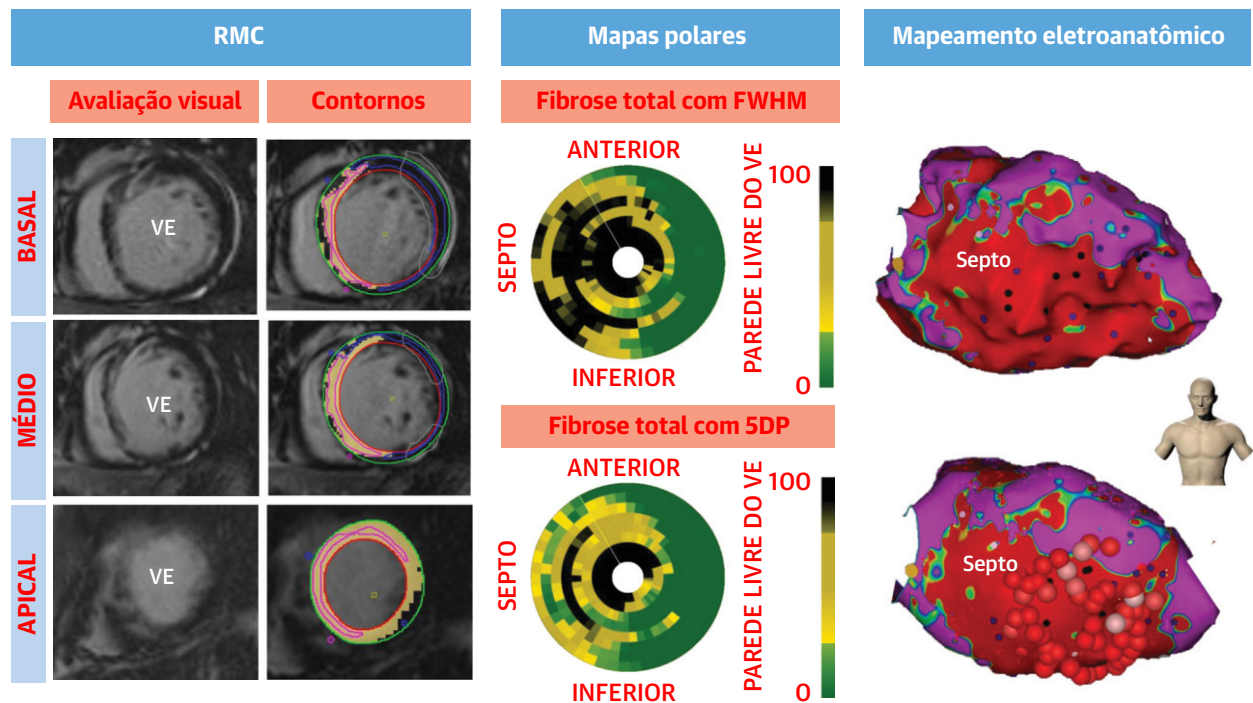
de rastreamento de saúde que fornece dados de estado vital para todos os hospitais do Reino Unido.

**ETIOLOGIA DA CARDIOMIOPATIA.** O diagnóstico da cardiomiopatia subjacente foi feito após a apresentação com evento clínico ou sintomas, com base em histórico e exame, ecocardiografia e/ou angiografia coronariana. O diagnóstico de miocardiopatia isquêmica foi estabelecido se os seguintes critérios fossem atendidos: 1) infarto do miocárdio prévio, intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio; e/ou 2) angiografia coronária mostrando  $\geq 70\%$  de estenose em  $\geq 1$  artéria coronária ou  $\geq 50\%$  de estenose no tronco de coronária esquerda. O diagnóstico de cardiomiopatia não isquêmica foi estabelecido se os seguintes critérios fossem atendidos: 1) nenhum histórico de infarto do miocárdio, intervenção coronária percutânea ou revascularização do miocárdio; 2) ausência dos critérios diagnósticos para cardiomiopatia isquêmica citados anteriormente; e 3) ausência de cardiopatia congênita, doença valvar primária, cardiomiopatia infiltrativa e canalopatias.

**DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS.** Os DCEIs foram implantados conforme descrito anteriormente<sup>11</sup>. Os pacientes foram acompanhados em clínicas específicas de tratamento com dispositivos. Antes de 2013, os pacientes em TRC em ritmo sinusal eram submetidos à otimização ecocardiográfica com o uso de uma técnica iterativa antes da alta hospitalar e em todas as consultas agendadas posteriormente. Isso foi abandonado em 2013, quando a otimização direcionada foi realizada apenas em não responsivos sintomáticos. A estimulação atrial reserva foi definida em 60 batimentos/min (modo DDDR), com um atraso interventricular de 0 a 20 ms (ventrículo esquerdo primeiro), de acordo com a preferência do médico. Em pacientes com fibrilação atrial permanente, a ablação da junção atrioventricular foi realizada a critério dos médicos. A programação de taquicardia variou ao longo do tempo de acordo com as instruções do fabricante e a critério do médico. Em linhas gerais, até 2016, a zona de fibrilação ventricular foi programada em 230 batimentos/min, e a detecção de TV foi definida em 200 batimentos/min. A administração de estimulação antitaquicardia e choques usou  $\sim 12$  intervalos para fibrilação ventricular e  $\sim 16$  intervalos para TV. Uma estratégia de atraso de 12 a 60 segundos (de acordo com a taxa) foi adotada após 2016.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA.** As variáveis contínuas são expressas como média + DP. A normalidade foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. Os modelos de risco proporcional de Cox foram utilizados para avaliar os riscos relativos. Em análises em que o comparador apresentou

FIGURA 1 Ressonância magnética cardíaca



A ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio por gadolínio foi utilizada para obter imagens da fibrose miocárdica (FM), que inicialmente foi avaliada de forma visual (**esquerda**). Para quantificação, as áreas de FM foram delimitadas semiautomaticamente através de imagens de eixo curto (FM em **marrom claro**) e mapeadas com mapas polares (escala de 0% em **verde** a 100% em **preto**) (**meio**). A massa de fibrose total foi calculada através do método da largura a meia altura (FWHM, do inglês *full-width, half-maximum*), e a fibrose da área cinzenta foi calculada como a diferença entre a massa de fibrose total identificada com os métodos 2DP e 5DP. No exemplo da figura, mapas eletroanatômicos com uso de CARTO na visão anteroposterior mostram áreas de FM (**vermelho**) e vários focos de potenciais tardios (**pontos pretos no canto superior direito**), que foram alvo durante a ablação de taquicardia ventricular (**pontos vermelhos no canto inferior direito**).

zero evento, a correção de probabilidade parcial penalizada de Firth foi aplicada aos modelos de regressão de Cox. Os modelos de risco de subdistribuição proporcional de Fine e Gray e a função de incidência cumulativa foram usados em análises de riscos concorrentes. Óbito por outra causa que não MSC foi utilizado como risco concorrente no caso de MSC, enquanto óbito por outra causa que não MSC e sem arritmias ventriculares foi utilizado como risco concorrente nas análises de desfechos arritmicos. Em desfechos compostos, o primeiro evento foi utilizado para censura.

As análises exploratórias mostraram que todos os pacientes que atingiram o desfecho primário de MSC tinham fibrose miocárdica presente na avaliação visual ( $FM_{AV}$ ). Dessa forma, abordamos duas questões centrais nas análises estatísticas: 1) A  $FM_{AV}$  isolada (sem quantificação) prediz MSC e o desfecho arritmico? 2) A quantificação de FT e FAC contribui para a predição de MSC e desfecho arritmico?

As medidas das massas absolutas de FT e FAC foram melhores preditores do que a massa como uma porcentagem da massa miocárdica (dados não mostrados), e,

portanto, a massa absoluta foi utilizada nas análises estatísticas. Em todos os modelos, a massa absoluta foi considerada variável contínua e dicotômica. A segunda foi definida através dos pontos de corte ideais associados ao índice de Youden em análises de características de operação do receptor, com uso do método *bootstrap* (1.000 replicações) para estimar intervalos de confiança (ICs). Também realizamos análises multivariáveis para determinar até que ponto outras variáveis poderiam afetar as associações observadas. As variáveis que atingiram  $P < 0,10$  em análises univariadas para um determinado desfecho foram incluídas em modelos multivariáveis. As análises estatísticas foram realizadas no Stata15 (StataCorp; pacote "incrisk" para índices de reclassificação e "stcrreg" para os modelos de Fine e Gray). O pacote "coxphf" do R (executado na versão 3.6.5 R; The R Foundation for Statistical Computing) foi utilizado para a correção de probabilidade parcial penalizada de Firth.

Para validar os modelos preditivos, utilizamos a estatística C para capacidade discriminativa, incluindo a variante do C de Harrell para modelos de sobrevida e,

<b>TABELA 1 Características basais (N = 700)</b>	
Idade, anos	68,0 ± 12,0
Homens	508 (72,6)
Raça	
Branco	639 (91,3)
Sul-asiático	55 (7,86)
Negro	6 (0,96)
Eventos cardíacos prévios	
Infarto do miocárdio	302 (43,1)
Intervenção coronária percutânea	112 (16,0)
Revascularização miocárdica	127 (18,1)
Qualquer revascularização	239 (34,1)
Comorbidades	
Diabetes melito	185 (26,4)
Hipertensão	257 (36,7)
Diagnóstico de cardiomiopatia	
Cardiomiopatia isquêmica	408 (58,3)
Cardiomiopatia não isquêmica	292 (41,7)
Medicamentos	
Diuréticos de alça	599 (85,5)
Inibidores de ECA/BRAs	643 (91,8)
Betabloqueador	527 (75,2)
ARMs	344 (49,1)
Variáveis do ECG	
Ritmo sinusal	534 (76,3)
Fibrilação atrial	163 (23,3)
Duração do QRS, ms	143 ± 26,7
Tipo de DCEI	
TRC-D	263 (37,6)
TRC-M	324 (46,3)
CDI	113 (16,1)
Indicação de DCEI	
Prevenção secundária	94 (13,4)
Variáveis volumétricas de VE	
Absoluta	
VDFVE, mL	239 ± 90,3
VSFVE, mL	178 ± 86,9
FEVE, %	28 ± 11,9
Variáveis da fibrose do VE, g	
Massa de FT, g	
FT <sub>FWHM</sub>	10,7 (0-26)
FT <sub>2DP</sub>	11,9 (0-33)
FT <sub>3DP</sub>	7,4 (0-26)
FT <sub>SDP</sub>	2,1 (0-14)
Massa de FAC, g	
FAC <sub>FWHM</sub>	1,9 (0-7)
FAC <sub>2DP</sub>	3,2 (0-6)
FAC <sub>SDP</sub>	7,9 (0-18)
Fibrose miocárdica	
Presente	485 (69,3)

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os sobrescritos para FAC e fibrose total referem-se ao método utilizado, isto é, os métodos 2DP, 3DP e largura a meia altura (FWHM). ARMs = antagonistas dos receptores de mineralocorticoides; BRAs = bloqueadores dos receptores da angiotensina; DCEI = dispositivo cardíaco eletrônico implantável; ECA = enzima conversora da angiotensina; FA = fibrilação atrial; FAC = fibrose da área cinzenta; FWHM = método de largura a meia altura (do inglês *full width at half-maximum*); RMC = ressonância magnética cardíaca; TRC-D = terapia de ressincronização cardíaca com desfibrilador; TRC-EA = terapia de ressincronização cardíaca com estimulação artificial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

<b>TABELA 2 Desfechos</b>			
	Todos (N = 700)	FM <sub>AV</sub> presente <sup>a</sup> (n = 485)	FM <sub>AV</sub> ausente <sup>b</sup> (n = 215)
Desfecho primário			
Morte cardíaca súbita	27 (3,85)	27 (5,57)	0 (0,0)
Desfecho secundário			
Morte súbita cardíaca, taquicardia/fibrilação ventricular <sup>b</sup>	121 (17,3)	118 (24,3)	3 (3,03)
Taquicardia ventricular/fibrilação ventricular	97 (13,9)	94 (19,4)	3 (1,40)
Desfecho auxiliar			
Mortalidade total, transplante cardíaco ou implante de DAVE	388 (55,4)	289 (59,6)	99 (46,0)
Mortalidade total	374 (53,4)	276 (56,9)	98 (45,6)
Transplante cardíaco	7 (0,01)	6 (1,24)	1 (0,46)
Implante de DAVE	7 (0,01)	7 (1,44)	0 (0,0)

Os valores são descritos por n (%). <sup>a</sup> Os pacientes foram agrupados conforme a presença de fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>). <sup>b</sup> Pacientes que atingiram o desfecho secundário de morte súbita cardíaca (MSC) ou taquicardia ventricular/fibrilação ventricular, o que ocorresse primeiro. Um total de 3 pacientes apresentou taquicardia ventricular/fibrilação ventricular antes da MSC. DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda.

depois, a melhoria da reclassificação líquida, por meio de *bootstrap* com 1.000 repetições. Os resultados foram expressos em % de casos/controles reclassificados comparando modelos com variáveis adicionais. O critério de informação de Akaike e o critério de informação bayesiano foram usados para calibração.

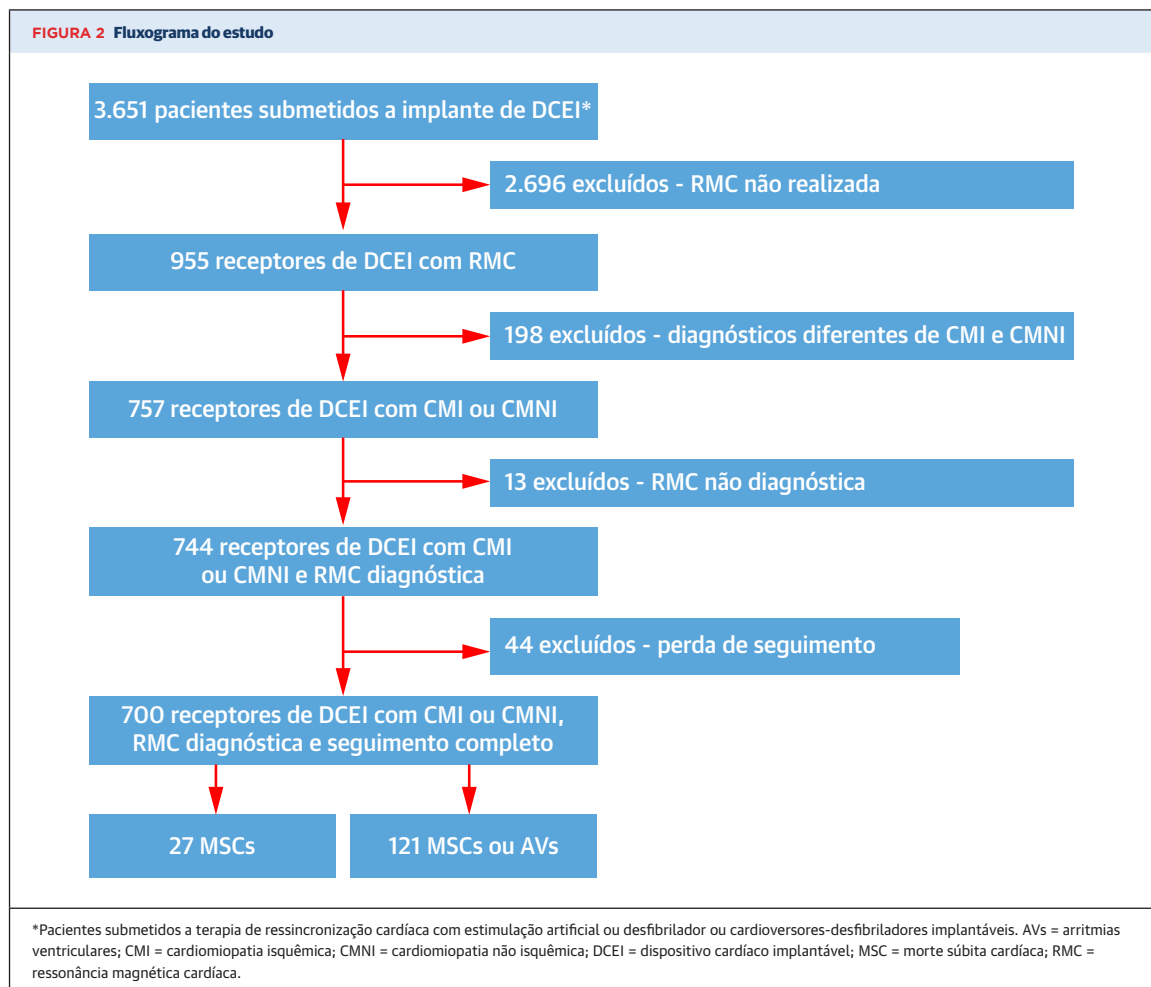
## RESULTADOS

Incluímos 700 pacientes submetidos a implante de DCEI de junho de 2002 a junho de 2018 (Figura 2) e finalizamos o seguimento em maio de 2021, o que totalizou um período máximo de seguimento de 18,9 anos. A FEVE foi de 28 ± 11,9% (intervalo de 3,70-74,0%), e 165 (23,6%) pacientes apresentaram FEVE >35%. A FM<sub>AV</sub> estava presente em 485 de 700 (69,3%) pacientes (amostra total), 359 de 408 (88,0%) com cardiomiopatia isquêmica e 126 de 292 (43,2%) com cardiomiopatia não isquêmica. As características basais estão resumidas na Tabela 1.

Durante o período mediano de seguimento de 6,93 anos (intervalo interquartil: 5,82-9,32 anos), 388 (55,4%) pacientes morreram, sendo 347 (92,7%) por causas conhecidas e 27 (7,46%) por causas desconhecidas. Houve 254 mortes cardíacas, totalizando 67,9% de todas as mortes. O transplante cardíaco foi realizado em 7 (0,01%) pacientes, e o implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda foi realizado em outros 7 (0,01%). Um total de 27 (3,85%) pacientes atingiu o desfecho primário, e 121 (17,3%) atingiram o desfecho arritmico (Tabela 2).

**DESFECHO PRIMÁRIO.** O desfecho primário de MSC foi atingido por 27 (3,85%) pacientes, todos com FM<sub>AV</sub>. Não ocorreu MSC em pacientes sem FM<sub>AV</sub> (Tabela 2, Figura 3).





Em análises univariadas com correção para zero evento no grupo sem  $FM_{AV}$ , a  $FM_{AV}$  (razão de risco [HR, de *hazard ratio*]: 26,3; IC de 95%: 3,7-3.337) e um diagnóstico de cardiomiopatia isquêmica (HR: 3,08; IC de 95%: 1,16-8,15) se associaram com o desfecho primário (Tabela 3). Em análises multivariáveis, apenas a  $FM_{AV}$  permaneceu como um preditor do desfecho primário (HR: 22,3; IC de 95%: 2,85-2.877) (Tabela 3).

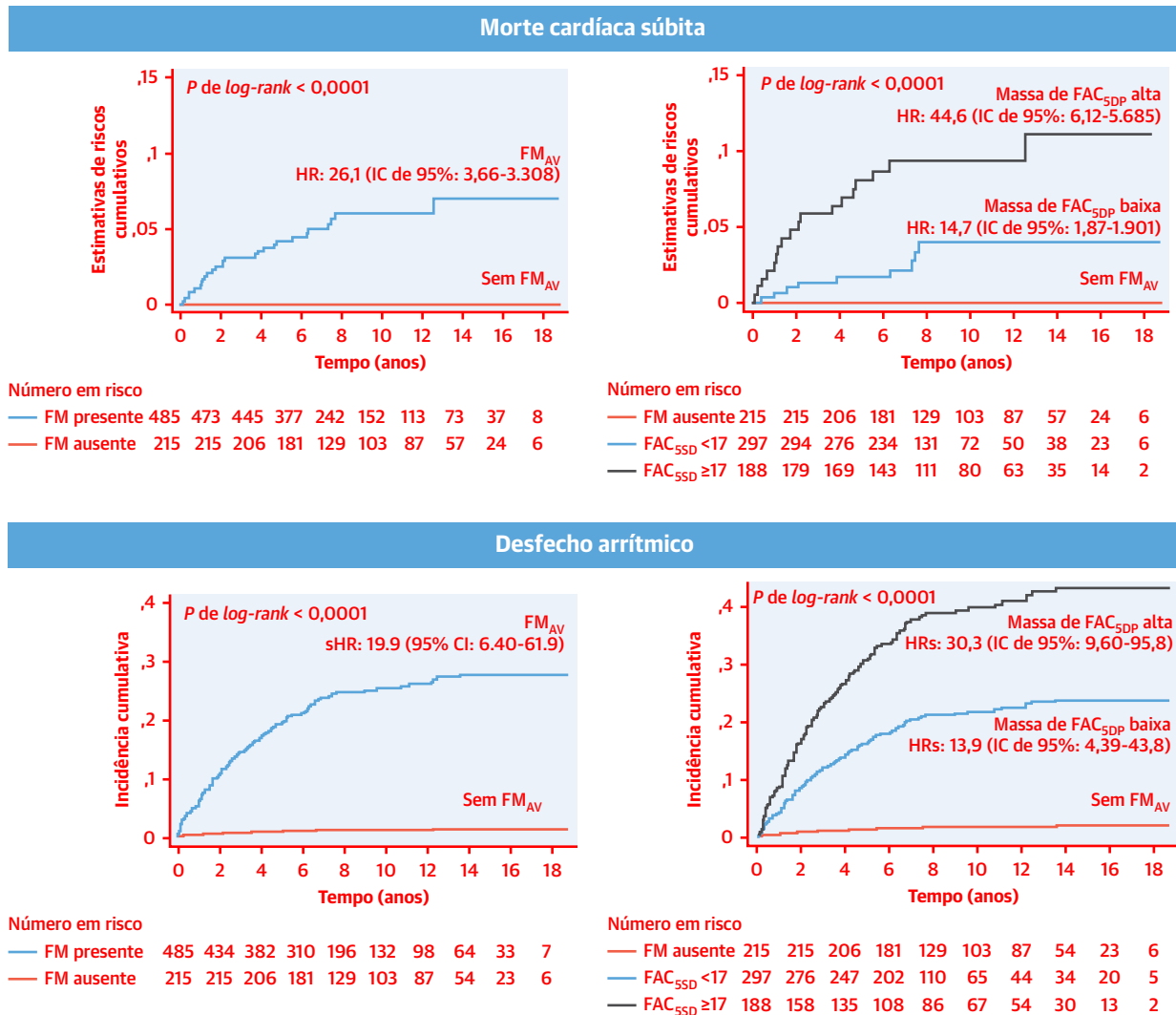
Em relação às diversas medidas de massa de FT e FAC (como variáveis contínuas) em relação à MSC, a estatística C variou de 0,68 a 0,76, e os valores preditivos negativos variaram de 0,97 a 0,98 (Tabela 4). Os melhores subconjuntos de seleção de variáveis com base na MSC foram  $FAC_{SDP}$  (usando o critério de informação de Bayes) e a combinação da massa de  $FAC_{SDP}$  com a massa de fibrose total através do método de largura a meia altura ( $FT_{FWHM}$ ) (conforme o critério de informação de Akaike) (dados não mostrados). A reclassificação de risco foi avaliada após a adição das massas de  $FT_{FWHM}$  e  $FAC_{SDP}$  a um modelo basal de status de  $FM_{AV}$  (Tabelas Suplementares 1 a 4): a adição da massa de  $FT_{FWHM}$  à

$FM_{AV}$  resultou em uma reclassificação geral de 4,71% (IC de 95%: 0,00%-35,29%), enquanto a adição da massa de  $FAC_{SDP}$  à  $FM_{AV}$  levou a uma reclassificação geral de 39% (IC de 95%: 5,0%-44,6%).

Em comparação a pacientes sem  $FM_{AV}$ , os pacientes com massa de  $FAC_{SDP} \geq 17$  g (IC de 95%: 10,0-24,0 g) apresentaram maior risco do desfecho primário (HR: 44,6; IC de 95%: 6,12-5.685), enquanto os pacientes com  $FAC_{SDP} > 0$  e  $< 17$  g apresentaram risco intermediário (HR: 14,7; IC de 95%: 1,87-1.901) (Figura 3). As três categorias de risco que usaram  $FM_{AV}$  e  $FAC_{SDP}$  são mostradas na Figura 4.

**DESFECHO ARRÍTMICO.** O desfecho arrítmico foi atingido por 121 pacientes (118 pacientes com  $FM_{AV}$  e 3 pacientes sem  $FM_{AV}$  por pelo menos 12 anos após o implante de DCEI com dispositivo de RTC-E, todos após pelo menos uma substituição de gerador) (Tabela 2, Figura 3), e 17 dos 700 (2,42%) pacientes apresentaram choques inapropriados. As análises univariadas com riscos concorrentes mostraram que a  $FM_{AV}$  (HRs: 19,9;

FIGURA 3 Eventos: desfechos primários e secundários



Os gráficos mostram estimativas de riscos cumulativos para MSC e o desfecho arritmico de acordo com a presença de fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>) e da massa de fibrose da área cinzenta de acordo com o método SDP (FAC<sub>SDP</sub>). Para MSC, os resultados foram expressos em HRs e ICs de 95% derivados dos modelos univariados de risco proporcional de Cox com correção de Firth para zero evento no subgrupo sem FM<sub>AV</sub>. Para o desfecho arritmico, os resultados foram expressos em HRs subdivididos e ICs de 95% derivados das análises univariadas de riscos concorrentes. Uma massa de FAC<sub>SDP</sub> ≥17 g foi considerada alta, e uma massa de FAC<sub>SDP</sub> >0 e <17 g foi considerada baixa.

IC de 95%: 6,4-61,9), assim como histórico de infarto do miocárdio, etiologia isquêmica, agentes diuréticos de alça, duração do QRS, volumes do ventrículo esquerdo e indicação de prevenção primária, surgiram como preditores (Tabela 3). Nas análises multivariáveis, apenas a FM<sub>AV</sub> (HRs: 15,8; IC de 95%: 5,09-48,7) e a idade permaneceram como preditores significativos.

Em relação às massas de FT e FAC (como variáveis contínuas) com uso de métodos diversos para o desfecho arritmico, a estatística C variou de 0,71 a 0,74, e os valores preditivos negativos variaram de 0,89 a 0,91

(Tabela 4). A reclassificação de risco foi avaliada para o desfecho arritmico após a adição das massas de FT<sub>FWHM</sub> e FAC<sub>SDP</sub> a um modelo basal de status de FM<sub>AV</sub> (Tabelas Suplementares 1 a 4): a adição da massa de FT<sub>FWHM</sub> à FM<sub>AV</sub> resultou em uma reclassificação geral de 53,3% (IC de 95%: 29,1%-57,6%), enquanto a adição da massa de FAC<sub>SDP</sub> à FM<sub>AV</sub> levou a uma reclassificação de 50,2% (IC de 95%: 30,6%-58,3%).

Em comparação a pacientes sem FM<sub>AV</sub>, os pacientes com massa de FAC<sub>SDP</sub> ≥17 g (IC de 95%: 10,0-24,0 g) apresentaram o maior risco do desfecho arritmico (HRs:

**TABELA 3** Análises univariadas e multivariáveis

	MSC			Desfecho arritmico			Mortalidade total		
	HRs	IC de 95%	Valor de P	HRs	IC de 95%	Valor de P	HR	IC de 95%	Valor de P
<b>Análises univariadas</b>									
Idade, anos	0,99	0,96-1,02	0,558	0,98	0,96-0,99	0,003	1,04	1,02-1,05	<0,001
Homens	0,73	0,33-1,62	0,447	1,32	0,85-2,02	0,207	1,41	1,11-1,78	0,004
Branco	1,15	0,27-4,88	0,849	0,92	0,50-1,70	0,781	1,07	0,73-1,56	0,736
Eventos cardíacos prévios									
Infarto do miocárdio	1,87	0,86-4,03	0,109	2,45	1,69-3,54	<0,001	1,33	1,08-1,61	0,006
Qualquer revascularização	0,80	0,33-1,89	0,612	1,05	0,71-1,53	0,808	1,13	0,90-1,39	0,277
Comorbidades									
Diabetes	1,39	0,62-3,09	0,415	1,09	0,73-1,61	0,675	1,34	1,07-1,67	0,009
Hipertensão	0,39	0,14-1,01	0,054	1,11	0,76-1,59	0,591	1,06	0,85-1,29	0,61
Cardiomiopatia									
Etiologia isquêmica	3,08	1,16-8,15	0,023	2,37	1,56-3,59	<0,001	1,71	1,38-2,11	<0,001
Medicamentos									
Diuréticos de alça	0,98	0,33-2,85	0,972	0,49	0,32-0,75	0,001	1,40	1,03-1,90	0,031
Inibidores de ECA/BRA	0,69	0,20-2,28	0,542	0,61	0,34-1,08	0,092	0,98	0,67-1,42	0,931
Betabloqueadores	1,00	0,41-2,38	0,994	1,32	0,85-2,02	0,211	0,77	0,61-0,95	0,017
ARMs	0,51	0,23-1,14	0,101	1,02	0,71-1,46	0,897	0,94	0,76-1,14	0,531
Variáveis do ECG									
Ritmo atrial	0,91	0,36-2,25	0,839	0,95	0,62-1,44	0,818	1,30	1,03-1,62	0,022
Duração do QRS, ms	1,00	0,98-1,01	0,836	0,99	0,98-0,99	<0,001	1,00	1,00-1,00	0,011
Variáveis do ECG									
VDFVE, mL	1,00	0,99-1,01	0,457	1,00	1,00-1,01	0,028	1,00	1,00-1,01	0,001
VSFVE, mL	1,00	0,99-1,01	0,322	1,00	1,00-1,01	0,044	1,00	1,00-1,01	<0,001
FEVE, %	0,99	0,95-1,02	0,486	0,99	0,97-1,00	0,213	0,98	0,96-0,98	<0,001
FM <sub>AV</sub> <sup>a</sup>	26,3	3,70-3,337	<0,001	19,9	6,40-61,9	<0,001	1,66	1,32-2,09	<0,001
Indicação de DCEI									
Prevenção primária	0,86	0,29-2,50	0,785	0,40	0,26-0,60	<0,001	1,82	1,27-2,60	0,001
<b>Análises multivariáveis</b>									
Idade, anos	—	—	—	0,98	0,96-0,99	0,024	1,04	1,03-1,05	<0,001
Homens	—	—	—	—	—	—	1,31	1,02-1,69	0,034
Infarto do miocárdio	—	—	—	1,61	0,90-2,86	0,102	0,83	0,62-1,09	0,181
Diabetes	—	—	—	—	—	—	1,22	0,96-1,53	0,094
Etiologia isquêmica	1,33	0,56-3,78	0,543	0,93	0,48-1,78	0,826	1,46	1,06-2,00	0,017
Agentes diuréticos de alça	—	—	—	0,82	0,43-1,57	0,556	0,86	0,59-1,23	0,424
Inibidores de ECA/BRA	—	—	—	0,73	0,40-1,31	0,294	—	—	—
Betabloqueadores	—	—	—	—	—	—	0,77	0,61-0,96	0,025
Ritmo atrial	—	—	—	—	—	—	1,09	0,85-1,38	0,480
Duração do QRS, ms	—	—	—	0,99	0,98-1,01	0,182	1,00	0,99-1,00	0,597
VDFVE, mL	—	—	—	1,00	0,99-1,01	0,826	0,99	0,98-1,01	0,069
VSFVE, mL	—	—	—	1,00	0,99-1,01	0,722	1,01	1,00-1,01	0,020
FEVE, %	—	—	—	—	—	—	1,00	0,98-1,01	0,991
FM <sub>AV</sub> <sup>a</sup>	22,3	2,85-2,877	<0,001	15,8	5,09-48,7	<0,001	1,36	1,02-1,80	0,034
Prevenção primária	—	—	—	0,76	0,41-1,38	0,370	1,34	0,87-2,05	0,172

<sup>a</sup> Para morte súbita cardíaca (MSC) e para o desfecho arritmico, as razões de risco subdistribuídas (HRs) e os ICs de 95% foram derivados das análises de riscos concorrentes, exceto a fibrose miocárdica na avaliação visual (FM<sub>AV</sub>) em relação à MSC, que foi derivada da correção de Firth para zero evento no subgrupo sem FM<sub>AV</sub>.  
ARMs = antagonistas dos receptores de mineralocorticoides; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; DCEI = dispositivo cardíaco eletrônico implantável; ECA = enzima conversora da angiotensina; FA = fibrilação atrial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

30,3; IC de 95%: 9,6-95,8) se comparados com pacientes sem FM<sub>AV</sub>, enquanto os pacientes com FAC<sub>SDP</sub> >0 e <17 g apresentaram risco intermediário (HRs: 13,9; IC de 95%: 4,39-43,8) (Figura 3). As três categorias de risco que usaram FM<sub>AV</sub> e FAC<sub>SDP</sub> são mostradas na Figura 4.

**MORTALIDADE TOTAL.** Conforme mostrado na Figura 5, os pacientes com FM<sub>AV</sub> apresentaram maior risco de mortalidade total. Os preditores univariados de mortalidade total foram idade, sexo, histórico de

infarto do miocárdio ou diabetes, etiologia isquêmica da cardiomiopatia, duração do QRS, volumes do ventrículo esquerdo, FEVE e FM<sub>AV</sub> (Tabela 3). Nas análises multivariáveis, idade, sexo, etiologia isquêmica da cardiomiopatia, tratamento com betabloqueadores, volume sistólico final do ventrículo esquerdo e FMAV, exceto FEVE, surgiram como preditores (Tabela 3).

**CORRELAÇÃO ENTRE FT E FAC.** Conforme mostrado na Figura 6, não houve correlação significativa



**TABELA 4** Medidas da fibrose miocárdica: estatística C de modelos univariados

	HR	IC de 95%	Valor de P	C de Harrell	D de Somers	ASC	IC de 95%	VPP	VPN
<b>Morte súbita cardíaca</b>									
Massa de fibrose total, g									
FT <sub>FWHM</sub>	1,02	1,00-1,03	0,020	0,69	0,39	0,68	0,61-0,76	0,07	0,98
FT <sub>2DP</sub>	1,01	1,00-1,02	0,009	0,71	0,42	0,71	0,64-0,79	0,07	0,98
FT <sub>3DP</sub>	1,01	1,00-1,02	0,027	0,70	0,41	0,71	0,63-0,78	0,07	0,98
FT <sub>SDP</sub>	1,01	0,99-1,02	0,242	0,68	0,35	0,68	0,61-0,75	0,06	0,97
Massa de fibrose de área cinzenta, g									
FAC <sub>FWHM</sub>	1,03	1,00-1,05	0,014	0,68	0,36	0,69	0,60-0,78	0,07	0,97
FAC <sub>2DP</sub>	1,14	1,06-1,20	<0,001	0,75	0,50	0,74	0,66-0,83	0,08	0,98
FAC <sub>SDP</sub>	1,05	1,02-1,07	<0,001	0,76	0,52	0,75	0,67-0,83	0,09	0,98
<b>Desfecho arritmico</b>									
Massa de fibrose total, g									
FT <sub>FWHM</sub>	1,03	1,02-1,04	<0,001	0,74	0,48	0,75	0,71-0,80	0,33	0,91
FT <sub>2DP</sub>	1,02	1,01-1,03	<0,001	0,74	0,47	0,75	0,71-0,80	0,34	0,91
FT <sub>3DP</sub>	1,02	1,01-1,03	<0,001	0,74	0,47	0,75	0,71-0,80	0,34	0,91
FT <sub>SDP</sub>	1,02	1,02-1,03	<0,001	0,72	0,43	0,73	0,69-0,78	0,32	0,89
Massa de fibrose de área cinzenta, g									
FAC <sub>FWHM</sub>	1,03	1,02-1,04	<0,001	0,71	0,42	0,73	0,69-0,77	0,32	0,89
FAC <sub>2DP</sub>	1,12	1,08-1,15	<0,001	0,73	0,45	0,74	0,70-0,78	0,30	0,90
FAC <sub>SDP</sub>	1,05	1,04-1,06	<0,001	0,74	0,48	0,75	0,71-0,79	0,31	0,91

O C de Harrell e o D de Somers foram derivados dos modelos de risco proporcional de Cox. As áreas sob a curva (ASC) foram derivadas das análises de características de operação do receptor e regressão logística. Os sobrescritos para FT e FAC referem-se ao método utilizado, isto é, os métodos 2DP, 3DP e largura a meia altura (FWHM, do inglês *full-width, half-maximum*).  
FAC = fibrose da área cinzenta; FT = fibrose total; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

entre a massa de FT<sub>FWHM</sub> e a massa de FAC<sub>SDP</sub> ( $r = 0,87$ ;  $P < 0,0001$ ). O aumento da dispersão da massa de FAC<sub>SDP</sub> foi observado com o aumento da massa de FT<sub>FWHM</sub>.

## DISCUSSÃO

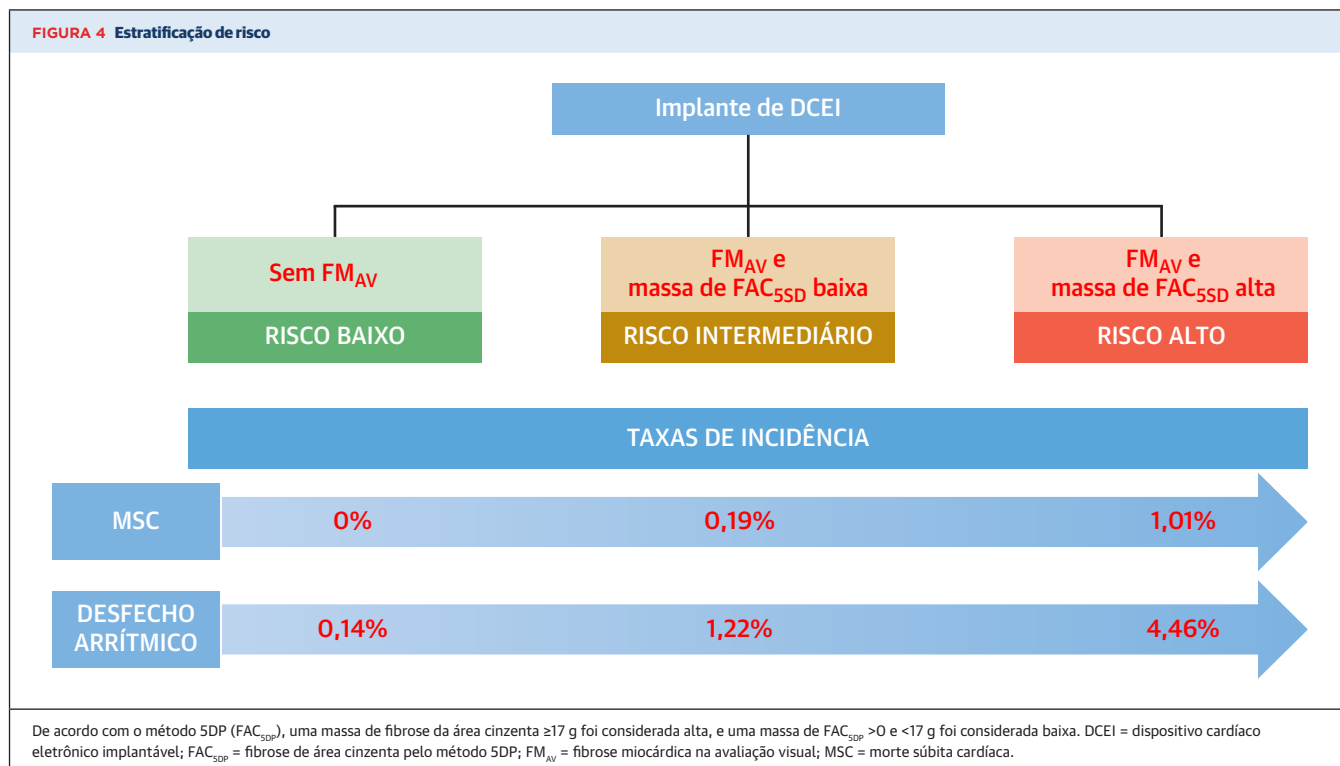
Este é o maior estudo sobre RMC e FM em relação aos desfechos clínicos a longo prazo em pacientes submetidos a implante de DCEI (*Ilustração Central*). Houve diversos achados. Primeiramente, os pacientes que apresentaram MSC tiveram FM<sub>AV</sub> na RMC pré-implante (valor preditivo negativo: 100%). Em segundo lugar, a ausência de FM<sub>AV</sub> basicamente excluiu o desfecho arritmico composto (valor preditivo negativo: 99%). Em terceiro lugar, tanto a massa de FT<sub>FWHM</sub> quanto a massa de FAC<sub>SDP</sub> tiveram um valor preditivo adicional para além da FM<sub>AV</sub>, em relação tanto à MSC quanto ao desfecho arritmico. Por fim, a FEVE não foi preditiva de MSC ou do desfecho arritmico.

**FIBROSE TOTAL.** O estudo DO-IT (*Dutch Outcome in ICD Therapy*) é proeminente entre aqueles que se concentraram em variáveis clínicas rotineiramente disponíveis como possíveis preditores de arritmias ventriculares. Esse estudo contou com 1.441 pacientes em uma coorte de derivação e 1.450 pacientes em uma coorte de validação, em que os preditores de choque apropriado de CDI foram sexo, histórico de TV não sustentada, fibrilação atrial ou doença vascular periférica, taxa de filtração glomerular e medicação.

Embora o modelo-base tenha apresentado estatística C de 0,72 para choque apropriado de CDI, ela diminuiu para 0,56 após a exclusão da medicação<sup>12</sup>. Esse achado levanta dúvidas sobre se variáveis clínicas específicas dos pacientes disponíveis rotineiramente, excluindo medicação, podem ser usadas na estratificação de risco arritmico. É importante ressaltar que nenhuma dessas variáveis está relacionada ao substrato arritmogênico.

O tecido cicatricial do miocárdio é um marcador do substrato arritmogênico e tem sido associado ao risco arritmico em diversos estudos<sup>8,9</sup>. Embora o tecido cicatricial “denso” seja eletricamente inerte, ele é necessário para a formação de “corredores” e circuitos de reentrada, sendo, portanto, um componente necessário do substrato arritmico. Observamos que a FM<sub>AV</sub> foi altamente preditiva de MSC e do desfecho arritmico, em consonância com metanálises<sup>8,9</sup>. Quanto à importância da quantificação, além da FM<sub>AV</sub>, descobrimos que a massa de FT<sub>FWHM</sub> também previu MSC e o desfecho arritmico. Na verdade, a massa de FT<sub>FWHM</sub> reclassificou 53,3% dos casos com base no desfecho arritmico, em comparação com a FM<sub>AV</sub> isolada. A quantificação da massa de FT<sub>FWHM</sub>, portanto, adiciona valor preditivo para além da FM<sub>AV</sub>.

**FIBROSE DE ÁREA CINZENTA.** O substrato arritmogênico consiste em feixes miocárdicos sobreviventes separados por camadas isolantes de colágeno, entre as quais frentes de onda fragmentadas levam à formação de circuitos de reentrada sujeitos a ablação<sup>7</sup>. Diversos estudos eletrofisiológicos indicam que tal substrato



reside em áreas de FAC<sup>13,14</sup>. Em estudos de desfechos clínicos, a FAC, detectada por RMC, surgiu como um fator de risco para arritmias ventriculares<sup>10,15-17</sup>. Em 235 pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica com FEVE  $\leq 35\%$  submetidos a implante de CDI, Wu et al.<sup>18</sup> descobriram que pacientes no tercil mais baixo de FAC (e proteína C reativa ultrasensível) tinham baixo risco de arritmias ventriculares ou morte cardíaca (taxa de eventos de 0,7%/ano), enquanto aqueles no tercil mais alto tiveram um alto risco (taxa de eventos de 16,1%/ano)<sup>18</sup>. No presente estudo, encontramos uma forte associação entre a massa de FAC<sub>SDP</sub> e MSC e eventos arrítmicos, indicando que a massa de FAC<sub>SDP</sub> quantificada adiciona valor preditivo à FM<sub>AV</sub>.

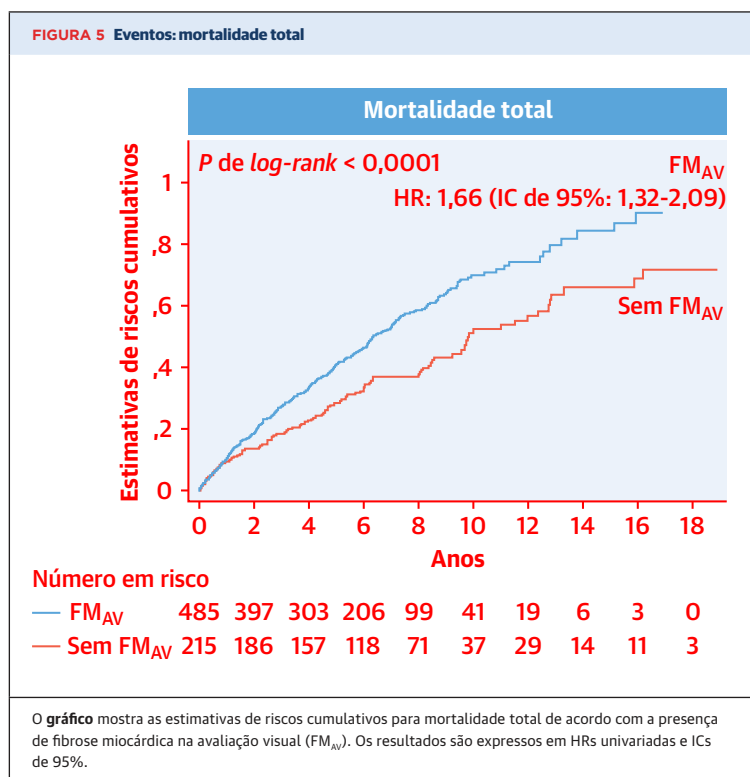
Embora as massas de FAC<sub>SDP</sub> e FT<sub>FWHM</sub> estivessem intercorrelacionadas, houve uma dispersão considerável de FAC<sub>SDP</sub> em qualquer massa de FT<sub>FWHM</sub>. O fato de que tanto a massa de FT<sub>FWHM</sub> quanto a massa de FAC surgiram como preditores reflete a observação de que tanto o tecido cicatricial “denso” quanto o tecido cicatricial da área cinzenta são as “paredes” e “corredores” que formam um substrato arritmogênico. Embora a massa quantificada de FT<sub>FWHM</sub> tenha previsto ambos os desfechos, a massa de FAC<sub>SDP</sub> foi um melhor preditor.

No diagnóstico e na estratificação de risco, os valores preditivos positivos e negativos podem ser úteis. Observamos que a FM<sub>AV</sub> teve um valor preditivo negativo de 100% para MSC e de 98,6% para o desfecho arrítmico.

Além disso, a FAC<sub>SDP</sub> teve um valor preditivo negativo de 90,7% para o desfecho arrítmico. No entanto, os valores preditivos positivos de FM<sub>AV</sub> (5,6% para MSC e 24,3% para o desfecho arrítmico) e de FAC<sub>SDP</sub> (8,5% para MSC e 31,0% para o desfecho arrítmico) foram relativamente baixos. Com base nisso, a FM<sub>AV</sub> e a FAC<sub>SDP</sub> podem ser mais bem empregadas como testes de “descarte”.

Existe uma variação considerável entre os estudos nas técnicas utilizadas para a quantificação da FT e da FAC, como é de fato o caso dos pontos de corte. Em um estudo anterior com pacientes com doença arterial coronariana<sup>10</sup>, constatamos que o melhor preditor de desfecho arrítmico foi um limiar de  $>5$  g de FAC usando o método 3DP, enquanto, no presente estudo com pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica, o melhor preditor de arrítmico foi um limiar de  $\geq 17$  g de FAC<sub>SDP</sub>. Nesse sentido, devemos considerar que o ponto de corte ideal dependerá da população do estudo, bem como da natureza da cardiomiopatia. Da mesma forma, a prevalência subjacente de FM também influenciará o melhor limiar de FT e FAC.

**DIAGNÓSTICO DE CARDIOMIOPATIA.** As diretrizes atuais sobre terapia de TRC e CDI não fazem distinção entre cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica. No entanto, os ECRs mostraram um claro benefício dos CDIs na cardiomiopatia isquêmica, mas não na cardiomiopatia não isquêmica<sup>3-5</sup>. Observamos que, entre as



variáveis clínicas, apenas o diagnóstico de cardiomiopatia (baseado em histórico, exame, ecocardiografia e angiografia coronariana) previu MSC. No entanto, a FM<sub>AV</sub>, a FT<sub>FWHM</sub> quantificada e a FAC<sub>SDP</sub> foram superiores ao diagnóstico clínico de cardiomiopatia na predição de MSC e do desfecho arritmico. Isso indica que o risco arritmico está relacionado à extensão da lesão miocárdica, qualquer que seja a etiologia.

#### FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO.

Verificamos que a FEVE não previu o desfecho arritmico primário ou secundário, embora tenha sido usada para selecionar pacientes para implante de DCEI. Em retrospectiva, isso talvez não seja surpreendente, pois os principais ensaios de CDI adotaram pontos de corte arbitrários de FEVE que não haviam sido anteriormente sujeitos ao rigor da modelagem preditiva. No recente estudo CMR-SCD (*Cardiovascular Magnetic Resonance—Sudden Cardiac Death*) com 979 pacientes com doença arterial coronariana e uma ampla gama de FEVes, constatamos que a FEVE foi um preditor ruim de MSC e o mesmo desfecho arritmico<sup>10</sup>. Klem et al.<sup>19</sup> também mostraram que a FEVE não foi um preditor independente de eventos arritmicos e que não forneceu valor prognóstico incremental sobre variáveis clínicas em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica. Achados semelhantes surgiram do registro prospectivo DERIVATE (*Cardiac magnetic resonance for prophylactic*

*implantable-cardioverter defibrillator Therapy in non-ischaemic dilated cardiomyopathy*), envolvendo 21 centros nos Estados Unidos e na Europa<sup>20</sup>.

**MORTALIDADE TOTAL.** Embora a FEVE tenha previsto mortalidade total em análises univariadas, ela não alcançou significância estatística em modelos multivariáveis que incluíram FM<sub>AV</sub>. Esse achado de superioridade da FM sobre a FEVE na predição da mortalidade total foi observado por outros grupos<sup>19,20</sup>.

**APLICAÇÃO CLÍNICA.** Observamos que a simples exclusão da FM<sub>AV</sub> descartou a MSC em um seguimento mediano de 6,93 anos. A adição da massa quantificada de FAC<sub>SDP</sub> acrescentou valor preditivo para além da FM<sub>AV</sub>. Esses achados sugerem que, em pacientes que atendem aos critérios atuais de diretrizes de DCEI, a capacidade de desfibrilador pode ser necessária apenas em pacientes com FM<sub>AV</sub> em RMC pré-implante. Por outro lado, pacientes com FM<sub>AV</sub> e massa FAC<sub>SDP</sub> alta estão em maior risco de MSC e arritmias ventriculares.

Embora não tenha ocorrido MSC em pacientes sem FM<sub>AV</sub>, observamos 3 eventos arritmicos, que ocorreram >12 anos após o implante do DCEI. Dado que o tecido cicatricial do miocárdio progride ao longo do tempo, é possível que esses pacientes eventualmente desenvolvam FM. Não podemos comentar se a repetição de exames de RMC no seguimento de pacientes sem FM<sub>AV</sub> na RMC pré-implante seria útil na predição de arritmias ventriculares.

Algumas autoridades propuseram que terapias médicas que melhoram a FEVE podem evitar a necessidade de CDIs. No entanto, no estudo PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*)<sup>21</sup>, pacientes tratados com sacubitril/valsartana, bem como terapia médica convencional, tiveram um risco anual de 2,7% de “morte súbita” (risco estimado em 5 anos: 13,5%), que é maior do que em qualquer ensaio de CDI. Guerra et al.<sup>22</sup> mostraram recentemente que, apesar da melhora da FEVE em ~5% após o tratamento com sacubitril/valsartana, 5,3% dos pacientes tiveram um evento arritmico em 6 meses após o implante do CDI. Ostensivamente, a terapia médica, incluindo sacubitril/valsartana, não altera o substrato arritmico, apesar de melhorar a FEVE. Isso condiz com a nossa observação de falta de associação entre FEVE e tanto MSC quanto arritmias ventriculares.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO.** A principal limitação do presente estudo é seu desenho observacional. No entanto, reflete a prática clínica do mundo real, tendo sido realizado por um período muito mais longo do que qualquer ECR. Além disso, os achados estão de acordo com os de outros estudos prospectivos<sup>19,20</sup>. Como nenhum grupo

controle foi incluído, não podemos comentar sobre o benefício dos CDIs, mas apenas sobre os resultados clínicos. Como incluímos pacientes que atendiam às indicações atuais das diretrizes para implante de DCEI, nossos achados não são aplicáveis a pacientes fora das diretrizes clínicas. Essa questão está sendo abordada atualmente por vários estudos.

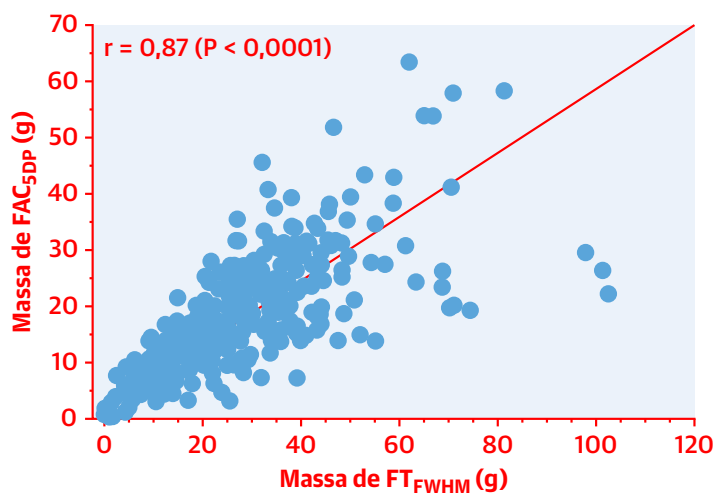
Outra limitação é a heterogeneidade na nossa coorte, que incluiu pacientes com e sem DCEI com capacidade de desfibrilador, bem como pacientes com arritmias ventriculares prévias, todos com diferentes trajetórias de risco para eventos arrítmicos. É importante ressaltar que a MSC pode não ser necessariamente causada por arritmias ventriculares em pacientes com ou sem desfibrilador de reserva, mas também por infarto do miocárdio ou dissociação eletromecânica. A incidência relativamente baixa de MSC na nossa amostra de pacientes pode ter sido causada pelos riscos concorrentes de morte por insuficiência cardíaca.

Apesar de terem sido realizadas análises de risco concorrentes, o número de mortes por causas desconhecidas ( $n = 27$  [7,46%]) pode ter afetado nossos resultados. Não comparamos as variáveis da RMC com as múltiplas variáveis que foram previamente propostas para a estratificação do risco arrítmico. A exclusão de pacientes com seguimento incompleto pode ter influenciado os resultados, embora tenham sido poucos ( $n = 44$ ). Da mesma forma, o grande número de exclusões, causadas principalmente pela falta de exame de RMC, introduz um viés de seleção. Embora o realce tardio com gadolínio detecte fibrose focal, a fibrose difusa, que não avaliamos, também pode formar o substrato para arritmias ventriculares, mesmo na ausência de  $FM_{AV}$ . Embora tenhamos descoberto que a etiologia da cardiomiopatia não foi preditora de nenhum dos desfechos nas análises multivariáveis, estudos maiores são necessários para entender se nossos achados se aplicam tanto à cardiomiopatia isquêmica quanto à não isquêmica. A validação externa, bem como a obtenção de consenso sobre o que constitui  $FM_{AV}$ , é necessária antes de aplicar nossos achados à prática clínica.

## CONCLUSÕES

Neste estudo de RMC em receptores de DCEI, a  $FM_{AV}$  foi fortemente associada a MSC, com um valor preditivo negativo de 100%. Além da  $FM_{AV}$ , todas as medidas de massa de FT e de FAC agregaram valor à previsão de MSC e ao desfecho arrítmico. Juntas, essas descobertas apoiam uma mudança de paradigma em direção ao uso de medidas de FM em vez de FEVE na seleção de pacientes para CDIs. Os ECRs devem explorar se isso se traduziria em um benefício proporcional maior com DCEIs com capacidade de desfibrilador.

FIGURA 6 Massa de fibrose total e massa de fibrose da área cinzenta



O gráfico mostra a dispersão da massa de fibrose total e da massa de fibrose da área cinzenta. A fibrose total foi quantificada através do método de largura a meia altura ( $FT_{FWHM}$ ), e a fibrose da área cinzenta foi quantificada pelo método 5DP ( $FAC_{5DP}$ ).  $r$  = coeficiente de correlação de Pearson.

## APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Foi recebido apoio financeiro na forma de subsídio educacional irrestrito da Medtronic, Boston Scientific, Abbott e Microport para cobrir salários de pesquisadores bolsistas (Drs. Zegard, Okafor, Foley, Umar e Taylor) e do bioestatístico (Dr. Qiu). Essas empresas não contribuíram para este estudo. O Dr. Leyva atuou como consultor e recebeu financiamento da Medtronic, Boston Scientific, Abbott, Microport e Biotronik. O Dr. Foley atuou como consultor e recebeu financiamento da Medtronic. O Dr. Steeds recebeu financiamento da Sanofi Genzyme e Takeda Shire. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

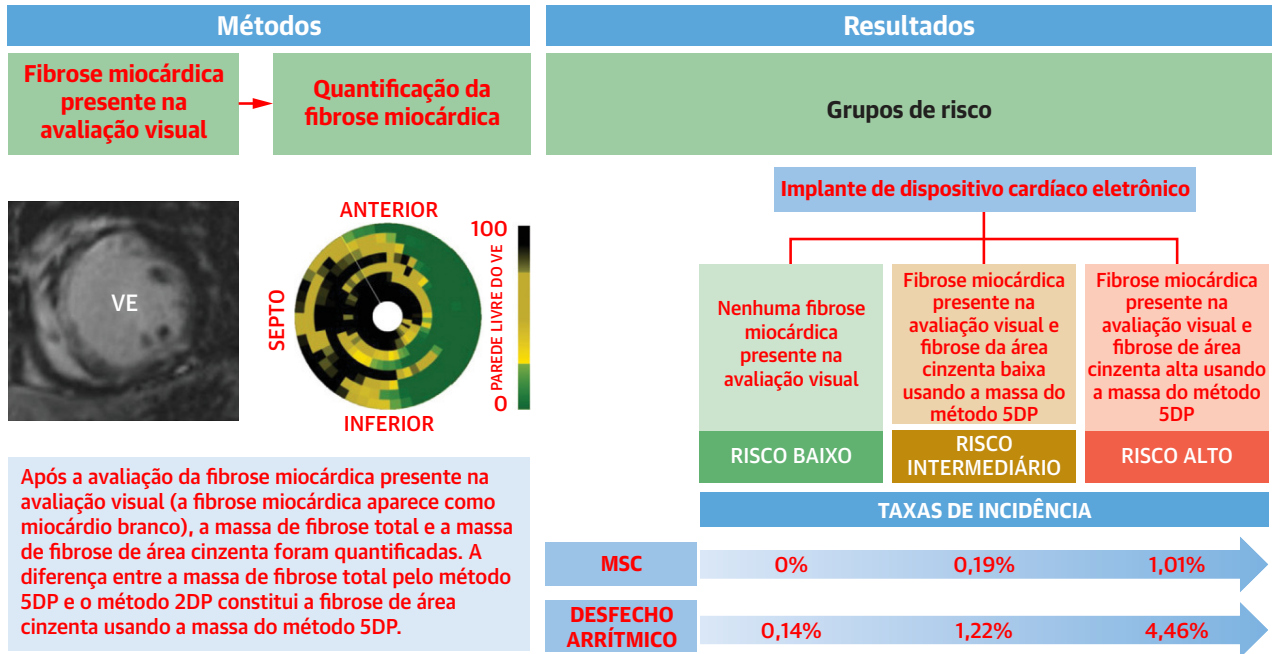
**CORRESPONDÊNCIA:** Prof. Francisco Leyva, Aston Medical Research Institute, Aston University Medical School, Aston University, Aston Triangle, Birmingham B4 7ET, Reino Unido. E-mail: [cardiologists@hotmail.com](mailto:cardiologists@hotmail.com).

## PERSPECTIVAS

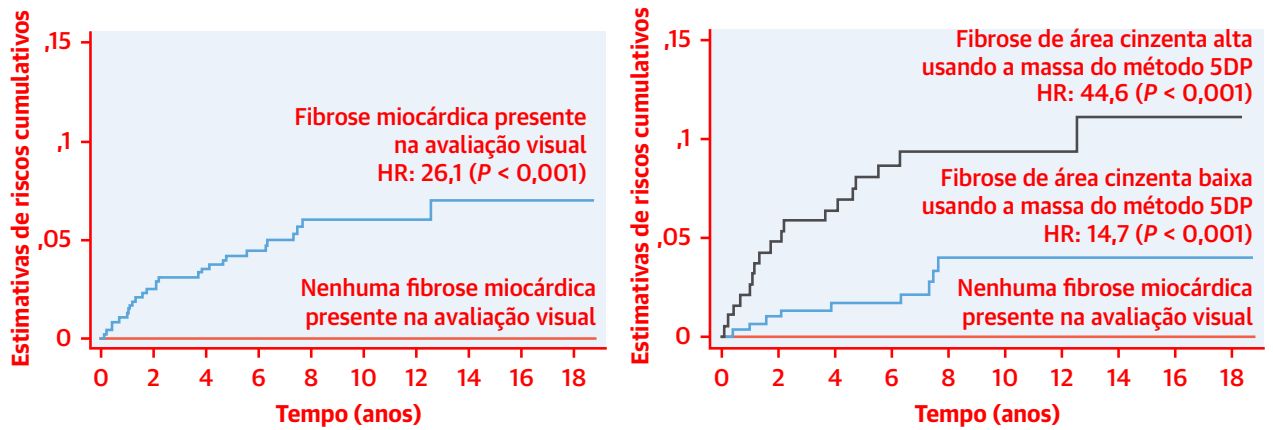
**COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS:** Em pacientes com CDI, várias medidas de FM identificadas pela ressonância magnética cardíaca estão fortemente associadas a eventos arrítmicos e morte súbita cardíaca.

**PANORAMA TRANSLACIONAL:** Futuros estudos prospectivos devem avaliar o valor preditivo de FM e FEVE, separadamente e combinadas, na seleção de pacientes para CDI.

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Ressonância magnética cardíaca para prever morte súbita cardíaca em receptores de dispositivos cardíaco eletrônico implantáveis



**Morte súbita cardíaca**



Leyva, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(7):665-678.

A ressonância magnética cardíaca com realce tardio por gadolínio foi utilizada para avaliar visualmente a fibrose miocárdica (**superior à esquerda**). Para quantificação, as áreas de fibrose miocárdica foram delimitadas semiautomáticamente em imagens de eixo curto, para gerar mapas polares (com o septo à **esquerda** e a parede livre do ventrículo esquerdo [VE] à **direita**) mostrados em um mapa tridimensional (**superior à esquerda**). A diferença entre a massa de fibrose total identificada através dos métodos 2DP e 5DP constituiu a fibrose de área cinzenta. A presença de fibrose miocárdica na avaliação visual seguida pela quantificação de fibrose de área cinzenta pelo método 5DP levou à discriminação entre pacientes em risco de morte súbita cardíaca (MSC) e o desfecho arritmico (**superior à direita**). O menor risco foi observado em pacientes sem fibrose miocárdica na avaliação visual; houve risco intermediário em pacientes com fibrose miocárdica na avaliação visual e fibrose de área cinzenta pelo método 5DP ( $>0$  e  $<17$  g); e o maior risco foi observado em pacientes com fibrose miocárdica na avaliação visual e fibrose de área cinzenta alta pelo método 5DP ( $\geq 17$  g) (**inferior**).

## REFERÊNCIAS

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. [Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 2;72(14):1760.]. J Am Coll Cardiol. 2018;72(14):e91-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
2. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008;359:1009-1017.
3. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1707-1712.
4. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004;350(21):2151-2158. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088>
5. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med. 2016;375:1221-1230.
6. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Eur Heart J. 2014;35:1642-1651.
7. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Circulation. 1993;88:1647-1670.
8. Chery G, Kamp N, Kosinski AS, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy: a systematic review. Am Heart J. 2020;229:52-60.
9. 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.
10. Zegard A, Okafor O, Bono JD, et al. Myocardial fibrosis as a predictor of sudden death in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2021;77:29-41.
11. Leyva F, Zegard A, Umar F, et al. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. EP Europace. 2018;20:1804-1812.
12. Verstraelen TE, van Barneveld M, van Dessel PHFM, et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. EP Europace. 2021;23:887-897.
13. Piers SR, Tao Q, de Riva Silva M, et al. CMR-based identification of critical isthmus sites of ischemic and nonischemic ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol Img. 2014;7:774-784.
14. Fernandez-Armenta J, Berruezo A, Andreu D, et al. Three-dimensional architecture of scar and conducting channels based on high resolution ce-CMR: insights for ventricular tachycardia ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013;6:528-537.
15. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2:183-190.
16. de Haan S, Meijers TA, Knaapen P, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. Heart. 2011;97:1951-1956.
17. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Borrás R, et al. Scar characterization to predict life-threatening arrhythmic events and sudden cardiac death in patients with cardiac resynchronization therapy: the GAUDI-CRT Study. J Am Coll Cardiol Img. 2018;11:561-572.
18. Wu KC, Gerstenblith G, Guallar E, et al. Combined cardiac magnetic resonance imaging and c-reactive protein levels identify a cohort at low risk for defibrillator firings and death. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:178-186.
19. Klem I, Klein M, Khan M, et al. Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with nonischemic cardiomyopathy. Circulation. 2021;143:1343-1358.
20. Guaricci AI, Masci PG, Muscogiuri G, et al. CarDiac magnEtic Resonance for prophylactic Implantable-cardioVerter defibrillAtor Therapy in Non-Ischaemic dilated CardioMyopathy: an international Registry. EP Europace. 2021;23:1072-1083.
21. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.
22. Guerra F, Ammendola E, Ziacchi M, et al. Effect of SAcubitril/Valsartan on left ventricular ejection fraction and on the potential indication for Implantable Cardioverter Defibrillator in primary prevention: the SAVE-ICD study. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(12):1835-1842. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03189-8>

**PALAVRAS-CHAVE** terapia de ressincronização cardíaca, ressonância magnética cardíaca, massa da área cinzenta, cardioversor-desfibrilador implantável, massa peri-infarto, prevenção primária, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular

**APÊNDICE** Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.