

## COMENTÁRIO EDITORIAL



## Avanços no conhecimento de estratificadores de risco de morte súbita cardíaca e eventos arrítmicos ventriculares: realce tardio com gadolínio como protagonista

Martino Martinelli-Filho<sup>1</sup>, Sérgio Freitas de Siqueira<sup>2</sup>

A estratificação de risco de morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com cardiomiopatia e disfunção ventricular grave ainda carece de evidências mais robustas. Na verdade, inúmeros preditores foram reportados nos últimos anos e não se espera que novos marcadores isolados sejam a solução do problema<sup>[1]</sup>. A ideia é reunir novas evidências para incorporar aos preditores clínico-funcionais existentes e validados. Nesse sentido, a lacuna maior está relacionada à melhor identificação de substratos anatomofuncionais responsáveis pela ocorrência da taquiarritmia ventricular, a maior ameaça à vida desses pacientes<sup>[1]</sup>.

A ressonância magnética cardíaca (RMC), por meio de realce tardio com gadolínio (RTG), tem sido uma ferramenta muito utilizada para identificar a presença de fibrose miocárdica (FM) ou cicatriz. Esta, intercalada com áreas de miocárdio saudável, caracteriza a zona cinza (*gray zone*), substrato provável, mas não completo, para ocorrência de eventos arrítmicos ventriculares. Atualmente, é possível reconhecer as características da cicatriz, incluindo tamanho, localização e densidade. Entretanto, falta ainda identificar zonas perifibrose de processo isquêmico ou inflamatório, o que parece completar o cenário mais provável do substrato.

Várias publicações reportaram associações entre achados do RTG e aumento da mortalidade em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, idiopática, hipertrófica, chagásica e outras<sup>[2-5]</sup>.

Uma metanálise de 2.580 pacientes com cardiomiopatia isquêmica (CMI) e não isquêmica demonstrou que a taxa anual de taquiarritmia ventricular (TV)

na presença de FM é de 8,6% versus 1,7% na ausência desse marcador<sup>[6]</sup>. Outra metanálise de oito estudos prospectivos de RMC em pacientes com CMI concluiu que a carga da cicatriz ventricular representa risco de TV ou fibrilação ventricular, MSC, e mortalidade por todas as causas<sup>[7]</sup>.

Entretanto, os parâmetros quantitativos desse preditor não são consensuais<sup>[6]</sup>. Em estudo de coorte multicêntrico que avaliou pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, Chan e col.<sup>[4]</sup>, demonstraram que massa de FM  $\geq 15\%$  dobra o risco de ocorrência de MSC. Por outro lado, Di Marco e col.<sup>[3]</sup>, em estudo metanalítico de pacientes com cardiomiopatia dilatada constataram que a simples presença de FM, independente quantificação, é um preditor independente de MSC. Em nosso meio, avaliando pacientes com cardiomiopatia chagásica, Senra e col.<sup>[5]</sup> reportaram que massa de FM superior a 12,3g aumenta significativamente o risco de eventos arrítmicos (HR ajustada: 2,107; 95% IC: 1.111 a 3.994;  $P=0,022$ ).

Assim, o RTG pode melhorar a estratificação de risco dessa população, selecionando candidatos a implante de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) para prevenção primária de MSC. Ademais, o RTG pode melhorar a seleção de candidatos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), identificando zonas de melhor posicionamento do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo (VE) e, assim, otimizando a resposta clínica ao dispositivo<sup>[8]</sup>.

Um problema universal atribuído aos exames de imagem é a taxa variável de reprodutibilidade, inter-observador, de seus achados. Até então, isso vem se

<sup>1</sup>Professor livre docente do Departamento de Cardiopneumologia pela USP; Diretor da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do InCor - HCFMUSP.

<sup>2</sup>Engenheiro Eletrônico e de Telecomunicações, Mestre em Engenharia Biomédica, Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do InCor - HCFMUSP.

aplicando também à RMC que conta com softwares interpretativos dedicados que, entretanto, são de difícil acesso por questões de custos e operacionalidade. As análises visuais não foram previamente validadas, o que tem representado uma limitação de seu uso.

Nesse sentido, o manuscrito de Leyva e cols.<sup>[9]</sup> traz uma relevante nova informação: interpretação visual das imagens do RTG fortemente correlacionada à análise semi-automática.

Os autores reportaram uma análise prospectiva de 700 pacientes, predominantemente com dispositivos de TRC, acompanhados por tempo prolongado (mediana de 6,9 anos). Foram relatadas robustas associações de documentação de FM, visualmente avaliada, massa de fibrose da zona cinzenta ( $\geq 17g$ ) 5 desvios padrões (DP) e FM total com o tempo para ocorrência MSC ou TV documentada pelo dispositivo.

Uma observação importante, em relação à metodologia de avaliação do RTG, é que a maioria dos pacientes com CMI teve pelo menos uma documentação de FM, tornando improvável que presença de FM identifique taxa significativa desses pacientes sem risco de eventos arrítmicos.

Também é importante destacar que a avaliação do risco de desfechos por RTG, deve considerar o tipo de dispositivo implantado e de achado arrítmico. Nesse estudo, apenas 54% possuíam dispositivos com capacidade de desfibrilação e 13% tinham indicação de CDI para prevenção secundária de MSC.

#### PONTOS POSITIVOS DO ESTUDO:

1. Ausência de FM por simples avaliação visual do RTG permitindo excluir risco de MSC/evento arrítmico, na maioria dos pacientes;
2. Presença de FM com zona cinza (5DP)  $\geq 17g$  definindo subgrupo de maior risco;
3. Associação de FM com eventos arrítmicos em 17% dos pacientes;
4. Alta correlação entre medida da carga total da cicatriz e massa de FM de zona cinza com 5DP ( $r=0,87$ ;  $P<0,0001$ ; estatística  $C=0,74$ ) para eventos

arrítmicos, sugerindo que a simples medida de massa total de FM é suficiente para definir prognóstico;

5. Evidências suficientes para escolha entre TRC-P ou TRC-D, definidas pelo achado de apenas 2,6% dos pacientes sem FM apresentaram eventos arrítmicos.

#### PONTOS VULNERÁVEIS DO ESTUDO:

1. Dificuldade de interpretação causal da ocorrência de MSC, considerando que a população estudada foi composta por 50% de portadores de CDI. A MSC pode ter ocorrido por falha do CDI, TV/FV em pacientes com dispositivos sem capacidade de desfibrilação ou por atividade elétrica sem pulso;
2. Ausência de análise de subgrupos de pacientes sob TRC versus não TRC, CDI versus MP e prevenção secundária versus primária, visto que a taxa de desfecho MSC foi baixa (3,8%);
3. Ausência de análise de outros preditores de eventos arrítmicos além de FM, para escolha de TRC-D ou TRC-P;
4. Ausência de parâmetros de avaliação de resposta clínica à TRC; de documentação de percentagem de estimulação biventricular e de otimização da estimulação de VE, para localização de melhor sítio de implante do eletrodo de VE.

#### CONCLUSÕES

Trata-se de um estudo prospectivo observacional de coorte mista de pacientes com TRC-D, TRC-P e CDI com casuística relevante e tempo de seguimento muito superior aos de estudos prévios.

Foram reportadas associações robustas entre RTG e risco de MSC/eventos arrítmicos, com destaque para dois achados: 1- ausência de FM, pela avaliação visual, fortemente associada à não ocorrência de desfechos e 2- presença de FM da zona cinza (5DP)  $\geq 17g$  definindo subgrupo de maior risco.

As limitações são inerentes ao desenho de um estudo não randomizado, o que não diminui a importância das evidências reportadas.

#### REFERÊNCIAS

1. Bandera F, Baghdasaryan L, Mandoli GE, Cameli M. Multimodality imaging predictors of sudden cardiac death. *Heart Fail Rev.* 2020 May;25(3):427-446. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09893-z>. PMID: 31792657.
2. Ganesan AN, Gunton J, Nucifora G, McGavigan AD, Selvanayagam JB. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:230-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.094>. Epub 2018 Jan 28. PMID: 29407096.
3. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, McKenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitán J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabaté X, Cequier A. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017 Jan;5(1):28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>. Epub 2016 Dec 21. Erratum in: *JACC Heart Fail.* 2017 Apr;5(4):316. PMID: 28017348.
4. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi

- M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):484-95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>. PMID: 25092278.
5. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, Rochitte CE. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 27;72(21):2577-2587. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2195>. PMID: 30466515.
6. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Masè M, Gonzini L, Lucci D, Nollo G, Ravelli F. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;9(9):1046-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27450871.
7. Chery G, Kamp N, Kosinski AS, Schmidler GS, Lopes RD, Patel M, Al-Khatib SM. Prognostic value of myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy: A systematic review. *Am Heart J*. 2020 Nov;229:52-60. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.08.004>. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32916608; PMCID: PMC7417269.
8. Behar JM, Mountney P, Toth D, Reiml S, Panayiotou M, Brost A, Fahn B, Karim R, Claridge S, Jackson T, Sieniewicz B, Patel N, O'Neill M, Razavi R, Rhode K, Rinaldi CA. Real-Time X-MRI-Guided Left Ventricular Lead Implantation for Targeted Delivery of Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 Aug;3(8):803-814. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.01.018>. Epub 2017 Apr 26. PMID: 29759775.
9. Leyva F, Zegard A, Okafor O, Foley P, Umar F, Taylor RJ, Marshall H, Stegemann B, Moody W, Steeds RP, Halliday BP, Hammersley DJ, Jones RE, Prasad SK, Qiu T. Myocardial Fibrosis Predicts Ventricular Arrhythmias and Sudden Death After Cardiac Electronic Device Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 22;79(7):665-678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.050>. PMID: 35177196.