

NATÁLIA QUINTELLA SANGIORGI OLIVETTI

Associação das variáveis clínicas, eletrocardiográficas e
genéticas com desfechos de gravidade em pacientes com cardiomiopatia
arritmogênica do ventrículo direito

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Francisco Carlos da Costa
Darrieux

São Paulo

2023

NATÁLIA QUINTELLA SANGIORGI OLIVETTI

Associação das variáveis clínicas, eletrocardiográficas e
genéticas com desfechos de gravidade em pacientes com cardiomiopatia
arritmogênica do ventrículo direito

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Francisco Carlos da Costa
Darrieux

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Olivetti, Natália Quintella Sangiorgi
Associação das variáveis clínicas,
eletrocardiográficas e genéticas com desfechos de
gravidade em pacientes com cardiomiopatia
arritmogênica do ventrículo direito / Natália
Quintella Sangiorgi Olivetti. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Francisco Carlos da Costa Darrieux.

Descritores: 1.Genética 2.Cardiomiopatia
arritmogênica do ventrículo direito 3.Insuficiência
cardíaca 4.Transplante de coração 5.Morte súbita
cardíaca 6.Estratificação de risco 9.

USP/FM/DBD-029/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Dedicatória

Dedico esta tese aos pacientes e famílias que lidam com os desafios relacionados ao diagnóstico de doenças raras, que se sentem perdidos pela dificuldade e atraso no diagnóstico, que se sentem sozinhos por não encontrarem outros pares com as mesmas questões, que lidam com dilemas éticos e com a culpa em relação à hereditariedade, que sentem medo da morte súbita cardíaca, que enfrentam com coragem o transplante cardíaco ou o fim da vida, em idade tão jovem. Aos pais desses pacientes, que sofrem tudo em papel coadjuvante.

Aos meus pais, Cláudia e Mário César, que me deram a vida, sempre me incentivaram a estudar e me ensinaram a ser persistente.

Aos meus irmãos, Mário, Daniela e Ingrid, que são meus melhores amigos, minha fonte de orgulho e exemplos de superação.

Ao meu marido, que sempre me apoiou, e ao nosso filho, Felipe, que me fez renascer para a vida e para o amor.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Darrieux, meu orientador, inspiração, exemplo de dedicação ao ensino, de amizade, que me ensinou a sempre persistir. Um professor paciente e clínico apaixonado que sempre dizia “todo caso clínico é interessante”, nos convidando a ir além. Agradeço por tudo o que me ensinou, pelo carinho com que me acolheu na arritmia e por ter me presenteado com a oportunidade de estudar e trabalhar esse tema que me fez crescer tanto.

À minha querida amiga e co-orientadora, Dra Luciana Sacilotto, que esteve ao meu lado desde o início da tese, sempre me incentivou, me impulsionou e valorizou o nosso trabalho com muita de dedicação e carinho.

Ao Dr. Alexandre Pereira que nos momentos mais decisivos aparecia com alguma idéia brilhante iluminando um caminho diferente.

Aos assistentes da Arritmologia clínica e Eletrofisiologia do Incor: Dra. Denise Hachul, Dra. Tan Chen Wu, Dra Sávvia Bueno, Dr Esteban Rivarola, Dra. Sissy Lara, Dra. Carina Hardy, Dr. Cristiano Pisani e Dr Muhieddine Chokr. Ao Prof. Dr. Mauricio Scanavacca pela confiança no trabalho. À secretaria da arritmia Roberta Sbarro pela amizade e confiança. Aos fellows da arritmia que fizeram parte ativa da assistência aos pacientes: Zaine Calil, Vitor Lovisi, Aline Brasil, Kárla Luciano, Ala Luisa Calixto, Bruno Moreira, Gustavo Fitas, Laís Toledo, João Gabriel Lage, Luciene Ferreira, Márya, Nara Buriti, Otávio Augusto, Pedro Linhares, Pedro Yuri, Tairon Said, Renner Augusto, Daniel Moreira, Rodrigo Kulchetscki, Guilherme Athayde, Vanessa Puche, agradeço a todos. Ao Dr Nemer Pichara por sua boa vontade infindável com os encaixes.

Aos amigos do laboratório de genética e cardiologia molecular (LGCM): Fanny Wulkan, Gabrielle Pessente, Leiliane Marcatto, Théo Gremen, e Mariana

Carvalho, Emanuelle e Renata Carmona. Aos mais recentes amigos do projeto de Cardio genética do InCor (CardioGen): Fernanda Andrade, Marjorie Mizuta, Fernando Giugni, Layara Lipari, Silas Furquim, Lorena Capeline, Rachel Honjo, Lucas Pires e Bianca Linnenkamp. Ao Prof. José Eduardo Krieger por acreditar no trabalho.

Aos amigos ecocardiografistas Danilo Moleta, Lucas França e Dr Marcelo Vieira por toda a dedicação com nossos exames.

À equipe de pós-graduação da Cardiologia, Luana Guedes, Sidnei Silva, Julia Fukushima e prof Ludhmila Hajjar.

Aos membros da banca de Qualificação de tese Dr Pedro Veronese, Dr Guilherme Fenelon e Prof. Dr Fábio Fernandes que se debruçaram nos dados iniciais da tese e verdadeiramente contribuíram para o crescimento do trabalho.

Ao estatístico Tiago Mendonça pela competência nas análises e dedicação incansável.

Ao InCor HC-FMUSP, que me recebeu como aluna e médica, me deu a oportunidade de me tornar cardiologista, arritmologista e de hoje fazer a pós-graduação. Agradeço a todos os médicos assistentes que se dedicam incansavelmente para manter a força do ensino, pesquisa e humanismo.

À divisão de cardiologia molecular da Fundação Salvatore Maugeri - Pavia. Dr. Andrea Mazzanti e Prof. Silvia Priori por terem me recebido como aluna, o que me permitiu conhecer a equipe que acredito ser a maior referencia internacional em cardiologia molecular.

Epígrafe

“O que realmente conta na vida não é apenas o fato de termos vivido;

É a diferença que fizemos nas vidas dos outros que determinará o

significado da vida que levamos”

Nelson Mandela.

Sumário

	Lista de abreviaturas e siglas	
	Lista de figuras	
	Lista de gráficos	
	Lista de tabelas	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1	Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito.....	21
1.2	Apresentação Clínica da CAVD.....	23
1.3	Considerações diagnósticas.....	23
1.4	Considerações sobre o teste genético na CAVD	30
1.5	Considerações sobre tratamento.....	31
1.6	Considerações sobre a estratificação de risco.....	33
2	OBJETIVOS.....	38
2.1	Objetivo principal.....	39
2.2	Objetivos secundários.....	39
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
3.1	Aspectos éticos.....	41
3.2	Desenho do estudo.....	41
3.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	41
3.4	População do estudo e datas importantes.....	42
3.5	Definições de termos para os desfechos clínicos	43
3.6	Seleção de variáveis de predição de risco.....	44
3.7	Avaliação clínica, eletrocardiográfica e exames de imagem	44

3.8	Análise Genética.....	50
3.8.1	Seleção de probandos para o teste genético.....	50
3.8.2	Análises de variantes.....	50
3.8.3	Cascata de rastreamento familiar.....	51
3.9	Análise estatística.....	52
4.	RESULTADOS	53
4.1	População do estudo.....	54
4.2	Curso clínico da CAVD na coorte.....	57
4.3	Preditores de risco	60
4.4	Grau de extensão da baixa voltagem do QRS.....	64
4.5	Análise genética.....	67
5.	DISCUSSÃO.....	73
5.1	Principais achados da nossa coorte e comparação com estudos prévios.....	74.
5.2	Implicações clínicas.....	80..
6.	LIMITAÇÕES	81
7.	CONCLUSÃO.....	84
8.	REFERÊNCIAS.....	86
9.	APÊNDICE	94

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACMG- American College of Medical Genetics and Genomics
- BRE- Bloqueio de ramo esquerdo
- BRD- Bloqueio de ramo direito
- CA- Cardiopatia arritmogênica
- CAVD- Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito
- CAVE- Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo
- CDI- Cardiodesfibrilador implantável
- CTNNA3- α T catenina
- DES- Desmina
- DSC2- Desmocolina 2
- DSG2- Desmogleina
- DSP- Desmoplaquina
- EA - Evento arritmico potencialmente fatal
- ECG- Eletrocardiograma
- ECGAR- Eletrocardiograma de alta resolução
- ECO- Ecocardiograma
- EEF- Estudo eletrofisiológico
- EEVV- extrassístoles ventriculares
- et al. e outros
- ex. exemplo
- FLNC- Filamina C
- FV- Fibrilação Ventricular
- HCFMUSP- Hospital das Clínicas
- IC- Insuficiência cardíaca

InCor- Instituto do Coração

ITF- *International Task Force Criteria*

JUP- Placoglobina

LMNA- Lamina

MCD- Miocardiopatia dilatada

ms- Milissegundos

MSC- Morte súbita cardíaca

NGS- Next generation sequence

PCR- Parada cardiorespiratória

PCRec- Parada cardíaca recuperada

PLN- Fosfolambam

PKP2- Placofilina 2

RMC- Ressonância magnética cardíaca

RYR2- Rianodina

TAD- Tempo de ativação terminal do QRS

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGFB3- Proteína transmembrana 43

TMEM43- Proteína transmembrana 43

TTN- Titina

Tx- Transplante

TV- Taquicardia ventricular

TVNS- Taquicardia ventricular não sustentada

VD- Ventrículo direito

VE- Ventrículo esquerdo

VUS- *Variant of uncertain significance* ou variante de significado incerto

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Alterações histopatológicas e bases moleculares da fisiopatologia da CAVD.....	22
Figura 2 Imagens ilustrando as alterações relacionadas aos critérios diagnósticos de CAVD.....	26
Figura 3 Distribuição e localização do acometimento ventricular na cardiomiopatia arritmogênica.....	27
Figura 4 Distribuição das variantes genéticas mais frequentemente encontradas na cardiomiopatia arritmogênica de acordo com o envolvimento ventricular predominante	29
Figura 5 Algoritmos de estratificação de risco na CAVD.....	35
Figura 6 Modelo predição de risco da calculadora de risco na CAVD.....	36
Figura 7 Fluxograma demonstrando a seleção de probandos.....	43
Figura 8 Exemplo de Heredograma.....	46
Figura 9 Eletrocardiogramas.....	47
Figura 10 Ecocardiograma.....	48
Figura 10 Exame de Ressonância magnética cardíaca.....	48
Figura 11 Mapeamento eletroanatômico.....	49
Figura 12 Cascata de rastreamento clínico e genético.....	51
Figura 13 Curvas de sobrevida	58
Figura 14 Representação esquemática da apresentação clínica inicial, curso clínico da doença e dos eventos arrítmicos, transplante e morte cardiovascular.....	59
Figura 15 Curva de Kaplan-Meier da variável Baixa voltagem do QRS.....	63

Figura 16	Frequências relativas de eventos combinados de acordo com o número de derivações.....	65
Figura 17	Exemplos de ECG com baixa voltagem.....	66

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Critérios diagnósticos TFC 2010.....	24
Tabela 2	Critérios de Pádua para caracterização de forma esquerda.....	28
Tabela 3	Principais genes relacionados à CAVD.....	30
Tabela 4	Principais coortes e seus preditores de risco na CAVD.....	34
Tabela 5	Características fenotípicas e genéticas dos pacientes com CAVD.....	55
Tabela 6	Preditores de morte cardiovascular e transplante cardíaco na coorte.....	60
Tabela 7	Preditores de evento arritmico na coorte.....	61
Tabela 8	Preditores de morte cardiovascular e transplante cardíaco nos pacientes que não tiveram arritmia ventricular sustentada na apresentação clínica.....	62
Tabela 9	Frequências absolutas e relativas de eventos combinados de acordo com o número de derivações.....	64
Tabela 10	Variante genéticas classificadas como patogênicas (classe 4) ou possivelmente patogênicas (classe 5).	70
Tabela 11	Variante genéticas classificadas como Variantes de Significado Incerto (classe 3).....	72

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Resultado da genotipagem.....	67
Gráfico 2 A Distribuição das variantes classe 4 e 5.....	68
Gráfico 2 B Classificação das variantes classe 4 e 5 quanto ao tipo de mutação.....	68
Gráfico 3 Distribuição das variantes classe 3.....	69

RESUMO

Olivetti NQS. Associação das variáveis clínicas, eletrocardiográficas e genéticas com desfechos de gravidade em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma cardiopatia hereditária, causada por mutações em genes que codificam proteínas do complexo desmossomal, causando substituição fibrogordurosa miocárdica que predispõe à morte súbita, arritmias ventriculares e insuficiência cardíaca (IC). **Objetivos:** O objetivo primário desse estudo foi descrever o curso clínico de uma coorte de pacientes, com diagnóstico de CAVD, e analisar a associação das variáveis clínicas, eletrocardiográficas e genéticas com o desfecho de gravidade. **Métodos:** Estudo clínico analítico, observacional, em 111 indivíduos com diagnóstico de CAVD. Foram avaliadas características clínicas, eletrocardiográficas, de exames de imagem (ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca) e do teste genético. **Resultados:** A idade média ao diagnóstico foi de 36,3 ±14,7 anos, 83,78% (93/111) dos pacientes eram probandos e 72% (80/111) do sexo masculino. O tempo médio de seguimento foi de 5,7 anos. A probabilidade cumulativa de apresentar um primeiro evento combinado foi de 57,27%, de evento arritmico (EA) foi de 30% e de morte por IC ou transplante cardíaco (Tx) foi de 10% em 5 anos. Os preditores de EA foram: síncope (HR: 1.81, p=0.040), número de derivações com inversão de onda T (HR: 1.17, p=0.039), baixa voltagem do QRS (HR: 1.12, p=0.021), idade jovem (HR: 0.97, p=0.006) e arritmia ventricular na apresentação clínica inicial (HR: 2.45, p=0.012). Os preditores de morte por IC/Tx foram: fração de ejeção reduzida (HR: 0.93, p=0.010), sintomas de IC (HR: 4.37, p=0.010), a presença de onda épsilon (HR:4,99; p=0,015) e o número de derivações com baixa voltagem (HR:1.28, p=0.001). Cada derivação adicional com baixa voltagem aumentou o risco de morte por IC/Tx em 28%. O rendimento do teste genético foi de 57% (44/77) e a maioria (70%) das variantes patogênicas ou possivelmente patogênicas ocorreu no gene PKP2. A presença de variantes patogênicas, bem como o tipo de mutação e de gene não tiveram associação com os desfechos. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou as características de uma coorte específica de CAVD com alta prevalência de carga arritmica, predominância do sexo masculino, idade jovem e desfechos graves de insuficiência cardíaca. Nosso principal resultado sugere que a presença e extensão de baixa voltagem do QRS pode ser um fator independente preditor de risco para morte por IC/Tx, independentemente do risco arritmico. Este estudo pode contribuir para a estratificação global de risco nessa cardiopatia. Novos estudos são necessários para agregarem valor na determinação dos riscos de EA, morte por IC/Tx na CAVD.

Palavras-chave: Genética. Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. Insuficiência cardíaca. Transplante de coração. Morte súbita cardíaca. Estratificação de risco.

ABSTRACT

Olivetti NQS. Association of clinical, electrocardiographic, and genetic variables with severity outcomes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Background: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), a rare inherited disease, causes ventricular tachycardia (VT), sudden cardiac death (SCD) and heart failure (HF). We investigated ARVC clinical features, genetic findings, natural history and the occurrence of life-threatening arrhythmic events (LTAE), HF death or heart transplantation (HF-death/HTx), to identify risk factors. **Methods:** The clinical course of 111 consecutive patients with definite ARVC, predictors of LTAE, HF-death/HTx, and combined events were analyzed in the entire cohort and in a subgroup of 40 patients without sustained ventricular arrhythmia (VA) before diagnosis. **Results:** The 5-year cumulative probability of LTAE was 30% and HF-death/HTx was 10%. Predictors of HF-death/HTx were reduced RV ejection fraction (HR: 0.93, $p=0.010$), HF symptoms (HR: 4.37, $p=0.010$), epsilon wave (HR: 4.99, $p=0.015$) and number of leads with low QRS voltage (HR: 1.28, $p=0.001$). Each additional lead with low QRS voltage increased the risk of HF-death/HTx by 28%. Predictors of LTAE were prior syncope (HR: 1.81, $p=0.040$), number of leads with T wave inversion (HR: 1.17, $p=0.039$), low QRS voltage (HR: 1.12, $p=0.021$), younger age (HR: 0.97, $p=0.006$) and prior VA/VF (HR: 2.45, $p=0.012$). Each additional lead with low QRS voltage increased the risk of LTAE by 17%. In patients without VA before clinical diagnosis of ARVC, the number of leads with low QRS voltage (HR: 1.68, $p=0.023$) was independently associated with HF-death/HTx. **Conclusion:** Our study demonstrated the characteristics of a specific cohort with a high prevalence of arrhythmic burden at presentation, male predominance, younger age and HF severe outcomes. Our main results suggest that the presence and extension of low QRS voltage can be a risk predictor for HF-death/HTx in ARVC patients, regardless of the arrhythmic risk. This study can contribute to the global ARVC risk stratification, adding new insights to the international current scientific knowledge.

Keywords: Genetics. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Heart failure. Heart transplantation. Death, sudden cardiac. Risk assessment.

1. Introdução

1.1 Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) foi descrita em 1977 por *Fontaine G et al*¹, a partir de uma série de 6 pacientes que apresentavam taquicardia ventricular (TV), associada à dilatação do ventrículo direito (VD), movimento paradoxal da parede livre e uma aparência gordurosa do mesmo. Em 1982, *Marcus F. I. et al* descreveram as características clínicas da CAVD a partir de uma série de 24 pacientes, acrescentando a descrição das alterações de repolarização ventricular e das arritmias ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE)².

A prevalência média desta doença é estimada em 1:5000 indivíduos, variando conforme a população estudada, incluindo etnia e região³. Em algumas regiões da Europa, em especial na Itália e na Alemanha, a prevalência chega a 1:2000⁴. A CAVD é uma miocardiopatia geneticamente determinada causada por mutações em genes que codificam proteínas relacionadas ao complexo desmossomal, na maioria dos casos. A CAVD é uma das principais causas de morte súbita cardíaca (MSC) em indivíduos jovens, em especial em atletas, o que reforça a importância de um diagnóstico precoce desta condição clínica e a necessidade de uma estratificação de risco individualizada⁵.

O conhecimento sobre a fisiopatologia da CAVD tem avançado com a incorporação dos achados de genética e biologia molecular. Uma proporção considerável dos casos de CAVD se relaciona com variantes desmossomais e, em menor proporção, variantes encontradas em genes não desmossomais.

Os desmossomos contêm três componentes principais: a desmoplaquina (DSP), que se liga aos filamentos intermediários; as proteínas transmembrana, incluindo desmocolina 2 (DSC2), a desmogleína 2 (DSG2); e proteínas ligantes, incluindo a placoglobina (JUP) e a placofilina 2 (PKP2)^{5,6}. Além de serem estruturas especializadas na conexão celular, os desmossomos são importantes mediadores que atuam na transdução dos sinais intracelulares e intercelulares⁵. Essas alterações desmossomais, com a exposição às forças de estresse mecânico de parede, levam à ruptura da junção intercelular, despreendimento de miócitos e morte celular. Em paralelo, as alterações

desmossomais levam a placoglobina a se translocar até o núcleo e interferir na via de sinalização da β -catenina modificando a sinalização de cardiomiogênese para adipofibrogênese⁷. A substituição do cardiomiócito por fibrose e gordura contribui para o desenvolvimento de áreas de condução lenta, que geram substrato anatômico cicatricial para macrorreentrada e arritmias ventriculares⁸ (figura1).

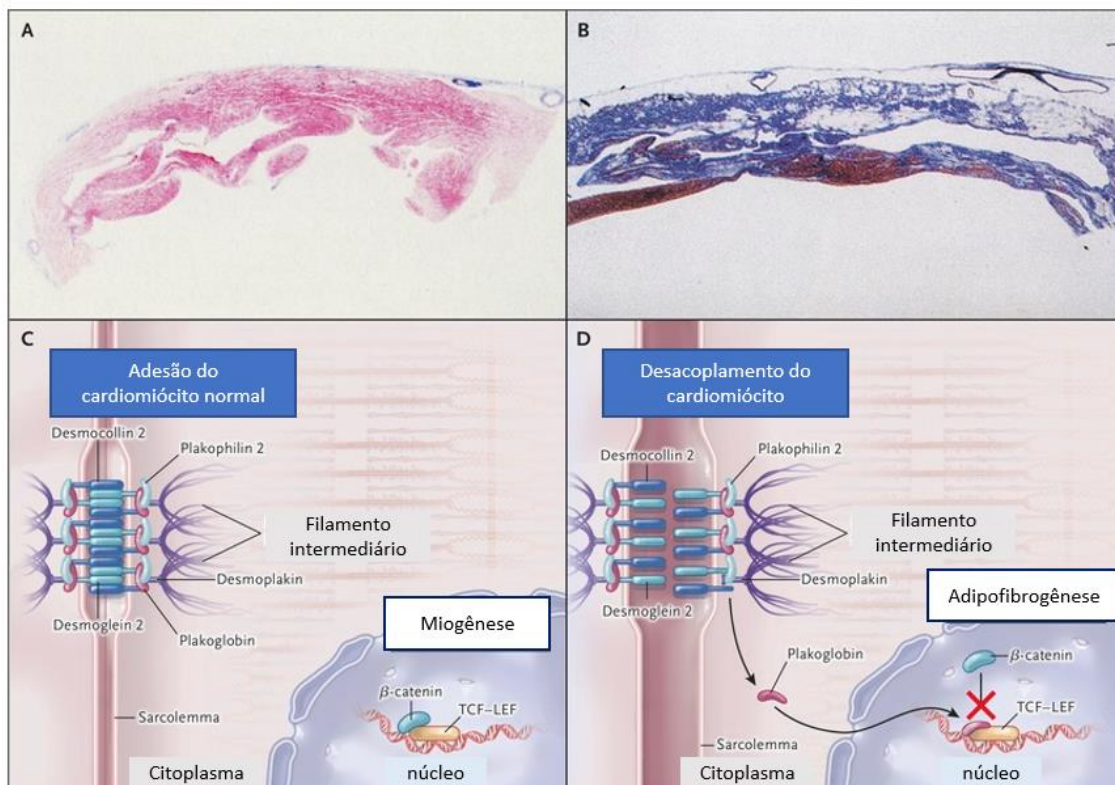


Figura 1. Alterações histopatológicas e bases moleculares da fisiopatologia da CAVD. **Painel A e B** mostram uma seção histológica da parede anterior do VD de um cardiomiócito normal (**A**) e um cardiomiócito com substituição fibrogordurosa por CAVD (**B**). A coloração tricômico de Azan destaca o miocárdio normal em vermelho, a fibrose em azul e a gordura em branco. O **painel C** demonstra o desmossomo, a junção intercelular e a via de sinalização da β -catenina, altamente conservado na evolução e tem papel fundamental na diferenciação do cardiomiócito normal. No **painel D**, a alteração desmossomal transloca a placoglobina do sarcolema para o núcleo, antagonizando os efeitos da β -catenina, que compete pelo sítio de ligação, alterando a sinalização celular de miogênese para fibrogênese. Painel A e B Adaptado de Thiene et al de 1988⁹ e Painel C e D adaptado de Garcia et al de 2016⁷.

1.2 Apresentação Clínica da CAVD

A apresentação clínica é caracterizada por sintomas de palpitação e síncope causados por arritmias ventriculares que acometem pacientes jovens, mais prevalente no sexo masculino e em atletas⁵. A evolução natural é caracterizada por arritmias ventriculares podendo correr parada cardiorrespiratória e morte súbita cardíaca. Em fases mais avançadas, o paciente pode apresentar insuficiência cardíaca (IC) direita ou biventricular e necessidade de transplante cardíaco¹⁰.

A manifestação clínica inicial ocorre geralmente entre a segunda e a quarta década (20 a 40 anos), sendo mais frequente e mais severa em homens do que em mulheres⁵. O exercício físico intenso pode agravar o desacoplamento mecânico dos cardiomiócitos, contribuir para a progressão da doença e desencadear arritmias ventriculares potencialmente fatais^{5,11}.

Na coorte de *Groeneweg et al*¹², a história natural de 437 pacientes com CAVD demonstrou que a apresentação clínica inicial dos probandos foi de TV sustentada na maioria dos casos. A parada cardiorrespiratória (PCR) ocorreu em cerca de 10% (48/437) dos pacientes sendo que, desses, cerca de 50% (25/48) conseguiram ser recuperados e quase metade (23/48) morreram. No seguimento de 7 anos, foi observado arritmia ventricular sustentada em 72% (301/437) dos pacientes e morte em 5% (21/437), sendo 12 de MSC, 4 mortes por IC, 2 de uma combinação de arritmias ventriculares e IC e 3 de causa não cardíaca¹².

1.3 Considerações diagnósticas

O diagnóstico de CAVD foi proposto por uma força tarefa de especialistas em 1994, o *International Task Force Criteria* (TFC) em 1994¹³, baseado em 6 categorias que englobam história clínica, alterações eletrocardiográficas, exames de imagem e avaliação anatomopatológica. Em

2010 os critérios foram modificados em para aumentar a sensibilidade, mantendo a alta especificidade.³ O TFC 2010 possui seis categorias diferentes, que contemplam critérios maiores e menores, conforme descrito na Tabela 1³. Para o diagnóstico definitivo de CAVD são necessários dois critérios maiores, um critério maior e dois menores ou quatro critérios menores em categorias diferentes³. Para o diagnóstico *borderline* são necessários um critério maior e um menor ou três critérios menores em categorias diferentes³. A figura 2 demonstra, de forma visual, uma síntese desses critérios a partir de imagens dos exames de pacientes da coorte estudada.

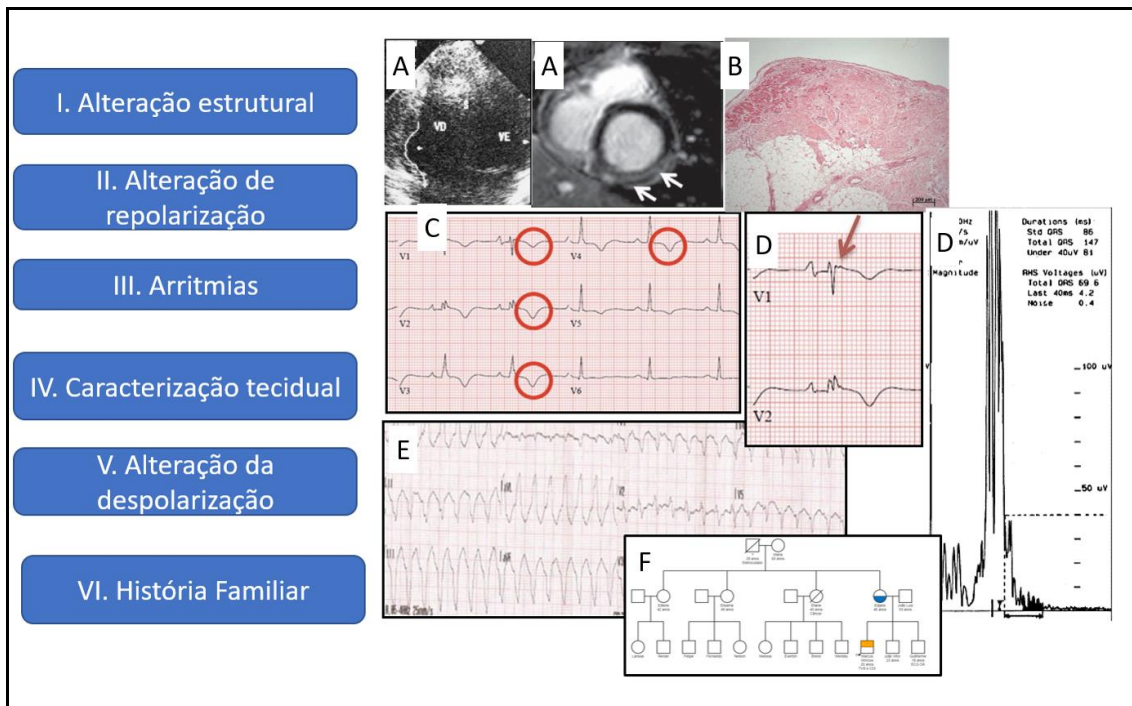
Tabela 1: Critérios diagnósticos de CAVD conforme o *Task Force* 2010.

Categoria	Critério Maior	Critério Menor
1. Imagem		
ECO – acinesia, discinesia ou aneurisma e mais um dos seguintes:	CPT \geq 36 (21mm/m ²) (homens) CPL \geq 32 (19mm/m ²) (mulheres)	CPT: 32 - 36 (18 - 21mm/m ²) (homens) CPL: 29 - 32 (16 - 19mm/m ²) (mulheres)
RMC - acinesia, discinesia ou dissincronismo associados a mais um dos seguintes:	VDFVD \geq 110ml/m ² (homens), VDFVD \geq 100ml/m ² (mulheres) FEVD \leq 40%	VDFVD: 100 - 110ml/m ² (homens) VDFVD: 90 - 100ml/m ² (mulheres) FEVD: 40 - 45%
Angiografia	acinesia, discinesia, dissincronismo	-
II. Caracterização tecidual da parede na biópsia endomiocárdica		
Biópsia endomiocárdica	Miócitos residuais <60% pela análise morfológica (ou <50% se estimado), com substituição fibrosa do miocárdio da parede livre do VD em \geq 1 amostra,	Miócitos residuais <60% pela análise morfológica (ou <50% se estimado), com substituição fibrosa do miocárdio da parede livre do VD em \geq 1 amostra
III. Alterações de repolarização		
Repolarização (em indivíduos > 14 anos)	Inversão de onda T de V1 a V3 ou além na ausência de BRD.	Inversão de onda T de V1 a V3 ou além na presença de BRD.
		Inversão de onda T em V4, V5, V6
IV. Alterações de despolarização		
Despolarização	Onda épsilon V1-V3	Tempo de Ativação terminal

		≥ 55ms
ECGAR: presença de 1 dos 3 parâmetros e (QRS ≤110ms)		QRS f ≥ 114ms Duração ≥ 38ms Voltagem ≤ 20
V. Arritmias ventriculares		
TV ou TVNS com morfologia de BRE (QRS negativo em V1, 2 e 3)	Eixo superior	Eixo inferior Eixo indeterminado
Holter- densidade de arritmias ventriculares	-	Extrassístoles ventriculares (EEVV) ≥ 500
VI. História familiar e genética		
História Familiar e Mutação genética	CAVD confirmada por critérios <i>TFC</i> em familiar de 1° grau.	História CAVD não confirmada.
	Confirmação histopatológica em autópsia em familiar de 1° grau.	Confirmação histopatológica em autópsia ou cirurgia em familiar de 2° grau.
	Mutação patogênica.	MSC < 35 anos em familiar de 1° grau.

BRD: bloqueio de ramo direito. BRE: bloqueio de ramo esquerdo. CPL: diâmetro do trato de saída do ventrículo direito ao corte paraesternal longitudinal do eixo longo medido na diástole
CPT: diâmetro do trato de saída do ventrículo direito ao corte paraesternal longitudinal do eixo curto medido na diástole. ECGAR: eletrocardiograma de alta resolução. ECO: ecocardiograma.
EEVV: extrassístoles ventriculares FAC: variação racional da área. FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito. RMC: ressonância magnética cardíaca. TV: taquicardia ventricular sustentada. TVNS: taquicardia ventricular não sustentada. VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito.

Figura. 2. Imagens ilustrando as alterações relacionadas aos critérios diagnósticos de CAVD.

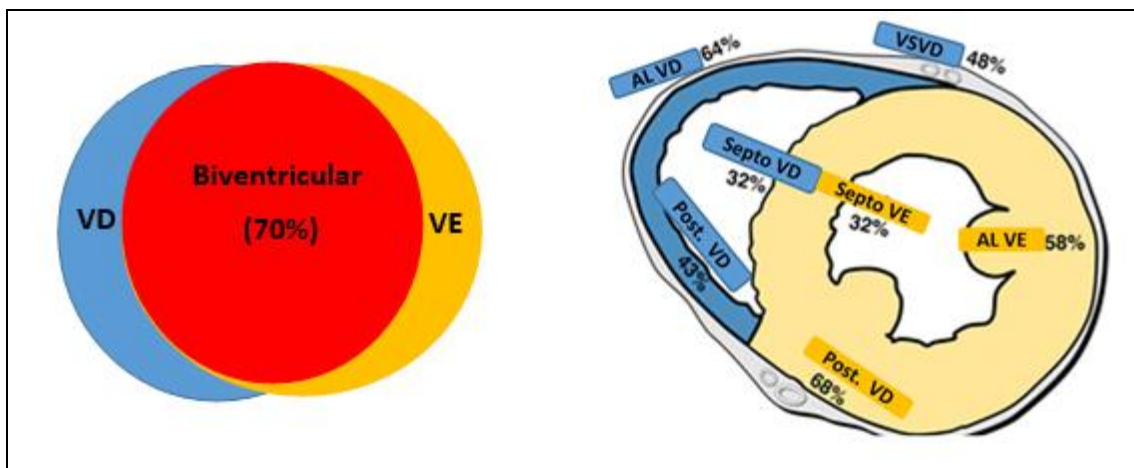


IA- Alteração estrutural: à esquerda uma imagem de ecocardiograma demonstrando microaneurismas e à direita uma imagem de ressonância miocárdica demonstrando realce tardio (seta branca). IB – Caracterização tecidual: biópsia miocárdica com infiltração fibrogordurosa. IC- Alteração de repolarização: eletrocardiograma com inversão de onda T em precordiais direitas de V1 a V4. ID- Alteração de despolarização: eletrocardiograma com onda épsilon e um eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) com potencial tardio presente. IE. Arritmias: eletrocardiograma demonstrando uma taquicardia ventricular monomórfica sustentada com eixo inferior. IF- História familiar: Heredograma com demonstração de MSC familiar em menor de 35 anos. Fonte: casos da coorte do InCor HC FMUSP.

Inicialmente, acreditava-se que a CAVD acometia exclusivamente o ventrículo direito (VD). Após quatro décadas de pesquisa e avanços em aspectos clínicos, genética e imagem, muitos conhecimentos mudaram sobre a doença. Nos últimos anos, foi reconhecido que também ocorre acometimento do ventrículo esquerdo (VE), podendo haver uma forma de fenótipo predominante de ventrículo esquerdo.

Miles et al identificaram, em estudos anatomopatológicos de 5202 corações encaminhados ao serviço de patologia após morte súbita cardíaca, 202 com características compatíveis com cardiomiopatia arritmogênica¹⁴. Nessa amostra, foi identificado envolvimento histopatológico do ventrículo esquerdo em 176 de 202 (87%), acometimento isolado do ventrículo direito em 13%, doença isolada do ventrículo esquerdo em 17% e envolvimento biventricular em 70%, conforme ilustrado na figura 3.¹⁴

Figura 3. Distribuição e localização do acometimento ventricular na cardiomiopatia arritmogênica. Distribuição da infiltração fibrogordurosa de acordo com as paredes ventriculares.



VD: ventrículo direito. VE: ventrículo esquerdo. Adaptado de Miles et al.¹⁴

Essa mudança de perspectiva motivou uma alteração na denominação da doença para cardiomiopatia arritmogênica (CMA), terminologia que engloba de forma mais ampla as diferentes nuances de fenótipo. A CMA é classificada em 3 categorias: forma dominante-direita, em que há predominância do VD; forma biventricular, na qual ocorre envolvimento equivalente de VD e VE; e forma dominante-esquerda, na qual há envolvimento predominante do VE^{15,16}.

A apresentação fenotípica da forma predominante de VE difere dos aspectos clínicos da CAVD clássica com acometimento preferencial de VD. Os critérios TFC 2010 têm baixa sensibilidade para diagnóstico das formas

exclusivas de VE e, por essa razão, *Corrado et al* propuseram novos critérios diagnósticos, conhecidos como critérios de Pádua¹⁶. Além de incluir critérios para diagnóstico de forma predominante esquerda de CMA, os critérios de Pádua sugerem uma simplificação para o critério de alterações morfofuncionais para diagnóstico de forma direita e inclusão de realce tardio e infiltração fibrogordurosa, observados na ressonância miocárdica¹⁶ (Tabela 2).

O acometimento do VE está associado à presença de inversão de onda T em parede ínfero-lateral, TV com morfologia de bloqueio de ramo direito (BRD), dilatação do VE, realce tardio subendocárdico ou mesocárdico em VE¹⁶. As formas dominante-direita e variante biventricular são diagnosticadas apenas por critérios clínicos, enquanto que para a CAVE é necessário demonstrar a presença de uma variante patogênica associada às CMA¹⁶.

Tabela 2- Critérios de Pádua para caracterização de forma esquerda

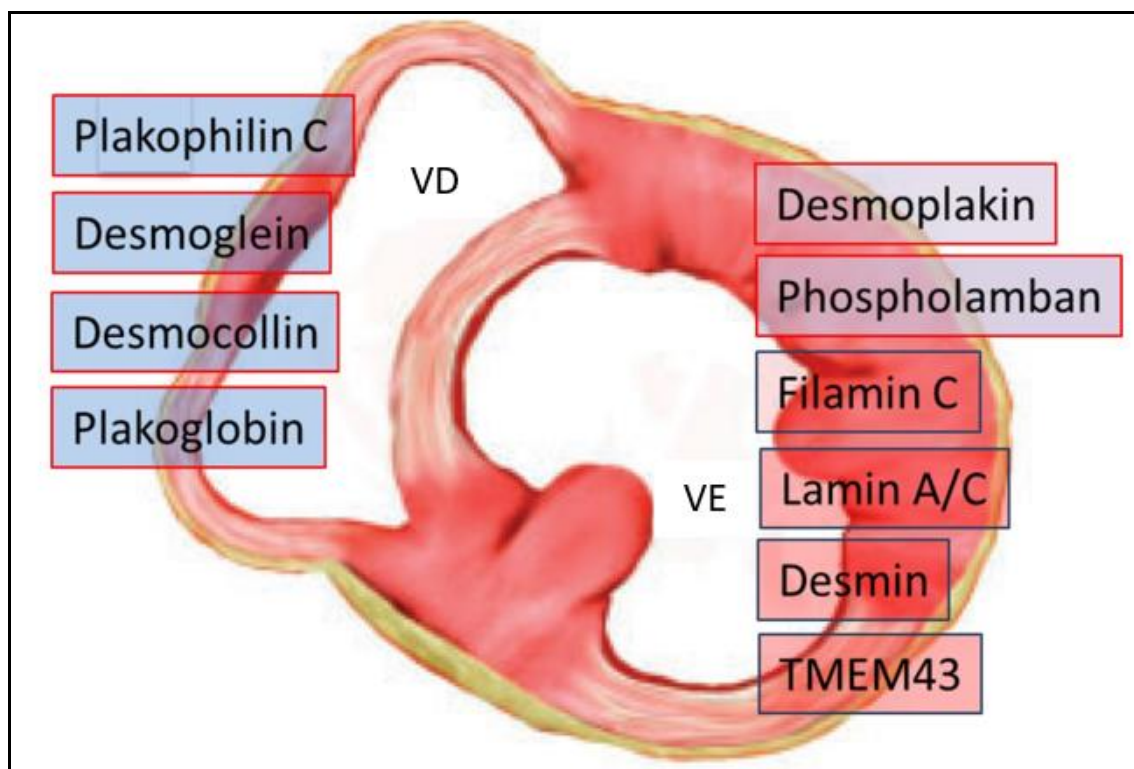
I. Alterações ventriculares morfo-funcionais (ECO, RMC ou Angiografia):	
Critério menor: Disfunção sistólica global de VE (redução da FEVE ou redução do <i>strain</i> ecocardiográfico longitudinal global) com ou sem dilatação de VE (aumento do VDFVE de acordo com idade, sexo, ASC)	Critério menor: Hipocinesia regional de VE ou acinesia de parede livre de VE, septo ou ambos
II. Alterações miocárdicas estruturais	
	Critério maior: Realce tardio de VE (padrão linear) em ≥ 1 segmento da parede livre do VE (subepicárdico ou mesocárdico), septo ou ambos
III. Alterações de repolarização	
Critério menor: Inversão de onda T em precordiais esquerdas (V4-V6) (na ausência de BRE completo)	
IV. Alterações de despolarização	
Critério menor: Baixa voltagem do QRS (< 0.5 mV pico a pico) em derivações periféricas (na ausência de obesidade, enfisema, ou derrame pericárdico)	
V. Arritmias ventriculares	
Critério menor: Extrassístoles ventriculares frequentes (> 500 em 24 h), TV sustentada ou não sustentada com morfologia de BRD (excluindo padrão fascicular)	

VI. História familiar e genética	
	Critério maior: Identificação de variante patogênica ou provavelmente patogênica em gene relacionado a CMA*

*critério obrigatório para cardiomiopatia arritmogênica de ventrículo esquerdo. BRD: bloqueio de ramo direito. BRE: bloqueio de ramo esquerdo. CMA: cardiomiopatia arritmogênica. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. TV: taquicardia ventricular. VE: ventrículo esquerdo. VDFVE: volume diastólico final de ventrículo esquerdo.

Avanços na disponibilidade de teste genético na e interpretação de correlação genótipo-fenótipo demonstraram que as formas de CAVD com acometimento de VD clássico estão mais relacionadas a mutações em genes desmossomais, enquanto as formas relacionadas a VE estão mais frequentemente relacionadas a genes não desmossomais¹⁵.

Figura 4. Distribuição das variantes genéticas mais frequentemente encontradas na cardiomiopatia arritmogênica de acordo com o envolvimento ventricular predominante.



VD: Ventrículo direito; VE: Ventrículo esquerdo. Adaptado de Corrado et al.¹⁵

1.4 Considerações sobre o teste genético na CAVD

A CAVD tem padrão de hereditariedade autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável^{6,17,18}. Alguns casos podem ter padrão de herança recessiva e apresentação sindrômica, como na Síndrome de Carvajal, causada por mutação homozigótica em DSP e na Doença de Naxos, causada por deleção homozigótica em JUP^{19,20}.

O teste genético tem recomendação classe I, para definição molecular em pacientes com diagnóstico clínico²¹. A pesquisa de uma variante por painel genético deve ser realizada no probando e, a partir da identificação de uma variante causal no probando, deve-se iniciar um rastreamento familiar em cascata nos familiares de primeiro grau por Sanger²¹. O rendimento do teste genético em pacientes com fenótipo definitivo pode alcançar até 60% dos casos com diagnóstico clínico²¹.

A fundação *NIH- Clinical Genome Resource (ClinGen)* disponibiliza uma ferramenta eletrônica que padroniza sistematicamente a força da associação gene-doença quanto à evidência de causalidade definitiva, moderada ou limitada²³. Os genes associados a CAVD estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Principais genes relacionados à CAVD e nível de evidência da associação do gene com a CAVD (definitiva, moderada, limitada).

Gene (Definitiva)	Proteína	Frequência	Herança
PKP2	Placofilina 2	35-75%	AD / AR
DSC2	Desmocolina 2	1-5%	AD
DSG2	Desmogleina 2	5-25%	AD/AR
DSP	Desmoplaquina	1-15%	AD/AR
JUP	Placoglobina juncional	<1%	AD/AR
TMEM43	Proteína transmembrana 43	<1%	AD
Genes (Moderada)	Proteína	Frequência	Herança
PLN	Fosfolambam	<1%	AD

DES	Desmina	<1%	AD
Genes (Limitada)	Proteína	Frequência	Herança
LMNA	Lamina A/C	<1%	AD
CDH2	Caderina 2	<1%	AD
TJP1	Proteína 1 de junção apertada	<1%	AD
TTN	Titina	<1%	AD
CTNNA3	α T catenina	<1%	AD
TGFB3	Fator de crescimento β 3	<1%	AD
MYH7	Cadeia pesada de miosina 7	<1%	AD
MYBPC3	Proteína C ligadora da miosina	<1%	AD/AR
SCN5A	Subunidade alfa 5- canal de sódio	<1%	AD
MYL3	Cadeia leve de miosina 3	<1%	AD/AR

AD: autossômica dominante. AR: autossômica recessiva.

A interpretação da classificação de patogenicidade das variantes encontradas é baseada em critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*²². Porém, ainda é um desafio que requer análise e interpretação cuidadosa dos achados, visto que comumente podem ser encontradas mutações não patogênicas ou de significado incerto em genes relacionados à CAVD^{21,23}.

1.5 Considerações sobre tratamento

Os principais objetivos do tratamento são reduzir o risco de morte súbita e aumentar a qualidade de vida aliviando os sintomas de insuficiência cardíaca²⁴. A restrição para os esportes competitivos é uma medida de importância fundamental, para portadores de variantes patogênicas e deve ser indicada tanto para os pacientes com alterações clínicas quanto para pacientes carreadores de variantes patogênicas sem fenótipo da doença^{24,25}.

Esportes competitivos aumentam em até 5 vezes o risco de morte súbita²⁶ aumentam a progressão da miocardiopatia²⁷. Atividade física intensa também aumenta o risco de arritmias e IC em familiares carreadores de variantes patogênicas relacionadas a CAVD²⁸. Portanto, recomenda-se que pacientes com CAVD evitem esportes competitivos (classe I) ou atividades atléticas recreativas (classe IIa) e que os carreadores de variantes patogênicas evitem esportes competitivos (classe IIb)²⁴. A necessidade de restrição de atividade física deve ser ponderada junto com os benefícios para socialização e saúde física e mental da atividade física. De forma geral, a sociedade europeia de cardiologia recomenda um máximo de 150 min de atividade física de baixa a moderada intensidade por semana para pacientes com CAVD²⁹.

O implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI) tem indicação classe I para pacientes que tiveram arritmia ventricular sustentada, PCR recuperada, disfunção ventricular grave e indicação classe IIa para pacientes com alto risco de morte súbita^{24,30}.

Tratamento farmacológico deve ser utilizado para reduzir a carga arritmica, sendo recomendado o uso de betabloqueadores e antiarrítmicos da classe 3 de *Vaughan Williams* (amiodarona, sotalol) para reduzir terapia apropriada ou inapropriada de CDI (classe I), reduzir sintomas de palpitação por extrassístoles ventriculares (Classe IIa) e pode ser considerado em pacientes com diagnóstico de CAVD mesmo sem arritmias (Classe IIa)²⁴

Diversos estudos de eletrofisiologia demonstraram que a ablação de taquicardia ventricular por cateter de radiofrequência é capaz de reduzir a carga arritmica. A ablação de TV é recomendada para TV incessante, tempestade elétrica ou terapias apropriadas de CDI, em pacientes que estejam em uso de fármacos antiarrítmicos, incluindo amiodarona, (classe I) ou que tenham apresentado intolerância a antiarrítmicos (classe I)²⁴. No entanto, por se tratar de uma doença progressiva, novos substratos podem surgir e permitir a criação de novos circuitos para reentrada com recorrência de arritmia ventricular. O avanço técnico relacionado ao mapeamento epicárdico e melhores cateteres aumentaram a chance de sucesso em eliminar o substrato arritmico ao permitir acesso às regiões epicárdicas de cicatrizes extensas e

complexas demonstrando melhores resultados a longo prazo³¹⁻³⁵. Dessa forma, a abordagem combinada epicárdica e mesocárdica deve ser considerada na abordagem inicial (classe IIa).²⁴

Recomenda-se, para pacientes com sinais e sintomas de IC, iniciar tratamento com terapia padrão de IC com inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA), beta bloqueadores e diuréticos (classe I)^{24,36}. A eficácia de novas terapias farmacológicas em IC, como a associação de sacubitril e valsartana, o uso de inibidores de cotransportador sódio glicose 2 (iSGLT2) e drogas que atuam na via inflamatória ainda não foi estudada em CAVD³⁶.

O transplante cardíaco é a terapia final de tentativa de tratamento para pacientes que evoluem com insuficiência cardíaca refratária, não responsiva às medicações orais e drogas vasoativas, bem como nos casos de falha de desmame de drogas vasoativas^{24,37}. Uma avaliação direcionada de equipe de transplante cardíaco deve ser indicada quando o paciente apresenta sintomas clínicos limitantes, dificuldade de manejo volêmico, pois o tempo de início de sintomas de IC e a progressão para IC refratária pode ser rápida, portanto a antecipação apropriada e reconhecimento precoce da piora da IC podem indicar avaliação hemodinâmica invasiva, suporte mecânico e drogas inotrópicas e impactar em desfechos no transplante cardíaco³⁷.

1.6 Considerações sobre a estratificação de risco

A estratificação de risco (ER) na CAVD é um desafio, visto que esta doença tem uma ampla e variável expressividade clínica.

O conhecimento atual em relação aos preditores de risco é baseado em dados de coortes de pacientes com CAVD, que demonstraram que idade jovem, sexo masculino, arritmia ventricular prévia, carga de extrassístoles, TVNS, síncope recente, extensão de inversão de onda T e fração de ejeção de ventrículo direito reduzida são os principais preditores de risco para eventos na CAVD^{30,38-45}. Os achados dos principais estudos de predição de risco na CAVD estão resumidos na Tabela 4.

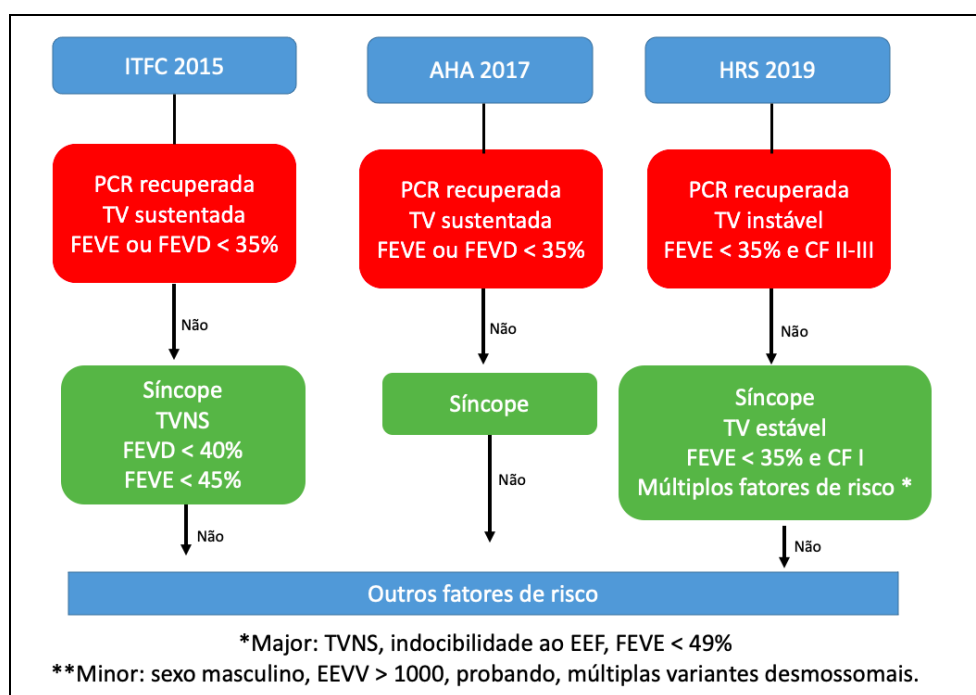
Tabela 4: Principais coortes e seus preditores de risco na CAVD.

Estudo	N	Preditores de risco	HR	p-valor
<i>Corrado et al Circulation, 2003</i> ³⁰	132	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR recuperada ▪ TV instável ▪ Idade jovem 	79,0 14,0 0,7	< 0,001 0,015 0,007
<i>Hulot et al. Circulation, 2004</i> ³⁸	130	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sinais de IC direita ▪ Disfunção ventricular esquerda 	13,7 10,8	0,002 0,0005
<i>Wichter et al Circulation, 2004</i> ³⁹		<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVD < 45% 	2,09	0,041
<i>Corrado et al Circulation, 2010</i> ⁴⁰	106	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síncope ▪ TVNS 	2,94 1,62	0,013 0,068
<i>Saguner, Circulation, 2014</i> ⁴¹	70	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disfunção ventricular direita (FAC) ▪ Diâmetro diastólico final VD ▪ Dilatação de AD ▪ Fragmentação do QRS ▪ Razão amplitude QRS precordiais V1-3 a V1-6 	1,08 1,05 1,03 2,7 2,9	< 0,001 0,004 0,037 0,03 0,005
<i>Rigato et al. Circ Gen, 2013</i> ⁴²	134	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexo masculino ▪ Genótipo complexo 	2,76 3,71	0,02 0,003
<i>Mazzanti et al JACC, 2016</i> ⁴³	301	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo masculino ▪ FA ▪ Síncope ▪ TV ▪ Atividade física intensa 	2,49 4,38 3,36 2,19 2,98	0,012 0,002 < 0,001 0,023 0,028
<i>Orgeron et al. JAHA, 2017</i> ⁴⁴	312	<ul style="list-style-type: none"> • EEF Inducibilidade 	2,28	0,025
<i>Cadrin-Tourigny et al European Heart Journal 2019</i> ⁴⁵	528	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo Masculino • Idade • Síncope • TVNS • EEV em 24h • Inversão de T anterior + inferior • FEVD (por decréscimo %) 	1,63 0,98 1,93 2,25 1,19 1,12 1,03	0,005 < 0,001 0,007 < 0,001 0,013 0,014 0,002

AD: átrio direito; EEF: estudo eletrofisiológico; EEV: extrassístoles ventriculares; FA: fibrilação atrial; FAC: reserva de área fracionada; FEVD: fração de ejeção ventricular direita; IC: insuficiência cardíaca; PCR: parada cardiorrespiratória; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VD: ventrículo direito.

Esses dados deram suporte para a sugestão de alguns modelos de classificação de risco, baseados em consenso de especialistas. Os algoritmos separam os pacientes em grupo de baixo, intermediário ou alto risco. A indicação de CDI é classe I para pacientes de alto risco, classe IIa para pacientes de risco intermediário, classe IIb para pacientes de risco baixo e não deve ser indicado se o paciente não tiver nenhum fator de risco (Figura 5).

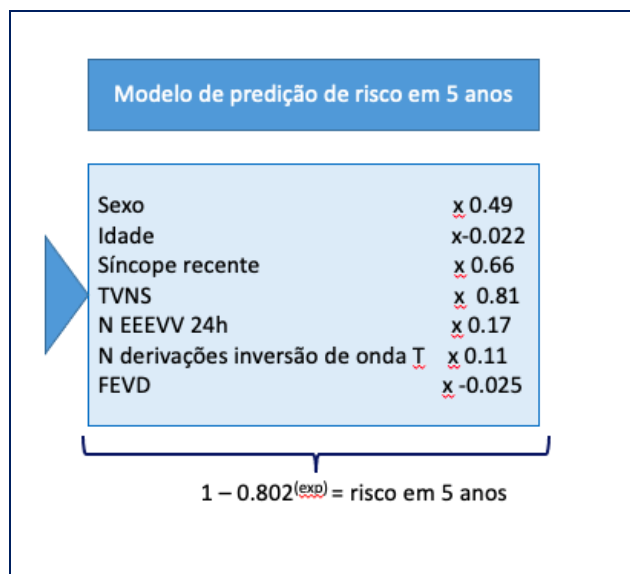
Figura 5. Algoritmos de estratificação de risco na CAVD.



AHA: *American Heart Association*; CF: Classe Funcional; EEF: Estudo Eletrofisiológico; EEV: Extrassístoles ventriculares; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HRS: *Heart Rhythm Society*; ITFC: *International Task Force Criteria*; PCR: Parada cardiorrespiratória TV: Taquicardia ventricular TVNS: Taquicardia ventricular não sustentada. Adaptado de Bosman et al. Vermelho: alto risco. Verde: risco intermediário. Azul: baixo risco.

Uma calculadora de risco foi desenvolvida, baseada em um novo modelo de predição de risco, através de uma colaboração internacional que uniu dados um estudo multicêntrico de diversas coortes. Os modelos estão disponíveis online (www.arvcrisk.com) e podem ser usados para estimar o risco individual de um paciente, combinando o risco adicional de cada um desses fatores (Figura 6).

Figura 6. Modelo predição de risco da calculadora de risco na CAVD.



EEVV: extrassístoles ventriculares, FEVD: fração de ejeção de ventrículo direito, N: número, TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

Apesar de não estar incluída nos preditores de risco da calculadora, a inducibilidade de TV e FV pela estimulação ventricular programada no estudo eletrofisiológico (EEF) é um preditor de risco na CAVD^{44,46,47}. Gasparetti et al demonstraram, através de um estudo prospectivo com 288 pacientes com CAVD, que a inducibilidade de TV no EEF foi preditor de arritmia clínica no seguimento de 5 anos e permaneceu um preditor independente com valor adicional ao risco previsto pela calculadora de risco de CAVD⁴⁸.

A baixa voltagem do QRS no ECG é um marcador de gravidade em IC e fator de risco para desfechos de gravidade como morte cardiovascular e internação por insuficiência cardíaca⁴⁹. Estudo demonstrou que a baixa voltagem do QRS é mais prevalente em pacientes com IC avançada em comparação com grupo clínico de pacientes com IC inicial⁵⁰. A baixa voltagem está também associada à substituição fibrogordurosa⁵¹ e já foi demonstrado que este marcador pode estar relacionado à progressão da doença⁵². Migliore et al demonstraram pelo mapeamento eletroanatômico com software CARTO do estudo eletrofisiológico que áreas extensas de baixa voltagem foram preditores de evento arritmico no seguimento de pacientes com CAVD⁵³. No

entanto, a baixa voltagem no ECG ainda não foi explorada como variável clínica, bem como um possível preditor de risco na CAVD.

A CAVD é uma doença rara, heterogênea e complexa que resulta em desafios em se encontrar homogeneidade de resultados nos estudos de estratificação de risco. A maioria dos estudos publicados são retrospectivos e com número relativamente pequeno de pacientes. As frequentes mudanças nos critérios diagnósticos, diferenças relacionadas às medidas terapêuticas adotadas em cada coorte e a ausência de um padrão de uniformização para definição de preditores de eventos dificultam a comparação indireta dos seus dados.

Portanto, apesar de ter ocorrido um grande avanço na estratificação de risco, novos estudos são necessários para se consolidar os preditores de risco que têm sido apontados na literatura. Os modelos de predição de risco existentes atualmente necessitam de validação clínica nas demais coortes, para se testar reprodutibilidade, de preferência no maior número de populações mundiais e que tenham diversidade clínica, étnica e genética.

Na literatura brasileira, foram publicados estudo de descrição de caso clínico⁵⁴, de mapeamento eletroanatômico epicárdico em CAVD⁵⁵ e artigo de revisão sobre CAVD⁵⁶. Até o momento não existem, à luz do conhecimento atual da literatura, grandes estudos longitudinais de coortes na população brasileira que possam ser integrados com os dados da comunidade científica internacional.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Identificar preditores de risco para desfechos de maior gravidade dentre as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e genéticas em uma coorte de pacientes com CAVD.

2.2 Objetivos secundários

Descrever as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e genéticas em uma coorte brasileira de pacientes com CAVD.

Analisar o curso clínico da CAVD na coorte estudada quanto a ocorrência de eventos arrítmicos, insuficiência cardíaca e transplante cardíaco.

Identificar preditores de risco para desfechos de maior gravidade no grupo de pacientes que não tiveram arritmia ventricular sustentada na apresentação clínica inicial.

3. Material e Métodos

3.1 Aspectos éticos

Esse estudo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor/HCFMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) da Diretoria Clínica do HCFMUSP (SDC 4042/14/022). (Apêndice A) O estudo está de acordo com os princípios descritos na Declaração de Helsinki e os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B), no qual consentem com a realização do teste genético.

3.2 Desenho do estudo

Estudo clínico de coorte observacional em uma população composta por indivíduos com diagnóstico de CAVD.

3.3 Critérios de Inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram considerados: pacientes que preencheram os critérios diagnósticos de cardiomiopatia arritmogênica de ventrículo direito (conforme *TFC 2010*) e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão foram considerados: pacientes que preencheram diagnóstico de outras cardiomiopatias, como arritmia ventricular idiopática de via de saída de ventrículo direito, síndrome de Brugada, cardiomiopatia chagásica, sarcoidose e miocardiopatia isquêmica.

3.4 População de estudo e datas importantes

Desde 1990 os pacientes com diagnóstico de CAVD foram incluídos no registro do InCor e regularmente atendidos no ambulatório de Arritmia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP), São Paulo, Brasil. Ao se matricular no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) os mesmos consentiram com a permissão de estudos de análise retrospectiva de prontuário.

Em 2015, todos os casos foram revisados para confirmação de diagnóstico de CAVD de acordo com os critérios de 2010, aplicado TCLE para coleta de teste genético e, a partir de então, os pacientes foram seguidos de forma prospectiva a cada 6 meses. Em 20 casos, os dados foram revisados apenas retrospectivamente devido a ocorrência de óbito ou perda de seguimento que inviabilizaram o seguimento prospectivo.

Foram avaliados 147 pacientes com suspeita de CAVD, sendo que 111 pacientes totalizaram a casuística por terem preenchido o diagnóstico clínico definitivo de CAVD, de acordo com o a força tarefa de especialistas do *Task Force Criteria (TFC) 2010*³. Um total de 7 pacientes foram excluídos por terem sido feitos outros diagnósticos. Dentre os pacientes avaliados, 8 preencheram critério para diagnóstico possível, 18 para diagnóstico *borderline* e 111 para diagnóstico definitivo, conforme demonstrado na figura 7.

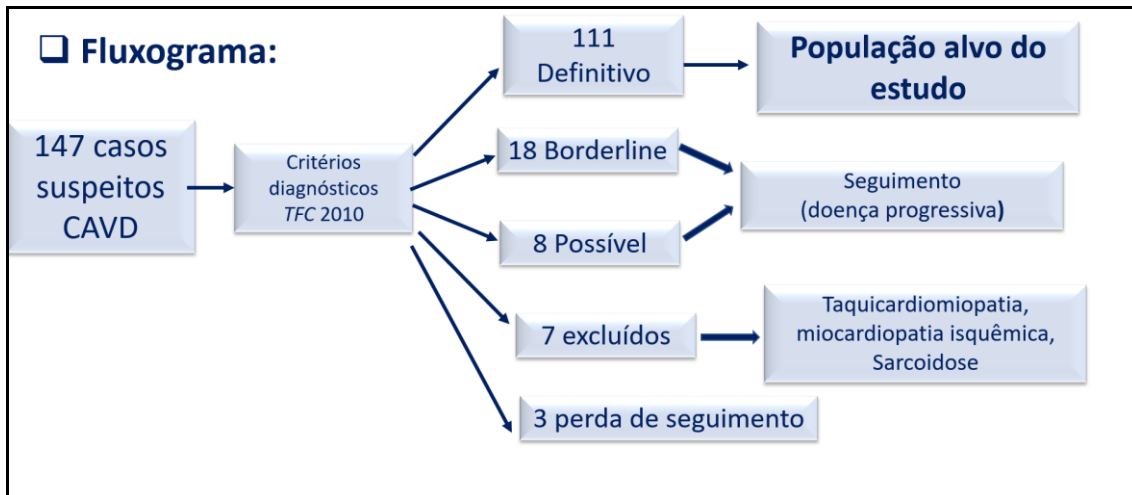


Figura 7- Fluxograma demonstrando a seleção de probandos.

3.5 Definições de termos para os desfechos clínicos

O desfecho primário do estudo foi morte por insuficiência cardíaca ou transplante cardíaco por IC refratária (morte CV e/ou Tx). Foi considerada morte CV a morte por insuficiência cardíaca.

O desfecho secundário foi a ocorrência de eventos arrítmicos ameaçadores à vida (EA), definidos como a ocorrência de um dos seguintes: taquicardia ventricular sustentada, síncope arrítmica, terapia apropriada de CDI, tempestade elétrica, parada cardíaca recuperada e morte súbita cardíaca.

Evento combinado foi considerado o desfecho composto de ao menos 1 dos seguintes: EA, morte CV e/ou Tx.

A taquicardia ventricular sustentada foi considerada quando a duração fosse maior ou igual a 30 segundos ou TV instável com qualquer duração, desde que documentada.

A síncope arrítmica foi considerada como perda consciência abrupta, sem pródromos autonômicos clássicos (turvação visual, calor, fraqueza, náuseas) e sem um fator predisponente, geralmente desencadeada por esforço físico, podendo ocorrer trauma ou convulsão e/ou com registro de arritmia ameaçadora à vida.

As terapias do CDI foram consideradas apropriadas quando receberam ATP ou choque por taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular. Foram consideradas terapias inapropriadas se desencadeadas por arritmias supraventriculares, TVNS, extrassístoles ventriculares ou por qualquer disfunção do dispositivo que gerasse reconhecimento ou classificação inapropriada como TV um evento não arritmico.

A PCR recuperada foi considerada para pacientes que tiveram PCR que foi revertida por manobras de reanimação com sucesso (ex. Desfibrilação).

A morte súbita (MS) foi considerada quando ocorreu um evento fatal inesperado, não traumático, dentro de 1 hora do início dos sintomas em um indivíduo aparentemente saudável. Para a morte não testemunhada, aplicou-se a definição quando a vítima estava com boa saúde 24 horas antes do evento.

3.6 Seleção de variáveis de predição de risco:

Para seleção de variáveis de interesse nos baseamos nos preditores de risco dos principais estudos da literatura, conforme busca na plataforma Pubmed nos termos “ARVC”, “Risk Predictors” e “Risk Stratification” e na experiência clínica do grupo. As variáveis de interesse foram: idade de início dos sintomas, gênero, probando, história familiar de morte súbita cardíaca, sintomas de insuficiência cardíaca, síncope arritmica, arritmia ventricular prévia, carga de extrassístoles no Holter, TVNS, extensão de inversão de onda T, presença de onda épsilon, baixa voltagem do QRS e fração de ejeção de ventrículo direito e do ventrículo esquerdo. Cada uma das variáveis foi determinada o mais próximo do diagnóstico e sempre antes da ocorrência de evento.

3.7 Avaliação clínica, eletrocardiográfica e de exames de imagem

As características basais foram obtidas nas visitas médicas periódicas, realizadas a cada seis meses. A avaliação dos pacientes incluiu: anamnese, história familiar, exames laboratoriais, eletrocardiograma padrão de 12 derivações, eletrocardiograma com derivações de Fontaine, Holter de 24 horas,

ecocardiograma transtorácico e ressonância magnética cardíaca (RMC) com pesquisa de realce tardio. Conforme a apresentação da doença e por decisão clínica, foram também realizados cineangiocoronagrafia ou angiotomografia de coronárias para excluir coronariopatia.

As variáveis clínicas de interesse foram a manifestação clínica inicial (síncope de origem arritmica, palpitações, sintomas de insuficiência cardíaca ou PCR recuperada), se o paciente realizava atividade física intensa (atleta ou atividade laborativa intensa), história familiar de MSC antes de 35 anos, ocorrência de fibrilação atrial, uso de antiarrítmicos, indicações e implantes de CDI, realização de EEF e ablação por radiofrequência, evolução clínica para diagnóstico de IC, as internações hospitalares por arritmias e insuficiência cardíaca, o uso de droga vasoativa e dispositivos de assistência ventricular. Foram documentadas as recorrências de arritmias ventriculares, taquicardia ventricular, terapias apropriadas de CDI, tempestade elétrica, ocorrência de transplantes cardíacos e morte cardiovascular.

A indicação de cardiodesfibrilador implantável (CDI) foi baseada em protocolos institucionais, de acordo com as diretrizes internacionais, em pacientes com síncope presumivelmente arritmica, taquicardia ventricular documentada ou PCR recuperada.

O heredograma dos pacientes foi obtido na primeira consulta e atualizado periodicamente, contemplando pelo menos três gerações, com o uso de ferramenta online (<https://app.pedigreedraw.com>). Nos familiares, indagamos o histórico de síncope e a ocorrência de MSC precoce, definida como aquela que ocorresse antes dos 35 anos de idade. (Figura 8).

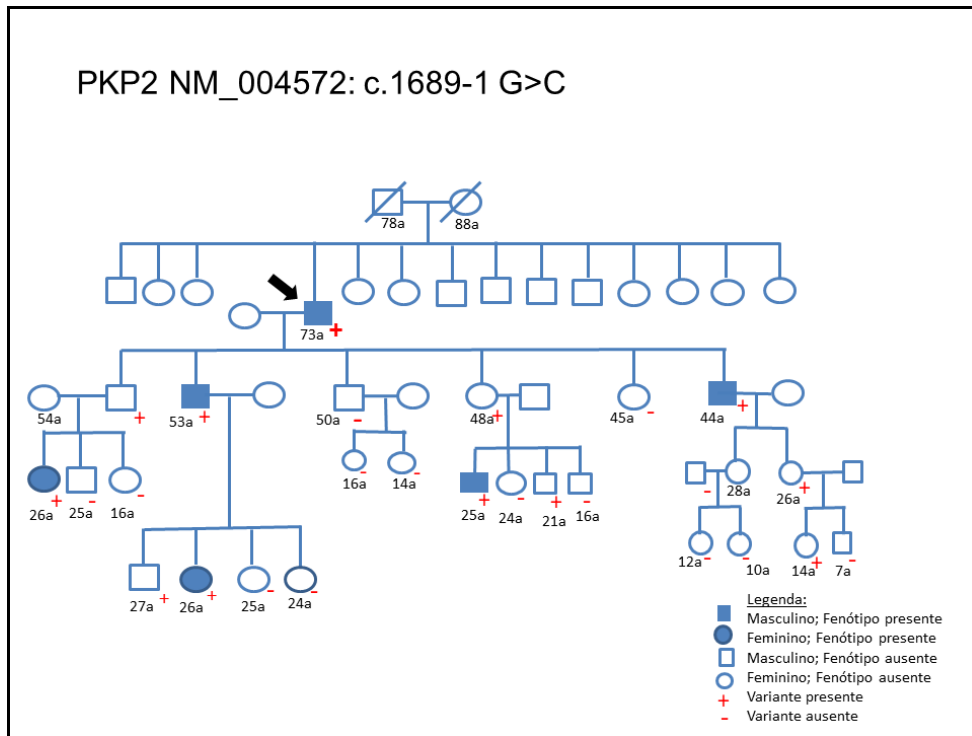


Figura 8. Exemplo de Heredograma. Observa-se 5 gerações do probando caso “CAVD 29” da casuística. A seta preta aponta o probando. Vide legenda para detalhes. Fonte: caso “CAVD 29” da casuística.

Foi feita análise retrospectiva do eletrocardiograma (ECG) em derivações padrão com 12 derivações, sendo 6 derivações periféricas, DI, aVL, DII, DIII, aVF e aVR e 6 derivações precordiais, V1, V2, V3, V4, V5 e V6. Os ECGs avaliados foram feitos de acordo com padrão habitual realizado no InCor, de velocidade de 25mm/s, voltagem de 10mm/mV e filtro de 40 Hz. Os ECGs foram analisados quanto à presença de alterações típicas de CAVD: inversão de onda T, presença de onda épsilon, atraso final da despolarização e também foi feita a análise de baixa voltagem. Foi criada uma nova definição categórica pelo nosso grupo, sendo denominados “baixa voltagem extensa” os casos em que os pacientes apresentassem mais de 8 derivações acometidas por baixa voltagem. Os pacientes com BRD foram excluídos para avaliação de onda épsilon.

A baixa voltagem foi definida por critérios clássicos de eletrocardiograma: voltagem menor que 1,0 mV no plano frontal e 0,5 mV no plano horizontal. Foi considerado positivo quando presente em pelo menos 2

derivações contíguas. Todos os ECGs foram analisados e revisados por 3 arritmologistas (LS, FD, NO). Exemplos de ECG na Figura 9.

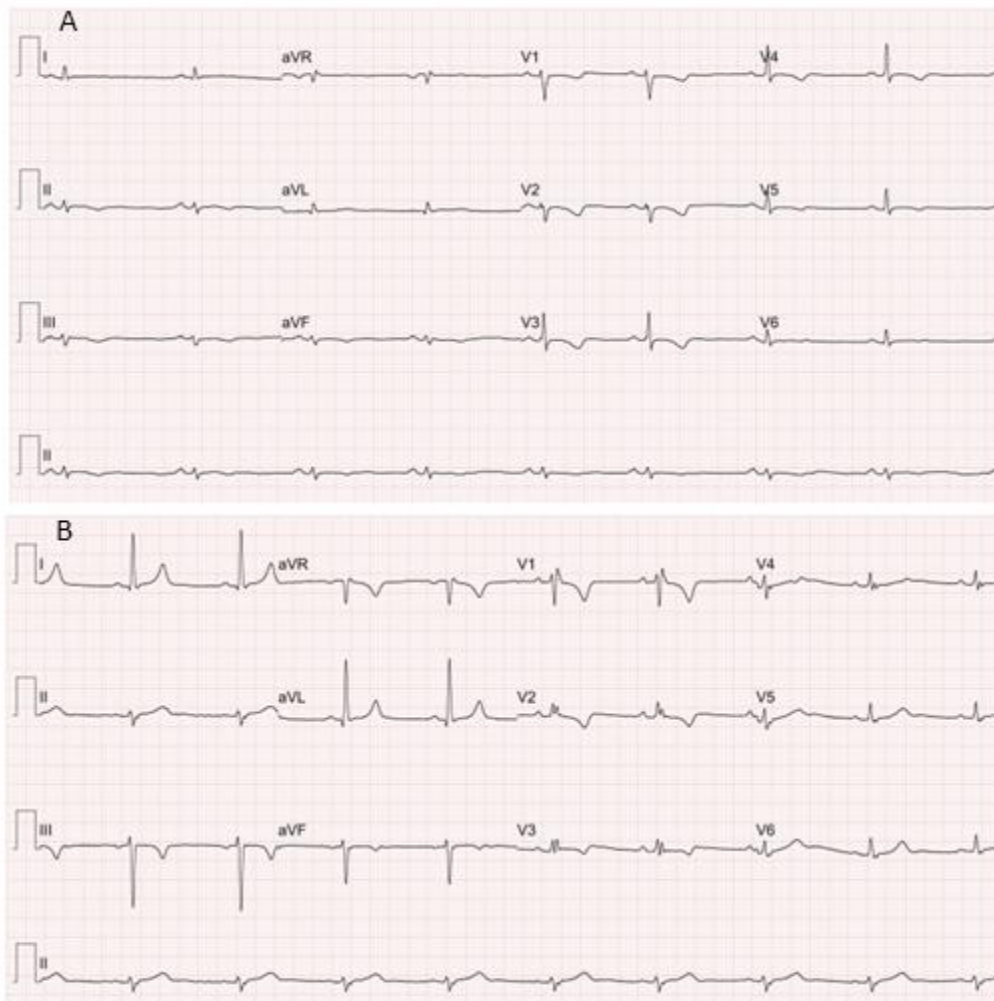


Figura 9. Eletrocardiograma demonstrando (A) inversão de onda T em derivações precordiais (V1-V5) e periféricas (DII, DIII e aVF), (B) presença de onda épsilon em derivações precordiais direitas.

Foram avaliados os exames de monitorização eletrocardiográfica contínua por Holter de 24h, com descrição da densidade e complexidade das arritmias ventriculares.

O resultado do ECGAR dos pacientes com CAVD foi analisado, sendo considerado positivo de acordo com critérios *TFC 2010*³.

Nos exames de ecocardiograma foram analisados: a presença de alterações compatíveis com diagnóstico de CAVD, de acordo com *TFC 2010*: diâmetro do ventrículo direito basal, medial e longitudinal, função do ventrículo direito pela FAC e alterações segmentares. Em 40 casos foi possível realizar o

exame de ECO com o mesmo avaliador, treinado e direcionado para analisar técnicas avançadas de doppler tecidual, avaliação de strain pelo “speckle tracking” e avaliação tridimensional (figura 10).

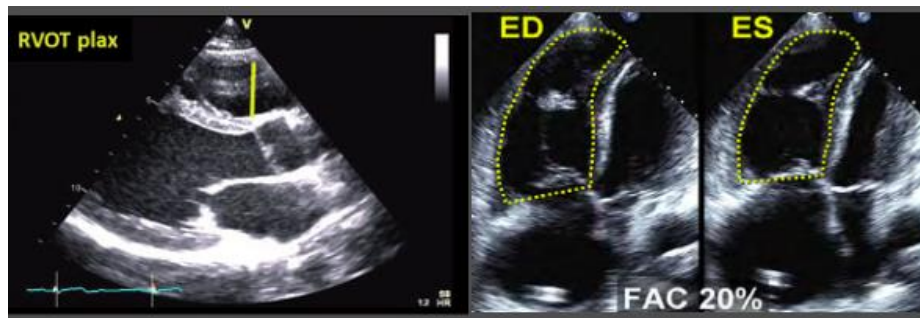


Figura 10. Ecocardiograma do paciente CAVD 23. À esquerda observa-se a medida do diâmetro de VSVD no eixo longo paraesternal. À direita se observa a variação fracional da área (FAC), calculada a partir do diâmetro do VD na diástole (ED) e na sístole (ES).

Nos exames de ressonância nuclear magnética foram avaliados, por revisão de prontuário, a presença de alterações compatíveis com diagnóstico de CAVD, de acordo com *TFC 2010*: volume diastólico final de via de saída do ventrículo direito, função do ventrículo direito, diâmetro e função do ventrículo esquerdo, alterações segmentares, a presença de realce tardio e infiltração fibrogordurosa. Em casos selecionados, em que a descrição não estava de acordo com os critérios diagnósticos, ou não compatíveis com alterações clínicas observadas, as imagens foram revisadas por um avaliador experiente (figura 11).

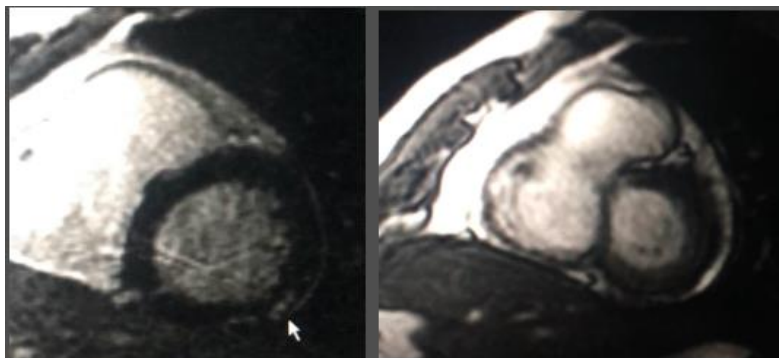


Figura 11. Exame de Ressonância magnética cardíaca (paciente CAVD 94). À esquerda observa-se uma sequência estática de avaliação de realce tardio da injeção de gadolínio, mostrando a presença de linha de realce tardio no VE (seta). À direita, observa-se discinesia e aneurisma de VD.

O estudo eletrofisiológico com mapeamento eletroanatômico foi realizado conforme indicação clínica individualizada para ablação de taquicardia ventricular após TVS, choque de CDI ou tempestade elétrica (figura 12).

Foram avaliados os resultados dos EEF e da ablação nos pacientes com CAVD que foram submetidos aos mesmos. Foram avaliadas as características clínicas deste grupo de pacientes, bem como o impacto da ablação nos desfechos.

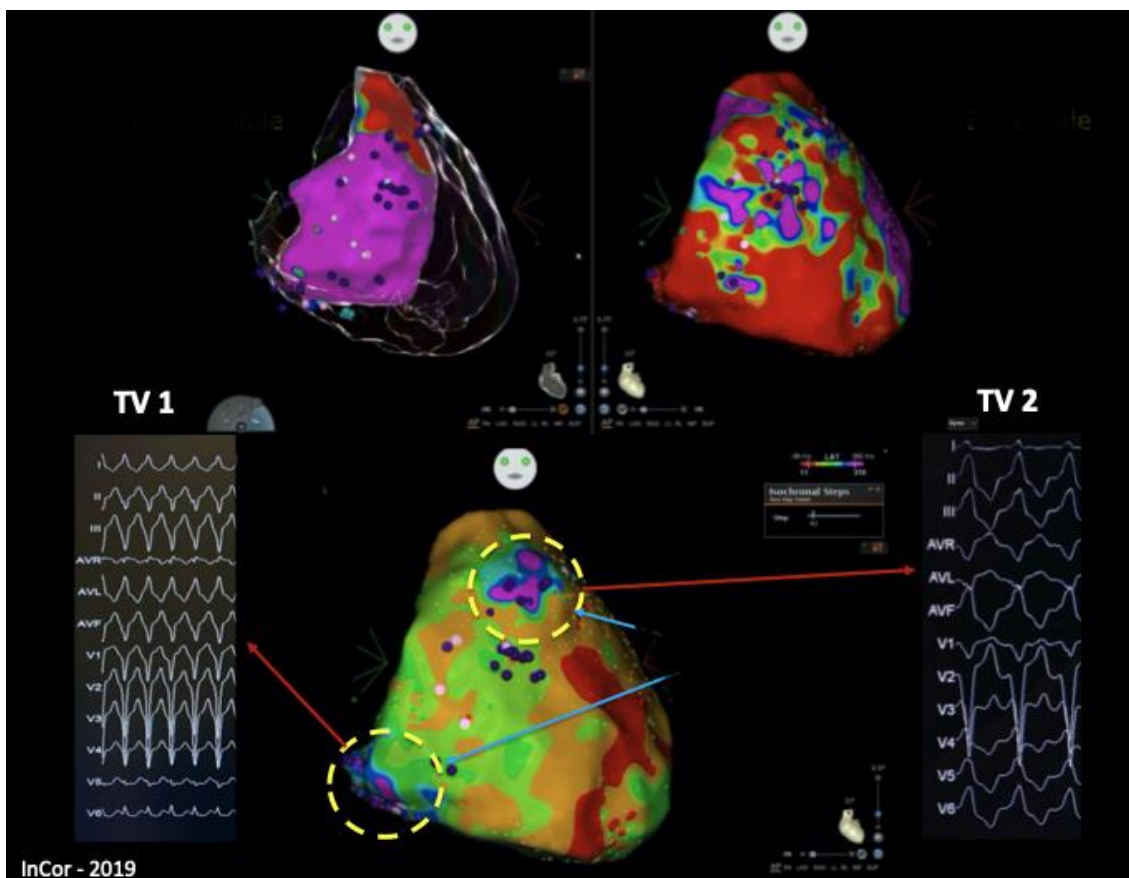


Figura 12: Mapeamento eletroanatômico (exemplo paciente CAVD 104). Mapeamento endocárdico (acima, à direita) e epicárdico (acima, à esquerda). Abaixo, mapeamento de ativação tardia (ILAM) epicárdico com evidência de duas zonas de desaceleração correspondentes com TV1 e TV2 induzidas. TV1: Taquicardia ventricular 1 com origem na parede inferior do ventrículo direito. TV2: Taquicardia ventricular 2 com origem na via de saída do ventrículo direito.

3.8 Análise Genética

3.8.1 Seleção de probandos para o teste genético

Entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021 foi realizado teste genético por painel de 160 genes de cardiomiopatias nos probandos. Foi realizado o sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing - NGS*) por MiSeq ou Illumina, conforme a disponibilidade no serviço.

3.8.2 Análises de variantes

O painel do teste genético incluiu todas as variantes com associação forte, moderada ou limitada com a CAVD: PKP2, DSC2, DSG2, DES, DSP, JUP, TMEM43, PLN, SCN5A, RYR2, MYH7, MYBPC3, CTNNA3, LMNA, TGFB3, TTN, FLNC e RBM20. A associação dos genes com a doença foi baseada na ferramenta de curadoria dos especialistas do *Clinical Genome Resource* (Clingen). As ferramentas de pesquisa *Pubmed* e *ClinVar* foram consultadas para buscar descrições prévias das variantes na literatura, estudos funcionais e de segregação familiar. A classificação das variantes foi baseada nos critérios ACMG, sendo consideradas classe 5 as variantes patogênicas, classe 4 as provavelmente patogênicas, classe 3 as variantes de significado incerto (*VUS*), classe 2 as provavelmente benignas e classe 1 as benignas. Todas as classificações finais eram revistas pelo mesmo grupo multidisciplinar (AP, GP, FW, NO, LS, FD).

3.8.3 Cascata de rastreamento familiar

Após a identificação de variante patogênica (ou provavelmente patogênica) no probando, os familiares de primeiro grau foram convocados para o rastreamento pelo sequenciamento clássico (Sanger).

Para os casos em que não se identificou causa molecular no probando, os familiares de primeiro grau foram convocados para a avaliação clínica. A figura 13 resume a cascata de rastreamento clínico e genético.

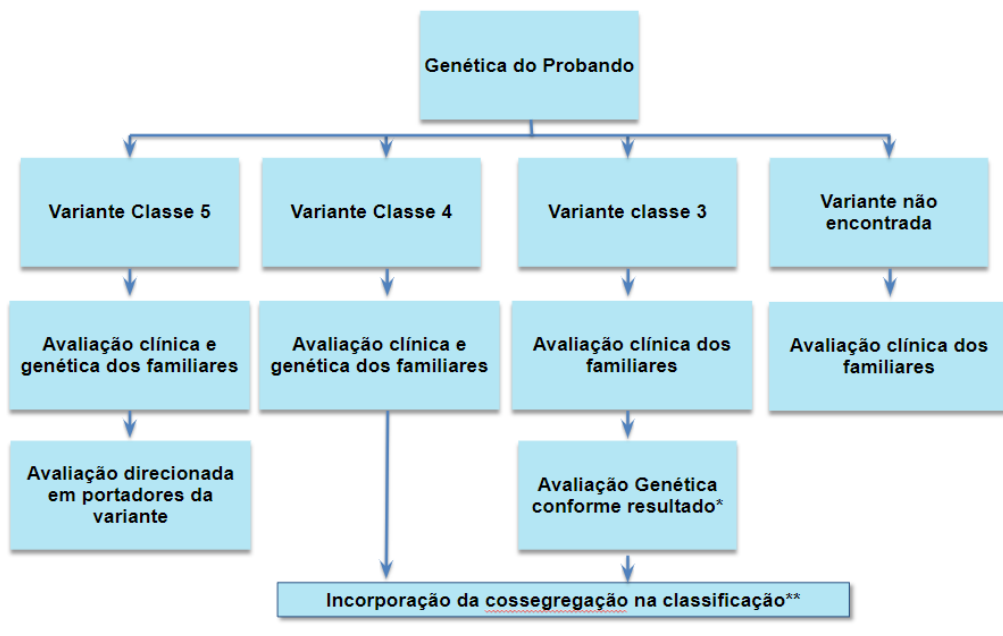


Figura 13: Cascata de rastreamento clínico e genético. * avaliação genética conforme resultado clínico; havendo familiares afetados, foi realizado estudo de cossegregação. ** A cossegregação foi classificada como forte, moderada ou fraca, com incorporação dos dados pelos critérios do ACMG.

3.9 Análise Estatística

Os cálculos foram realizados com auxílio dos softwares SPSS versão 21 (IBM Corporation, Armonk, New York) e R versão 4.0 (R Core Team, 2021). As características fenotípicas dos pacientes ao diagnóstico foram reportadas como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), para variáveis contínuas, e frequências e percentagens para variáveis categóricas. A probabilidade cumulativa de apresentar um primeiro evento no seguimento e as curvas de sobrevida foram determinadas pelo método de Kaplan-Meier e os resultados foram comparados com o teste de long-rank. As variáveis que apresentaram $P < 0,10$ foram selecionadas para a análise multivariada de COX. O modelo final da análise multivariada foi selecionado pelo algoritmo de *backward-elimination* (limiar de retenção $p < 0,05$). Um p valor $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. Resultados

4. Resultados

4.1 População do estudo

Foram incluídos no registro 111 pacientes com diagnóstico definitivo de CAVD, conforme os critérios *TFC* 2010. A porcentagem de probandos foi de 84% (93/111). A idade média ao diagnóstico foi de 36,3 ±14,7 anos. O sexo masculino foi mais frequente na casuística (80/111; 72%). Quanto à apresentação clínica inicial, a minoria dos pacientes era assintomática (11/111; 10%). A distribuição de sintomas foi: palpitações (85/111; 76%), síncope (37/111; 33%), dispneia (27/111; 23%) e recuperados de PCR (8/111; 7%). A minoria dos pacientes (21/111; 19%) apresentava sinais e sintomas de IC clínica na apresentação clínica inicial. A arritmia documentada mais frequente foi TVS 63/111 (57%). Em pacientes que realizaram exame de Holter de 24 horas, foi observado TVNS em 56% dos pacientes (62/111).

O ecocardiograma foi realizado em 111 pacientes. A função ventricular direita média estimada pela FAC foi avaliada em 53/111 pacientes e a média da FAC foi de 26% (8 a 50%). A função ventricular esquerda estimada pela FEVE teve mediana de 62% (59 a 66%).

A RMC foi realizada em 93/111 (84%) dos pacientes. A infiltração fibrogordurosa foi observada em 14% dos casos (13/93), sendo o realce tardio observado em 46% das análises de imagem (43/93), com perfil exclusivamente no VD em 7/93 (8%), no VE em 15/93 (16%) e biventricular em 21/93 (23%). As alterações segmentares (acinesia, discincronia e ou aneurisma) ocorreram em 69/93 (74%) dos casos. A dilatação de VD, quantificada pela VDFVD ocorreu em 53/93 (57%) dos casos. A FEVD média foi de 36% (10 a 63%) e a FEVE média foi de 58% (20 a 76%).

Em relação ao tratamento, 71/111 (64%) dos pacientes estavam em uso de beta bloqueador, 64/111 (58%) em uso de amiodarona e 25/111 (23%) em uso de sotalol. A ablação por radiofrequência foi realizada em 37/111 (33%) pacientes, 60% (22/37) por TVS, 27% (10/37) por choque apropriado de CDI e 14% (5/37) em tempestade elétrica. A idade média dos pacientes que foram

submetidos à ablação foi de 37 anos (de 16 a 47 anos) e o número de ablações realizadas por paciente variou de 1 a 6 procedimentos. A maioria dos pacientes (22/36) fez apenas 1 procedimento de ablação. Dos pacientes que foram submetidos à ablação, 22% (8/37) não tiveram recorrência de EA; 54% (20/37) tiveram recorrências documentadas de EA (choque apropriado e/ou TVS espontânea), 8% (3/37) evoluíram para transplante e 16% (6/37) evoluíram para óbito. Os dados gerais estão sumarizados na tabela 5.

Tabela 5: Características fenotípicas e genéticas dos pacientes com CAVD.

N: 111 (100%)	
Demográficos	
Idade (anos) média \pm DP	36,3 \pm 14,7
Masculino n/N (%)	80/111 (72)
Probando (%)	93/111 (84)
Apresentação clínica n/N (%)	
Palpitação	85/111 (77)
Síncope	37/111 (33)
Sintomas de insuficiência cardíaca, n/N (%)	21/111 (19)
Arritmias, n/N (%)	
Arritmia atrial sustentada	36/111 (32)
TV não sustentada (TVNS)	62/111 (56)
Taquicardia Ventricular Sustentada (TV)	63/111 (57)
Parada Cardiorespiratória (PCR) recuperada	8/111 (7)
Medidas - ECG 12 derivações	
Duração do intervalo PR, (ms) média \pm DP	143 \pm 24
Duração do intervalo QRS, (ms) média \pm DP	104 \pm 11
Duração do intervalo QTc, (ms) média \pm DP	455 \pm 40
Baixa voltagem do QRS n/N (%)	37/111 (33)
Critério de Repolarização positivo, n/N (%)	
Inversão de onda T de V1-V3	89/111 (80)
Inversão de onda T de V1-V6	18/111 (16)
Inversão de onda T em DII, III, aVF	55/111 (50)
Inversão de onda T em DI, aVL	12/111 (11)

Critério de Despolarização positivo, n/N (%)	
Onda Épsilon	40/111 (36)
Potenciais tardios no ECGAR	41/77 (53)
Duração da Ativação Terminal \geq 55ms	24/78 (30)
Ecocardiograma Transtorácico	
FAC (%), média	26 (8 a 50)
Strain na PLVD	-15,9 (-8 a -20)
FEVE (%), IQR mediana (I25 – I75)	62 (59 a 66)
Ressonância Cardíaca	
Infiltração Fibrogordurosa, n/N (%)	13/93 (14)
Realce tardio somente em VD, n/N (%)	7/93 (8)
Realce tardio somente em VE, n/N (%)	15/93 (16)
Realce tardio VD, VE ou ambos, n/N (%)	43/93 (46)
FEVD (%), média (mín-máx)	36,6 (10 - 63)
FEVE (%), média (mín-máx)	57,9 (20 - 76)
Tratamento, (dose média) n/N (%)	
Beta bloqueadores	71/111 (64)
Sotalol, (320mg/dia)	25/111 (23)
Amiodarona, (400mg/dia)	64/111 (58)
Ablação	37/111 (33)
IECA / BRAs	21/111 (19)
Diuréticos	21/111 (19)
CDI	72/111 (65)
Terapia Apropriada de CDI	28/111 (25)
Características Genéticas, n/N (%)	
Teste genético realizado em probandos	82/93 (88)
Patogênica/Provavelmente patogênica	44/82 (54)
PKP2	30/44 (68)
DSC2	4/44 (9)
DSG2	4/44 (9)
DSP	5/44 (11)
TMEM 43	1/44 (2)

VUS (variante de significado incerto)**20/82 (24)**

BRAS: Bloqueadores do receptor de Angiotensina II; CDI: Cardiodesfibrilador implantável. ECG: Eletrocardiograma; ECGAR: Eletrocardiograma de alta resolução; EEVV: extrassístoles ventriculares. FAC: variação racional da área FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: Inibidor da enzima conversora de Angiotensina; RMC: ressonância magnética cardíaca; PLVD: Parede livre do ventrículo direito; PCR: parada cardiorrespiratória; TV: taquicardia ventricular sustentada; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

4.2 Curso clínico da CAVD na coorte

Para apresentar o curso clínico da CAVD na nossa coorte, foi estimado o tempo livre de evento combinado e de mortalidade cardiovascular. A probabilidade cumulativa de apresentar um evento combinado foi de 40% em 5 anos e 70% em 15 anos (Figura 13).

A probabilidade cumulativa de ocorrer morte CV/Tx foi de 10% em 5 anos e 40% em 13 anos (Figura 13). O desfecho primário de morte CV ou Tx ocorreu em 16% (18/111) dos pacientes no tempo médio de seguimento de 5,6 anos (3 a 15 anos). Cerca de metade dos pacientes com desfecho de morte CV/Tx foram submetidos ao Tx (8/18; 44%) devido a IC refratária, com dependência de inotrópicos. Morte CV ocorreu em 14 pacientes (14/111; 13%), sendo 10 mortes por IC terminal e 4 por complicações após o transplante cardíaco.

A probabilidade cumulativa de ocorrer um EA foi de 30% em 5 anos e 50% em 15 anos. EA ocorreram em 45% (50/111) e foram distribuídos em TV em TV em 42% (47/111), terapia apropriada de CDI em 25% (28/111), tempestade elétrica em 7% (8/111) e 1 MSC. Os pacientes que haviam apresentado TVNS na apresentação clínica inicial tiveram uma chance maior de

apresentar EA, em relação aos que não haviam apresentado TVS na apresentação inicial, com diferença significativa ($p = 0,00049$). (Figura 14).

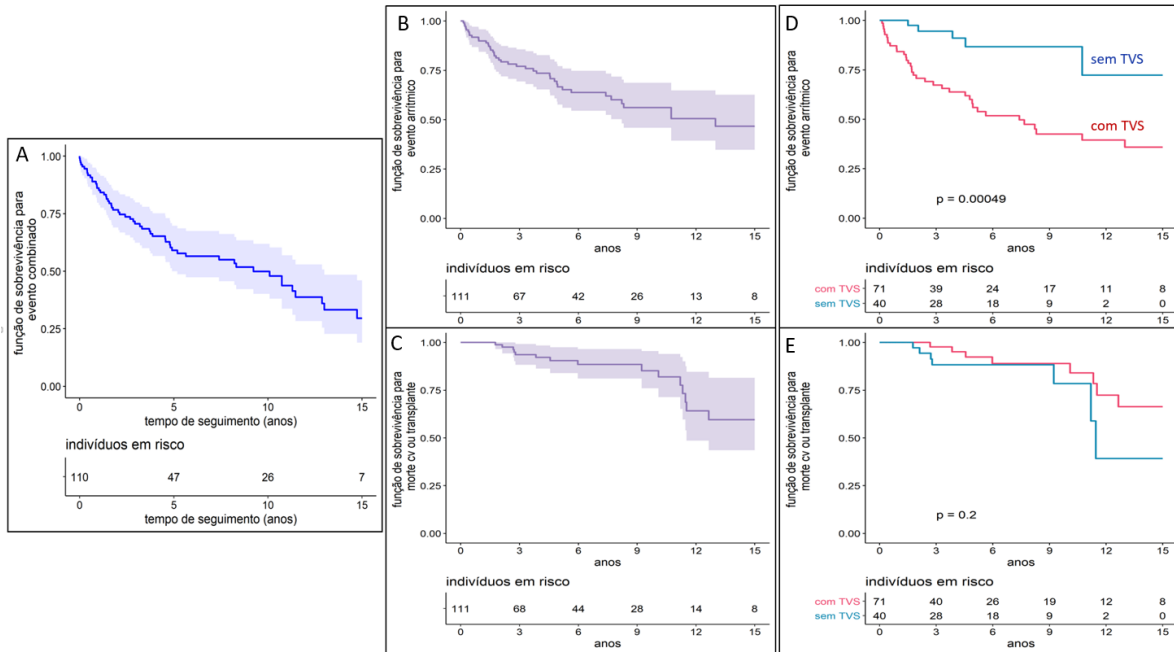


Figura 14. Curvas de sobrevida para desfechos (EA, morte CV/Tx). (A) Curva de sobrevida livre de evento combinado. **(B)** Curva de sobrevida livre de EA. **(C)** Curva de sobrevida livre de morte CV/Tx. **(D)** Comparação entre pacientes com ou sem TV na apresentação clínica inicial demonstrou que os pacientes com TVS tiveram novo EA mais cedo, com significância estatística ($p=0.00049$). **(E)** Comparação entre pacientes com ou sem TV na apresentação clínica inicial demonstrou que não houve diferença em relação a morte CV/Tx ($p=0.2$).

Dos 111 pacientes com diagnóstico definitivo, 8 eram recuperados de PCR, 63 tiveram TVS na apresentação clínica e 40 não tinham apresentado arritmia sustentada até o momento do diagnóstico. A Figura 15 ilustra os perfis de eventos desde a apresentação clínica inicial até o último seguimento.

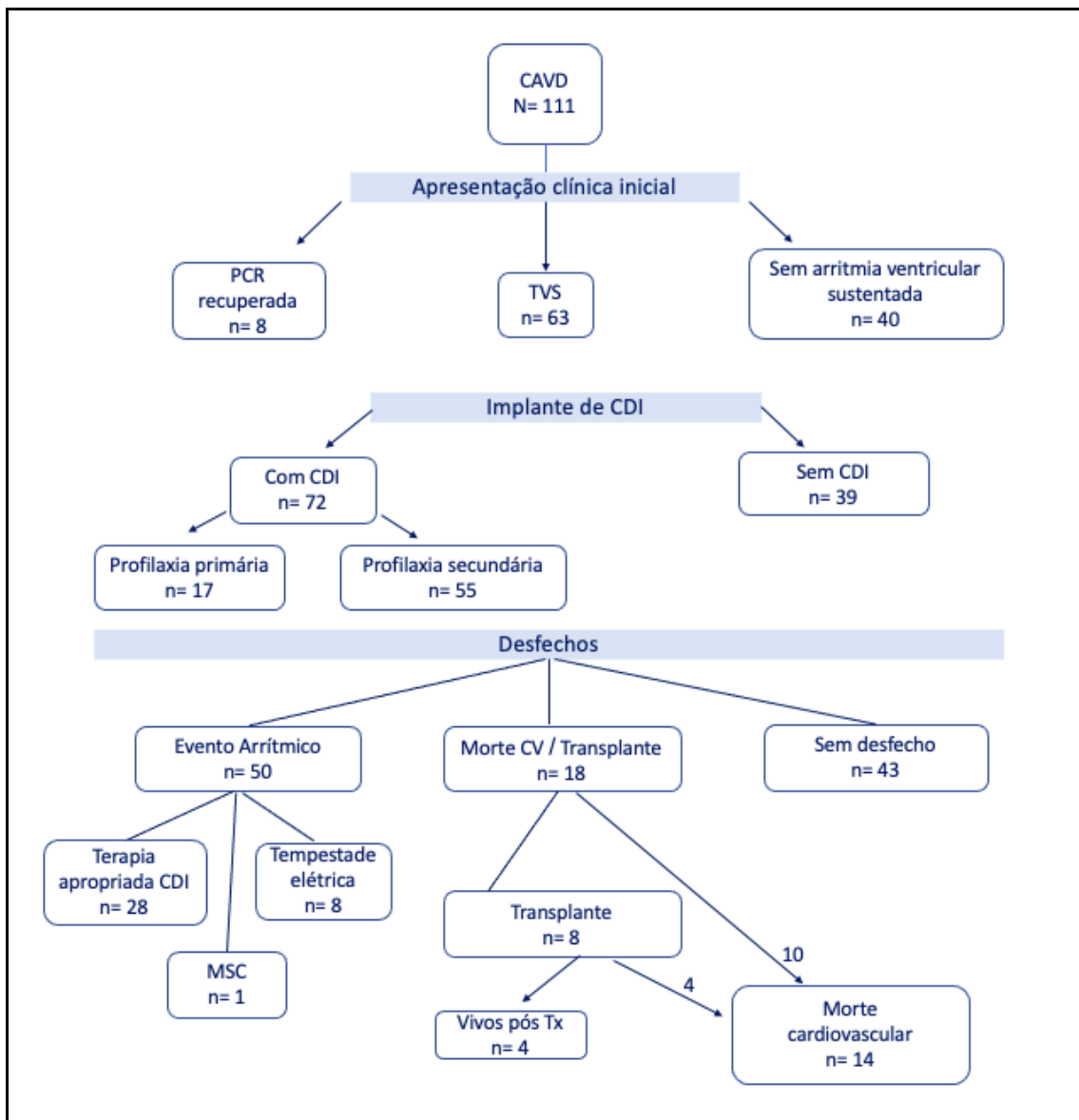


Figura 15- Representação esquemática da apresentação clínica inicial, curso clínico da doença e dos eventos arrítmicos, transplante e morte cardiovascular.

4.3 Preditores de risco

Pela análise univariada, os preditores de morte CV/Tx que obtiveram significância foram: fração de ejeção de ventrículo direito reduzida (HR:0,93; p = 0,010), sintomas de insuficiência cardíaca (HR: 4,37; p = 0,010), presença de onda épsilon (HR: 4,99; p = 0,015) e baixa voltagem do QRS (HR: 1,28; p = 0,001). Os resultados do HR de baixa voltagem do QRS são por cada derivação, ou seja, a cada derivação com baixa voltagem houve um aumento de 28% no risco de morte CV/Tx. As variáveis com p-valor < 0,10 (FEVD, FEVE, baixa voltagem, sintomas de IC e onda épsilon) entraram no modelo multivariado. O modelo final da análise multivariada de COX demonstrou que apenas a presença de baixa voltagem do QRS (HR: 1,49, p= 0,0073) esteve associada, de forma independente, ao aumento do risco de morte CV/Tx (Tabela 6).

Tabela 6- Preditores de morte cardiovascular e transplante cardíaco na coorte.

Variáveis	Modelo Univariável		Modelo Multivariável	
	HR (95% IC)	P-valor	HR (95% IC)	P-valor
Idade	0,98 (0,95 – 1,02)	0,344		
Gênero (masculino)	0,43 (0,15 – 1,26)	0,124		
FEVD (%)	0,93 (0,88 – 0,98)	0,010		
FEVE (%)	0,97 (0,94 – 1,00)	0,060		
Baixa voltagem do QRS	1,28 (1,11 – 1,47)	0,001	1,49(1,11 – 1,99)	0,0073
Sintomas de Insuficiência cardíaca	4,37 (1,43 – 13,37)	0,010		
Inversão de onda T	1,12 (0,89 – 1,40)	0,342		
Onda Épsilon	4,99 (1,37 – 18,15)	0,015		
Realce tardio VD ou VE	2,36 (0,60 – 9,26)	0,219		
TV/FV prévia	1,38 (0,12 – 15,22)	0,794		
Variante genética patogênica	0,95 (0,13 – 6,86)	0,957		

MSC familiar	0,98 (0,31 – 3,13)	0,969
Síncope	1,05 (0,35 – 3,18)	0,930
EEVV > 1000 / 24h	1,86 (0,54 – 6,41)	0,323
TVNS	1,23 (0,41 – 3,69)	0,709

EEVV: extrassístoles ventriculares; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FV: fibrilação ventricular; MSC: morte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular sustentada; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo

Em relação aos preditores de EA, pela análise univariada, as variáveis que obtiveram significância foram: síncope prévia (HR: 1,81; $p = 0,040$), inversão de onda T (HR: 1,17; $p = 0,039$), baixa voltagem do QRS (HR: 1,12; $p = 0,021$), idade jovem (HR: 0,97; $p = 0,006$) e arritmia ventricular sustentada (HR: 2,45; $p = 0,012$). As variáveis com p -valor < 0,10 (idade jovem, probando, síncope, inversão de onda T, baixa voltagem do QRS e arritmia ventricular sustentada) entraram no modelo multivariado. O modelo final da análise multivariada de COX demonstrou aumento do risco de EA associado, de forma independente, apenas à idade jovem (HR: 0,97; $p = 0,024$) e arritmia ventricular sustentada (HR: 4,37; $p = 0,017$) na apresentação clínica inicial. (Tabela 7)

Tabela 7- Preditores de evento arritmico na coorte.

Variáveis	Modelo Univariável		Modelo Multivariável	
	HR (95% IC)	P-Valor	HR (95% IC)	P-Valor
Idade	0,97 (0,95 – 0,99)	0,006	0,97 (0,95 – 1,00)	0,024
Gênero (masculino)	1,04 (0,54 – 2,00)	0,908		
TV/FV prévia	2,45 (1,22 – 4,93)	0,012	4,37 (1,30 – 14,7)	0,017
Variante genética patogênica	1,66 (0,89 – 3,12)	0,113		
FEVD (%)	0,98 (0,96 – 1,01)	0,158		
FEVE (%)	0,99 (0,97 – 1,01)	0,394		
MSC familiar	1,07 (0,58 – 1,96)	0,832		

Síncope	1,81 (1,03 –3,19)	0,040
EEVV > 1000 / 24h	0,96 (0,53 –1,75)	0,892
TVNS	1,30 (0,72 –2,36)	0,380
Baixa voltagem do QRS	1,12 (1,01 –1,18)	0,021
Sintomas de Insuficiência cardíaca	1,01 (0,51 –2,00)	0,968
Inversão de onda T	1,17 (1,01 –1,35)	0,039
Onda Épsilon	1,36 (0,77 –2,40)	0,287
Realce tardio VD ou VE	1,45 (0,76 –2,76)	0,259
Probando	2,70 (0,84 –8,73)	0,096

EEVV: extrassístoles ventriculares; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FV: fibrilação ventricular; MSC: morte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular sustentada; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo

No grupo de 40 pacientes que não tiveram arritmia ventricular sustentada (TV/FV) na apresentação clínica inicial, os preditores de risco de morte CV/Tx foram: fração de ejeção de ventrículo direito reduzida (HR:0,93; p = 0,056), sintomas de insuficiência cardíaca (HR: 5,11; p = 0,054), presença de onda épsilon (HR: 11,70; p = 0,028) e baixa voltagem do QRS (HR: 1,68; p= 0,023), conforme Tabela 8. O modelo final da análise multivariada de COX demonstrou que apenas a presença de baixa voltagem do QRS (HR: 1,68; p= 0,023) esteve associada, de forma independente, ao aumento do risco de morte CV/Tx. (Figura 16).

Tabela 8- Preditores de morte cardiovascular e transplante cardíaco nos pacientes que não tiveram arritmia ventricular sustentada na apresentação clínica.

Variáveis	Modelo Univariável		Modelo Multivariável	
	HR (95% IC)	P-Valor	HR (95% IC)	P-Valor
Idade	0.97 (0.91 - 1.03)	0.253		
Gênero (masculino)	0.36 (0.06 - 1.96)	0.235		
Variante genética patogênica	0.34 (0.03 - 3.86)	0.387		

FEVD (%)	0.93 (0.86 - 1.00)	0.056		
FEVE (%)	0.96 (0.92 - 1.01)	0.106		
História familiar MSC	1.00 (0.18 - 5.61)	0.997		
Síncope	0.00 (0.00 - Inf)	0.999		
EEVV > 1000 / 24h	0.75 (0.05 - 12.03)	0.840		
TVNS	0.60 (0.12 - 3.00)	0.530		
Sintomas de Insuficiência cardíaca	5.11 (0.98 - 26.80)	0.054		
Inversão de onda T	1.13 (0.83 - 1.54)	0.423		
Onda Épsilon	11.70 (1.30 - 105.35)	0.028		
Baixa voltagem do QRS	1.68 (1.08 - 2.64)	0.023	1.68 (1.07 - 2.63)	0.023
Realce tardio VD ou VE	0.82 (0.13 - 4.95)	0.826		

EEVV: extrassístoles ventriculares; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MSC: morte súbita cardíaca; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo

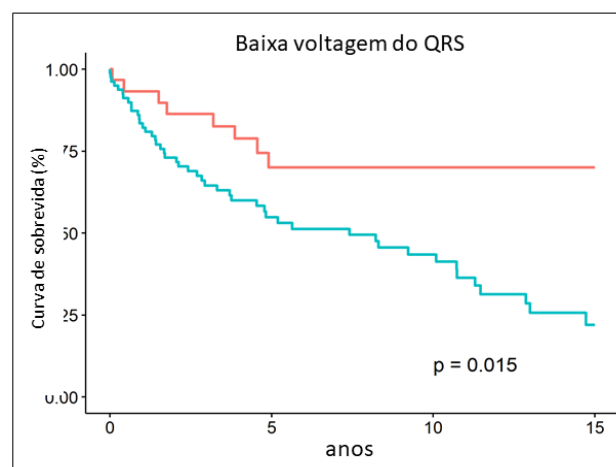


Figura 16. Curva de Kaplan-Meier da variável "Baixa Voltagem do QRS". Curva de Sobrevivência livre de morte CV/Tx de Kaplan-Meier variou significativamente quanto a presença (curva azul) ou ausência (curva vermelha) de baixa voltagem do QRS, avaliada em 40 pacientes que não tiveram arritmia ventricular sustentada (TV/FV) na apresentação clínica inicial.

4.4 Grau de extensão da baixa voltagem do QRS

Foram avaliadas as frequências absolutas e relativas de eventos combinados de acordo com o número de derivações acometidas pela baixa voltagem, sendo observado que todos os indivíduos com mais de 8 derivações acometidas por baixa voltagem tiveram evento combinado (Tabela 9).

Tabela 9: Frequências absolutas e relativas de eventos combinados de acordo com o número de derivações.

nº de derivações	evento combinado	n/N (%)
0	Não	6/9 (67%)
	Sim	3/9 (33%)
2	Não	13/27 (48%)
	Sim	14/27 (52%)
3	Não	2/5 (40%)
	Sim	3/5 (60%)
4	não	2/7 (29%)
	Sim	5/7 (71%)
5	não	5/10 (50%)
	Sim	5/10 (50%)
6	não	4/9 (44%)
	Sim	5/9 (56%)
7	não	2/5 (40%)
	Sim	3/5 (60%)
8	não	1/3 (33%)
	Sim	2/3 (67%)
9	não	0/2 (0%)
	Sim	2/2 (100%)
10	não	0/2 (0%)
	Sim	2/2 (100%)
11	não	0/1 (0%)
	Sim	1/1 (100%)
12	não	0/6 (0%)
	sim	6/6 (100%)

Foi observado baixa voltagem extensa (maior ou igual que 8 derivações acometidas) em 11/111 pacientes com CAVD.

Nesse grupo com baixa voltagem extensa (> 8 derivações) foram observadas altas taxas de eventos: 72,7% (8/11) eventos arrítmicos e 54,5% (6/11) morte CV/Tx. A distribuição de eventos foi: 8 EA, sendo que em 6 casos houve terapia apropriada de CDI, 2 deles foram submetidos à Tx cardíaco e um paciente morreu por IC descompensada. Ambos os pacientes transplantados morreram no pós operatório devido a complicações imediatas (infecção por COVID-19 e sangramento maciço). Três pacientes morreram por IC descompensada, sem ter apresentado arritmia ventricular sustentada previamente. (Figura 17).

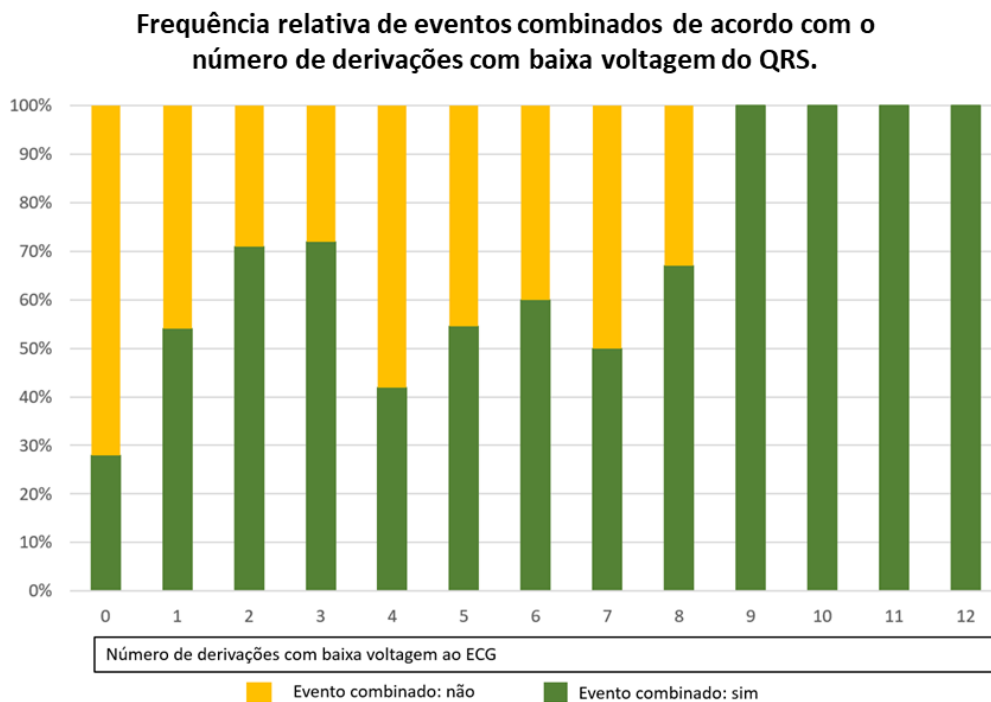


Figura 17 - Frequências relativas de eventos combinados de acordo com o número de derivações.

Dois desses pacientes tinham herdado mais de uma variante patogênica em genes desmossomais (PKP2 e DSG2), um tinha uma variante patogênica em PKP2, em um caso não foram encontradas variantes associadas a CAVD e 2 pacientes não fizeram teste genético (Figura 18).

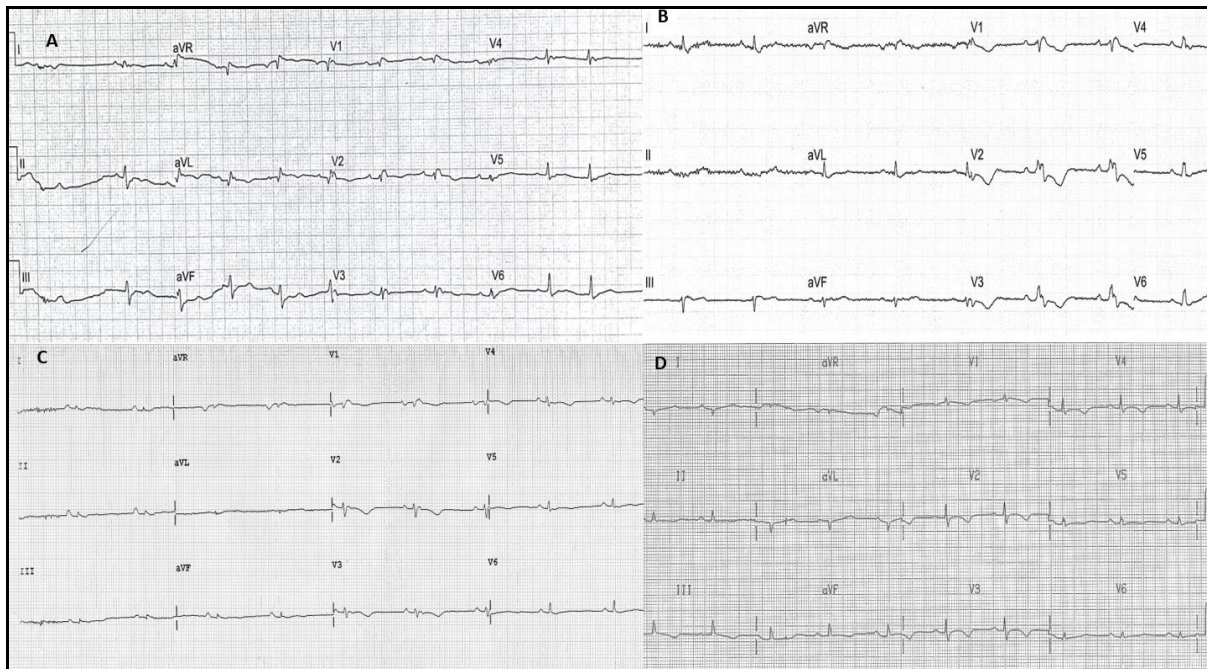
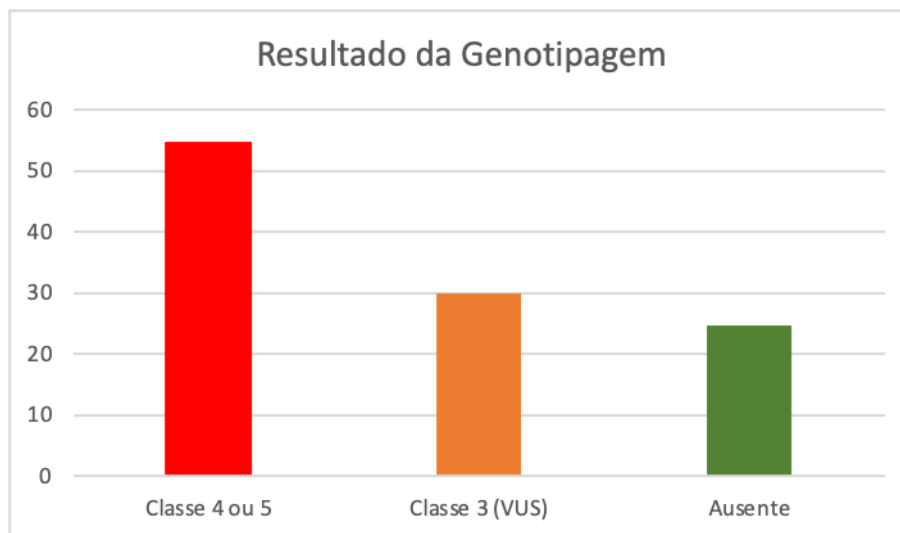


Figura 18 – Exemplos de ECG com baixa voltagem. (A) ECG de uma paciente de sexo feminino, 19 anos de idade, com 1 variante classe 4 em PKP2 p.Ser688Pro e 1 variante classe 3 em PKP2 p.Asn557Asp. (B) ECG de um paciente de 33 anos de idade, com 2 variantes patogênicas em DSG2 p.Tyr207Ter* e c.691-1G>A. (C) ECG de uma paciente de sexo feminino de 27 anos que não realizou teste genético. (E) ECG de um paciente de 16 anos, cujo teste genético não encontrou variantes associadas a CAVD.

4.5 Análise genética

Foi realizado teste genético em 82/93 probandos (88%) com diagnóstico definitivo de CAVD. Nos probandos, o rendimento genético possibilitou a presença de variantes patogênicas (classe 5) ou possivelmente patogênicas (classe 4) em 54% (44/82) dos casos (Gráfico 1) e variantes de significado incerto (VUS) em 24% (20/82). Não foram encontradas variantes relacionadas à CAVD em 22% (18/82) dos casos.

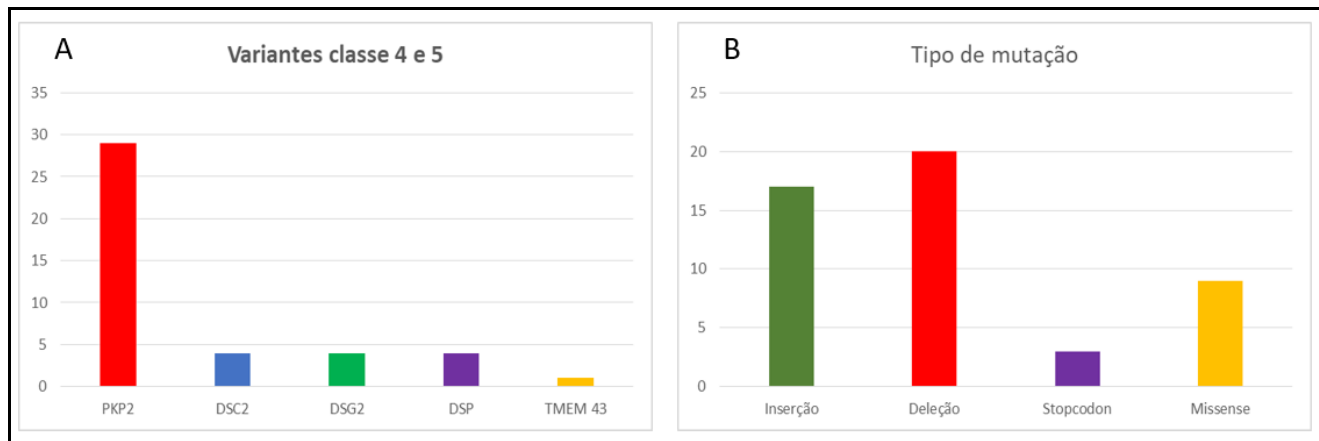
Gráfico 1- Resultado da genotipagem. Rendimento: 55%



Nos pacientes que apresentaram variantes classe 4 ou 5, em 97% (43/44) estavam relacionadas a genes desmossomais, sendo 68% em PKP2 (30/44), 9% em DSC2 (4/44), 9% em DSG2 (4/44) e 11% em DSP (5/44). Nos genes não desmossomais foi encontrada uma variante em TMEM43 em um probando (1/44; 2%). A presença de mais de uma variante desmossomal (classes 4 ou 5) no mesmo paciente foi observada em 5% dos probandos (2/44), sendo um caso em que o paciente apresentava 2 variantes em DSG2 e um caso em que o probando apresentava 2 variantes em PKP2. Por outro lado, 23% (10/44) dos pacientes apresentaram uma variante classe 4 e 5 associadas a uma ou mais variantes classe 3.

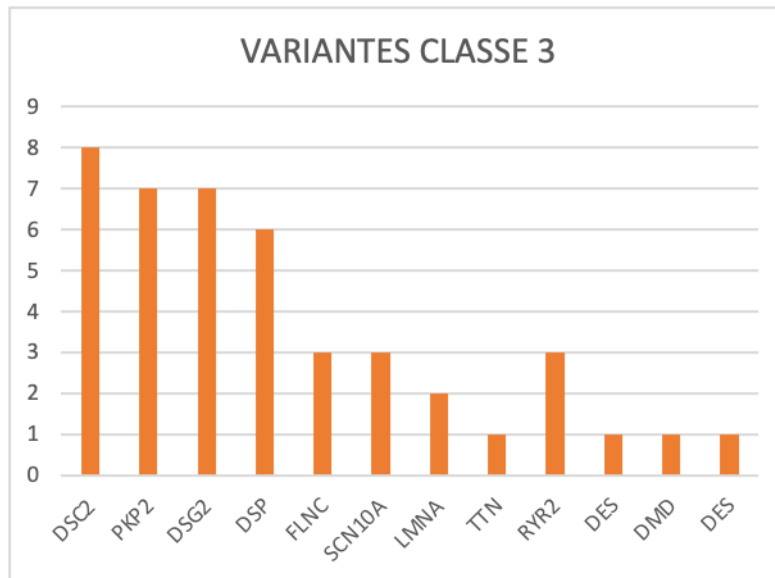
Os tipos de mutação mais encontradas nas variantes classe 4 e 5 dos pacientes com CAVD foram deleção (21/44; 48%), inserção (16/44; 41,86%), *missense* (4/44; 9%) e *stop codon* (3/44; 7%) (Gráfico 2).

Gráfico 2 – (A) Probandos com variantes classe 4 e 5 em genes desmossomais e não desmossomais. (B) Classificação das variantes classe 4 e 5 quanto ao tipo de mutação.



Nos probandos que apresentaram apenas variantes classe 3, foi observado variante desmossomal em 80% dos casos (16/20), sendo 20% em PKP2 (4/20), 20% em DSC2 (4/20), 30% em DSG2 (6/20), 10% em DSP (2/20), 5% em DES (1/20), 5% em LMNA (1/20), 5% em RYR2 (1/20) e 5% em TTN (1/20). (Gráfico 3)

Gráfico 3- Distribuição das variantes classe 3 em genes desmossomais e não desmossomais



As tabelas 10 e 11 resumem as variantes encontradas, as alterações do códon, as alterações proteicas correspondentes e a classificação de patogenicidade, conforme os critérios do ACMG.

Tabela 10- Variantes genéticas classificadas como patogênicas (classe 4) ou possivelmente patogênicas (classe 5).

Variantes patogênicas (classe 4) ou possivelmente patogênicas (classe 5).				
Gene	Códon	Proteína	Classe	Critério ACMG
PKP2				
NM_001005242.3	c.148_151del	p.Thr50Serfs*	4	PVS1, PM2, PS3,
NM_001005242.3	c.224_274del	p.(?)	4	PVS1, PM4, PM2
NM_001005242.3	c.368G>A	p.Trp123*	5	PVS1, PM2, PP1
NM_001005242.3	c.472_473del	p.Arg158Glyfs*	5	PVS1, PM2, PP1
NM_001005242.3	c.643delG	p.Asp215fs*	4	PVS1, PM2
NM_001005242.3	c.775dupG	p.Glu259fs*	4	PVS1, PM2
NM_001005242.3	c.1034 +1G>T	p.(?)	4	PVS1, PM2
NM_001005242.3	c.1170+2T>A	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4, PP1
NM_001005242.3	c.1378+1G>C	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4, PP1
NM_001005242.3	c.1511del	p.Gly504fs*	5	PVS1, PM2, PP3
NM_001005242.3	c.1557-1G>C	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PP1
NM_001005242.3	c.1643delG	p.Gly548fs*	4	PVS1, PM2
NM_004572.3	c.1689-1G>C	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4, PP1
NM_004572.3	c.1951C>T	p.Arg651*	5	PVS1, PM2, PS4, PP1
NM_001005242.3	c.2014-1G>C	Splice acceptor	5	PVS1, PM2, PP1
NM_004572.3	c.2062T>C	p.Ser688Pro	5	PVS1, PM2, PS4, PP1
NM_001005242.3	c.2146-1G>C	Splice acceptor	5	PVS1, PM2, PP3, PS4
NM_001005242.3	c.2357+1G>A	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4
NM_004572.3	c.2489+1G>A	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4
NM_001005242.3	c.2446-2A>C	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3,
NM_001005242.3	c.2509del	p.Ser837Valfs*	4	PVS1, PM2
NM_001005242.3	c.2578-2A>C	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4
NM_004572.3	Deletion (exon 4)	p.(?)	4	PVS1, PM2

Tabela 10- Variantes genéticas classificadas como patogênicas (classe 4) ou possivelmente patogênicas (classe 5).

(Continuação)

NM_004572.3	Deletion (exon 2)	p.(?)	4	PVS1, PM2, PP1
NM_004572.3	Gain (Exons 8-10)	Copy number=3	4	PVS1, PM2,
DSC2				
NM_024422.6	c.923C>G	p.Ser308fs*	4	PVS1, PM2
NM_024422.6	c.929delinsTT	p.Gln310fs*	4	PVS1, PM2
NM_024422.6	c.1053_1059del	p.His351Glnfs*	4	PVS1, PM2
NM_024422.6	c.2470C>G	p.Ser824Leu	4	PM2, PP3, PP1
DSG2				
NM_001943.5	c.523+1G>C	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4
NM_001943.5	c.621_626del	p.Tyr207*	5	PVS1, PM2, PS4
NM_001943.5	c.691-1G>A	p.(?)	4	PVS1, PM2, PP3
NM_001943.5	c.878_879insA	p.Val295fs*	5	PVS1, PM2, PS4
DSP				
NM_004415.4	c.384dup	p.Arg129Alafs*	5	PVS1, PM2
NM_004415.4	c.1267-2A>G	p.(?)	5	PVS1, PM2, PP3, PS4
NM_004415.4	c.1352G>A	p.Arg451His	4	PS4, PM2, PP3, PM5
NM_004415.4	c.2572delG	p.Glu858Lysfs*	5	PVS1, PM2, PP1
NM_004415.4	c.5887dupA	p.Thr1963Asnfs*7	5	PVS1, PM2, PP1, PS4
TMEM43				
NM_024334.3	c.1073C>T	p.Ser358Leu	5	PM2, PS3, PS4

Tabela 11 - Variantes genéticas classificadas como Variantes de Significado Incerto (classe 3).

Variantes de Significado Incerto (classe 3).				
Gene	Códon	Proteína	Classe	Critério ACMG
PKP2				
NM_001005242.3	c.1048G>A	p.Glu350Lys	3	PM2, PS4
NM_001005242.3	c.1187G>A	p.Gly396Asp	3	PM2, PP3
NM_001005242.3	c.2464A>G	p.Ile822Val	3	PM2
NM_001005242.3	c.2383G>C	p.Ala795Pro	3	PM2
DSC2				
NM_024422.4	c.813T>A	p.Asp271Glu	3	PM2, PP3
NM_024422.6	c.802A>C	p.Thr268Pro	3	PM2
NM_024422.6	c.545C>T	p.Pro182Leu	3	PM2
NM_024422.4	c.2603C>T	p.Ser868Phe	3	PM2
DSG2				
NM_001943.5	c.354T>A	p.Asp118Glu	3	PM2
NM_001943.5	c.880A>G	p.Lys294Glu	3	PM2
NM_001943.5	c.1003A>G	p.Thr335Ala	3	BS1, PP5
NM_001943.5	c.1478A>G	p.Asn493Ser	3	PM2, PS4
DSP				
NM_004415.4	c.3904C>T	p.Arg1302Cys	3	PM2
NM_004415.4	c.7123G>T	p.Gly2375Trp	3	PM2, PP3
DES				
NM_001927.4	c.386T>G	p.Leu129Arg	3	PM2, PP3
LMNA				
NM_170707.4	c.1069G>A	p.Asp357Asn	3	PM2
RYR2				
NM_001035.3	c.2848G>T	p.Val950Leu	3	PM2

5. Discussão

5.1. Principais achados da nossa coorte e comparação com estudos prévios

Nesse estudo, foram descritas as características clínicas, eletrocardiográficas e genéticas em uma coorte brasileira de pacientes com CAVD, com alta taxa de EA, morte CV e Tx. A idade média na apresentação clínica inicial foi de 36 anos, de acordo com a idade jovem de apresentação clínica inicial, entre 36 e 40 anos, observada em outras coortes⁴⁷. A predominância em sexo masculino observada nesta coorte também é comumente descrita^{12,43,47}. Em uma das maiores coortes de CAVD, também foi notada uma alta taxa de arritmias na apresentação clínica¹². Em *Groeneweg et al*, a prevalência de TV na apresentação inicial foi de 50% dos pacientes e de PCR recuperada foi de 11%. Na nossa coorte, a prevalência de TV na apresentação inicial foi de 57% e de PCR recuperada foi de 7% dos pacientes. Síncope foi mais frequente nessa coorte (33%) do que os 20% observados em outros estudos representativos^{46,45}. Nosso estudo fornece informações adicionais sobre insuficiência cardíaca, que ocorreu em cerca de 20% dos pacientes.

Os pacientes apresentavam aspectos de gravidade no fenótipo desde a apresentação clínica inicial e por isso e algumas perguntas precisam ser levantadas. Uma das possíveis razões pode ser explicada pela alta prevalência de probandos na amostra (84%), já que o status probando é geralmente associado a maior gravidade de fenótipo. Nossa coorte teve rendimento do teste genético de 54%, muito próximo ao rendimento de 50% observado em demais amostras de dados derivados de populações com diferenças étnicas²³.

É importante ressaltar que os dados de genética em cardiomiopatias arritmogênicas que se encontram disponíveis atualmente são derivados de coortes com ascendência americana e da Europa ocidental, e que populações com etnias diversas podem ter uma característica genética diferente. Nós também observamos uma alta frequência de variantes truncadas (86%), no entanto, se essa característica pode determinar uma maior gravidade fenotípica é uma questão de debate e nós não pudemos demonstrar com os nossos dados.

A abordagem da estratificação de risco na CAVD incluiu marcadores de risco que contemplam achados clínicos, eletrocardiográficos, genéticos e estruturais que dão uma perspectiva da gravidade da doença⁸. Os principais preditores de risco são: idade jovem, probando, sexo masculino, arritmia ventricular prévia, carga de extrassístoles ventriculares, TVNS, síncope recente, extensão de inversão de onda T, fração de ejeção de ventrículo direito ou esquerdo reduzidas e genótipo complexo. Esses fatores traduzem a gravidade e a extensão do acometimento miocárdico pela doença. Um dos preditores de evento arritmico na nossa coorte foi idade jovem, conforme outros diversos estudos anteriores^{43,44,45}. De fato, pacientes mais jovens que 20 anos na apresentação clínica inicial (de 13 a 19 anos) foram 16 pacientes no total. A maioria deles (11/16; 69%) apresentaram EA no seguimento, 3 morreram devido a IC refratária em idade jovem (16 anos, 21 anos e 34 anos) e 1 apresentou morte súbita cardíaca aos 25 anos após recusar o implante de CDI. A história de síncope arritmica, um preditor de risco identificado por Marcus et al⁵⁷ e demonstrado por outros autores^{40,43,44,45}, também foi observado neste estudo.

A extensão de alterações eletrocardiográficas reflete o grau de envolvimento miocárdico. *Orgeron et al.* demonstraram que a inversão de onda T em mais de 3 derivações precordiais foram preditores de terapia apropriada de CDI⁴⁴. Logo após, *Cadrin-Tourigny et al.* demonstraram que quanto mais derivações com inversão de onda T maior o risco, em linha com o que observamos na associação da extensão da inversão de onda T com risco de EA no nosso estudo. Nos nossos dados, pacientes com arritmia ventricular sustentada prévia apresentaram risco mais precoce e maior de eventos arrítmicos durante o seguimento. Esses dados estão de acordo com o conceito de que uma história prévia de arritmia ventricular sustentada pode predizer terapia apropriada de CDI no seguimento, conforme demonstrado por outros estudos^{10,30,43,44}. Portanto, reforçam que a história de arritmia ventricular sustentada prévia deve encorajar uma consideração sobre implante de CDI. *Migliore et al.* demonstraram que a extensão de áreas de baixa voltagem no mapeamento eletroanatômico é um preditor de risco para evento arrítmico na CAVD⁵³. Esses dados estão de acordo com os achados do nosso estudo, que demonstrou que a extensão da baixa voltagem de QRS no ECG está associada a maior risco de evento arrítmico.

Nosso estudo não demonstrou associação significativa entre EA e alguns outros marcadores de risco conhecidos: probando, sexo masculino, TVNS, EEVV de alta carga e genótipo complexo. Essas questões podem ser explicadas pelo tamanho relativamente pequeno da amostra, seleção de viés, diferenças relativas nas populações de estudo e composição genética. A quantificação de EEVV e TVNS pelo exame de Holter, no nosso estudo, ocorreu após medicação antiarrítmica ser iniciada em dose otimizada devido à

baixa disponibilidade de aparelhos, o que pode ter acarretado em viés dessas variáveis, já que pacientes com arritmia ventricular prévia tendem a receber doses mais altas de antiarrítmico e a medicação antiarrítmica reduz a carga de arritmias, subestimando o risco dessas variáveis.

Os preditores de morte CV/Tx deste estudo foram redução da fração de ejeção do ventrículo direito, sintomas de insuficiência cardíaca, onda épsilon e número de derivações com baixa voltagem do QRS. Nossa coorte demonstrou, pela primeira vez, que a presença de QRS de baixa voltagem é um preditor independente de mortalidade cardiovascular e transplante cardíaco em pacientes com CAVD, independente do risco arrítmico. A baixa voltagem do QRS é descrita entre as características eletrocardiográficas de pacientes com CAVD^{49,59,60}, embora não tenha sido descrita como preditor de risco de morte CV/Tx até o momento. A calculadora de risco de CAVD, que contempla dados da maior coorte de estratificação de risco, não incluiu baixa voltagem de QRS como candidato a preditor entre as variáveis estudadas.

Inicialmente esperávamos que a FEVE fosse um preditor de eventos de IC. Nosso estudo foi desenhado para incluir apenas pacientes com CAVD com diagnóstico definitivo de acordo com o TFC 2010, e, portanto, a maioria de nossa coorte é composta por forma predominante direita de cardiomiopatias arritmogênicas. Apenas 13/111 (11%) pacientes apresentaram, de modo associado, FEVE baixa (<50%) em nossa coorte, o que pode explicar os resultados observados. Desfechos de insuficiência cardíaca (morte por IC e Tx) foram associados à FEVD reduzida e ocorreram independentemente da FEVE. Isso destaca a importância da disfunção ventricular direita nessa doença

desafiadora e demonstra que desfechos graves de IC podem ocorrer devido à disfunção do VD, mesmo com FEVE preservada.

O realce tardio, marcador de fibrose miocárdica está associado a eventos arrítmicos nas miocardiopatias⁶¹. No entanto, o realce tardio, tanto de VD quanto de VE, não foi preditor de eventos nesse estudo. O afinamento do VD observado na doença dificulta a definição da presença de realce tardio no VD, o que leva a uma grande variação de interpretação entre os examinadores. Nesta coorte, a maioria dos pacientes tem forma predominante direita de CAVD e considerando as limitações quanto à anatomia do VD, isso poderia explicar a ausência de correlação do realce tardio com eventos observada. Além disso, a maioria dos pacientes fez a ressonância na fase inicial da doença e a aquisição de dados da RMC foram limitados aos pacientes sem CDI ou com CDI compatíveis com RMC. Em estudos anteriores, não foi possível demonstrar a correlação entre a presença de realce tardio no VD e marcadores eletrofisiológicos de fibrose como potenciais tardios e áreas de baixa voltagem do QRS no mapeamento de voltagem^{62,63}. Um estudo prévio demonstrou que 50% dos substratos de marcadores eletrofisiológicos de fibrose não foram confirmados por realce tardio, sugerindo que o achado de realce tardio na RMC é menos sensível do que a identificação de marcadores eletrofisiológicos de fibrose no mapeamento eletroanatômico⁶². A aquisição e a interpretação de exames de imagem cardíaca evoluíram ao longo do tempo⁶¹ e nossa coorte tem alguns pacientes que fizeram RMC ao longo desse processo de mudanças e evoluções tecnológicas, o que podem comprometer a uniformidade da qualidade da amostra de algumas variáveis analisadas neste estudo, como a presença de realce tardio. Alterações eletrofisiológicas no VD podem ocorrer

na presença de mínima cicatriz ou em um padrão difuso de fibrose, que não seria detectada pelo realce tardio e poderia ser melhor avaliada pelo mapeamento T1 nativo, que não foi realizado nesse estudo.

A baixa voltagem do QRS pode ocorrer em diversas cardiomiopatias e doenças pericárdicas, como na miocardite⁶⁴, cardiomiopatias infiltrativas⁶⁵, amiloidose^{66,67,68}, miocardiopatia por fosfolambam⁶⁹, derrame pericárdico⁷⁰, hipotireoidismo⁷¹ e metástases cardíacas⁷². Os critérios de Pádua, que englobam uma recente proposta de abordagem diagnóstica da cardiomiopatia arritmogênica de VE, incluem baixa voltagem do QRS em derivações periféricas como critério menor para o diagnóstico¹⁶.

A baixa voltagem do QRS está associada a substituição fibrogordurosa⁵¹ e ao realce tardio identificado pela RMC⁴⁹, principalmente no realce de VE⁷³. O mecanismo envolvido na redução da voltagem do QRS consiste em redução da massa ventricular, reduzindo a atividade elétrica responsável pela corrente de despolarização miocárdica do complexo QRS⁷³. Cicatrizes miocárdicas são o substrato arritmico que predispõem à MSC e contribuem para a ocorrência de disfunção miocárdica progressiva⁵¹. O papel prognóstico da extensão da baixa voltagem do QRS na CAVD já havia sido sugerido por *Gallo et al* em um estudo sobre a progressão das alterações eletrocardiográficas em CAVD, que demonstrou que a baixa voltagem do QRS aumenta com o passar do tempo⁷⁴.

Na doença de Chagas, uma miocardiopatia prevalente na América Latina, a baixa voltagem do QRS aumenta em 2,57 vezes o risco de morte, de acordo o escore de risco de Rassi⁷⁵.

Portanto, a baixa voltagem do QRS pode ser, além de um marcador de infiltração fibrogordurosa e fibrose, um marcador de risco para um perfil mais grave de miocardiopatia.

5.2 Implicações clínicas

A principal implicação clínica do nosso trabalho foi o achado de um novo preditor de risco em CAVD. Quanto maior a extensão da baixa voltagem do QRS em derivações ao ECG, maior o risco de EA. Essa variável pode ser observada em um exame de ECG de 12 derivações que tem baixo custo e ampla disponibilidade. Dessa forma, a baixa voltagem do QRS pode ser usada como uma ferramenta de acompanhamento clínico que direcione a atenção do médico cardiologista durante o acompanhamento de pacientes com CAVD.

Entender o curso clínico da CAVD, em um cenário global com diversidades étnicas e genéticas, pode ajudar a caracterizar melhor essa complexa doença e ajudar na tomada de decisões importantes, como a de implante de CDI e de indicação de transplante cardíaco. Nós esperamos que os dados desse estudo possam contribuir para a estratificação de risco na CAVD, adicionando novos dados para o conhecimento científico internacional. Até o momento, esse é o primeiro estudo de estratificação de risco em CAVD na população brasileira e na América do Sul.

6. Limitações

6. Limitações do estudo

Esse estudo tem pontos fracos e fortes. O estudo foi conduzido em um centro de referência terciária em cardiologia referenciados para um ambulatório especializado de arritmias do Sistema Único de Saúde (SUS) do Instituto do Coração de São Paulo (InCor). A maioria dos pacientes já apresentava arritmia ventricular sustentada no momento do diagnóstico clínico e início da observação do estudo. Portanto, um viés de seleção pode ter levado a uma gravidade superestimada. Para ajustar essa questão, foi feita uma avaliação das variáveis apenas no grupo de pacientes que não tiveram arritmia ventricular sustentada, porém esse grupo representou cerca de 30% da coorte e este número de pacientes reduziu o poder da análise estatística. O rastreamento familiar em cascata pode permitir o diagnóstico em familiares assintomáticos e com a doença em fase subclínica ou inicial, permitindo balancear ou mesmo corrigir esse viés.

Uma parte da coorte tem perfil retrospectivo e outra parte prospectivo, pois alguns pacientes já vinham sendo acompanhados por essa coorte histórica desde o início do ambulatório especializado de arritmias há 20 anos. Como a doença é rara e os casos são emblemáticos, os prontuários dos casos categorizados como displasia estavam separados em banco de dados físico desde então. No entanto, não se pode garantir que não tenha ocorrido perda de caso por terem morrido antes do início do nosso trabalho ter se iniciado, configurando viés de sobrevivência. Em 20 pacientes a análise foi apenas retrospectiva, o que implica em viés de memória e de viés de informação.

Considerando a prevalência da CAVD de 1:5000 e a população brasileira de 212.000.000 pessoas, estima-se que haja cerca de 42.000 pacientes com CAVD no Brasil. Provavelmente existe no Brasil uma quantidade considerável de pacientes que não foram referenciados ou corretamente diagnosticados. No Brasil, nosso sistema público de saúde apresenta muitas dificuldades operacionais e inequidades, principalmente no acesso à atenção primária e na capacidade limitada dos hospitais terciários para absorver todas as demandas de especialidade. Às vezes, os pacientes enfrentam barreiras

desafiadoras para serem encaminhados da atenção primária à saúde para um hospital terciário de referência. A complexidade do diagnóstico de CAVD e uma longa espera até chegar à primeira avaliação por especialistas são possíveis contribuintes para falhas do sistema. Como a CAVD é uma doença rara e de diagnóstico complexo e desafiador, a maioria dos médicos generalistas ou médicos de família pode enfrentar dificuldade em reconhecê-la. Na maioria das vezes, os pacientes são encaminhados para uma primeira consulta de especialista já em um estágio avançado da doença, o que pode contribuir para um fenótipo mais grave na apresentação clínica e no diagnóstico, conforme observado na nossa coorte.

Alguns preditores de risco que já estão bem estabelecidos na literatura não foram associados a resultados de gravidade neste estudo. Como já apontado, na seção de Discussão, esses problemas podem ter ocorrido devido ao tamanho relativamente pequeno da amostra, seleção de viés, limitações específicas na aquisição de dados e diferenças relativas nas populações de estudo.

Esse estudo levanta um dado importante sobre a baixa voltagem do QRS como um possível novo preditor de risco para desfechos de insuficiência cardíaca na CAVD. Considerando as limitações descritas acima, os dados encontrados precisam ser validados futuramente em coortes maiores. Ainda assim, nós acreditamos que esse estudo possa contribuir para melhorar a estratificação de risco na CAVD e aponta dados importantes que podem ajudar no manejo dessa doença desafiadora.

7. Conclusão

7. Conclusão

Esse estudo demonstrou as características de uma coorte específica de uma população brasileira, com predominância do sexo masculino, idade jovem ao diagnóstico e com uma alta prevalência de arritmias ventriculares na apresentação clínica inicial e um bom rendimento do teste genético na identificação de variantes patogênicas em genes desmossomais. O principal dado do nosso estudo foi a demonstração de que a presença e a extensão da baixa voltagem do QRS pode ser um preditor de morte cardiovascular e necessidade de transplante cardíaco em CAVD, independente do risco arritmico. Esse estudo pode contribuir para a estratificação global em CAVD, possivelmente adicionando dados novos ao conhecimento científico internacional.

8. Referências

1. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosgeat Y, Cabrol C, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus HE, editor. *Reentrant Arrhythmias*. Lancaster: MTP Pub; 1977; 334e350.
2. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65(2):384-98.
3. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
4. Nava A, Martini B, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, et al. [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Study of a selected population]. *G Ital Cardiol*. 1988;18(1):2-9.
5. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61-72.
6. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Arrhythm*. 2016;32(5):398-403.
7. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, Willerson JT, Schneider MD, Khoury DS, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2006;116(7):2012-21.
8. Wallace R, Calkins H. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021;10(1):26-32.
9. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-33.
10. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(21):2068-82.
11. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e190-e252.
12. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-46.
13. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-8.
14. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, Gray B, Westaby J, Ensam B, et al. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(15):1786-97.

15. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2021; ;heartjnl-2020-316944.
16. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14
17. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-39.
18. Berberian JG. Hereditary Syndromes of Sudden Cardiac Death. *Emerg Med Clin North Am*. 2022 Nov;40(4):651-662. doi: 10.1016/j.emc.2022.06.005. Epub 2022 Oct 7
19. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with pal- moplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119–24.
20. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9:2761–6.
21. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, Sternick Eduardo B et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythm*. 2022 May 31;38(4):491-553. doi: 10.1002/joa3.12717.
22. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
23. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003273.
24. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132(5):441-53.
25. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e72.
26. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1959-63. doi: 10.1016/j.jacc.2003.03.002.
27. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P, Wichter T, Levkau B. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1799-806. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624502.

28. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 1;62(14):1290-1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.
29. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
30. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084-91.
31. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2009;120(5):366-75.
32. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):499-505.
33. Philips B, te Riele AS, Sawant A, Kareddy V, James CA, Murray B, et al. Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):716-25.
34. Santangeli P, Zado ES, Supple GE, Haqqani HM, Garcia FC, Tschabrunn CM, et al. Long-Term Outcome With Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1413-21.
35. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, et al. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(16):2293-8.
36. Migliore F, Mattesi G, Zorzi A, Bauce B, Rigato I, Corrado D, Cipriani A. Arrhythmogenic Cardiomyopathy-Current Treatment and Future Options. *J Clin Med*. 2021 Jun 22;10(13):2750. doi: 10.3390/jcm10132750.
37. Scheel PJ 3rd, Giuliano K, Tichnell C, James C, Murray B, Tandri H, Carter D, Fehr T, Umapathi P, Vaishnav J, Lewsey SC, Hsu S, Calkins H, Sharma K, Choi CW, Gilotra NA, Kilic A. Heart transplantation strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a tertiary ARVC centre experience. *ESC Heart Fail*. 2022 Apr;9(2):1008-1017. doi: 10.1002/ehf2.13757
38. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(14):1879-84.
39. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004;109(12):1503-8.

40. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12):1144-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871.
41. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rüeeger S, Medeiros-Domingo A, Mueller-Burri AS, et al. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):230-9.
42. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, Migliore F, Marra MP, Lorenzon A, De Bortoli M, Calore M, Nava A, Daliento L, Gregori D, Iliceto S, Thiene G, Basso C, Corrado D. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:533–542.
43. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2540-50.
44. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Kamel IR, Zimmerman SL, Judge DP, Crosson J, Tandri H, Calkins H. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e006242. doi: 10.1161/JAHA.117.006242.
45. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 14;40(23):1850-1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehz103.
46. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1485-96.
47. Saguner AM, Medeiros-Domingo A, Schwyzer MA, On CJ, Haegeli LM, Wolber T, et al. Usefulness of inducible ventricular tachycardia to predict long-term adverse outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):250-7.
48. Gasperetti A, Carrick RT, Costa S, Compagnucci P, Bosman LP, Chivulescu M, Tichnell C, Murray B, Tandri H, Tadros R, Rivard L, van den Berg MP, Zeppenfeld K, Wilde AAM, Pompilio G, Carbucchio C, Dello Russo A, Casella M, Svensson A, Brunckhorst CB, van Tintelen JP, Platonov PG, Haugaa KH, Duru F, Te Riele ASJM, Khairy P, Tondo C, Calkins H, James CA, Saguner AM, Cadrin-Tourigny J. Programmed Ventricular Stimulation as an Additional Primary Prevention Risk Stratification Tool in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Study. *Circulation*. 2022 Nov 8;146(19):1434-1443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060866.

49. Valentini F, Anselmi F, Metra M, Cavigli L, Giacomini E, Focardi M, Cameli M, Mondillo S, D'Ascenzi F. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiomyopathies: old but gold. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 May 27;29(8):1177-1187. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa027.
50. Kamath SA, Meo Neto JP, Canham RM, Uddin F, Toto KH, Nelson LL, Kaiser PA, Lemos JA, Drazner MH. Low voltage on the electrocardiogram is a marker of disease severity and a risk factor for adverse outcomes in patients with heart failure due to systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2006;152(2):355-61. doi: 10.1016/j.ahj.2005.12.021.
51. Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, Cipriani A. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2020 Mar 23;9(3):878. doi: 10.3390/jcm9030878. PMID: 32210158; PMCID: PMC7141540.
52. Gallo C, Blandino A, Giustetto C, Anselmino M, Castagno D, Richiardi E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ECG progression over time and correlation with long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(6):418-24.
53. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, Bevilacqua M, Leoni L, Marra MP, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):167-76. doi: 10.1161/CIRCEP.111.974881.
54. Sosa E, Marcial MB, Rati M, Pileggi F, Scalabrini A, Macruz R, Barbosa S, Verginelli G. Displasia ventricular direita arritmogênica. Aspectos clínicos e terapêuticos [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Clinical and therapeutic aspects]. *Arq Bras Cardiol*. 1983 Sep;41(3):175-80. Portuguese. PMID: 6675606.
55. Sosa E, Marcial MB, Rati M, Pileggi F, Scalabrini A, Macruz R, Barbosa S, Verginelli G. Displasia ventricular direita arritmogênica. Aspectos clínicos e terapêuticos [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Clinical and therapeutic aspects]. *Arq Bras Cardiol*. 1983 Sep;41(3):175-80. Portuguese. PMID: 6675606.
56. Elias Neto J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D) - What We Have Learned after 40 Years of the Diagnosis of This Clinical Entity. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jan;112(1):91-103. doi: 10.5935/abc.20180266. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2019 Feb;112(2):214. PMID: 30673021; PMCID: PMC6317628.
57. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J*. 1989;10 Suppl D:68-73. doi: 10.1093/eurheartj/10.suppl_d.68.
58. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, et al. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(1):e008509. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008509. Epub 2020 Dec 9.
59. Brosnan MJ, Te Riele ASJM, Bosman LP, Hoorntje ET, van den Berg MP, Hauer RNW, Flannery MD, Kalman JM, Prior DL, Tichnell C, et al. Electrocardiographic Features Differentiating Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy From an Athlete's Heart. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1613-25. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.008.
60. Khan Z, Abumedian M, Yousif Y, Gupta A, Myo SL, Mlawa G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in a Patient Experiencing Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation Arrest Twice: Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2022;14(1):e21457. doi: 10.7759/cureus.21457

61. Malik N, Mukherjee M, Wu KC, Zimmerman SL, Zhan J, Calkins H, James CA, Gilotra NA, Sheikh FH, Tandri H, Kutty S, Hays AG. Multimodality Imaging in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022 Feb;15(2):e013725. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013725.
62. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, Silvano M, Rigato I, Tona F, Tarantini G, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):91-100. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964635.
63. Andrews CM, Srinivasan NT, Rosmini S, Bulluck H, Orini M, Jenkins S, Pantazis A, McKenna WJ, Moon JC, Lambiase PD, Rudy Y. Electrical and Structural Substrate of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Determined Using Noninvasive Electrocardiographic Imaging and Late Gadolinium Magnetic Resonance Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Jul;10(7):e005105. doi: 10.1161/CIRCEP.116.005105.
64. Gowrishankar K, Rajajee S. Varied manifestations of viral myocarditis. *Indian J Pediatr*. 1994;61(1):75-80. doi: 10.1007/BF02753563.
65. Seward JB, Casacang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1769-79. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
66. Butt EJ, Boyars MC. An Unusual Case of Heart Failure: Sometimes When You Hear Hoof Beats You Should Think of Zebras. *Cureus*. 2021 Dec 29;13(12):e20801. doi: 10.7759/cureus.20801. eCollection 2021 Dec.
67. Bera D, Saggi D, Yalagudri S, Kadel JK, Sarkar R, Devidutta S, Christopher J, Pavri B, Narasimhan C. Outflow-tract ventricular tachycardia: Can 12 lead ECG during sinus rhythm identify underlying cardiac sarcoidosis? *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020;20(3):83-90. doi: 10.1016/j.ipej.2020.02.003. Epub 2020 Feb 29.
68. Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P, Casale M, Mazzeo A, Zito C, Oreto G, Baldari S, Vita G, Pingitore A, et al. Usefulness of Combining Electrocardiographic and Echocardiographic Findings and Brain Natriuretic Peptide in Early Detection of Cardiac Amyloidosis in Subjects With Transthyretin Gene Mutation. *Am J Cardiol*. 2015;116(7):1122-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.008.
69. Cheung CC, Healey JS, Hamilton R, Spears D, Gollob MH, Mellor G, Steinberg C, Sanatani S, Laksman ZW, Krahn AD. Phospholamban cardiomyopathy: a Canadian perspective on a unique population. *Neth Heart J*. 2019;27(4):208-213. doi: 10.1007/s12471-019-1247-0.
70. Moder KG, Mohr DN, Seward JB. A patient with pulseless extremities: an unusual manifestation of cardiac tamponade. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(11):1127-30. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65793-0.
71. Cianciulli TF, Morita LA, Saccheri MC, Zylberman M. Hypothyroid cardiomyopathy: A reversible phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2021;38(9):1673-7. doi: 10.1111/echo.15183. Epub 2021 Sep 12.
72. Adenle AD, Edwards JE. Clinical and pathologic features of metastatic neoplasms of the pericardium. *Chest*. 1982;81(2):166-9. doi: 10.1378/chest.81.2.166.
73. De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, Susana A, Mastella G, Rizzo A, Rigato I, Bauce B, Giorgi B, Lacognata C, et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e009855. doi: 10.1161/JAHA.118.009855.

74. Gallo C, Blandino A, Giustetto C, Anselmino M, Castagno D, Richiardi E, Gaita F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ECG progression over time and correlation with long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 Jun;17(6):418-24. doi: 10.2459/JCM.0000000000000354.
75. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.

9. Apêndice

Apêndice A

Apêndice A Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

São Paulo, 03 de outubro de 2018.

Ao Comitê de Ética

Ref.: Protocolo de Pesquisa 4042/14/022 – CAAE 39327214.8.0000.0068 "**Estudo Genético em Arritmias Cardíacas: Avaliação de Pacientes e Familiares**"

Solicitamos a inclusão da aluna Natália Olivetti e do subprojeto "**Registro Unicêntrico de Correlação das Variáveis Clínicas e Eletrocardiográficas com Desfechos de Gravidade em Pacientes com Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito**".

A aluna irá utilizar o subprojeto para sua vinculação acadêmica no Programa de Pós Graduação em Cardiologia, sob a orientação de Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux e se compromete a fazer a matrícula no referido Programa assim que o Comitê de Ética tomar ciência do exposto.

O Subprojeto será conduzido por meio de revisão de prontuários, portanto não apresenta custos adicionais ao projeto principal, sem ônus a esta Instituição.

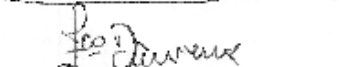
Solicito ainda extensão do projeto até julho de 2022.

Segue para análise relatório parcial do projeto principal, subprojeto com novo cronograma.

Agradecemos antecipadamente a análise desse egrégio colegiado e nos colocamos à disposição para mais informações, se necessário.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Mauricio Ibrahim Scanavacca


Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux


Natália Olivetti

Apêndice B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Aspectos clínicos e eletrocardiográficos da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e correlação com prognóstico.**

PESQUISADOR:

NÚMERO INSCRIÇÃO CRM:

CARGO/FUNÇÃO:

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 meses

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

Descrição e objetivo da pesquisa:

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem por objetivo avaliar uma doença genética (hereditária) que leva a alguns tipos de problemas do ritmo do coração (arritmias). A arritmia genética que será investigada é a Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito (DAVD), que é uma doença que você possa ter ou algum membro da sua família.

Com este estudo poderemos buscar informações importantes, por exemplo, em relação aos diferentes sintomas e as respostas ao tratamento entre pessoas com o mesmo tipo de doença.

Para participar desse projeto de pesquisa, basta concordar com a realização de avaliação clínica em consulta e a análise retrospectiva do prontuário médico.

III - RISCOS E BENEFÍCIOS ESPERADOS:

Benefícios: Trata-se de estudo observacional, que visa identificar fatores de risco relacionado à arritmias cardíacas em portadores de displasia arritmogênica do ventrículo direito através da análise retrospectiva de prontuário e, portanto, não há riscos aos pacientes. A identificação de fatores de risco pode ajudar a prevenir arritmias nos pacientes com esta doença.

**IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA
CONSIGNADO**

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para eventuais dúvidas;
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento de participar do estudo.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Para manter sua privacidade, será fornecido um número de registro à sua amostra. Dessa forma, seu nome será mantido no mais absoluto sigilo e não será divulgado em nenhum momento da pesquisa. Esses dados estarão apenas disponíveis ao coordenador do projeto.
4. Os resultados obtidos que estiverem associados à sua identificação não serão de forma nenhuma divulgados a terceiros.
5. Você não terá nenhuma despesa proveniente da participação nesse estudo, mas também não terá nenhum ganho material.
6. Os pacientes que concordarem em participar do projeto deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O não consentimento não acarretará na falta de atendimento no Instituto do Coração/HCFMUSP ou de qualquer outra instituição participante/colaboradora desse projeto.

7. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores, que poderão ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, nº 44, andar AB. Telefone: 11 2661-5341. Se o Sr (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8. O sangue coletado será processado e armazenado em banco/repositório do InCor. O mesmo será utilizado para sequenciamento de DNA e identificação da presença de mutação. Após os testes, o DNA será mantido no banco/repositório, localizado no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular - 10º andar, Bloco 2 – InCor, para identificações futuras de novas mutações e para futuros estudos envolvendo este ou outro projeto relacionado às Arritmias Cardíacas. O material será mantido no banco/repositório durante os três anos de vigor do Projeto, mas este prazo poderá ser maior caso o Projeto seja renovado.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP**

Eu discuti com o Dr. Mauricio Ibrahim Scanavacca sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

