



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

## **Estado da Arte: Miocardiopatia Arritmogénica**

**Maria Leonor Gonçalves Pinheiro Cardoso**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Luís Bronze

**Covilhã, março de 2018**

# Dedicatória

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e enorme orgulho que depositam em mim, todos os dias.

Aos meus avós, por me acolherem sempre com imenso amor e carinho.

A todas as pessoas que acreditam em mim, me dão força e me permitem crescer mais e mais a cada dia.

# Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Luís Bronze, por me ter proporcionado o gosto pela cardiologia, desde o 4º ano de faculdade, pelo seu empenho e paixão sempre demonstrado nas aulas. Agradeço também a disponibilidade, orientação e apoio que sempre demonstrou durante todo o meu trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e a todos os professores, médicos, funcionários e colegas que contribuíram para a minha formação a nível profissional e pessoal.

À minha família, por todo o suporte e por estarem sempre presentes em qualquer altura.

Aos amigos que a Covilhã me deu, por todos os momentos construídos ao longo destes seis anos que farão sempre parte de mim, pela paciência, pelo carinho, pela alegria e por todas as memórias que levo comigo.

Por fim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta dissertação e acompanharam todo o meu percurso académico.

“A persistência é o caminho do êxito”

(Charles Chaplin)

## Resumo

Sob o ponto de vista histórico, tanto as miocardiopatias com origem no ventrículo esquerdo como a doença arterial coronária têm sido reconhecidas, ao longo do tempo, como as principais causas de arritmia ventricular e morte súbita. Todavia, nas últimas duas décadas, arritmias com origem no ventrículo direito têm atraído cada vez mais atenção científica face a um elevado número de razões. As arritmias geradas no ventrículo direito normalmente afetam indivíduos mais jovens e podem culminar em episódios de morte súbita cardíaca. Os mecanismos fisiopatológicos implícitos ainda não se encontram totalmente compreendidos, o que motiva diferentes interpretações acerca dos mesmos.

A miocardiopatia arritmogénica corresponde a uma doença hereditária do músculo cardíaco, onde ocorre substituição do miocárdio por tecido fibroadiposo e que se caracteriza clinicamente por arritmias ventriculares potencialmente letais, principalmente em indivíduos jovens e atletas. Apesar de acometer o ventrículo direito com maior frequência, o envolvimento biventricular ou de predomínio esquerdo também já foi descrito. Sendo considerada a “doença dos desmossomas”, várias mutações foram reportadas em genes codificadores de proteínas desmossómicas, conduzindo a alterações intracelulares na transdução de sinal e, por conseguinte, à transformação dos miócitos cardíacos.

O diagnóstico clínico tem por base um sistema que conjuga fatores genéticos e familiares, variações eletrocardiográficas, eventos arrítmicos, achados histopatológicos e ainda, variantes funcionais ou estruturais do ventrículo direito, pertinentes no reconhecimento das características inespecíficas desta entidade. Indivíduos afetados, apresentam-se na sua maioria durante a segunda ou terceira décadas de vida com sintomas como palpitações, síncope ou paragem cardiorrespiratória tendo, contudo, a presença de portadores assintomáticos sido igualmente relatada, em prol do sequenciamento genético tendencial. O objetivo primordial do tratamento consiste na prevenção de eventos de morte súbita.

Dado a sua crescente relevância clínica e impacto científico significativo, esta dissertação considera a revisão alargada relativa à patogénese, diagnóstico e terapêutica atual, relacionados com esta forma rara de miocardiopatia.

## Palavras - Chave

Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito, Morte Súbita, Estratificação do Risco, Etiologia, Tratamento.

# Abstract

Historically, left ventricular cardiomyopathy and coronary heart disease have been regarded as the main causes of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. However, within the last two decades, arrhythmias originating from the right ventricular have begun to attract the attention of the scientific world for many reasons. Ventricular arrhythmias originating from the right ventricular usually affect younger patients and can lead to sudden cardiac death. The pathophysiologic mechanism of these arrhythmias is not fully understood, which can lead to a range of different interpretations.

Arrhythmogenic cardiomyopathy corresponds to a hereditary disease of the cardiac muscle, where the myocardium is replaced by fibro-fatty tissue and is characterized clinically by potentially lethal ventricular arrhythmias, especially in young individuals and athletes. Although the right ventricle is affected more frequently, biventricular or left dominant involvement has also been described. Considering the "disease of the desmosomes", several mutations have been reported in genes coding for desmosomal proteins, leading to intracellular changes in signal transduction and, consequently, myocyte transformation.

The clinical diagnosis is based on a system that combines genetic and familial factors, electrocardiographic variations, ventricular arrhythmias, histopathological findings and functional or structural variants of the right ventricle, pertinent in the recognition of the nonspecific characteristics of this entity. Affected individuals present mostly during the second or third decades of life with symptoms such as palpitations, syncope or cardiorespiratory arrest. However, the presence of asymptomatic carriers has also been reported in favor of trend genetic sequencing. The primary goal of treatment is to prevent sudden death events.

Given its increasing clinical relevance and significant scientific impact, this dissertation considers the broad review of the pathogenesis, diagnosis and current therapy related to this rare form of cardiomyopathy.

# Keywords

Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Dysplasia, Sudden Cardiac Death, Risk Stratification, Etiology, Management.

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos .....	2
1.2. Metodologia .....	3
1.2.1. Desenho da Revisão .....	3
1.2.2. Fontes de Informação e Seleção de Artigos.....	3
1.2.3. Descrição dos Resultados.....	3
2. A Miocardiopatia Arritmogénica .....	5
2.1. Etiologia e Patogenia .....	5
2.1.1. Considerações Genéticas.....	5
2.1.2. Etiopatogénese.....	8
2.1.3. Aconselhamento Familiar .....	11
2.2. Patogenia .....	12
2.2.1. Fases Clinicopatológicas.....	12
2.2.2. Características Histopatológicas .....	13
3. Diagnóstico e Manifestações Clínicas .....	14
4. Relação com o Risco de Morte Súbita .....	20
5. Abordagem ao Doente .....	24
5.1. Estratificação do Risco .....	24
5.2. Modalidades Terapêuticas .....	25
5.2.1. Alterações do Estilo de Vida .....	25
5.2.2. Terapia Farmacológica .....	25
5.2.3. Ablação por Cateter.....	26
5.2.4. Cardioversor Desfibrilhador Implantável .....	27
5.2.5. Transplante de Coração .....	29
5.3. Considerações Anestésicas .....	29
6. Conclusão .....	30
7. Bibliografia .....	32
8. Anexos .....	37

# Lista de Figuras

Figura 1: Processo de elegibilidade dos estudos e descrição dos resultados.....	4
Figura 2: Constituição do desmossoma cardíaco .....	6
Figura 3: Diferenciação cardíaca na miocardiopatia arritmogénica .....	9
Figura 4: ECG típico de um paciente com miocardiopatia arritmogénica .....	15
Figura 5: Ondas épsilon ao ECG .....	15
Figura 6: Achados à RMN em pacientes com miocardiopatia arritmogénica .....	18
Figura 7: Características imagiológicas da miocardiopatia arritmogénica .....	19
Figura 8: Fragmentação do QRS (padrão RSR' e suas variantes) .....	22
Figura 9: Representação da fragmentação do QRS (fQRS) e potenciais tardios .....	22
Figura 10: Estratificação do risco e indicações para a implementação de CDI .....	28

# Lista de Tabelas

Tabela 1: Genes conhecidos da miocardiopatia arritmogénica.....	7
Tabela 2: Comparação entre os critérios de diagnóstico originais e revistos da <i>Task Force</i> ...	37

# Lista de Acrónimos

ACC - American College of Cardiology	MAOT - Microalternância Elétrica de Ondas T
AG - Ácidos Gordos	MCA - Miocardiopatia Arritmogénica
AHA - American Heart Society	MEA - Mapeamento Eletro-Anatómico
ARA - Antagonistas do Recetor da Angiotensina	MS - Morte Súbita
BMP7 - Proteína Óssea Morfogenética 7	MVAD - Miocardiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito
BNP - Peptídeo Natriurético Cerebral	OMS - Organização Mundial de Saúde
BRD - Bloqueio de Ramo Direito	PDGF - Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
BRE - Bloqueio de Ramo Esquerdo	PKP2 - Gene da Placofilina-2
CDI - Cardioversor Desfibrilhador Implantável	PLN - Gene do Fosfolambano
CTGF - Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo	PPAR - Família dos Recetores Ativados por Proliferador de Peroxissoma
DAVD - Displasia Arritmogénica do Ventrículo Direito	PPAR $\alpha$ - Recetor Ativado por Proliferador de Peroxissoma $\alpha$
DCA - Doença Coronária Aguda	PPAR $\gamma$ - Recetor Ativado por Proliferador de Peroxissoma $\gamma$
DES - Gene da Desmina	RM - Ressonância Magnética
DSC2 - Gene da Desmocolina-2	RYR2 - Gene do Recetor de Rianodina 2
DSG2 - Gene da Desmogleína-2	S2 - Segundo Som Cardíaco
DSP - Gene da Desmoplaquina	S3 - Terceiro Som Cardíaco
ECG - Eletrocardiograma	SFIC - Sociedade/Federação Internacional de Cardiologia
ECGAR - Eletrocardiograma de Alta Resolução	TFGB3 - Gene do Fator de Crescimento Transformador B3
EVP - Estimulação Ventricular Programada	TMEM43 - Gene da Proteína Transmembrana 43
fQRS - Fragmentação do QRS	TTN - Gene da Titina
FV - Fibrilhação Ventricular	TV - Taquicardia Ventricular
GSK-3B - Glicogénio Sintase Cinase 3B	VD - Ventrículo Direito
IECA - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	VE - Ventrículo Esquerdo
JUP - Gene da Placoglobina	
LMNA - Gene da Laminina A/C	

# 1. Introdução

Foi em 1982 que Frank Marcus e Guy Fontaine (1) descreveram, pela primeira vez, 24 pacientes com uma condição clínica que intitularam de displasia arritmogénica do ventrículo direito (DAVD) a qual, desde então, defenderam ter origem numa anomalia no desenvolvimento do ventrículo direito (VD). Recentemente, baseada na natureza progressiva da doença do miocárdio e etiologia desconhecida, a DAVD foi mais apropriadamente incluída no espectro das miocardiopatias não isquémicas, cuja classificação foi proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Sociedade/Federação Internacional de Cardiologia (SFIC) (2). A designação “miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito” (MAVD), reflete o envolvimento principal do VD em vários casos. Contudo, o reconhecimento de formas de miocardiopatia com acometimento biventricular ou do ventrículo esquerdo (VE), conduziu à adoção de um termo mais amplo, nomeado de “miocardiopatia arritmogénica” (MCA) (1). Efetivamente, hoje em dia, já é reconhecido um envolvimento precoce do VE no decurso da doença (3).

A MCA é considerada uma das mais arritmogénicas formas de miocardiopatia hereditária e uma das principais causas de morte súbita (MS) em jovens e atletas (4,5). Genericamente, em termos patológicos, existe uma remodelação heterogénea do VD por tecido fibroadiposo, dando origem a circuitos de reentrada e instabilidade elétrica do miocárdio, evidenciada através de taquicardias monomórficas ventriculares tipicamente presentes em doentes da terceira à quinta décadas de vida (4,6). Atualmente, acredita-se que anomalias elétricas frequentemente precedem doença estrutural detetável no miocárdio, sendo por isso a deteção atempada e uma correta avaliação do risco de MS, de importância extrema (4).

A incidência real da MCA é desconhecida; contudo, sabe-se que acomete adultos jovens com uma relação homem-mulher de 2.7/1.0. A prevalência da doença estima-se que varie de 1 caso em cada 5000 pessoas na população em geral, até 1 em cada 2000 pessoas em alguns países europeus como Itália e Alemanha. Aproximadamente 50% dos pacientes afetados têm uma história familiar positiva, no entanto, tanto a penetrância incompleta como a expressão fenotípica reservada, são comuns e contribuem para subestimar a prevalência de doença familiar. A MCA é maioritariamente transmitida por um padrão autossómico dominante, embora formas autossómicas recessivas tenham sido igualmente descritas. Cerca de 80% dos casos de doença são diagnosticados em pacientes com menos de 40 anos e deve suspeitar-se desta patologia em todos os indivíduos jovens que se apresentem com episódios de síncope, taquicardia ventricular (TV) ou paragem cardiorrespiratória (6,7).

O diagnóstico orientado por dados clínicos é difícil em doenças raras, contudo, à medida que o VD se tornou mais acessível através de técnicas de imagem melhoradas, o número de indivíduos diagnosticados aumentou substancialmente (8). Em 1994 e 2010, a *Task Force* Internacional propôs *guidelines* para o diagnóstico padronizado da MCA, baseando-se em

achados eletrocardiográficos, arrítmicos, morfológicos, histopatológicos e ainda, fatores clínico-genéticos (9). Os critérios modificados de 2010 possuem parâmetros de medição mais concretos e demonstraram melhorar a sensibilidade diagnóstica. Uma vez realizado o diagnóstico, é essencial proceder à estratificação do risco de MS e decidir a necessidade de introdução de um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) (10). Uma vez que até ao momento não existe uma cura para a MCA, o tratamento visa reduzir a sintomatologia, atrasar a progressão da doença e antecipar a condição de MS. As principais terapias compreendem alterações do estilo de vida com restrição de exercício físico, uso de beta bloqueadores entre outros agentes antiarrítmicos e implantação de CDI (4).

Cada vez mais esta miocardiopatia tem chamado à atenção. Para isto tem contribuído o melhor entendimento dos seus mecanismos subjacentes, a maior sensibilidade nas técnicas de diagnóstico empregues, assim como o uso acrescido de novas terapêuticas (6). O conhecimento progressivo respeitante aos fatores de risco, técnicas de diagnóstico, *outcome* arrítmico e intervenções terapêuticas emergentes, tornam particularmente oportuno saber abordar estes pacientes de forma crítica (9).

## 1.1. Objetivos

Esta revisão de literatura tem como objetivos:

- Sintetizar e entender a etiopatogénese da MCA;
- Esclarecer o diagnóstico e as principais manifestações clínicas relacionadas com a doença;
- Relacionar o risco de MS com esta miocardiopatia e objetivar as suas principais medidas de prevenção;
- Explorar a abordagem ao doente com base na estratificação do risco de eventos arrítmicos adversos.

## 1.2. Metodologia

### 1.2.1. Desenho da Revisão

A abordagem metodológica assentou numa revisão bibliográfica descritiva, que permitiu a análise de vários artigos da literatura biomédica.

### 1.2.2. Fontes de Informação e Seleção de Artigos

A pesquisa bibliográfica relacionada com a presente revisão da literatura foi efetuada formalmente na base de dados MEDLINE, baseando-se numa pesquisa bibliográfica alargada, utilizando como interface a *Pubmed*, e com as seguintes palavras-chave: “arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy dysplasia”, “ARVD-C sudden cardiac death”, “ARVD-C and risk stratification”, “ARVD-C etiology”, “ARVD-C management”.

Foram considerados estudos de revisão simples, ensaios clínicos, meta-análises e artigos de revisão sistemática, que preenchessem os seguintes critérios de publicação: artigos publicados nos últimos 12 anos (1 de janeiro de 2005 até 31 de dezembro de 2017); artigos publicados em inglês e português; artigos cuja população-alvo seja constituída por humanos e, por fim, a inclusão de estudos publicados em jornais e revistas científicas indexadas.

A organização estrutural do trabalho baseou-se nos objetivos previamente reportados, incluindo em primeiro lugar artigos relacionados com a etiopatogénese da doença, seguidos de estudos alusivos ao diagnóstico clínico, avaliação do risco e, por último, à revisão das estratégias terapêuticas.

### 1.2.3. Descrição dos Resultados

Como resultado da pesquisa efetuada com base nos critérios de publicação descritos acima, palavras-chave estipuladas e tipo de estudos considerados, foram obtidos no total, 291 artigos científicos passíveis de ser utilizados na presente revisão. Posteriormente à reunião do respetivo material, e com base numa análise seletiva dos seus títulos e *abstracts*, foram excluídos 154 dos artigos inicialmente selecionados, devido a resultados sem relação com a corrente pesquisa, temas pouco pertinentes relativamente aos objetivos do trabalho e ainda, impossibilidade de obtenção de texto completo dos artigos em questão. Desta forma, ficaram disponíveis 137 estudos para leitura integral sendo que, após esta primeira fase de seleção, foram ainda excluídos 12 artigos referentes ao diagnóstico clínico anteriores ao ano de 2009 (exclusive), uma vez que os mesmos foram alvo de revisão em 2010 pela *Task Force* Internacional, com o intuito de maximizar a sensibilização para a deteção atempada da doença.

No total reuniram-se 125 artigos que cumpriram os critérios de inclusão e exclusão, sendo que destes, 51 estudos foram incluídos no presente trabalho, após um critério de seleção pessoal, baseado na pertinência/relevância do artigo (Figura 1).

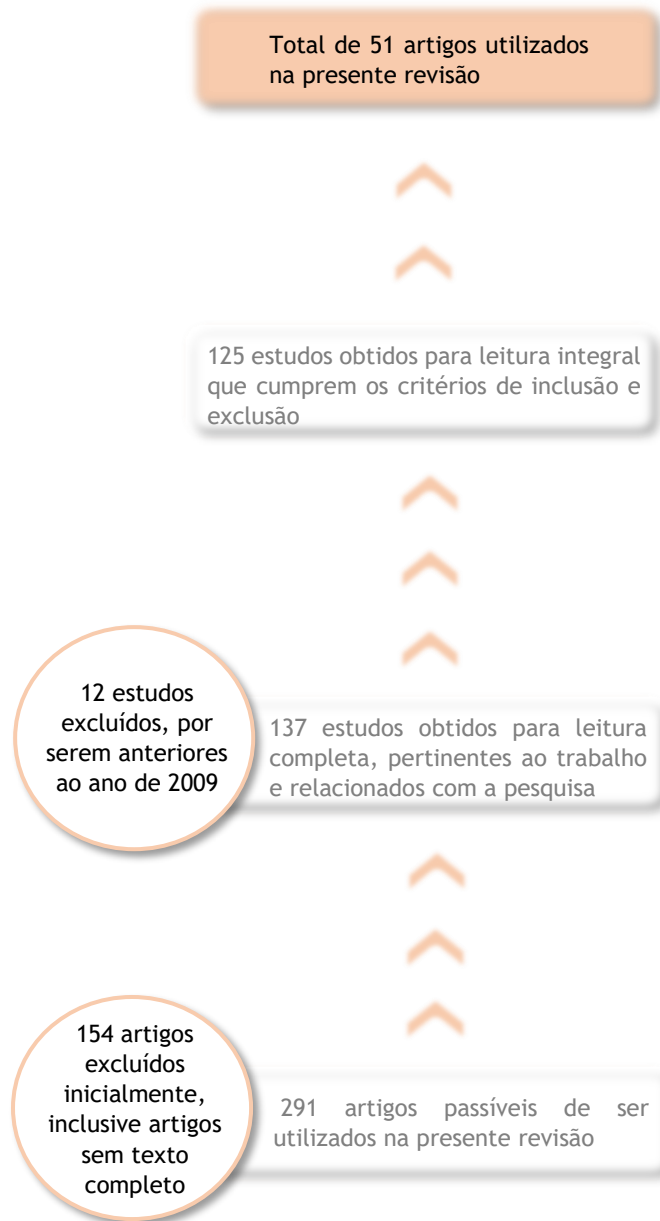


Figura 1: Processo de elegibilidade dos estudos e descrição dos resultados.

## 2. A Miocardiopatia Arritmogénica

### 2.1. Etiologia e Patogenia

Vários são os genes envolvidos na etiopatogénese da MCA, pressupondo uma base genética da doença. Atualmente, acredita-se que as mutações genéticas podem aumentar a suscetibilidade à infecção viral, conduzindo à morte do miocárdio através de processos de apoptose e infiltração fibroadiposa (11).

#### 2.1.1. Considerações Genéticas

Apesar de hoje em dia se reconhecer uma predisposição genética, a clareza da patogénese permanece ainda por revelar. Esta miocardiopatia é tipicamente herdada de forma autossómica dominante com penetrância incompleta e expressão variável, embora variantes recessivas já tenham sido igualmente descritas na literatura (2). O mecanismo envolvido na génese etiológica parece relacionar-se com a disfunção dos desmossomas cardíacos (10).

A comunicação intercelular é essencial para uma adequada função cardíaca, sendo a sincronização das atividades mecânica e elétrica necessárias para o trabalho individual dos miócitos se revelar na função de bombeamento do coração (12). Os miócitos cardíacos encontram-se interligados por meio do disco intercalado, uma estrutura que abrange as junções comunicantes do tipo *gap*, os desmossomas e as junções aderentes (13). A continuidade mecânica é proporcionada pelos desmossomas e junções aderentes que formam a *area composita*, enquanto as junções do tipo *gap* fornecem um caminho para a passagem de iões e de pequenas moléculas entre células (12). Com o objetivo de manter a adesão celular, as junções aderentes conectam-se com filamentos de actina na célula, ao passo que os desmossomas se interligam a filamentos intermediários do citoesqueleto, designados de desminas. Várias mutações foram reportadas em genes codificadores de proteínas desmossómicas (PKP2, DSG2, DSC2, DSP, JUP), responsáveis pelo fenótipo da MCA. Uma vez que estas proteínas aparentam ter um papel etiológico relevante, esta miocardiopatia tem sido referida como uma “doença dos desmossomas” (13).

Os desmossomas classicamente contêm membros da família das caderinas (desmogleína-2 e desmocolina-2), das plaquinas (desmoplaquina) e da família *armadillo* (placoglobina, placofilina-2) (1). Estas organizações são particularmente abundantes no coração e na pele, tecidos esses que normalmente experienciam *stress* mecânico. Desta forma, não é surpreendente que fenótipos clínicos em pacientes com mutações nestes complexos, adquiram a forma de manifestações cutâneas e do miocárdio (14).



que codifica a proteína transmembrana 43, igualmente localizada na *area composita*, foi associado a uma forma altamente penetrante de MCA (16). Este último contém um elemento de resposta para o recetor ativado por proliferador de peroxissoma  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), um fator de transcrição adipogénico (13).

Mais raramente, o fenótipo de MCA relaciona-se com mutações em genes não desmossómicos, como aqueles que codificam o recetor de rianodina 2 (RYR2), fator de crescimento transformador beta 3 (TGFB3), desmina (DES), titina (TTN), fosfolambano (PLN) e ainda, a lamina A/C (LMNA) (16). O recetor de rianodina cardíaco, sendo uma proteína reguladora do cálcio, desempenha um papel crucial na patogénese das arritmias cardíacas (18). Mutações no gene RYR2 já foram reportadas em formas atípicas de MCA alusivas a arritmias polimórficas ventriculares e têm sido identicamente reveladas em doentes com TV polimórfica catecolaminérgica, uma arritmia maligna peculiar (16). O TGFB3 pode modular a expressão de genes desmossómicos e contribuir a favor da remodelação cardíaca, fornecendo uma base para o desenvolvimento de arritmias ameaçadoras à vida (13,18). Mutações no gene TTN, o maior gene identificado em mamíferos, relacionam-se frequentemente com a miocardiopatia dilatada, apesar de já terem sido relatadas em algumas famílias com MCA sobreponível (16).

Tabela 1: Genes conhecidos da miocardiopatia arritmogénica. Adaptado de Poloni *et al* (16).

Locus	Gene	Protein	Protein description	Mutation prevalence	Mode of inheritance	Prevalent phenotype	References
Junctional component							
17q21	<i>JUP</i>	Plakoglobin	Desmosomal and <i>area composita</i> armadillo protein	Rare	Autosomal recessive/ autosomal dominant	ARVC	37,56
6p24	<i>DSP</i>	Desmoplakin	Desmosomal and <i>area composita</i> protein	1–16%	Autosomal dominant	ARVC	39
12p11	<i>PKP2</i>	Plakophilin-2	Desmosomal and <i>area composita</i> armadillo protein	7–70%	Autosomal dominant	ARVC	57
18q12	<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	Desmosomal cadherin	5–25%	Autosomal dominant	ARVC	42
18q12	<i>DSC2</i>	Desmocollin-2	Desmosomal cadherin	Rare	Autosomal dominant/ autosomal recessive	ARVC	43
10q21	<i>CTNNA3</i>	$\alpha$ T-catenin	<i>Area composita</i> protein	Rare	Autosomal dominant	ARVC	47
3p25	<i>TMEM43</i>	Transmembrane protein 43 (LUMA)	<i>area composita</i> protein	Rare	Autosomal dominant	ARVC	58
Nonjunctional component							
2q35	<i>DES</i>	Desmin	Intermediate filament protein	Rare	Autosomal dominant	DCM	51
2q31	<i>TTN</i>	Titin	Sarcomeric protein	Rare	Autosomal dominant	DCM	52
1q21.2–q21.3	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Protein of the inner nuclear membrane	Rare	Autosomal dominant	DCM	53
6q22.1	<i>PLN</i>	Phospholamban	Integral membrane protein of the sarcoplasmic reticulum	Rare	Autosomal dominant	DCM	54
14q23–q24	<i>TGFB3</i>	Transforming growth factor $\beta$ 3	Cytokine involved in extracellular matrix deposition, cell adhesion and cellular signaling	rare	Autosomal dominant	ARVC	50
1q42–q43	<i>RYR2</i>	Ryanodine receptor 2	Ryanodinic cardiac receptor calcium channel of the cardiac sarcoplasmic reticulum	Rare	Autosomal dominant	CPVT	55

## 2.1.2. Etiopatogénese

Um completo entendimento acerca da patogénese nesta forma incomum de miocardiopatia ainda não é possível nos dias de hoje, porém, vários fatores que para ela contribuíram já foram prontamente reconhecidos (19).

A explicação mais simples para as mutações desmossómicas serem uma causa de miocardiopatia, baseia-se na perda da adesão entre miócitos, com desagregação dos mesmos e posterior reposição por tecido fibroadiposo (20). O exercício físico exacerba este defeito de adesão e indivíduos envolvidos em desportos de resistência, tornam-se sintomáticos numa fase mais precoce, têm maior probabilidade de desenvolver um fenótipo de doença mais evidente e ainda, demonstram pior sobrevivência livre de arritmias ventriculares e insuficiência cardíaca (19).

Além de constituírem estruturas especializadas que fornecem adesão mecânica célula a célula e suporte estrutural ao coração, os desmossomas desempenham, de forma idêntica, um papel importante na estabilidade elétrica cardíaca, constituindo importantes mediadores das vias de transdução de sinal intra e intercelular (4,19). Alterações nos desmossomas ocasionam redistribuição da placoglobina a partir da membrana celular até ao núcleo. A placoglobina, também conhecida por  $\gamma$ -catenina, compete com a  $\beta$ -catenina (proteína da junção aderente) pela translocação celular e ativação da via de sinalização Wnt canónica. Desta forma, o acúmulo nuclear de placoglobina suprime esta via de sinalização, aumentando os fatores adipogénicos (Wnt-5b e BMP7) e diminuindo os inibidores da adipogénese, como o fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), promovendo a diferenciação do miocárdio em tecido adiposo (19,20).

Validando o papel da via Wnt canónica na patogénese da MCA, observou-se que terapias desenhadas com o propósito de incrementar a sinalização Wnt, melhoram as manifestações da doença. Como exemplo, a glicogénio sintase cinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) demonstrou atuar na regulação negativa da via Wnt e a inibição da cinase comprovou ativar esta mesma via. A identificação de um inibidor da GSK-3 $\beta$  como o SB 216763 já foi reconhecida e está a ser investigada como alvo terapêutico (19).

Experiências com ratos ajudaram a clarificar a origem dos achados histopatológicos. De acordo com estes ensaios, verificou-se que os adipócitos parecem ter origem em células progenitoras de segundo campo cardíaco. Através de estudos mais antigos com o sistema músculo-esquelético, foi identificado um conjunto de células progenitoras caracterizadas pela presença de um marcador de superfície celular, o recetor tipo  $\alpha$  para o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Foi verificado que estas células detêm potencial de se diferenciarem em células adiposas ou fibrosas e foram, portanto, designadas de células progenitoras fibroadiposas. Apoiando o seu papel na patogénese da MCA, revelou-se que as células progenitoras fibroadiposas expressam genes desmossómicos e a sua diferenciação em adipócitos, é acentuada pela supressão da via de sinalização Wnt canónica. Esta descoberta

ajudou a expandir o espectro celular implicado na patogénese da MCA, desviando a atenção de um modelo maioritariamente focalizado nos miócitos cardíacos para um outro mais amplo, implicando fibroblastos e os seus precursores (19).

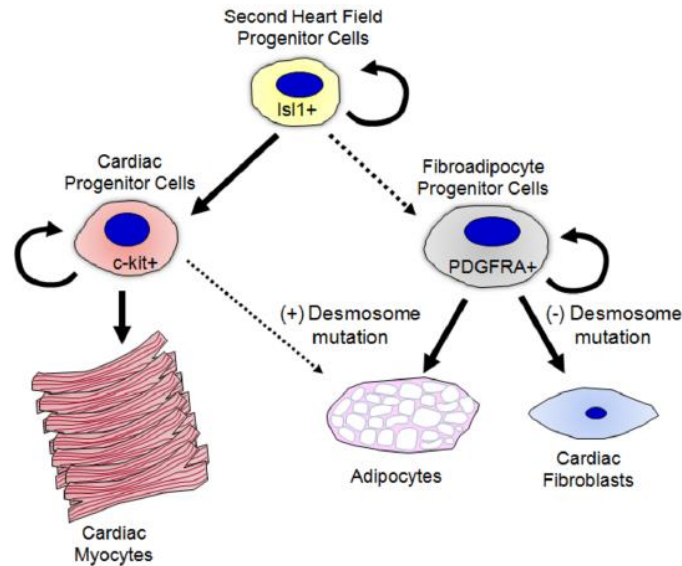


Figura 3: Diferenciação cardíaca na miocardiopatia arritmogénica. Adaptado de Corrado *et al* (19).

Concedendo alguma atenção às proteínas do disco intercalado, investigação subsequente prosseguiu com a hipótese de que as mutações desmossómicas poderiam alterar a via *hippo*, uma importante via reguladora do tamanho dos órgãos e com um papel relevante na proliferação, diferenciação e apoptose celulares. A proteína neurofibromina-2, localizada no disco intercalado (entre outros sítios) atua acima da via *hippo*, regulando a adesão célula-célula e célula-matriz. No contexto de MCA, foi referido que mutações funcionais no disco intercalado poderiam alterar a via *hippo* através da neurofibromina-2, ativando-a e contribuindo, deste modo, na reposição fibroadiposa do coração. Além disto, a ativação da via *hippo* suprime a via de sinalização canónica Wnt, confirmando ainda mais o seu papel na patogénese da miocardiopatia (19).

A família dos recetores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) desempenha um papel crítico na regulação do metabolismo lipídico celular. O recetor ativado por proliferador de peroxissoma  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) regulariza o aproveitamento cardíaco dos ácidos gordos (AG). Embora os miócitos cardíacos neonatais tipicamente dependam da glicose para o seu metabolismo, os miócitos adultos recorrem à oxidação dos AG como fonte metabólica primária. Em doentes com MCA está presente uma redução dos níveis de PPAR $\alpha$ , acompanhada pelo decréscimo nos níveis de  $\beta$ -oxidação, favorecendo assim o acúmulo de AG. Este aumento conduz à ativação dos PPAR $\gamma$  que, por sua vez, vão ampliar o desequilíbrio entre as reservas de AG e a sua  $\beta$ -oxidação, criando condições para um maior acúmulo de lípidos, complementares à morfologia adiposa observada. Antagonistas seletivos dos PPAR $\gamma$  demonstraram melhorar

fenómenos de lipogénese e apoptose celular. Ainda mais, a ativação da via Wnt provou inibir os PPAR $\gamma$  (e vice-versa), denotando a ligação cruzada subjacente a estes mecanismos (17,19).

Uma outra linha de investigação destacou a interação entre os desmossomas e os canais de sódio. Imagens em nanoescala de alta resolução mostraram agregação dos canais de sódio dependentes de voltagem com moléculas de adesão, como as N-caderinas. Adicionalmente, observou-se que mutações em genes desmossómicos conduzem à redução de correntes de sódio e podem associar-se fenotipicamente à Síndrome de Brugada, enquanto mutações no complexo dos canais de sódio podem, por sua vez, manifestar características da MCA. Estes achados são consistentes com a evidência de que a redução na densidade da corrente de sódio e o atraso na condução cardíaca podem preceder doença estrutural provocada por mutações nos desmossomas (19).

Comparada com a teoria da via Wnt canónica, a teoria da interferência da homeostase do cálcio pela placoglobina requer fundamentação adicional. Foi revelada uma nova interação entre a placoglobina mutada e o canal de cálcio rico em histidina. Embora não confirmado até agora, acredita-se que a placoglobina possui capacidade de iniciar arritmias através da perturbação da homeostasia do cálcio, mediada pela proteína de ligação ao cálcio rica em histidina. O gene JUP pode estar identicamente envolvido no fenómeno de apoptose celular, dado vários estudos terem verificado o facto de a expressão do gene antiapoptótico BCL2 ser regulada pelo mesmo. A fragmentação do DNA e a expressão da protease CPP-32 constituem dois indicadores *major* de apoptose e ambos foram referenciados em doentes com MCA. A apoptose pode manifestar-se em consequência da disrupção na coesão intercelular dos cardiomiócitos neste grupo de doentes (13,17).

A inflamação do miocárdio exerce provavelmente um papel desencadeante na indução de arritmias ventriculares, embora não exista até agora, conhecimento suficiente que demonstre se as células inflamatórias integram parte de uma reação molecular à apoptose celular ou se resultam de mecanismos infecciosos ou imunomediados. Sendo assim, alguns estudos reivindicam um papel etiológico viral, ao passo que outros defendem uma vertente inofensiva, achando-se que a degeneração celular espontânea pode auxiliar a colonização viral do miocárdio (5). É igualmente importante realçar o meio ambiente como um fator patogénico relevante com grande interferência em indivíduos suscetíveis.

Anteriormente à identificação de uma base genética, a teoria disontogenética sustentava que a hipoplasia no desenvolvimento do VD estaria na origem evolutiva da MCA. Esta teoria, comporta nos dias de hoje uma visão meramente histórica, embora alguns cardiologistas pediátricos ainda se possam deparar com uma doença distinta e rara que retrata esta descrição. Nomeada anomalia de Uhl após o patologista que primeiro a descreveu, apresenta-se como um defeito cardíaco congénito de predomínio na infância, acompanhado de insuficiência cardíaca direita (21). Atualmente, sabe-se que a atrofia do miocárdio é um fenómeno progressivo e, por

isso, não se identifica ao nascimento como acontece com a anomalia de Uhl, fruto do hipodesenvolvimento do VD durante a vida embrionária (5).

### 2.1.3. Aconselhamento Familiar

Analogamente a outras formas familiares de miocardiopatia, a MCA representa uma doença geneticamente heterogénea; porém, em contraste a outros tipos de doença, a presença de uma mutação genética compõe um parâmetro de diagnóstico (19). O papel da análise genética está a tornar-se fundamental, não apenas para fins de pesquisa, mas também no sentido de confirmação diagnóstica e determinação do risco associado em familiares do indivíduo afetado (16). Sendo assim, os testes genéticos têm utilidade tanto para a asserção de doença em casos suspeitos, como na identificação de familiares portadores perante ausência de sinais ou sintomas de miocardiopatia arritmogénica (22). Todavia, a genotipagem molecular encontra-se limitada pela complexidade genética associada, explicada pela baixa penetrância e expressividade variável da doença (23).

A avaliação genética inicial, implica explorar toda a história familiar a fim de determinar o modo de herança e recomendar o rastreio aos vários membros da família. Caso exista suspeita de determinada mutação e na hipótese de existirem familiares em primeiro grau relacionados, a descoberta de um defeito genético traduz um indicador de risco. Por outro lado, se o gene mutado está presente num determinado indivíduo, mas não nos seus familiares, é pouco provável que os membros da família tenham ou venham a manifestar a doença com base nessa anomalia genética (22). Não obstante, caso não sejam detetados possíveis genes causais através da análise genética, o mesmo não significa ausência de doença, visto apenas serem reconhecidas uma minoria de alterações genéticas intervenientes na génese da mesma (20,24). Assim, ainda que um teste positivo possa ser esclarecedor, um teste negativo não exclui a possibilidade do respetivo fenótipo ser o resultado de uma mutação em um gene não testado (23).

O gene PKP2 tem sido o mais frequentemente relacionado com os sinais e sintomas clínicos da MCA, seguido dos genes DSP, DSG2 e DSC2. Apesar de tudo, a maioria dos estudos de correlação genótipo-fenótipo informam que, embora extremamente comuns, as mutações no gene PKP2 podem requerer uma segunda mutação nesse ou num outro gene desmossómico para o fenótipo da doença se tornar manifesto. Este achado comprova que a presença de uma segunda mutação em alguns genes patológicos, pode limitar a facilidade em identificar, de forma conclusiva, sujeitos com mutações ainda por divulgar. Para além disto, já foram reportadas variantes *missense* em estudos com controlos saudáveis, atualmente classificadas de polimorfismos (23). De facto, todos estes acontecimentos contribuem para a difícil interpretação dos testes genéticos, destacando a necessidade do auxílio no aconselhamento genético, especialmente na era do sequenciamento de próxima geração (16).

A relevância do impacto clínico na genotipagem das várias gerações, tem por base a possível identificação de familiares geneticamente afetados e que revelam história familiar de alterações genéticas; no entanto, ainda sem manifestações da doença. Uma vez que os sintomas e sinais clínicos da MCA, usualmente, têm início durante a adolescência ou começo da idade adulta e são precedidos por uma longa fase pré-clínica, é importante que a avaliação tenha início por volta dos 10-12 anos de idade (22,23). O *follow-up* de indivíduos com doença confirmada é feito com periodicidade de 6 a 12 meses, sendo um controlo mais vigoroso implementado caso exista imposição clínica. Testes como o eletrocardiograma (ECG), Holter e prova de esforço devem ser repetidos anualmente, dado serem indicadores potenciais de exacerbação iminente. Provas de imagem como o ecocardiograma e ressonância magnética (RM), podem ser realizadas com menor regularidade (bianualmente), na comparação de estabilidade clínica prolongada (21).

Ainda que a frequência da avaliação desde a adolescência até à quarta década de vida deva ser feita de 6 a 12 meses, uma monitorização menos constante é aceite a partir da meia-idade, desde que se mantenha a vigília de sintomas. A penetrância relacionada com a idade também já foi estabelecida. Como exemplo, o surgimento de manifestações clínicas em portadores da mutação no gene PKP2 encontra-se dependente da idade. O rastreio periódico em familiares de pessoas afetadas é igualmente aconselhado, sendo o surgimento de novos achados ao ECG e a progressão de variações pré-existentes, reportados num seguimento de 5 anos entre pacientes com MCA (21).

## 2.2. Patogenia

### 2.2.1. Fases Clinicopatológicas

Várias fases da doença foram descritas tendo em consideração o seguimento a longo prazo realizado a diversos pacientes. A fase inicial ou fase oculta da doença, é caracterizada apenas por alterações estruturais subtis do VD, acompanhadas ou não da presença de arritmias ventriculares. A MS pode ser a primeira manifestação da doença, ocorrendo com maior incidência em jovens desportistas durante jogos de competição ou exercício físico intenso. Após esta fase subclínica, pode efetivamente existir um período sintomático manifestado através de possíveis arritmias ventriculares com subsequente paragem cardiorrespiratória, associada a alterações ventriculares estruturais e funcionais notórias. Considerando a extensão clínica e histopatológica da doença, é observada uma redução progressiva da função ventricular direita e acometimento ventricular esquerdo resultando, em última instância, numa insuficiência biventricular que se assemelha à cardiomiopatia dilatada, conduzindo finalmente a insuficiência cardíaca congestiva e complicações relacionadas (25).

### 2.2.2. Características Histopatológicas

O perfil patológico típico da MCA traduz-se na reposição do miocárdio ventricular por tecido fibroadiposo com início no epicárdio ou médio miocárdio e extensão ao endocárdio, a fim de se tornar transmural (19). Esta infiltração pode ser difusa ou regional, normalmente localizada no característico triângulo de displasia, incluindo as paredes: inferior, apical e infundibular do VD. Somente nas formas mais severas da doença existe envolvimento de todas as três áreas, ao passo que em condições mais ligeiras, apenas uma ou duas das paredes são acometidas. O desbaste parietal e o espessamento do endocárdio, são ambos encontrados em áreas de infiltração transmural e dilatação aneurismática, fornecendo um substrato para a formação de arritmias ameaçadoras. Algumas características particulares parecem estar relacionadas com um padrão adiposo ou fibroadiposo específico, sendo o último identificado por um perfil atrófico severo e cicatricial do miocárdio, associado à possível redução da espessura da parede do VD.

Na forma clássica da doença, é o VD aquele primeiramente afetado, apesar do VE estar envolvido em mais de metade dos casos de MCA (16). No exame histológico são reveladas ilhas de miócitos sobreviventes intercaladas com tecido fibroadiposo, sendo que a infiltração adiposa do VD *per si* não se traduz num achado morfológico suficiente para o diagnóstico. Aliás, uma certa quantidade de gordura intramiocárdica, está presente mesmo em condições normais e sofre aumento consoante fatores como a idade e tamanho corporal (19).

### 3. Diagnóstico e Manifestações Clínicas

O amplo espectro de variação fenotípica, a penetrância oscilante da doença e a carência de um teste diagnóstico definitivo, tornam a pesquisa clínica de MCA desafiadora (26). Dada a ausência de uma ferramenta única de diagnóstico, a melhor estratégia de investigação clínica consiste na combinação de múltiplas fontes de informação de caráter genético, eletrocardiográfico, arritmico, morfofuncional e histopatológico (19). Em 1994, a *Task Force* Internacional propôs um conjunto de critérios inicialmente desenhados a fim de garantir uma especificidade adequada em doentes com manifestações clínicas evidentes de MCA. Estas *guidelines* foram posteriormente revistas com o objetivo de melhorar a sensibilidade, contudo, mantendo a especificidade diagnóstica previamente reportada (23). A modificação dos critérios originais veio facilitar o diagnóstico em familiares de primeiro grau com expressão fenotípica incompleta da doença (3). Consequentemente, a informação genética molecular foi introduzida na avaliação familiar e a presença de mutações em genes causais foi admitida como critério *major* ao diagnóstico (19). Ademais, as *guidelines* revistas proporcionam métodos de imagem quantitativos e de medição histopatológica, identificação de padrões complementares ao ECG e, por fim, a categorização das anomalias morfofuncionais do VD em vários níveis (3,23). Novas técnicas de imagem também foram introduzidas, como a ecocardiografia contrastada e em 3D, a RM com realce tardio por gadolínio e o mapeamento eletro-anatômico (MEA) (3).

A apresentação clínica mais comum, consiste na presença de arritmias ventriculares e respetivos sintomas associados, tais como palpitações, síncope (a maioria no decurso de atividade física) e paragem cardiorrespiratória (19). As arritmias típicas constam, com frequência, em extrassístoles ventriculares ou TV monomórficas não sustentadas ou sustentadas, com uma morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Esta morfologia específica sugere a origem da arritmia no VD (27). Os doentes acometidos são geralmente jovens, com predomínio pelo sexo masculino. Em casos mais raros, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca podem traduzir a primeira manifestação clínica (13). A apresentação clínica pode, ocasionalmente, simular a miocardite aguda que intercorre com dor no peito, alterações transitórias do segmento ST/ onda T e aumento dos níveis das enzimas musculares, com ou sem arritmias ventriculares (19). O exame físico pode ser normal em cerca de metade dos doentes. Uma divisão do segundo som cardíaco (S2) devido ao atraso no encerramento da válvula pulmonar pode estar presente, secundário à disfunção do VD. De igual forma, pode-se por vezes observar um sopro de regurgitação tricúspide e um galope S3, em consequência da insuficiência cardíaca direita (13).

Anomalias ao ECG estão presentes na maioria dos doentes com MCA e precedem, com regularidade, alterações estruturais do coração. Variações na repolarização são um dos achados mais frequentemente observados, com inversão das ondas T nas derivações precordiais direitas

(V1, V2, V3) a ocorrer em 87% dos pacientes. Em atletas Afro-Americanos, a inversão das ondas T nas derivações precordiais V1-V4 é comum, embora se encontre normalmente associada a elevação do segmento ST, achado raramente verificado na MCA (26). É também frequente verificar uma elevação do segmento ST na síndrome de Brugada, sendo indispensável realizar o diagnóstico diferencial quando oportuno (13). Se estiver patente um estágio mais avançado da doença, com dilatação ventricular direita severa e acometimento do VE, pode suceder extensão eletrocardiográfica às derivações V5 e V6. A inversão das ondas T nas derivações precordiais direitas, pode igualmente ser constatada em atletas e situações como a síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, embolia pulmonar aguda ou, ocasionalmente, em mulheres saudáveis (28), sendo que apesar de comum, permanecem um achado inespecífico. Quanto às anomalias de despolarização, estão incluídas o prolongamento da duração do QRS nas derivações direitas com atraso na ativação da onda S terminal, fragmentação do QRS e surgimento de ondas épsilon (potenciais de pequena amplitude que ocorrem no final do complexo QRS/início do segmento ST), que refletem a despolarização assíncrona do VD (13,19).

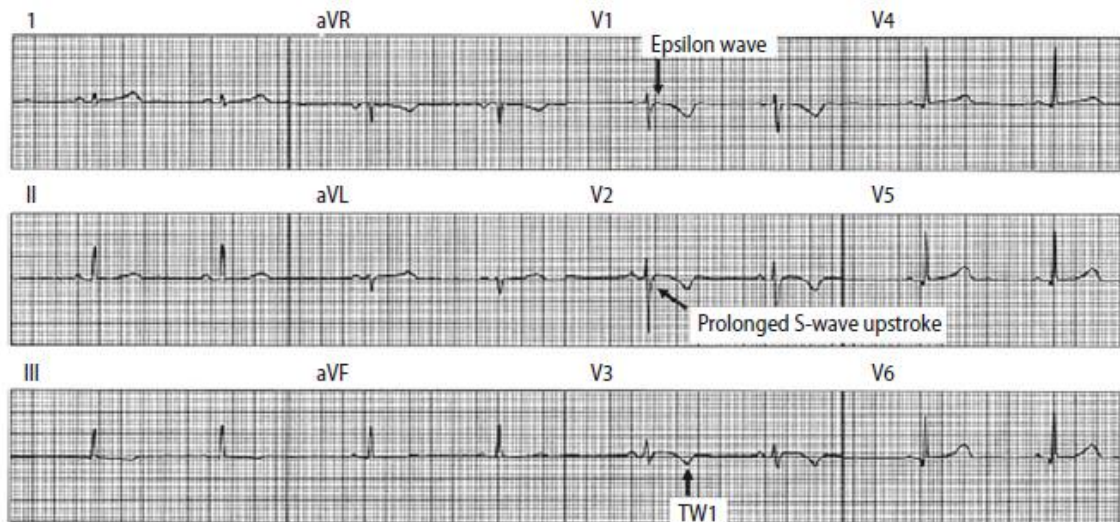


Figura 4: ECG típico de um paciente com miocardiopatia arritmogénica. Adaptado de Herren *et al* (13).

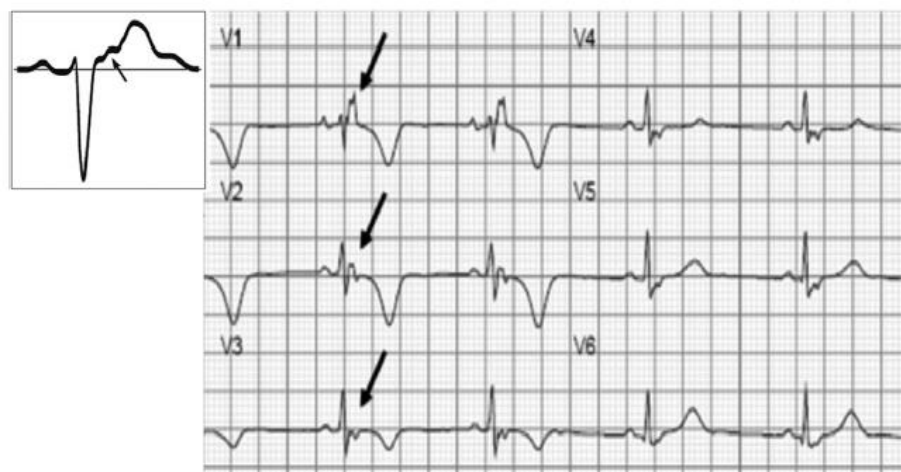


Figura 5: Ondas épsilon ao ECG. Adaptado de Iyer *et al* (10).

Apesar das ondas épsilon traduzirem um achado não tão frequente e variarem consideravelmente em prevalência, representam um critério *major* quando ocorrem nas derivações precordiais direitas (26).

O Holter de 24 horas pode revelar múltiplas extrassístoles ventriculares ou taquicardias ventriculares com morfologia de BRE. O surgimento de batimentos ventriculares ectópicos com uma morfologia de bloqueio de ramo direito (BRD), sugere envolvimento ventricular esquerdo. Mais de 25% dos doentes apresentam taquiarritmias supraventriculares, possivelmente relacionadas com a provável progressão auricular da doença (13). Taquicardias ventriculares monomórficas sustentadas com características morfológicas e de frequência compatível com as registadas espontaneamente, podem ser induzidas durante o estudo eletrofisiológico através da estimulação ventricular programada (EVP). Este teste pode ser útil na diferenciação entre MCA e TV idiopática da via de saída do VD, uma síndrome não-familiar e benigna que, ao contrário da MCA, sucede apenas com uma única morfologia (BRE com desvio inferior do eixo, sugestivo da origem no trato de saída do VD) e não é induzível pela EVP (19). Apesar disto, o teste eletrofisiológico é raramente utilizado como parte da avaliação diagnóstica e o seu uso como preditor do perfil arritmogénico, permanece controverso (26).

Dada a sua utilidade na deteção de alterações na porção terminal do QRS, o eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) demonstrou utilidade clínica na avaliação da MCA e tem sido associado a alterações funcionais no VD (26). Os potenciais tardios apenas detetados ao ECGAR, nítidos na porção terminal do QRS e definidos como potenciais de baixa amplitude e alta frequência, espelham a existência de um atraso na propagação elétrica dentro do miocárdio, resultando em ativação ventricular tardia. A demora na ativação ventricular fornece substrato para mecanismos de reentrada (13,28). O mecanismo subjacente é o mesmo no que toca a potenciais tardios, ondas épsilon ou áreas de baixa voltagem no VD detetadas por MEA. A presença de potenciais tardios constitui, contudo, um critério *minor* da *Task Force* ao diagnóstico, apesar da sua prevalência ser muito superior à das ondas épsilon, em indivíduos com MCA (28).

Se as arritmias não forem documentadas no período de monitorização por ECG, testes de provocação utilizando infusões de isoproterenol, ou testes de *stress* ao exercício físico, podem induzir instabilidade elétrica. Não obstante, os testes induzidos pelo *stress* nem sempre são suficientemente sensíveis, a fim de provocar estas alterações (26).

Anomalias estruturais e funcionais relevantes na MCA incluem a dilatação global do VD, com ou sem diminuição da fração de ejeção ventricular e alterações regionais na motilidade da parede (19). O objetivo da examinação baseia-se na medição das cavidades cardíacas, quantificação da função do VD e na visualização dos achados típicos da doença (13).

A ecocardiografia é um exame não invasivo que representa uma abordagem imagiológica de primeira linha em casos suspeitos ou no rastreio de familiares afetados e, de forma semelhante, compõe um meio diagnóstico proveitoso no seguimento de indivíduos com

a doença (19). Fazem parte das características ecocardiográficas, a dilatação da aurícula e ventrículo direitos, diminuição da função global do VD e ainda, a presença de anomalias morfológicas ou funcionais localizadas (26). A dilatação do VD é comumente observada em pessoas com MCA, tendo o alargamento da via de saída do VD constituído a manifestação mais habitualmente verificada em vários estudos (13,29). Quando este achado, calculado a partir do eixo longo ou curto da janela paraesternal no ecocardiograma, surge associado a aneurismas, zonas acinéticas ou áreas discinéticas, é preenchido um critério *major* de diagnóstico pela *Task Force* (29). Em adição, o envolvimento do VE pode, do mesmo modo, estar implicado nas formas familiares da doença (26).

Durante as últimas décadas, a RM tem ganho relevância diagnóstica em consequência da sua resolução tecidual superior e avaliação morfológica e funcional não invasiva. As suas imagens apresentam boa correlação com resultados à biópsia, angiografia e ecocardiografia, para além de terem demonstrado relação com o risco de arritmia, quando enquadradas no contexto de alterações elétricas. Apesar de tudo, a incorreta interpretação da RM, compreende a maior causa de erro diagnóstico neste sentido, explicada por uma falha contínua na distinção entre artefacto/gordura e pela interpretação errónea das variantes do normal, nomeadamente da motilidade da parede do VD (26).

Os critérios revistos da *Task Force* requerem ambos, disfunção regional da motilidade da parede do VD e redução global da função ou aumento do volume diastólico final no VD (26). Em adição a estes, existem outras alterações à RM em indivíduos com MCA. Entre elas estão incluídas a presença de microaneurismas no VD (pequenas convexidades focais que persistem durante a sístole e diástole), o sinal do acordeão (ondulação localizada no infundíbulo pulmonar ou região subtricúspide, mais proeminente em sístole) e, por último, a infiltração de gordura intramiocárdica, com hiperintensidade de sinal visível em imagens ponderadas em T1 (30). Não obstante, em indivíduos normais, a gordura do epicárdio que rodeia o VD é abundante perto do ápex e sulco atrioventricular. Consequentemente, a presença de infiltração adiposa dentro do miocárdio não constitui um achado específico, principalmente em indivíduos obesos com doenças metabólicas ou *adipositas cordis* (31). Podem ser descritos dois padrões com base na substituição do tecido miocárdico: lipomatoso ou fibrolipomatoso, sendo o primeiro associado à preservação da espessura do miocárdio e o segundo ao possível adelgaçamento do mesmo (30), como referido anteriormente.

CMR Abnormalities in ARVC
Functional abnormalities
Regional wall-motion abnormalities
Focal aneurysms
RV dilation
RV diastolic/systolic dysfunction
Morphological abnormalities
Intramyocardial fatty infiltration
Focal fibrosis
Focal wall thinning
Wall hypertrophy
Trabecular hypertrophy
Trabecular disarray
Moderator band hypertrophy
RVOT enlargement

Figura 6: Achados à RMN em pacientes com miocardiopatia arritmogénica. Adaptado de Philips *et al* (26).

A RM permite ainda a caracterização do tecido miocárdico através da injeção de contraste com gadolínio, provendo informação sobre a morfologia e distribuição de áreas fibrogordurosas e cicatriciais. Esta técnica apresenta grande relevância pelo seu potencial diagnóstico, por meio da constatação precoce de lesões estruturais (19). Estudos experimentais forneceram a primeira evidência de relação entre a intensidade brilhante do sinal de contraste por gadolínio com áreas específicas de cicatriz fibrodensa pós-enfarte. Quando anomalias da motilidade se refletem na visualização de zonas contrastadas, o diagnóstico torna-se altamente sensível. O envolvimento precoce do VE demonstrou, de igual forma, ser facilmente avaliado por este meio (26).

Evidência angiográfica de acinesia/discinesia sistólica e abaulamento diastólico localizadas nas áreas infundibular, subtricúspide e apical, conferem uma especificidade diagnóstica superior a 90%, ainda que este exame já não seja realizado de forma rotineira, dado a maior utilidade vigente em modalidades de imagem como a RM (19,26).

O MEA 3D pelo sistema CARTO pode ser de valor adicional para o diagnóstico, uma vez que possui a capacidade de identificar áreas cicatriciais como sinais elétricos de baixa amplitude. Ainda assim, não é recomendado de forma rotineira devido ao seu caráter invasivo, dispendioso e extremamente dependente do operador (19).

A biópsia endomiocárdica é considerada o *gold standard* corrente na identificação da rejeição de enxertos, miocardite aguda, e ainda doenças infiltrativas e de armazenamento (32). Apesar disto, a sensibilidade diagnóstica é baixa caso as amostras de miocárdio sejam retiradas do septo, uma região incomumente envolvida pela doença (13). Em pacientes com MCA, as amostras devem ser obtidas a partir da parede livre do VD, uma vez que a reposição fibroadiposa é normalmente transmural e assim, detetada pela abordagem via endocárdio. A fim de improvisar a sensibilidade diagnóstica e evitar o risco de perfuração da parede, foi

sugerido um procedimento guiado através de mapeamento por voltagem ou RM. Existe alguma dificuldade em diferenciar a MCA de outras causas de infiltração fibroadiposa do miocárdio ou da normal quantidade de tecido adiposo presente no subepicárdio. Neste contexto, os critérios revistos da *Task Force* introduziram parâmetros quantitativos para a avaliação de amostras biopsadas, focados nos mecanismos relacionados com a perda de miócitos e reparo fibroso, ao invés da infiltração adiposa do miocárdio (19).

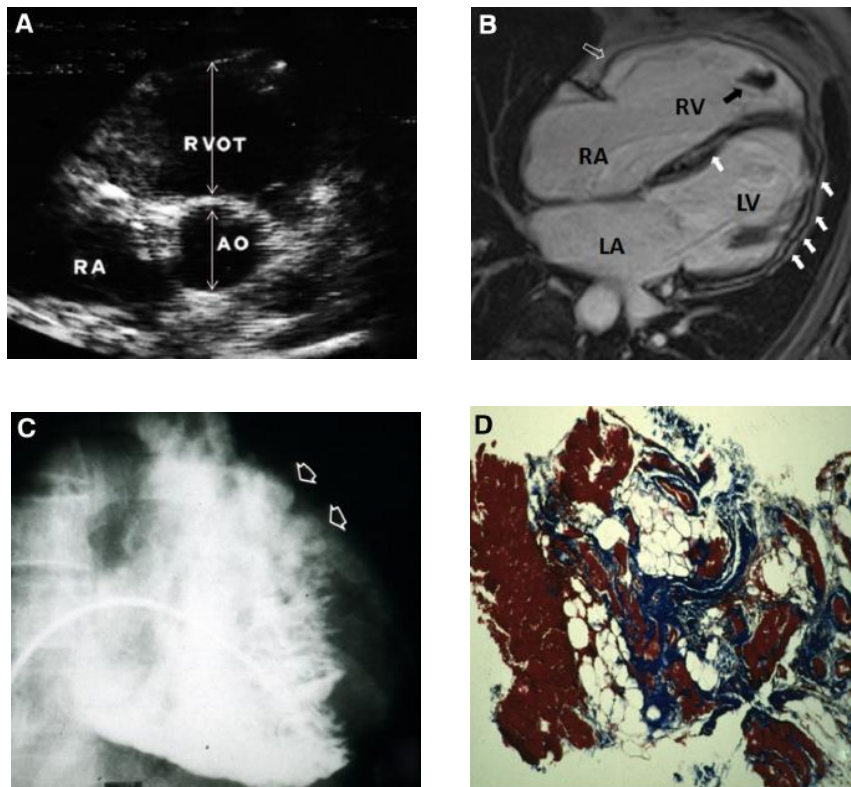


Figura 7: Características imagiológicas da miocardiopatia arritmogénica; a) ecografia bidimensional, revelando dilatação da via de saída do VD; b) RM pós-contraste durante a diástole que demonstra dilatação biventricular e diminuição da espessura da parede, com evidência de um trombo no ápice do VD (seta preta), área de convexidade na região peri-tricúspide (seta branca vazia) e uma região intramiocárdica contrastada devido à área de cicatriz envolvendo a parede livre do VE e região septal (setas brancas); c) angiografia que revela abaulamento do VD; d) biópsia endomiocárdica que exibe perda de miócitos com reposição fibroadiposa. Adaptado de Corrado *et al* (19).

## 4. Relação com o Risco de Morte Súbita

A miocardiopatia arritmogénica é uma condição conhecida de morte súbita, dado a contração e ejeção de sangue do VD se tornar anormal com o tempo, tendo em conta a reposição do respetivo ventrículo por tecido fibroadiposo. Episódios de reentrada são sobreponíveis a um miocárdio atrofico e cicatrizado, especialmente em atletas cujo ventrículo atinge esforços máximos (33). O mecanismo de MS subjacente sobrevém da paragem cardiorrespiratória consequente a fenómenos arrítmicos malignos, nomeadamente TV sustentada ou fibrilhação ventricular (FV), por sua vez agravados através da estimulação adrenérgica e desequilíbrio neuroanatómico, durante ou imediatamente após exercício físico (19). Apesar de relativamente incomum, acometendo cerca de 0.02 a 0.10% da população, acredita-se que a MCA contribui para tanto quanto 20% de todos os casos de MS em pessoas jovens, evidência sugestiva do papel ativo do desporto de competição na progressão da doença (34).

Em Itália, já foi demonstrada uma redução dos casos de MS devido à utilização de um programa de triagem nos atletas envolvidos em desportos de competição. Este programa inclui a realização de um ECG de 12 derivações em conjunto com uma histórica clínica e exame físico detalhados (35). Questões relativas a episódios de (quase) síncope relacionados com o esforço físico ou história familiar de morte prematura, são especialmente significativas para um potencial diagnóstico de MCA. Inversão de ondas T nas derivações V2-V6 podem ser encontradas em 1% dos atletas treinados sendo que destes, 40% vão ser diagnosticados com uma doença cardíaca (incluindo MCA em 4% dos casos) quer no início ou durante o *follow-up* clínico (13). Embora a inversão das ondas T em V1-V3 também possa ser observada em atletas, esta alteração frequentemente normaliza durante o exercício físico, enquanto em pacientes com MCA, as ondas T permanecem invertidas. Cajo seja apercebida uma dilatação progressiva do VD no atleta, a redução da fração de ejeção e do trato de saída do VD podem ajudar a identificar indivíduos com MCA (36).

Ao longo da última década, uma considerável pesquisa tem sido imposta com o propósito de definir qual a resposta aguda e crónica dos ventrículos direito e esquerdo ao exercício. Estes estudos demonstraram que durante a atividade física, o VD dilata, conduzindo a um maior *stress* da parede ventricular, ao passo que o VE hipertrofia (37). Tem sido demonstrado, através de imagens de RM ou avaliação por Doppler, que a função e remodelagem do VD podem sofrer alterações desproporcionais em atletas, achados discordantes com a crença geral sobre a reorganização simétrica e proporcional que sucederia no coração de desportistas (38).

Vários estudos reportaram que, após uma corrida de resistência, o volume ventricular direito aumenta, enquanto a função cardíaca diminui. Comparando a fração de ejeção dos

ventrículos direito e esquerdo, vários investigadores verificaram a redução da fração de ejeção do VD, mas não do VE. De igual forma, foi aferida a presença de disfunção ventricular aguda direita, apesar de tais achados não terem sido percebidos em relação ao VE. Ainda mais, em outros estudos, foi observado um acréscimo até 170% do *stress* ventricular direito durante a atividade física, em oposição a um aumento de até 23% na parede do VE (37). Em complemento ao maior *stress* da parede do VD em relação ao VE, os atletas também alcançam picos de pressão pulmonar superiores quando comparados a não desportistas. Estas elevadas pressões aumentam a carga ventricular direita e o trabalho sistólico no tempo de duração do exercício físico, obtendo débitos cardíacos mais elevados que os controlos (37,38).

Por fim, muitos atletas revelaram obter níveis elevados do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e de enzimas cardíacas como CK-BM, troponina-T e troponina-I, imediatamente após um exercício de resistência muscular. Ainda está a ser discutido em que medida este aumento dos marcadores cardíacos constitui um achado fisiológico ou fisiopatológico; porém, foi demonstrada correlação entre o aumento dos níveis de BNP e troponinas-I com a redução da fração de ejeção do VD (38).

Muitos testes invasivos e não invasivos foram estudados no sentido de avaliar e estratificar o risco de MS cardíaca, maioritariamente no contexto de doença estrutural. Alterações da repolarização como a microalternância elétrica das ondas T (MAOT) e o prolongamento e/ou dispersão do QT, funcionam como preditores de MS tanto quanto a observação de potenciais tardios no ECGAR, perante despolarização cardíaca anormal. Recentemente, a fragmentação do QRS (fQRS) no ECG de 12 derivações, foi também descrita como uma variável de despolarização associada a risco de MS e representativa do atraso de condução no tecido cicatricial do miocárdio. Apesar de inicialmente estabelecido um nexo de causalidade entre a doença coronária aguda (DCA) e o fQRS, mais tarde verificou-se ser um evento inespecífico de DCA, sendo hoje igualmente considerado um marcador de MCA e síndrome de Brugada (39).

A fQRS foi definida pela presença de vários padrões QRS com ou sem onda Q, incluindo a presença de uma onda R adicional (R') ou um entalhe no nadir da onda S ou R ou ainda, mais do que uma onda R' em duas derivações adjacentes, correspondendo ao território de uma artéria coronária principal. O padrão típico de bloqueio completo de ramo (QRS  $\geq$ 120ms) e de bloqueio incompleto (120ms > QRS > 110ms) de ramo direito, foram excluídos inicialmente desta definição. Mais tarde, o significado de fQRS estendeu-se para abranger QRS largos (>120ms), como o bloqueio completo de ramo, QRS de marca-passo e as extrassístoles ventriculares. Para definir fQRS em complexos QRS largos, foi adicionado o critério de >2 entalhes na onda S ou R à definição inaugural de fQRS, dado a presença de 2 entalhes em duas derivações contíguas já se encontrar patente na definição do bloqueio completo de ramo ao ECG (39).

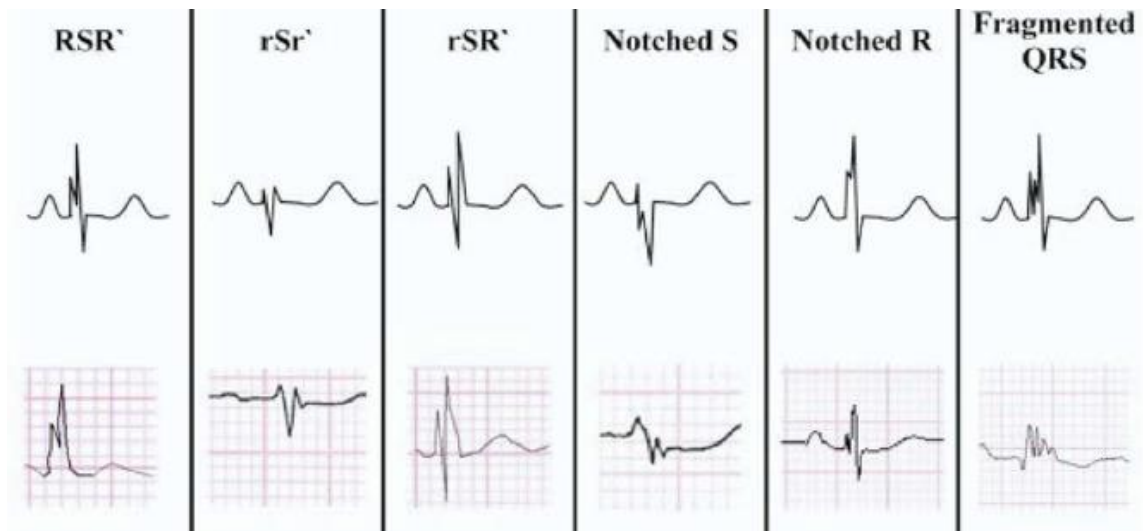


Figura 8: Fragmentação do QRS (padrão RSR' e suas variantes). Adaptado de Das *et al* (39).

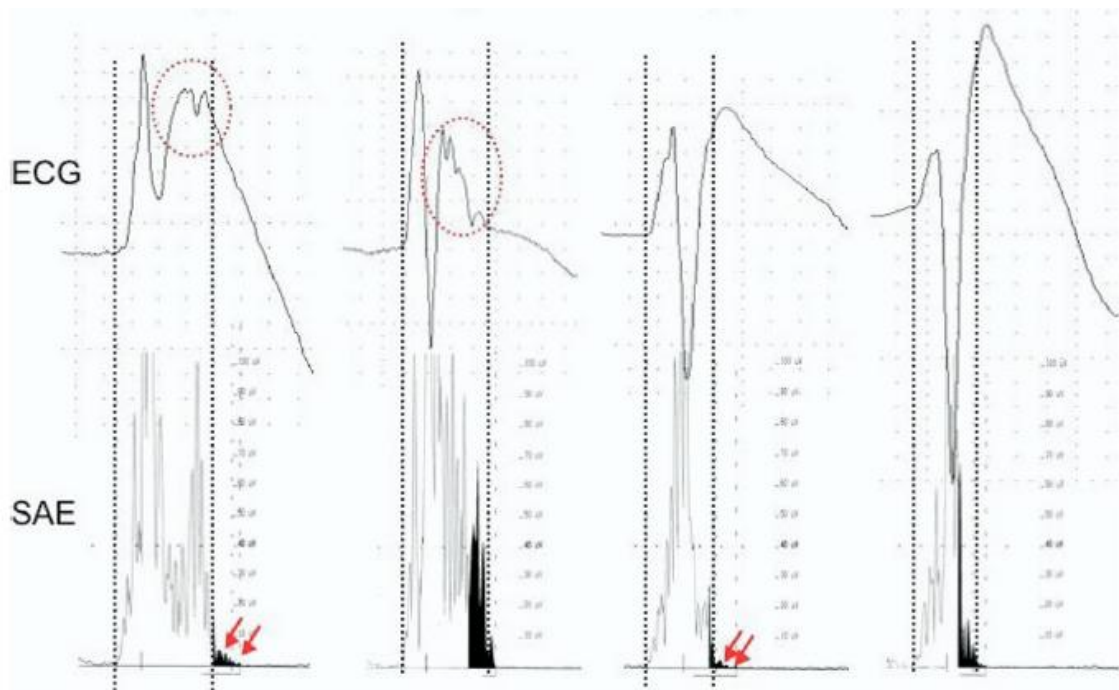


Figura 9: Representação da fragmentação do QRS (fQRS) e potenciais tardios. Adaptado de Das *et al* (39).

Quando se compararam pacientes com miocardiopatia não isquémica, com controlos sem doença cardíaca, verificou-se que a presença de fQRS ao ECG constituiu um indicador de risco no surgimento de complexos ventriculares prematuros e MS. Perante o estudo de eventos arrítmicos em pacientes com miocardiopatia, foram constituídos dois grupos: grupo com fQRS e grupo sem fQRS, ambos tratados com CDI segundo profilaxia primária ou secundária. Foi verificado que o grupo com fQRS demonstrou maior necessidade de terapia com CDI e exibiu maior taxa de mortalidade, em relação ao grupo sem fQRS. Além do mais, a sobrevivência sem eventos arrítmicos foi menor no grupo com fQRS (39).

Em pacientes com um diagnóstico definitivo de MCA, está contraindicada a participação na maior parte dos desportos de alta competição, uma vez que o exercício físico pode suscitar o aparecimento de arritmias ventriculares (13). A atividade atlética, confere sobrecarga aguda de volume e acrescenta pressão na parede do miocárdio, em particular no VD (40). Contudo, segundo as mais recentes *guidelines* da American Heart Society/American College of Cardiology (AHA/ACC), se uma avaliação por um cardiologista experiente com estudos na área da eletrofisiologia e genética estiver presente, se um programa de tratamento já tiver sido iniciado, se tanto o atleta como a família estiverem devidamente informados da situação clínica e se, por fim, o indivíduo em questão estiver assintomático há pelo menos 3 meses, esta restrição pode ser suscetível a avaliação individual posterior (34). Desportos não competitivos ou de baixa intensidade, como uma caminhada rápida, bowling ou golf, são permitidos em situações de menor severidade e em doentes assintomáticos sob tratamento clínico. Portadores silenciosos podem participar em atividades desportivas recreacionais; contudo, um seguimento semestral ou anual está indicado (13). Mesmo assim, desportos de resistência ou competição neste grupo não são também aconselhados, concluindo que as recomendações físicas devem ser balanceadas conforme a qualidade de vida dos indivíduos e avaliadas de forma individual (19,40).

A atividade física pode predispor a choques inapropriados em pacientes com CDI, devido a episódios de taquicardia sinusal, ocorrência de arritmias supraventriculares, ou ainda hipersensibilidade na deteção de ondas T. Dado o risco associado à prática de exercício físico intenso em pacientes com CDI, recomendações anteriores apenas aconselharam a prática moderada de exercício físico, tendo desqualificado atletas de alta competição na maior parte dos desportos. Entretanto, existe evidência clínica que defende a possibilidade de uma abordagem menos restritiva neste contexto. Num registo prospetivo internacional de 372 atletas com CDI, que decidiram participar em desportos de competição a despeito das *guidelines* correntes, não foi documentada nenhuma morte ou manobra de ressuscitação cardiopulmonar, nem nenhuma arritmia ou lesão relacionada com o choque pelo dispositivo. Esta análise, vem então questionar se a evicção de determinados desportos é ou não realmente necessária. As mais recentes *guidelines* da AHA refletem esta preocupação e tornam-se mais permissivas para os doentes com CDI. O parecer atual sugere um sistema de dispositivo mais duradouro, um programa mais direcionado ao paciente, assim como um encaminhamento médico e aconselhamento psicológico adequados, com o objetivo de introduzir maior flexibilidade às *guidelines* correntes acerca da prescrição de exercício físico em doentes com CDI (34).

## 5. Abordagem ao Doente

O progressivo conhecimento acerca do prognóstico cardíaco, potenciais fatores de risco e intervenções terapêuticas salva-vidas, tornam a abordagem de questões relativas ao tratamento clínico particularmente oportuna. A estratificação do risco bem como as terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas em vigor, constituem muitas vezes um desafio clínico mesmo para especialistas cardiovasculares, especialmente se raramente envolvidos na gestão desta doença (9).

### 5.1. Estratificação do Risco

A estratificação do risco depende largamente da avaliação subjacente à expressão fenotípica da doença em termos de severidade, manifestações arrítmicas e quantidade de reposição fibroadiposa no miocárdio, conforme avaliado por testes eletrocardiográficos e de imagem. Estudos de *follow-up* já identificaram vários fatores de risco; porém, a estimativa do peso relativo de cada marcador prognóstico é de difícil análise, dado os pequenos tamanhos das amostras e heterogeneidade das variáveis testadas em cada ensaio (19). Uma vez que a ocorrência de MS se pode tornar a primeira evidência clínica de doença, a identificação de pacientes de alto risco parece ser de primordial relevância (26). Existe hoje consenso de que história de paragem cardiorrespiratória devido a FV ou TV sustentada, confere o maior risco de MS. O papel prognóstico da síncope inexplicada (ou seja, não neuro-mediada) ou da TV não sustentada ainda é controverso, já que tem sido associado a um risco arritmico aumentado em alguns, mas não em todos os estudos. Disfunção sistólica moderada a severa do VD, VE ou ambos, tem sido consistentemente considerada em estudos prospetivos, como um fator de risco independente de fraco prognóstico. Parâmetros ao ECG concordantes com maior risco de MS foram descritos no capítulo acima, realçando que entre eles, a extensão da inversão das ondas T às 12 derivações, tem demonstrado relação com um prognóstico mais desfavorável durante o *follow-up* (19). Mediante estudos eletrofisiológicos, há ainda dados conflitantes acerca do seu papel na estratificação do risco de MS. Vários estudos demonstraram um valor limitado da EVP na identificação de pacientes com risco de arritmias ameaçadoras à vida, enquanto outros modelos de investigação comprovaram que a indução de TV ou FV através do estudo eletrofisiológico, provou ser um fator preditivo de eventos adversos (26). Uma história familiar de morte súbita tem sido mencionada como fator de risco; no entanto, não existe ainda evidência suficiente que demonstre ser uma causa comprovada (40). Adicionalmente, tanto o sexo masculino como a presença de numerosas mutações genéticas, constituem fatores significativos com impacto prognóstico nesta miocardiopatia (19).

## 5.2. Modalidades Terapêuticas

Os objetivos mais importantes em relação à gestão clínica de pacientes com MCA, consistem na redução da mortalidade por MS ou insuficiência cardíaca, prevenção da progressão da doença, melhora dos sintomas e qualidade de vida dos pacientes, e ainda o aumento da capacidade funcional do coração. Como opções terapêuticas, a alteração dos estilos de vida, o tratamento farmacológico, a ablação por cateter, a implantação de um CDI e, em último caso, o transplante de coração, constituem as principais modalidades de tratamento. O papel prognóstico da EVP em pacientes com MCA mantém-se algo controverso, suscitando uso clínico primário para fins diagnósticos, supervisionamento da eficácia terapêutica antiarrítmica em pacientes com TV e na avaliação do risco de MS cardíaca (41,42).

### 5.2.1. Alterações do Estilo de Vida

Dado a atividade atlética comportar uma elevada necessidade dinâmica (>70% do consumo máximo de O<sub>2</sub>), a atividade desportiva de alta competição demonstrou aumentar em 5.4 vezes o risco de morte súbita em adolescentes e adultos jovens. Uma vez que tem sido implicada como um fator promotor do desenvolvimento e progressão do fenótipo da doença, é recomendado que pacientes com um diagnóstico definitivo de MCA, não participem em desportos de alta competição ou de resistência física (9,19).

### 5.2.2. Terapia Farmacológica

Agentes medicamentosos com uma eficácia e segurança reconhecidas foram identificados e incluem B-bloqueadores, amiodarona e o sotalol (42). O uso de terapia farmacológica com B-bloqueadores deve ser considerado um tratamento antiadrenérgico adicional em pacientes com MCA, devido à sua capacidade em atenuar o risco de desenvolver arritmias ventriculares induzidas pelo exercício e dificultar a progressão da doença miocárdica, por reduzir a carga do trabalho ventricular. Embora não existam ensaios clínicos prospetivos que demonstrem a sua eficácia na prevenção de MS ou desenvolvimento da doença, os B-bloqueadores estão recomendados para todos os pacientes com um diagnóstico definitivo de MCA, independentemente dos sintomas ou manifestações arrítmicas (recomendação classe IIa) (9,19). O uso profilático em indivíduos com genótipo positivo, mas fenótipo negativo (portadores assintomáticos) não parece ser justificado, dado a ausência de estudos que demonstrem um benefício evidente (19).

Evidência clínica recente indica que fármacos antiarrítmicos não conferem proteção adequada para eventos de MS. Esta terapia deve ser considerada na melhoria de arritmias ventriculares sintomáticas como contrações ventriculares prematuras frequentes e/ou TV não sustentada (9). O uso destes fármacos pode também apresentar benefício em pacientes

selecionados, sendo útil como terapêutica adjuvante em procedimentos de implantação de CDI ou ablação por cateter (43). Até agora, não existem estudos prospectivos que elucidem ou comparem a eficácia de fármacos antiarrítmicos individuais em pacientes com MCA (44). O sotalol e a amiodarona (sozinhas ou em combinação com B-bloqueadores), são considerados os fármacos mais eficazes com um risco pró-arrítmico relativamente baixo, enquanto medicamentos antiarrítmicos da classe I provaram ser eficazes em apenas uma minoria de pacientes. A terapia a longo prazo com a amiodarona está, contudo, limitada em consequência da toxicidade extratorácica associada (19,45). Quando os pacientes se mantêm estáveis com dose de manutenção da amiodarona por 6 meses, após episódios de arritmias sintomáticas ou terapia por CDI, é testada uma redução ou cessação do tratamento com este fármaco. Na medida em que a terapêutica medicamentosa corrente não protege contra a ocorrência de MS, esta não deve substituir a terapia com CDI, mas pelo contrário, suplementá-la com o objetivo de minimizar os choques descarregados pelo dispositivo (40).

O VD é mais suscetível a alterações agudas na pré-carga que o VE, devido à parede comparativamente mais fina que confere maior complacência. Os vasodilatadores venosos reduzem o retorno venoso e por isso, a pré-carga cardíaca. Embora alguns fármacos consigam dilatar tanto as artérias como as veias, outros, como os nitratos, são relativamente seletivos para o retorno venoso (46). Contudo, a terapia de redução da pré-carga ainda não integrou a prática clínica, visto os benefícios demonstrados em estudos de animais murinos requererem validação em outros modelos e pacientes (9).

Em pacientes com sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca, medicamentos incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), diuréticos e B-bloqueadores, são adequados (13). Complicações tromboembólicas devido à formação de trombos intracardíacos em aneurismas ou dilatações ventriculares, por disfunção ventricular global ou regional, podem ocorrer em pacientes com MCA. A prevenção secundária com anticoagulação oral está indicada em pacientes com tromboembolismo sistémico ou trombose intracavitária comprovada, ao passo que a anticoagulação profilática na prevenção primária, não se encontra recomendada (9).

### 5.2.3. Ablação por Cateter

A ablação por cateter através do MEA convencional e abordagem endocárdica resultou numa alta taxa de sucesso aguda, seguida de uma alta taxa de recorrência. A explicação mais plausível para este achado baseia-se na progressividade da doença, que conduz à maior reposição fibroadiposa do miocárdio e que, por sua vez, forma novas áreas de cicatriz, permitindo circuitos de reentrada ao longo do tempo. Em adição, visto que a frente de onda caracteristicamente se inicia e progride do epicárdio para o endocárdio, vários circuitos de reentrada estão localizados no epicárdio do VD e são inacessíveis a partir da abordagem tradicional via endocárdio. Isto pode explicar os melhores resultados da ablação por cateter

obtida através do epicárdio pelo espaço pericárdico. Em acréscimo, sistemas de mapeamento mais sofisticados com reconstrução eletro-anatómica em 3D da geometria do VD (p.ex. CARTO), fornecem uma melhor delimitação de áreas cicatríciais subjacentes aos circuitos de macro reentrada das TV. Apesar de tudo, recorrências durante o período de *follow-up* permanecem elevadas devido à natureza progressiva do substrato miocárdico (19).

De acordo com os critérios Internacionais da *Task Force* de 2015, a ablação por cateter é recomendada na presença de TV incessantes ou episódios frequentes de TV, que desencadeiam choques apropriados pelo CDI e que são refratárias a terapia farmacológica, incluindo a amiodarona (recomendação classe I). A abordagem por via epicárdio está recomendada após falha da ablação via endocárdio, apesar de uma abordagem combinada inicial (endo-epicárdio) poder ser executada em centros experientes (9,19). Dado a ablação por cateter não constituir um tratamento definitivo, a mesma não deve ser considerada curativa. Em vez disso, deve ser utilizada em auxílio ou como uma estratégia alternativa ao CDI na prevenção de MS (42). Complicações relacionadas à ablação por cateter como a perfuração e o tamponamento cardíaco, são reconhecidas como preocupações *major*, sendo necessário cautela na energia de radiofrequência disponibilizada, tendo em conta a parede mais fina do VD, propensa a perfuração (47).

#### 5.2.4. Cardioversor Desfibrilhador Implantável

O tratamento com CDI refere-se à estratégia terapêutica mais lógica a utilizar em pacientes com MCA, visto a história natural da doença se caracterizar primariamente em razão do risco de MS e apenas, secundariamente, pela disfunção contrátil, conduzindo a insuficiência cardíaca progressiva (9). Os desfibrilhadores constituem o método mais eficaz de prevenção primária e secundária de MS nesta população, comprovado por estudos de *follow-up* em doentes com paragem cardiorrespiratória prévia (48). Ainda assim, a implantação de um dispositivo de CDI não está isenta de riscos. As alterações estruturais do VD podem dificultar a colocação dos fios metálicos, prejudicando a sensibilidade e deteção de ritmos ventriculares. A programação do CDI pode tornar-se igualmente desafiadora, uma vez que estes doentes podem desenvolver arritmias ventriculares ou supraventriculares, em igual proporção (49). Os benefícios de sobrevivência estimados, devem ser prudentemente comparados com o potencial risco de complicações e impacto adverso na qualidade de vida dos pacientes (43).

Ensaios clínicos randomizados com o objetivo de encaminhar a terapia com CDI, não se encontram disponíveis por questões éticas e baixa prevalência da doença. Contudo, dados colhidos de estudos observacionais, revelaram a eficácia constante do tratamento com o cardioversor na interrupção de taquiarritmias ventriculares potencialmente fatais e divulgaram a conveniência e operabilidade deste recurso terapêutico em doentes selecionados com alto risco de MS (19,43). Todavia, existe uma considerável morbidade associada ao CDI, devido a uma alta frequência de complicações relacionadas com o aparelho, assim como intervenções

inapropriadas perante o mesmo dispositivo. Esta alta taxa de efeitos adversos pode ser explicada pela patobiologia peculiar da doença, que conduz a perda progressiva de miocárdio, afetando o sítio de implantação dos cabos e elétrodos do instrumento. Já a incidência de descargas inapropriadas pelo CDI que se devem, na sua maioria, às arritmias supraventriculares concomitantes, pode ser reduzida através de programação adequada do aparelho e administração de B-bloqueadores (9,19). Embora o algoritmo de deteção de dupla câmara ofereça potencial de redução do número de intervenções inapropriadas pela diferenciação melhorada entre arritmias ventriculares e supraventriculares, a adição de um elétrodo na aurícula pode eventualmente predispor a uma maior incidência de complicações precoces e tardias no pós-operatório (19,42).

Em relação às indicações para a implantação do CDI, o consenso da *Task Force* de 2015 definiu três categorias de risco, com base nas taxas anuais estimadas de eventos arritmicos malignos.

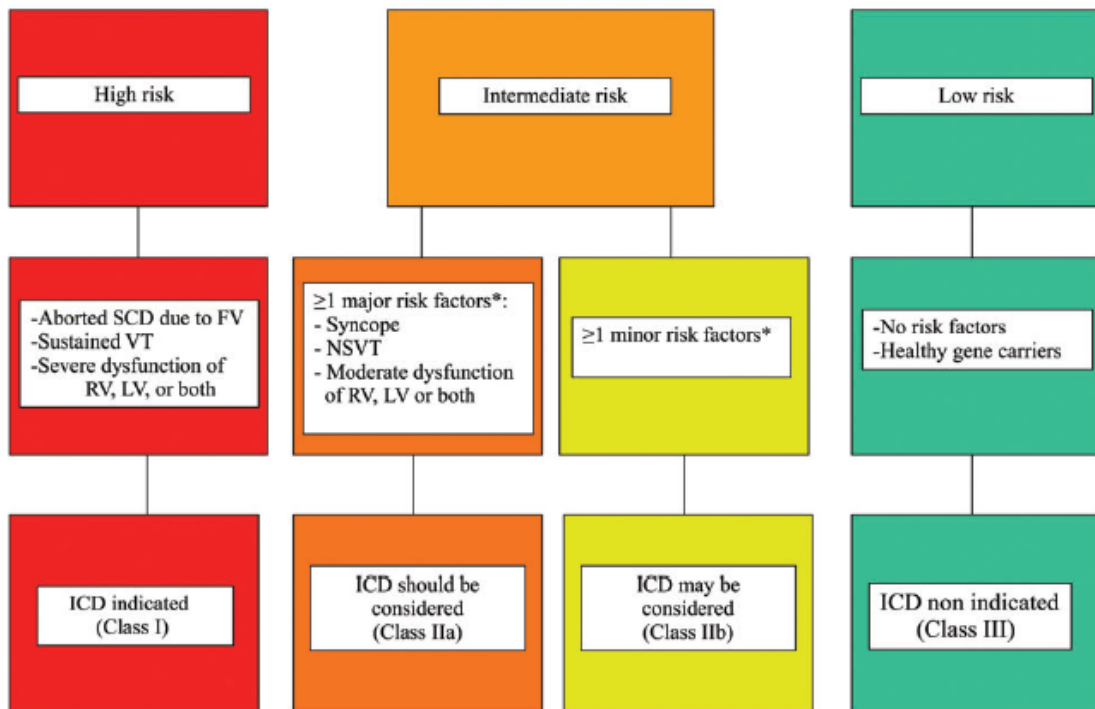


Figura 10: Estratificação do risco e indicações para a implementação de CDI. Adaptado de Corrado *et al* (9).

A categoria de alto risco (taxa estimada de evento >10% por ano), inclui tanto pacientes com história de paragem cardiorrespiratória quanto TV sustentada, ou doentes com disfunção severa do VD, VE ou ambos. A indicação para implantação de CDI nestes indivíduos considera-se uma recomendação de classe I. O padrão de risco intermédio (1-10% por ano) inclui pessoas com ≥ 1 fator de risco e sem história de arritmias malignas prévias, apesar das recomendações de tratamento com CDI neste grupo serem, até agora, de significado incerto. Um cardioversor desfibrilhador pode ser sugerido (classe IIa) na presença de fatores de risco *major* como

síncope, TV não sustentada ou disfunção ventricular moderada. Pode, de forma idêntica, ser proposto em pacientes selecionados com  $\geq 1$  fator de risco *minor*, nos quais o risco arritmogénico ainda não é suficientemente alto ou bem definido (classe IIb) (9).

Finalmente, a colocação de um dispositivo implantável sob forma profilática, não se encontra recomendada (classe III) em indivíduos assintomáticos sem fatores de risco e em portadores saudáveis (categoria de baixo risco; taxa de evento  $<10\%$  por ano) (19).

### 5.2.5. Transplante de Coração

O transplante de coração deve ser considerado em pacientes com insuficiência cardíaca refratária ou, de outra forma, arritmias ventriculares intratáveis. Em indivíduos com insuficiência cardíaca predominante do VD, a cardiomioplastia pode ser uma opção. Por outro lado, naqueles com taquicardias ventriculares, foi proposta a desarticulação da parede do VD ou criação através de esternotomia (13).

## 5.3. Considerações Anestésicas

Independentemente da MCA ser uma doença cardíaca bastante rara, esta parece ser uma das principais causas de morte súbita inexplicada no perioperatório. Assim sendo, o encadeamento anestésico deve envolver uma estratificação do risco tão precisa quanto possível, baseada na história do paciente e procedimento cirúrgico apropriado (50).

Pacientes diagnosticados e que se apresentam para cirurgia eletiva com evidência clara de sintomas de insuficiência cardíaca ou de arritmia, devem ter a cirurgia adiada até as arritmias e outra sintomatologia estar controlada e o paciente estável. Como se conhece que o *stress* agudo emocional pode acionar a sintomatologia associada à MCA, a ansiólise antes da anestesia comprova ser prudente e as benzodiazepinas já demonstraram ser adequadas. Ainda assim, todos os doentes devem continuar a receber o seu tratamento antiarrítmico usual no perioperatório. A ecocardiografia transesofágica deve ser considerada na monitorização de procedimentos cirúrgicos *major* e *minor*, ao contrário da cateterização da artéria pulmonar, que deve ser evitada, devido ao alto risco de perfuração da parede do VD e surgimento de arritmias ventriculares. Em termos medicamentosos, o isoflurano tem sido utilizado em pacientes criticamente doentes e fármacos como o fentanilo, propofol, tiopental, óxido nítrico, vecurónio e atracúrio, têm sido empregues com segurança. Identicamente, foi demonstrado que a succinilcolina e agentes voláteis, não predispõem a hipertermia maligna em doentes com mutação no gene RYR2 e por isso, não estão contraindicados em pacientes com MCA (50,51).

## 6. Conclusão

A MCA, apesar de relativamente incomum, contribui para o impacto na morbimortalidade populacional, sobretudo entre a população jovem e atletas. Trata-se de uma patologia de natureza multifatorial, de etiopatogénese não inteiramente compreendida e incidência geral na população ainda por conhecer de forma mais precisa. Contudo, é importante realçar que além da miocardiopatia hipertrófica, esta forma de miocardiopatia deve ser igualmente lembrada como uma causa importante de MS cardíaca, maioritariamente em adultos jovens e desportistas. Por conseguinte, a sua identificação em indivíduos de maior risco impõe-se diariamente.

Indivíduos afetados, normalmente apresentam sintomas durante a segunda ou terceira décadas de vida, apesar de grande percentagem da população acometida permanecer assintomática. Hoje em dia, e em consequência dos avanços tecnológicos, nomeadamente da biologia molecular, acredita-se que parte da etiologia desta doença seja o resultado de influências genéticas. A utilização de testes genéticos na identificação de indivíduos sem sintomatologia, tem prontamente colaborado para uma deteção precoce, porém, permanece fundamental lembrar que a genotipagem molecular se encontra até hoje limitada pela complexidade genética associada, explicada pela baixa penetrância e expressividade variável da doença.

Dada a ausência de uma única ferramenta de diagnóstico, a melhor estratégia de investigação clínica consiste na combinação de múltiplas fontes de informação de carácter genético, familiar, eléctrico, morfofuncional e histopatológico. A gestão clínica dos pacientes com MCA, envolve a tentativa na redução da mortalidade por MS ou insuficiência cardíaca, prevenção da progressão da doença, e ainda a melhoria dos sintomas e qualidade de vida dos doentes. Embora o tratamento terapêutico tenha evoluído consideravelmente nos últimos anos, o mesmo continua a enfrentar um grande desafio clínico. Desta forma, torna-se indispensável um maior conhecimento acerca da real incidência da doença na população, história natural, prognóstico a longo prazo e avaliação do risco. Deve igualmente ser fornecida especial atenção à identificação de pacientes que mais beneficiarão com a implantação de um CDI, em detrimento de outras abordagens farmacológicas ou não farmacológicas.

Dados sobre estudos prospetivos com seguimento a longo prazo, são necessários para estabelecer recomendações alusivas a um melhor atendimento dos doentes. As atuais medidas terapêuticas e preventivas integram uma vertente paliativa e não curativa, sendo o tratamento definitivo da MCA baseado, portanto, na descoberta dos mecanismos moleculares exatos, envolvidos na etiologia e patogénese da doença.

Os desafios futuros compreendem a melhor elucidação da base genética, epigenética e ambiental, presentes nesta rara forma de miocardiopatia, manifestada através de uma ampla

diversidade fenotípica. Com a utilização de resultados baseados em estudos prospetivos, uma visão mais aprofundada acerca dos mecanismos moleculares subjacentes, facilitará o desenvolvimento de um algoritmo de avaliação do risco e identificará novos alvos terapêuticos que atuarão como modificadores da doença. Na realidade, muito trabalho tem ainda de ser feito com o objetivo da deteção precoce, estratificação do risco e prevenção de MS, melhorando o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes acometidos.

## 7. Bibliografia

1. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Vol. 31, Canadian Journal of Cardiology. 2015. p. 1313-24.
2. Francés RJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A review and update. Vol. 110, International Journal of Cardiology. 2006. p. 279-87.
3. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Eur Heart J. 2010;31(7):806-14.
4. Te Riele ASJM, Hauer RN. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Clinical challenges in a changing disease spectrum. Vol. 25, Trends in Cardiovascular Medicine. 2015. p. 191-8.
5. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2(1).
6. Kiès P, Bootsma M, Bax J, Schalij MJ, van der Wall EE. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Screening, diagnosis, and treatment. Vol. 3, Heart Rhythm. 2006. p. 225-34.
7. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. N Engl J Med [Internet]. 2017;376(1):61-72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1509267>
8. Ellinor PT, MacRae CA, Thierfelder L. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Vol. 6, Heart Failure Clinics. 2010. p. 161-77.
9. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Circulation [Internet]. 2015;132(5):441-53. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944>
10. Iyer VR, Chin AJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D). Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2013;163(3):185-97.
11. El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. An updated review on the clinicopathologic aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Forensic Med Pathol [Internet]. 2009;30(1):78-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237863>
12. Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies:

- From gene to disease. Vol. 107, *Circulation Research*. 2010. p. 700-14.
13. Herren T, Gerber PA, Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A not so rare “disease of the desmosome” with multiple clinical presentations. Vol. 98, *Clinical Research in Cardiology*. 2009. p. 141-58.
  14. Asimaki A, Saffitz JE. Gap junctions and arrhythmogenic cardiomyopathy. Vol. 9, *Heart Rhythm*. 2012. p. 992-5.
  15. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arrhythmia and Right Heart Disease: From Genetic Basis to Clinical Practice. *Rev Española Cardiol (English Ed [Internet]*. 2010;63(8):963-83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1885585710701900>
  16. Poloni G, De Bortoli M, Calore M, Rampazzo A, Lorenzon A. Arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy: Molecular genetics into clinical practice in the era of next generation sequencing. Vol. 17, *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016. p. 399-407.
  17. Que D, Yang P, Song X, Liu L. Traditional vs. genetic pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2015;17(12):1770-6.
  18. Yano M, Yamamoto T, Kobayashi S, Matsuzaki M. Role of ryanodine receptor as a Ca<sup>2+</sup>regulatory center in normal and failing hearts. Vol. 53, *Journal of Cardiology*. 2009. p. 1-7.
  19. Corrado D. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res [Internet]*. 2017;121:784-802. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309345>
  20. Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: Molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Vol. 5, *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008. p. 258-67.
  21. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, McKenna WJ. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Annu Rev Med [Internet]*. 2010;61(1):233-53. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.052208.130419>
  22. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A practical guide for physicians. Vol. 61, *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. p. 1945-8.
  23. Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Vol. 97, *Heart*. 2011. p. 530-9.
  24. Judge DP, Johnson NM. Genetic evaluation of familial cardiomyopathy. Vol. 1, *Journal of cardiovascular translational research*. 2008. p. 144-54.

25. Dokuparti MVN, Pamuru PR, Thakkar B, Tanjore RR, Nallari P. Etiopathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Hum Genet* [Internet]. 2005;50(8):375-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096717>
26. Philips B, Cheng A. 2015 update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Vol. 31, *Current Opinion in Cardiology*. 2016. p. 46-56.
27. Boldt L-HL-H, Haverkamp W. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis and risk stratification. *Herz* [Internet]. 2009;34(4):290-7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354943964%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/s00059-009-3246-1%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=03409937&id=doi:10.1007/s00059-009-3246-1&atitle=Arrhythmogenic+right+ve>
28. Zhang L, Liu L, Kowey PR, Fontaine GH. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2014;10(3):237-45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4040875&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Te Riele ASJM, Tandri H, Sanborn DM, Bluemke DA. Noninvasive multimodality imaging in ARVD/C. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):597-611.
30. Rastegar N, Burt JR, Corona-Villalobos CP, te Riele AS, James CA, Murray B, et al. Cardiac MR Findings and Potential Diagnostic Pitfalls in Patients Evaluated for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *RadioGraphics* [Internet]. 2014;34(6):1553-70. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.346140194>
31. Perazzolo Marra M, Rizzo S, Bauce B, De Lazzari M, Pilichou K, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz* [Internet]. 2015;40(4):600-6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00059-015-4228-0>
32. Crossman DJ, Ruygrok PN, Hou YF, Soeller C. Next-generation endomyocardial biopsy: the potential of confocal and super-resolution microscopy. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):203-14.
33. Andrews TD, Cook SS, Baumeister M, Hickey KT. Arvc: Help prevent sudden death. *Nurse Pract*. 2010;35(2):26-33.
34. Hammond-Haley M, Patel RS, Providência R, Lambiase PD. Exercise restrictions for patients with inherited cardiac conditions: Current guidelines, challenges and limitations. Vol. 209, *International Journal of Cardiology*. 2016. p. 234-41.

35. Basso C, Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Athletes: Diagnosis, Management, and Recommendations for Sport Activity. Vol. 25, *Cardiology Clinics*. 2007. p. 415-22.
36. Walker J, Calkins H, Nazarian S. Evaluation of Cardiac Arrhythmia Among Athletes. *Am J Med* [Internet]. 2010;123(12):1075-81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934310004559>
37. Rojas A, Calkins H. Present understanding of the relationship between exercise and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Vol. 25, *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015. p. 181-8.
38. Heidbüchel H, La Gerche A. The right heart in athletes: Evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2012;23(2):82-6.
39. Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2009;6(3 SUPPL.).
40. Haugaa KH, Bundgaard H, Edvardsen T, Eschen O, Gilljam T, Hansen J, et al. Management of patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in the Nordic countries. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(6):299-307.
41. Buja G, Estes NAM, Wichter T, Corrado D, Marcus F, Thiene G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Risk Stratification and Therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(4):282-93.
42. Rigato I, Corrado D, Basso C, Zorzi A, Pilichou K, Baucé B, et al. Pharmacotherapy and Other Therapeutic Modalities for Managing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):171-7.
43. Artigos. Risk stratification for sudden death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(6):653-64.
44. Chung FP, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, et al. Current and state of the art on the electrophysiologic characteristics and catheter ablation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Vol. 65, *Journal of Cardiology*. 2015. p. 441-50.
45. Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Böcker D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz*. 2005;30(2):91-101.
46. Fabritz L, Fortmüller L, Yu TY, Paul M, Kirchhof P. Can preload-reducing therapy prevent disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? Experimental evidence and concept for a clinical trial. Vol. 110, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2012. p. 340-6.

47. Arruda M, Armaganijan L, Fahmy T, Di Biase L, Patel D, Natale A. Catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;25:129-33.
48. Dohadwala M, Link MS. Implantable defibrillators in long QT syndrome, brugada syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Vol. 32, *Cardiology Clinics.* 2014. p. 305-18.
49. Schinkel AFL. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2013;6(3):562-8.
50. Alexoudis AK, Spyridonidou AG, Vogiatzaki TD, Latrou CA. Anaesthetic implications of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Vol. 64, *Anaesthesia.* 2009. p. 73-8.
51. Staikou C, Chondrogiannis K, Mani A. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. Vol. 108, *British Journal of Anaesthesia.* 2012. p. 730-44.

## 8. Anexos

Tabela 2: Comparação entre os critérios de diagnóstico originais e revistos da *Task Force*. Adaptado de Marcus *et al* (3).

Original task force criteria	Revised task force criteria
<b>Table 1 Comparison of original and revised task force criteria</b>	
<b>I. Global or regional dysfunction and structural alterations*</b>	
Major	<p><b>By 2D echo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm</li> <li>and 1 of the following (end diastole):               <ul style="list-style-type: none"> <li>PLAX RVOT <math>\geq 32</math> mm (corrected for body size [PLAX/BSA] <math>\geq 19</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>PSAX RVOT <math>\geq 36</math> mm (corrected for body size [PSAX/BSA] <math>\geq 21</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>or fractional area change <math>\leq 33\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>By MRI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction</li> <li>and 1 of the following:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ratio of RV end-diastolic volume to BSA <math>\geq 110</math> mL/m<sup>2</sup> (male) or <math>\geq 100</math> mL/m<sup>2</sup> (female)</li> <li>or RV ejection fraction <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>By RV angiography:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm</li> </ul>
Minor	<p><b>By 2D echo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regional RV akinesia or dyskinesia</li> <li>and 1 of the following (end diastole):               <ul style="list-style-type: none"> <li>PLAX RVOT <math>\geq 29</math> to <math>&lt; 32</math> mm (corrected for body size [PLAX/BSA] <math>\geq 16</math> to <math>&lt; 19</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>PSAX RVOT <math>\geq 32</math> to <math>&lt; 36</math> mm (corrected for body size [PSAX/BSA] <math>\geq 18</math> to <math>&lt; 21</math> mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>or fractional area change <math>&gt; 33\%</math> to <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>By MRI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction</li> <li>and 1 of the following:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ratio of RV end-diastolic volume to BSA <math>\geq 100</math> to <math>&lt; 110</math> mL/m<sup>2</sup> (male) or <math>\geq 90</math> to <math>&lt; 100</math> mL/m<sup>2</sup> (female)</li> <li>or RV ejection fraction <math>&gt; 40\%</math> to <math>\leq 45\%</math></li> </ul> </li> </ul>
<b>II. Tissue characterization of wall</b>	
Major	<ul style="list-style-type: none"> <li>Residual myocytes <math>&lt; 60\%</math> by morphometric analysis (or <math>&lt; 50\%</math> if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in <math>\geq 1</math> sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy</li> </ul>
Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Residual myocytes 60% to 75% by morphometric analysis (or 50% to 65% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in <math>\geq 1</math> sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy</li> </ul>
<b>III. Repolarization abnormalities</b>	
Major	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inverted T waves in right precordial leads (V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, and V<sub>3</sub>) or beyond in individuals <math>&gt; 14</math> years of age (in the absence of complete right bundle-branch block QRS <math>\geq 120</math> ms)</li> </ul>
Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inverted T waves in leads V<sub>1</sub> and V<sub>2</sub> in individuals <math>&gt; 14</math> years of age (in the absence of complete right bundle-branch block) or in V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, or V<sub>6</sub></li> <li>Inverted T waves in leads V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, and V<sub>4</sub> in individuals <math>&gt; 14</math> years of age in the presence of complete right bundle-branch block</li> </ul>
<i>Continued</i>	

Tabela 2: Continuação. Adaptado de Marcus *et al* (3).

Original task force criteria	Revised task force criteria
<b>IV. Depolarization/conduction abnormalities</b>	
Major	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Epsilon waves or localized prolongation (&gt;110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V<sub>1</sub> to V<sub>3</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V<sub>1</sub> to V<sub>3</sub>)</li> </ul>
Minor	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Late potentials (SAECG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Late potentials by SAECG in ≥ 1 of 3 parameters in the absence of a QRS duration of ≥ 110 ms on the standard ECG</li> <li>Filtered QRS duration (fQRS) ≥ 114 ms</li> <li>Duration of terminal QRS &lt; 40 μV (low-amplitude signal duration) ≥ 38 ms</li> <li>Root-mean-square voltage of terminal 40 ms ≤ 20 μV</li> <li>Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, or V<sub>3</sub>, in the absence of complete right bundle-branch block</li> </ul>
<b>V. Arrhythmias</b>	
Major	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle-branch morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL)</li> </ul>
Minor	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Left bundle-branch block-type ventricular tachycardia (sustained and nonsustained) (ECG, Holter, exercise)</li> <li>Frequent ventricular extrasystoles (&gt;1000 per 24 hours) (Holter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of RV outflow configuration, left bundle-branch block morphology with inferior axis (positive QRS in leads II, III, and aVF and negative in lead aVL) or of unknown axis</li> <li>&gt; 500 ventricular extrasystoles per 24 hours (Holter)</li> </ul>
<b>VI. Family history</b>	
Major	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Familial disease confirmed at necropsy or surgery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARVC/D confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force criteria</li> <li>ARVC/D confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative</li> <li>Identification of a pathogenic mutation<sup>†</sup> categorized as associated or probably associated with ARVC/D in the patient under evaluation</li> </ul>
Minor	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Family history of premature sudden death (&lt;35 years of age) due to suspected ARVC/D</li> <li>Familial history (clinical diagnosis based on present criteria)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>History of ARVC/D in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets current Task Force criteria</li> <li>Premature sudden death (&lt;35 years of age) due to suspected ARVC/D in a first-degree relative</li> <li>ARVC/D confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative</li> </ul>

PLAX indicates parasternal long-axis view; RVOT, RV outflow tract; BSA, body surface area; PSAX, parasternal short-axis view; aVF, augmented voltage unipolar left foot lead; and aVL, augmented voltage unipolar left arm lead.

Diagnostic terminology for original criteria: This diagnosis is fulfilled by the presence of 2 major, or 1 major plus 2 minor criteria or 4 minor criteria from different groups. Diagnostic terminology for revised criteria: definite diagnosis: 2 major or 1 major and 2 minor criteria or 4 minor from different categories; borderline: 1 major and 1 minor or 3 minor criteria from different categories; possible: 1 major or 2 minor criteria from different categories.

<sup>\*</sup>Hypokinesia is not included in this or subsequent definitions of RV regional wall motion abnormalities for the proposed modified criteria.

<sup>†</sup>A pathogenic mutation is a DNA alteration associated with ARVC/D that alters or is expected to alter the encoded protein, is unobserved or rare in a large non-ARVC/D control population, and either alters or is predicted to alter the structure or function of the protein or has demonstrated linkage to the disease phenotype in a conclusive pedigree.