

Microalternância da Onda T na Cardiomiopatia Hipertrófica: A Complexidade de uma Doença Genética com Múltiplas Expressões Fenotípicas

T-Wave Microalternans in Hypertrophic Cardiomyopathy: The Complexity of an Inherited Cardiac Condition with Multiple Phenotypic Expressions

Jorge Elias Neto^{1,2} 

Vitória Apart Hospital – Serviço de Eletrofisiologia,¹ Serra, ES – Brasil

Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (Hucam) – Ufes,² Vitória, ES – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação Prognóstica da Microalternância da Onda T na Cardiomiopatia Hipertrófica em um Seguimento Clínico de 9 Anos

O fato de a taquiarritmia ventricular ser a causa mais frequente de morte súbita cardíaca (MSC) nas cardiomiopatias (CM) não significa que todos as CM apresentem alterações estruturais e funcionais equiparáveis e que os resultados de exames complementares, por exemplo, a análise de alterações na despolarização e repolarização ventricular, podem colaborar, de maneira semelhante, na prevenção primária da MSC.

Na edição atual do ABC Cardiol, Antunes et al.¹ revelam que a microalternância da onda T (MAOT) não está associada à MSC e/ou arritmias ventriculares malignas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH).¹ Isso sugere que os métodos diagnósticos usados para estratificação da cardiomiopatia não isquêmica (CMNI) podem não ser aplicados universalmente em um conjunto heterogêneo de patologias.

Sabe-se há muito tempo que alterações na repolarização ventricular sinalizam um alto risco de arritmias ventriculares malignas e podem servir como um marcador de risco não invasivo para MSC.² Pastore et al.³ foram os primeiros a estabelecer uma ligação direta entre a MAOT e o início da reentrada ventricular,³ contribuindo para a aprovação da MAOT pelo FDA como um método não invasivo para avaliar as necessidades de implantação de CDI em diversas cardiomiopatias.⁴

A Sociedade Internacional de Holter e Eletrocardiologia Não Invasiva (ISH-NIE) recomenda a avaliação da MAOT quando há suspeita de vulnerabilidade a arritmias cardíacas letais. No entanto, nenhum dos estudos prospectivos analisados mencionou especificamente a CMH.⁵

Estudos realizados em pacientes com CMH, em geral com amostras pequenas e curto seguimento clínico, sinalizaram correlação entre a presença de MAOT e maior grau de desarranjo

miofibrilar;⁶ maior associação com achados ecocardiográficos e densidade de arritmias ventriculares e heterogeneidade de locais de fibrose⁷ e com ocorrência de nVT⁸ mas não podendo se mostrar preditor de eventos arritmicos graves.

Estudos ainda maiores tiveram um número limitado de pacientes com CMH,⁹ como o ALPHA TRIAL, que teve como foco principal a cardiomiopatia dilatada idiopática.¹⁰ Apesar disso, os autores seguem a mesma abordagem simplista e dicotômica e recomendam a incorporação da avaliação da MAOT nos critérios terapêuticos do CDI para cardiomiopatia não isquêmica (CMNI) classe funcional II/III da NYHA.¹⁰

No entanto, o presente estudo mostra que a MAOT não é um preditor confiável de eventos fatais em pacientes com CMH. Isso se deve principalmente à baixa taxa de eventos da doença e, principalmente, por ser caracterizada por heterogeneidade morfológica, funcional, clínica e prognóstica, na qual a demonstração de novos marcadores de risco (e independentes dos convencionais) é uma tarefa desafiadora.¹¹

Outro ponto de interesse é a suspensão ou não da medicação betabloqueadora antes da análise da MAOT. O ISH-NIE recomenda a realização de testes de MAOT sem alterar os regimes de medicação para garantir que os resultados dos testes reflitam os efeitos da terapia medicamentosa crônica.⁵

É importante observar que os estudos sobre MAOT têm variado em seus protocolos em relação à suspensão da terapia com betabloqueadores, apesar das evidências de que esses medicamentos afetam a amplitude da MAOT e a presença de MAOT durante os testes.¹²

A frequência cardíaca não é o único determinante da MAOT porque os neurotransmissores autonômicos e as alterações no substrato miocárdico podem levar a níveis elevados de MAOT durante a estimulação de frequência fixa.⁵ Na metanálise de 9 estudos prospectivos em pacientes de prevenção primária com disfunção ventricular esquerda, o poder preditivo da MAOT variou amplamente com base na suspensão da terapia com betabloqueadores antes de sua avaliação. Os autores propuseram que esta observação pode explicar os resultados inconsistentes dos estudos de MAOT nesta população.¹²

O achado significativo do presente estudo foi que a MAOT alterada esteve associada aos critérios da AHA

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Morte Súbita; Arritmias Cardíacas; Desfibriladores Implantáveis

Correspondência: Jorge Elias Neto •

Vitória Apart Hospital – Serviço de Eletrofisiologia – Rodovia BR-101 Norte, Km 2,38, s/n. CEP 29161-900, Boa Vista II, Serra, ES – Brasil

E-mail: jeliasneto@gmail.com

Artigo recebido em 30/08/2023, revisado em 06/09/2023, aceito em 06/09/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230615>

considerados de alto risco sem que isso se refletisse no poder de predição do desfecho primário. Os autores sinalizaram corretamente que na CMH outros mecanismos arritmogênicos, não adequadamente detectáveis por valores elevados de MAOT, estão envolvidos na origem das arritmias ventriculares e da MSC.¹

O resultado do presente estudo corrobora uma observação que se tornou mais relevante nos últimos anos com o melhor entendimento da fisiopatologia da CMNI, achados de estudos in vivo e experimentais, resultados de exames de imagem (ressonância magnética) e, por fim, avanços na pesquisa genética.^{13,14}

As observações acima são particularmente aplicáveis quando se trata de CMH. Um exemplo desta complexidade é a forma apical da CMH, que é uma expressão fenotípica clássica ligada a um bom prognóstico clínico, mas que, nas suas formas ditas atípicas (por exemplo, associadas ao aneurisma apical), apresenta um prognóstico clínico mais reservado.¹³⁻¹⁵ Assim, embora cada subtipo de CMH seja definido pelo seu principal fenótipo morfofuncional, uma avaliação clínica criteriosa demonstra alta variabilidade fenotípica com as devidas implicações prognósticas e terapêuticas.¹⁴ Outro aspecto importante é que a CMH é uma doença com

expressão fenotípica variável que pode progredir e mudar no mesmo paciente.¹⁶

Esse achado reflete que a complexidade do substrato arritmogênico da CMH decorre de uma combinação de alterações e arranjo de miócitos, anormalidades microvasculares, fibrose intersticial/de substituição, modulação autonômica e possivelmente mutações patogênicas no gene do sarcômero. No entanto, o papel das variantes sarcoméricas como preditor de MSC ainda precisa ser demonstrado.^{11,16,17}

Nesta era da medicina de precisão, o futuro é uma grande promessa para uma melhor estratificação de risco de cardiomiopatias. Possivelmente, caminharemos na direção de que, mais do que a análise de alterações na despolarização ventricular (por exemplo, fragmentação do QRS) ou na repolarização ventricular (por exemplo, MAOT), as respostas virão da detecção de alterações funcionais, estruturais e morfológicas alterações, biomarcadores genéticos e análise de potenciais fatores epigenéticos.^{15,18} Esses dados, combinados com marcadores clínicos, em um novo espaço, o da correlação fenótipo-genótipo, permitiram individualizar o risco do paciente e compartilhar a tomada de decisão quanto à necessidade ou não de um implante de CDI para prevenção primária da MSC.

Referências

1. Antunes MO, Arteaga-Fernandes E, Samesima N, Pereira Filho HG, Matsumoto AY, Verner RL, et al. Avaliação Prognóstica da Microalternação da onda T na Cardiomiopatia Hipertrofica em um seguimento clínico de 9 anos. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(8):20220833. doi:10.36660/abc/20220833
2. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994 Jan 27;330(4):235-41. doi: 10.1056/NEJM199401273300402. PMID: 8272084.
3. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation.* 1999 Mar 16;99(10):1385-94. doi: 10.1161/01.cir.99.10.1385. PMID: 10077525.
4. de Oliveira Antunes M, Samesima N, Pereira Filho HG, Matsumoto AY, Verrier RL, Pastore CA, et al. Exercise-induced quantitative microvolt T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2017 Mar-Apr;50(2):184-90. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.10.010.
5. Verrier RL, Klingenheben T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH, Ikeda T, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Non-invasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 20;58(13):1309-24. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.029.
6. Kon-No Y, Watanabe J, Koseki Y, Koyama J, Yamada A, Toda S, et al. Microvolt T wave alternans in human cardiac hypertrophy: electrical instability and abnormal myocardial arrangement. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 Jul;12(7):759-63. doi: 10.1046/j.1540-8167.2001.00759.x.
7. Puntmann VO, Yap YG, McKenna W, Camm J. T-wave alternans and left ventricular wall thickness in predicting arrhythmic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J.* 2010 Jun;74(6):1197-204. doi: 10.1253/circj.cj-09-1003.
8. Trzos E, Kasprzak JD, Krzemińska-Pakula M, Rechciński T, Wierzbowska-Drabik K, et al. The prevalence and the prognostic value of microvolt T-wave alternans in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Non-invasive Electrocardiol.* 2011 Jul;16(3):276-86. doi: 10.1111/j.1542-474X.2011.00443.x.
9. Vandenberg B, Floré V, Röver C, Vos MA, Dunnink A, Leftheriotis D, et al. Repeating non-invasive risk stratification improves prediction of outcome in ICD patients. *Ann Non-invasive Electrocardiol.* 2020 Nov;25(6):e12794. doi: 10.1111/anec.12794.
10. Salerno-Urriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, Tritto M, Sallusti L, et al.; ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 6;50(19):1896-904. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.004.
11. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2021 Jun;18(6):1012-23. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.01.019. Epub 2021 Jan 26.
12. Chan PS, Gold MR, Nallamothu BK. Do Beta-blockers impact microvolt T-wave alternans testing in patients at risk for ventricular arrhythmias? A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Sep;21(9):1009-14. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01757.x.
13. Rizzo S, Carturan E, De Gaspari M, Pilichou K, Thiene G, Basso C. Update on cardiomyopathies and sudden cardiac death. *Forensic Sci Res.* 2019 Aug 19;4(3):202-10. doi: 10.1080/20961790.2019.1631957.
14. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):3022-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.044.
15. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa PL, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2023; ehad194. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194

16. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022 Sep 1;24(8):1307-67. doi: 10.1093/europace/euac030. Erratum in: *Europace*. 2022 Aug 30
17. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Paradigm of Sudden Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2019 Aug 2;125(4):370-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315159.
18. Pagiatakis C, Di Mauro V. The emerging role of epigenetics in therapeutic targeting of cardiomyopathies. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 13;22(16):8721. doi: 10.3390/ijms22168721.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons