RENATA DOS SANTOS CORRÊA

**Importância do eletrocardiograma de repouso,
de alta resolução e do Holter de 24 horas em pacientes com
miocárdio não compactado: relação com os achados do
ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca**

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

Programa de Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi

Versão Corrigida

(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Corrêa, Renata dos Santos

Importância do eletrocardiograma de repouso, de alta resolução e do Holter de 24 horas em pacientes com miocárdio não compactado : relação com os achados do ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca / Renata dos Santos Corrêa. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientadora: Vera Maria Cury Salemi.

Descritores: 1.Cardiomopatias 2.Ecocardiografia
3.Imagem por ressonância magnética
4.Eletrocardiografia 5.Arritmias cardíacas
6.Eletrocardiografia ambulatorial

USP/FM/DBD-237/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos no mínimo fará coisas admiráveis.”

(José de Alencar)

Dedicatória

A minha família, pela paciência e compreensão nos momentos difíceis, em especial:

Meu esposo Paulo Cesar, pelo carinho, apoio incondicional, pelo incentivo e grande companheiro de sempre e cada vez mais;

Meu amado irmão Leandro, amigo, parceiro, companheiro e sempre com palavras de conforto;

Minha mãe Ana Maria, pelo amor incondicional e eterno, pelo carinho, sabedoria e palavras de incentivo e conforto;

A meus filhos Valentina e Pedro, razão de meu viver, minha força de vida e perseverança;

Meu pai Paulo Sergio, pelo incentivo a sempre me aprimorar e estudar;

Minha cunhada Deisy, pelo carinho, amizade e apoio;

A minha equipe de cardiologia do HFASP, Marilena Kodel e Joyce, por todo o amor, carinho e companheirismo;

Ao amigo “pai”, Cel. Hugo da Cunha Neto, pelo carinho e incentivo;

A meus amigos Ana Elise e João Farias pelo carinho e companheirismo.

Agradecimentos

A Deus, pela força para vencer os obstáculos e pela fé que me manteve em pé, firme para alcançar meus objetivos;

A minha orientadora, Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi, pelas longas horas de disponibilidade, dedicação, exemplo, aprendizado e estímulo constantes;

A secretária da Pós-Graduação do INRAD, Lia de Souza Neta, por todo apoio, educação e dedicação, sempre disposta a ajudar;

À estatística Creusa Maria R. Dalbo, pela contribuição essencial nas análises estatísticas deste projeto;

Aos membros da banca de qualificação Professores Doutores José Soares Junior, Ana Clara Tude Rodrigues e José Rodrigues Parga Filho, pelas valiosas considerações sugeridas;

À Dra. Luciana Sacilotto e Dr. Pedro Veronese pela dedicação, prestatividade e seriedade que tiveram ao laudar meus exames de eletrocardiograma;

Aos médicos e funcionários dos setores de eletrocardiografia e Holter, em especial: Dr. Carlos Alberto Pastore e Dr. César Gruppi, sem os quais meu trabalho não teria sido viável;

Ao grupo de Insuficiência Cardíaca do INCOR, que me acolheu com muito carinho e respeito;

A todos os pacientes e grupo controle, sem os quais este estudo não seria possível.

Normatização adotada

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

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

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

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

Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Embriologia	3
1.2 Análise genética	4
1.3 Manifestações clínicas	4
1.4 Critérios diagnósticos	5
1.4.1 Ecocardiograma no miocárdio não compactado.....	5
1.4.2 Ressonância magnética no miocárdio não compactado	8
1.5 Eletrocardiograma no miocárdio não compactado	10
1.6 Holter de 24 hs no miocárdio não compactado	11
1.7 Eletrocardiograma de alta resolução no miocárdio não compactado.....	11
1.8 Diagnósticos diferenciais do miocárdio não compactado	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo primários.....	15
2.2 Objetivos secundários	15
3 MÉTODOS	16
3.1 Metodologia	18
3.1.1 Critérios de inclusão	18
3.1.2 Critérios de exclusão	18
3.1.3 Entrevistas médicas.....	18
3.1.4 Exames realizados no estudo	19
3.1.4a Ecocardiograma	19
3.1.4b Ressonância magnética cardíaca	20
3.1.4c Eletrocardiograma	21
3.1.4d Eletrocardiograma de alta resolução	22
3.1.4e Holter de 24 horas	23

3.2	Análises estatísticas	24
3.3	Financiamento	25
3.4	Questões éticas.....	25
4	RESULTADOS.....	26
4.1	População estudada.....	27
4.2	Caracterização dos resultados dos exames complementares	29
4.3	Relação dos sintomas com dados de ecocardiograma, Holter de 24 hs e ECGAR.....	36
4.4	Relação entre os achados do eletrocardiograma, Holter de 24hs e eletrocardiograma de alta resolução com disfunção ventricular e realce tardio.....	38
5	DISCUSSÃO	47
5.1	Eletrocardiograma no miocárdio não compactado	49
5.2	Holter de 24hs no miocárdio não compactado	51
5.3	Eletrocardiograma de alta resolução no miocárdio não compactado.....	52
6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	55
7	CONCLUSÃO	57
8	ANEXOS	60
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
9	REFERÊNCIAS.....	64

Listas

SIGLAS

3D:	Tridimensional
CDI:	Cardioversor desfibrilador implantável
CMP:	Cardiomiopatia
ECG:	Eletrocardiograma
ECGAR:	Eletrocardiograma de alta resolução
ECO:	Ecocardiograma
EMF:	Endomiocardiofibrose
ERP:	Espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo
FE:	Fração de ejeção
FEVE:	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC:	Insuficiência cardíaca
IMC:	Índice de massa corpórea
MNC:	Miocárdio não compactado
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
RMC:	Ressonância magnética cardíaca
STD:	<i>Standard</i>
TVNS:	Taquicardia ventricular não sustentada
TVS:	Taquicardia ventricular sustentada
VD:	Ventrículo direito
VE:	Ventrículo esquerdo
WPW:	Síndrome de Wolf Parkinson White

TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas dos grupos estudados	28
Tabela 2 -	Descrição do ecocardiograma nos grupos analisados.....	29
Tabela 3 -	Características da ressonância magnética cardíaca em pacientes com miocárdio não compactado	30
Tabela 4 -	Características do eletrocardiograma dos grupos miocárdio não compactado e controle	32
Tabela 5 -	Índice de concordância entre os observadores do eletrocardiograma	33
Tabela 6 -	Análise do Holter de 24hs em pacientes com miocárdio não compactado	34
Tabela 7 -	Resultados do eletrocardiograma de alta resolução	35
Tabela 8 -	Relação dos sintomas com fração de ejeção.....	36
Tabela 9 -	Relação dos sintomas com presença de taquicardia ventricular não sustentada	36
Tabela 10 -	Relação dos sintomas positividade do eletrocardiograma de alta resolução.....	37
Tabela 11 -	Frequências absolutas e relativas das variáveis do eletrocardiograma, segundo a fração de ejeção	38
Tabela 12 -	Valores descritivos das variáveis do eletrocardiograma segundo a fração de ejeção.....	39

Tabela 13 - Frequências absolutas e relativas das variáveis do eletrocardiograma segundo o grupo de realce tardio.....	40
Tabela 14 - Valores descritivos das variáveis do eletrocardiograma segundo a presença do realce tardio	41
Tabela 15 - Valores descritivos das variáveis do Holter de 24hs, segundo a presença de fração de ejeção reduzida	42
Tabela 16 - Relação entre os achados do Holter de 24hs com realce tardio em pacientes com miocárdio não compactado	44
Tabela 17 - Características do eletrocardiograma de alta resolução na presença de realce tardio em pacientes com miocárdio não compactado	45

GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Relação da taquicardia ventricular não sustentada, realce tardio e fibrilação atrial com fração de ejeção em pacientes com miocárdio não compactado 43
- Gráfico 2 - Relação entre a duração do QRS com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo miocárdio não compactado 43
- Gráfico 3 - Análise dos óbitos na presença de taquicardia ventricular não sustentada, realce tardio, fibrilação atrial e disfunção ventricular 46

FIGURAS

Figura 1 -	Achado anatômico de miocárdio não compactado	4
Figura 2 -	Distribuição dos segmentos acometidos no miocárdio não compactado pela ecocardiografia	6
Figura 3 -	Critério ecocardiográfico de Chin e cols.....	6
Figura 4 -	Critério ecocardiográfico de Stöllberger e cols.....	7
Figura 5 -	Critério ecocardiográfico de miocárdio não compactado descrito por Jenni e cols	8
Figura 6 -	Imagem de ressonância de magnética cardíaca em paciente com miocárdio não compactado.....	9
Figura 7 -	Diagrama do estudo.....	28

Resumo

Corrêa RS. *Importância do eletrocardiograma de repouso, de alta resolução e do Holter de 24 horas em pacientes com miocárdio não compactado: relação com os achados de ecocardiograma, e ressonância magnética cardíaca [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: A miocardiopatia não compactada (MNC) é caracterizada pela formação de trabéculas miocárdicas proeminentes com recessos intertrabeculares profundos no ventrículo esquerdo (VE). Os pacientes podem apresentar insuficiência cardíaca, tromboembolismo e/ou arritmia. Os avanços de métodos diagnósticos têm permitido um maior reconhecimento desta doença. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar os achados do eletrocardiograma (ECG), Holter de 24hs e eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR), e sua relação com ecocardiograma (ECO) transtorácico e pela ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes com MNC.

MÉTODOS: Foram analisados pacientes com diagnóstico de MNC pelo ECO e/ou RMC, em acompanhamento ambulatorial em nossa instituição. Esses pacientes foram submetidos à avaliação clínica, ECG de 12 derivações, Holter de 24hs e ECGAR. Os dados do ECG foram analisados por dois observadores e comparados com o grupo controle, saudáveis.

RESULTADOS: Sessenta e seis pacientes com MNC ($45,1 \pm 17,3$ anos, 56,1% do sexo masculino), e vinte controles ($52,6 \pm 19,2$ anos, 30,0% do sexo masculino), foram incluídos neste estudo. Os pacientes apresentaram fração de ejeção do VE pelo ECO de $41,2 \pm 9,4\%$, e pela RMC de $40,8 \pm 16,9\%$. Os achados eletrocardiográficos mais frequentes foram alteração da repolarização ventricular (65,2%), sobrecarga do VE (24,2%) e extrassístoles ventriculares (EEVV) (19,7%); com índice de concordância interobservadores alto, entre todas as variáveis ($p < 0,001$), exceto sobrecarga biventricular. O grupo com fração de ejeção reduzida apresentou um maior número de casos com sobrecarga de átrio esquerdo e maior duração do QRS em relação ao grupo sem disfunção ($p = 0,020$; $p = 0,008$, respectivamente). O grupo que apresentou realce tardio tem maior número de pacientes com bloqueio de ramo esquerdo/bloqueio divisional anterossuperior esquerdo e maior duração do QRS quando comparado ao grupo sem realce ($p = 0,034$; $p = 0,035$, respectivamente). No Holter de 24 horas, 4,4% apresentou ritmo de fibrilação atrial e 18,2% taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) relacionada com os diâmetros de átrio e ventrículos esquerdos pelo ECO ($P = 0,008$, $P = 0,0048$, respectivamente); houve correlação entre o aumento do volume diastólico final pela RMC e intervalo PR ($r = 0,414$; $p = 0,007$), EEVV ($r = 0,426$; $p < 0,005$) e intervalo QRS ($r = 0,564$; $p < 0,001$). Além disso, o realce tardio apresentou relação com TVNS ($p = 0,009$), extrassístole atrial ($p = 0,002$), EEVV ($p = 0,004$), duração do QRS ($p = 0,002$), pela análise do Holter de 24hs. O ECGAR estava alterado em 10,6% dos pacientes, sendo que destes 12,2% apresentavam disfunção ventricular. Houve correlação entre dilatação de cavidades esquerdas pelo ECO, com duração do QRS filtrado e Standard (STD) ($r = 0,577$; $p < 0,001$), e relação entre QRS filtrado e realce tardio ($p < 0,001$) e dilatação ventricular pela RMC com QRS filtrado e STD ($p < 0,001$ para ambos). Os pacientes que foram a óbito, no período de seguimento de 4 anos, tinham uma frequência maior de TVNS ($p = 0,006$).

CONCLUSÃO: Os pacientes com MNC

apresentaram alterações significativas do ECG, ECGAR e Holter de 24hs, mais evidentes no grupo de pacientes com disfunção ventricular e realce tardio. Dessa forma, estes pacientes devem ser acompanhados mais frequentemente, pelo risco maior de desfecho clínico desfavorável.

Descritores: cardiomiopatias; ecocardiografia; imagem por ressonância magnética; eletrocardiografia; arritmias cardíacas; eletrocardiografia ambulatorial.

Abstract

Corrêa RS. *Importance of resting electrocardiogram, high resolution and 24-hour Holter in patients with myocardial noncompaction: relation with echocardiogram findings, and cardiac magnetic resonance* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2018.

INTRODUCTION: Noncompacted cardiomyopathy (NCC) is characterized by the formation of prominent myocardial trabeculae with deep intertrabecular recesses in the left ventricle (LV). Patients may present with heart failure, thromboembolism and/or arrhythmia. Advances in diagnostic methods have allowed greater recognition of this disease. Thus, the aim of this study was to analyze the findings of electrocardiogram (ECG), 24-hour Holter and high resolution electrocardiogram (ECGAR), and its relationship with transthoracic echocardiogram (ECHO) and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in patients with MNC. **METHODS:** Patients with a diagnosis of NCC by ECGO and / or CMR were analyzed in an outpatient clinic at our institution. These patients underwent clinical evaluation, 12-lead ECG, 24-hour Holter, and ECGAR. ECG data were analyzed by two observers and compared to the healthy control group. **RESULTS:** Sixty-six patients with MNC (45.1 ± 17.3 years, 56.1% males), and twenty controls (52.6 ± 19.2 years, 30.0% males) were included in this study. The patients presented LV ejection fraction by ECHO of $41.2 \pm 9.4\%$, and CMR of $40.8 \pm 16.9\%$. The most frequent electrocardiographic findings were alteration of ventricular repolarization (65.2%), LV overload (24.2%) and ventricular extrasystoles (VEE) (19.7%); with a high interobserver agreement index among all variables ($p < 0.001$), except for biventricular overload. The group with reduced ejection fraction presented a higher number of cases with left atrial overload and longer duration of QRS compared to the group without dysfunction ($p = 0.020$, $p = 0.008$, respectively). The group that presented delayed enhancement had a higher number of patients with left bundle branch block / anterosuperior left divisional block and longer duration of the QRS when compared to the group without enhancement ($p = 0.034$, $p = 0.035$, respectively). In the 24-hour Holter, 4.4% presented atrial fibrillation and 18.2% non-sustained ventricular tachycardia (NSVT). This was related to left ventricular atrial and ventricular diameters ($P = 0.008$, $P = 0.0048$, respectively); ($r = 0.414$, $p = 0.007$), EEVV ($r = 0.426$, $p < 0.005$), and QRS interval ($r = 0.564$, $p < 0.001$) were correlated with the increase in final diastolic volume. In addition, the late enhancement was related to NSVT ($p = 0.009$), atrial extrasystole ($p = 0.002$), VLT ($p = 0.004$), QRS duration ($p = 0.002$), and 24h Holter analysis. The ECGAR was altered in 10.6% of the patients, of whom 12.2% had ventricular dysfunction. There was a correlation between left ventricular ECO dilatation with filtered QRS duration and standard (STD) ($r = 0.577$, $p < 0.001$), and the relationship between filtered QRS and late enhancement ($p < 0.001$) and ventricular dilation by MRI with filtered QRS and STD ($p < 0.001$ for both). Patients who died at the 4-year follow-up period had a higher frequency of NSVT ($p = 0.006$). **CONCLUSION:** Patients with NCC present significant ECG, ECGAR and Holter 24hs changes, most evident in the group of patients with ventricular dysfunction and late enhancement. Therefore, these patients should be

monitored more frequently, due to the greater risk of unfavorable clinical outcome.

Descriptors: cardiomyopathies; echocardiography; magnetic resonance imaging electrocardiography; arrhythmias, cardiac; electrocardiography, ambulatory.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O miocárdio não compactado (MNC) é uma doença rara, considerada pela Organização Mundial de Saúde como cardiomiopatia (CMP) não classificada e pela Sociedade Europeia de Cardiologia como cardiopatia de cunho genético ^{1,2}, tal como a Associação Americana de Cardiologia ³. O MNC é conhecido com várias nomenclaturas, como miocárdio esponjoso, miocárdio fetal e síndrome de hipertrabeculação ^{2,4}.

Esta doença é caracterizada pela presença de trabeculações miocárdicas proeminentes, associadas a recessos intratrabeculares profundos, levando à formação de duas camadas distintas no VE: a externa, que é compactada, e a interna não compactada ^{5,6}. Geralmente, acomete o ápice e as paredes lateral e inferior do ventrículo esquerdo (VE), podendo comprometer isoladamente o ventrículo direito (VD) ou ambos os ventrículos ^{6,7,8}. Entretanto, até o momento não dispomos de critérios confiáveis para validar o acometimento do VD nesta doença, já que este ventrículo apresenta trabéculas mesmo em corações normais. A presença de malformação dos músculos papilares em necropsia pode estar associada ao diagnóstico de MNC ^{11,12}.

Em 1926, foi descrita por Grant e *co/s.* ¹³ como um achado de necropsia acometendo o lado direito de um ventrículo único, e apresentava comunicação com artérias, veias e capilares miocárdicos ¹³. Em 1969, Feldt e *co/s.* mostraram em necropsia a presença de miocárdio esponjoso biventricular e atribuíram a um erro durante a compactação miocárdica ¹⁴. Westwood e *co/s.*, em 1975, descrevem um paciente com dilatação biventricular associada à trabeculação proeminente ¹⁵. Em 1986, Jenni e *co/s.* foram os primeiros a diagnosticar pelo ecocardiograma esta doença e validaram seu estudo com dados de necropsia e histológicos, propondo que o MNC fosse reconhecido como uma CMP distinta ¹⁶. Chin e *co/s.* em uma série de oito casos, incluindo dados de necropsia, foram os primeiros a descrever o termo MNC, bem como as manifestações clínicas e critérios ecocardiográficos ¹⁷.

A prevalência desta doença em adultos ainda é incerta, chegando a 0,01% – 0,26% em centros de referência em ecocardiografia ^{16, 17}. Aras e cols. ²⁰ relatam prevalência menor que 0,14% em adultos de centro de referência ecocardiográfica. Por outro lado, Sandhu e cols. ²¹ descreveram prevalência de 0,26% em pacientes diagnosticados pelo ecocardiograma e, destes, 3,7% apresentavam fração de ejeção (FE) menor ou igual a 45%.

1.1 Embriologia

A teoria mais aceita é que a gênese desta doença está baseada na parada da compactação miocárdica durante a embriogênese ²². Todavia, esta hipótese não explica a associação com diferentes cardiopatias como estenose pulmonar, defeito septal, anomalia de Ebstein, hipoplasia ventricular esquerda, dentre outras ²³. Por volta da quinta a oitava semanas de vida intrauterina começa a formação dos recessos intertrabeculares ou sinusoides que se comunicam direto com o endocárdio ventricular. Então, entre a 12^a e 18^a semanas há a compactação do miocárdio e a transformação dos recessos intertrabeculares em leitos capilares iniciando da base para o ápice, do epicárdio para o endocárdio, e do septo para a parede lateral ^{24, 25}.

A compactação é mais proeminente no VE do que no VD, e termina após o nascimento ²⁶. Por motivos ainda desconhecidos, em pacientes com MNC esta transição não ocorre de forma completa ²⁷. A idade gestacional na qual há a parada da maturação miocárdica será determinante para a extensão e severidade da doença. A perfusão intramural pode ser comprometida, sobretudo no subendocárdio, levando à isquemia ²⁸. Como o ápice é a última região a sofrer a compactação, esta é a região mais comumente afetada (Figura 1).

LV: ventrículo esquerdo. Fonte: Habib *et al.*, 2011 ²⁹

Figura 1 - Achado anatômico de miocárdio não compactado

1.2 Análise genética

O MNC envolve uma base genética heterogênea, podendo ter acometimento esporádico ou familiar, esta última de forma autossômica dominante ³⁰. As alterações mais comuns estão relacionadas à mutação do gene que codifica a Tafazina G4.5, presente no cromossomo Xq28 que resulta em um amplo espectro fenotípico de cardiomiopatia na infância, relacionadas ao cromossomo X, tendo como exemplo a Síndrome de Barth, CMP dilatada e MNC ^{31, 32}. No entanto, a mutação no gene G4.5 não é encontrada na população adulta com transmissão autossômica dominante, sugerindo que o MNC presente no adulto possa ser geneticamente diferente da transmissão na faixa etária pediátrica ^{33, 34}.

A mutação mais comum ocorre na cadeia pesada da betamiosina do sarcômero cardíaco, também encontrada nas CMP dilatada e hipertrófica ^{35, 36}.

1.3 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas podem aparecer em qualquer idade, sendo mais prevalentes em homens e afrodescendente ³⁷. Os sintomas são variáveis e incluem a tríade clássica como insuficiência cardíaca (IC), arritmias

ventriculares e eventos tromboembólicos ³⁸. Diagnóstico eventual e familiar, em indivíduos assintomáticos, vem sendo associado à evolução clínica mais favorável ao longo dos anos. Pacientes assintomáticos têm baixa incidência de disfunção sistólica (2%), quando comparados com pacientes sintomáticos (61%) com MNC ³⁸. No entanto, os pacientes com sintomas de disfunção ventricular, história de taquicardia ventricular sustentada, eventos tromboembólicos e dilatação atrial, apresentam pior prognóstico ^{39, 40}. Estudo prévio mostrou que a mortalidade variou entre 35% e 47% ao longo de 42 a 72 meses de acompanhamento, respectivamente ¹⁸. Tian e *co/s.* relataram que 26% dos pacientes estudados morreram ou foram submetidos a transplante cardíaco em seguimento de $2,9 \pm 2,1$ anos ⁴¹. Entretanto, estudo mais atual, mostra que o prognóstico não é tão desfavorável ⁴². Eventos tromboembólicos podem ser secundários a trabeculações ventriculares em razão do fluxo lentificado nas mesmas, a presença de fibrilação atrial e/ou disfunção ventricular sistólica ⁴³. Isso predispõe a ocorrência de acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, embolia pulmonar e infarto mesentérico ⁴⁴. Entretanto, existem vários relatos na literatura mostrando embolia, mesmo com função ventricular preservada ^{5, 45}.

1.4 Critérios diagnósticos

1.4.1 Ecocardiograma no miocárdio não compactado

O ecocardiograma é o exame de primeira linha para o diagnóstico de MNC, permitindo identificar as trabeculações proeminentes e os recessos profundos na porção apical e paredes inferior e lateral do VE. A Figura 2 mostra a distribuição da não compactação nos segmentos miocárdicos ⁴⁶.

Fonte: Habib e cols.⁴⁶

Figura 2 - Distribuição dos segmentos acometidos no miocárdio não compactado pela ecocardiografia

O primeiro critério diagnóstico foi descrito por Chin e cols.¹⁷ para análise das trabéculas no ápice do VE, nos cortes paraesternal no eixo curto, subcostal e apical quatro câmaras no final da diástole, como descrito abaixo: **(Figura 3)**

Diagnóstico MNC definido com a razão $X/Y \leq 0,5$, onde:

X = distância entre a superfície epicárdica até o recesso trabecular.

Y = distância da superfície epicárdica até o ápice das trabéculas.

Figura 3 - Critério ecocardiográfico de Chin e cols.¹⁷

Os critérios de Stöllberger e *cols*.⁴⁷ foram descritos logo após os critérios de Chin e *cols*. Stöllberger e *cols*. definiram como critério diagnóstico a presença de mais de três trabéculas distais aos músculos papilares avaliadas em cortes apicais, ao final da diástole, e fluxo de sangue dos espaços intertrabeculares avaliados ao Doppler colorido (**Figura 4**).

Figura 4 - Critério ecocardiográfico de Stöllberger e *cols*. mostrando quatro trabéculas apicais aos músculos papilares ⁴⁷

Entretanto, o mais utilizado é o de Jenni e *cols*., caracterizado por relação entre espessura da região não compactada (NC) e compactada (C), com $NC/C > 2$, Doppler colorido mostrando fluxo entre os recessos intertrabeculares, ausência de outras anormalidades cardíacas, no eixo curto do VE ao final da sístole ¹⁶ (**Figura 5**):

Figura 5 - Critério ecocardiográfico de miocárdio não compactado descrito por Jenni e cols., com relação não compactado/ compactado > 2 ¹⁶

Até o presente momento, ainda não há um consenso de qual critério seria o padrão-ouro. Todos apresentam vantagens e desvantagens, além do método ser operador dependente. O uso do contraste com microbolhas pode auxiliar na visualização de fluxo sanguíneo entre a cavidade ventricular esquerda e os recessos intertrabeculares. Além disso, a ecocardiografia tridimensional por permitir uma avaliação mais adequada dos volumes ventriculares e da fração de ejeção, e as análises da deformação miocárdica, que refletem a dinâmica miocárdica regional, possibilitam um diagnóstico e seguimento mais acurado dessa doença ^{48, 49}.

1.4.2 Ressonância magnética cardíaca no miocárdio não compactado

A ressonância magnética cardíaca (RMC) vem demonstrando ser superior ao ecocardiograma no diagnóstico de MNC pela alta sensibilidade (86%) e alta especificidade (99%) ⁵⁰. Isso se deve ao fato de apresentar qualidade de imagem superior, permitir avaliação de diferentes planos da imagem, possuir maior acurácia nas aferições dos diâmetros, volumes e função ventricular e ser menos operador dependente. Está recomendada para pacientes com janela ecocardiográfica ruim ou dúvida quanto ao diagnóstico ecocardiográfico ⁵⁰. A presença de realce tardio, que no MNC reflete fibrose, é considerada um marcador prognóstico em várias CMP ⁵¹ (Figura 6). Estudo

recente com 36 pacientes com MNC em seguimento por 48 ± 24 meses mostra que a presença de realce tardio, dilatação ventricular e disfunção sistólica são preditores independentes de prognóstico reservado ⁵².

Figura 6 - Imagem de ressonância magnética cardíaca em paciente com miocárdio não compactado, mostrando trabéculas no ventrículo esquerdo mais proeminentes em regiões apicais aos músculos papilares ⁵¹

Os critérios mais utilizados no diagnóstico de MNC pela RMC são:

Critério de Petersen e cols. ⁵³

Relação entre NC/C $> 2,3$, ao final da diástole, no eixo longo, em local de maior trabeculação. O seguimento apical não deve ser considerado. Este critério ainda inclui parente de primeiro grau com aspecto ventricular semelhante, associação com doença neuromuscular, tromboembolismo ou alteração segmentar de motilidade.

Critério de Jacquier e cols. ⁵⁴

Percentual da massa trabeculada em relação à massa global do VE $> 20\%$. O cálculo é feito ao final da diástole no eixo curto e com a inclusão da musculatura papilar na massa trabeculada.

Ivanov et al., em seu estudo, demonstraram que não houve diferença na prevalência do diagnóstico de MNC em ambos os critérios de Petersen e Jacquier ⁽³⁾.

1.5 Eletrocardiograma no miocárdio não compactado

O eletrocardiograma (ECG) não apresenta alterações características dessa doença. As anormalidades mais comumente encontradas incluem fibrilação atrial, presente em mais de 26% dos casos, tendo associação com pior prognóstico ⁵⁵. Também são observados bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio divisional anterior esquerdo e alteração inespecífica de repolarização ⁵⁶. A frequência e o tipo de arritmia podem variar de acordo com a idade. Síndrome de Wolf Parkinson White (WPW) ⁵⁷ e taquicardia ventricular são mais comumente vistas em crianças, e fibrilação atrial e arritmias ventriculares, em adultos (Ritter e col. 1997) ⁵⁸. Ichida e cols. em um estudo com 27 crianças japonesas, sendo a maioria assintomática ao diagnóstico e, diferentemente do adulto, mostraram como achado principal a alta incidência de síndrome de Wolf Parkinson White, sendo rara a presença de bloqueio de ramo esquerdo ²⁵.

Aras e cols. mostraram que 85% dos adultos apresentam alterações eletrocardiográficas ao diagnóstico, sendo a mais frequente a sobrecarga ventricular esquerda ²⁰.

A prevalência da síndrome QT longo em pacientes com MNC demonstrou correlação com idade avançada, insuficiência cardíaca, dilatação de cavidades esquerdas, sendo um preditor de mortalidade ⁵⁹.

Estudos suportam a hipótese de que a não compactação do miocárdio gera substrato arritmogênico, tendo como possível mecanismo a continuidade do endocárdio ventricular com os recessos intertrabeculares na formação e propagação do mecanismo de arritmia por reentrada ^{18, 60}.

1.6 Holter de 24hs no miocárdio não compactado

A presença de arritmias ventriculares e supraventriculares é frequente nos pacientes com MNC, devendo ser monitorizados com Holter de 24hs, uma vez que esses pacientes têm risco maior de morte súbita ²⁵. A presença de taquiarritmias ventriculares, dentre elas a fibrilação ventricular, foi descrita como causa de parada cardíaca em 38% - 47% dos pacientes com MNC e 13% - 18% como causa de morte súbita ^{23, 33}. Brescia e *co/s.* descreveram a presença de arritmia ventricular e risco de morte súbita na população pediátrica e estavam relacionadas à disfunção ventricular com mortalidade de 13%, e, em 6% dos casos, ocorreu morte súbita ⁶¹.

A presença de TVNS é variável, tendo relação com sintomas e disfunção ventricular, podendo estar presente em 20% - 33% dos casos ^{39, 44, 62}.

1.7 Eletrocardiograma de alta resolução no miocárdio não compactado

O ECGAR, também conhecido como eletrocardiograma promediado, ou eletrocardiograma de alta frequência, é um método não invasivo que permite identificar sinais de alta frequência e baixa amplitude (fragmentação da atividade elétrica ventricular), encontrados na parte terminal do complexo QRS e no início do segmento ST, que são denominados potencial tardio ^{63, 64}. Estes correspondem à ativação de células viáveis entremeadas com zonas de fibrose, levando à condução fracionada do estímulo ⁶⁵. Este método tem sido utilizado na identificação de pacientes com risco de desenvolver arritmias ventriculares por reentrada, sendo um preditor de TVS e morte súbita ^{66, 67}.

Alguns estudos relacionam a presença de potencial tardio com a ocorrência de arritmia ventricular e morte súbita em pacientes coronariopatas ^{67, 68, 69}. Boineau e Cox ⁷⁰, em 1973, demonstraram em pacientes com infarto agudo do miocárdio recente uma ativação ventricular lenta que poderia levar a fenômeno de reentrada. Em 1978, Berbari e *co/s.* ⁷¹ descrevem o surgimento de ondas multifásicas discretas durante a inscrição do segmento ST em

miocárdio infartado de cães. Posteriormente, vários estudos demonstraram a ocorrência de ondas de baixa amplitude e alta frequência no final do complexo QRS e do segmento ST, refletindo, assim, uma tendência a desenvolver taquicardia ventricular sustentada (TVS) ^{71, 72}. Outro estudo descreve sensibilidade superior a 70%, uma especificidade entre 70% e 90% com alto valor preditivo negativo na identificação de taquicardia ventricular em pacientes com risco maior de desenvolver arritmia ventricular ⁷³.

Os resultados do ECGAR vêm mostrando valor independente da função ventricular e do resultado do Holter 24hs ⁶⁹, que vêm sendo empregados em outras cardiomiopatias de etiologia não isquêmica como na displasia arritmogênica do ventrículo direito e CMP hipertrófica ⁷⁴. Hatém, Gus e Halperin ⁷⁵, encontraram ECGAR alterado em 83% dos pacientes com CMP dilatada não isquêmica que tinham antecedentes de TV e, em 14% dos casos que não tinham TV documentada, possuíam registro de potencial tardio.

1.8 Diagnósticos diferenciais do miocárdio não compactado

A presença de trabeculação no VE é altamente variável entre os indivíduos de diferente etnia, como variante da normalidade, como ocorre com negros. No estudo *MESA* ⁷⁶, o diagnóstico de MNC foi presente em 25,7% dos indivíduos normais e assintomáticos. diagnóstico diferencial do MNC inclui as cardiomiopatias dilatadas e hipertróficas apical, trombos apicais, falsos tendões, fibroma cardíaco, cordas aberrantes e endomiocardiofibrose ²¹. Atletas e gestantes podem apresentar aumento da trabeculação com coração normal ²⁸.

A partir do exposto, pode-se concluir que o MNC é uma doença genética rara, onde os avanços dos exames de imagem têm permitido a realização de diagnósticos mais precoces e maior entendimento da doença. Entretanto, há poucos estudos na literatura detalhando as características do ECG de repouso, ECGAR e Holter 24hs nesse grupo de pacientes, e sua relação com dados morfológicos e funcionais cardíacos, como os obtidos pelo ECO e a RMC, sendo esse o escopo do presente estudo.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram avaliar em pacientes com miocárdio não compactado:

2.1 Objetivos primários

1. O padrão eletrocardiográfico de repouso, baseado no diagnóstico ecocardiográfico e/ou RMC, comparando com grupo controle normal;
2. O Holter de 24hs e o ECGAR.

2.2 Objetivos secundários

Relacionar as alterações no ECG, Holter de 24hs e ECGAR com dados morfológicos e funcionais do ECO e RMC.

3 Métodos

3 MÉTODOS

Foram selecionados 66 pacientes com diagnóstico de MNC pelo ecocardiograma e/ou RMC, em seguimento ambulatorial no Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP. A inclusão ocorreu no período entre setembro de 2013 e julho de 2017. Foram recrutados 20 indivíduos saudáveis, com história clínica, exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma normais. O estudo foi observacional prospectivo e transversal.

Cálculo amostral

O trabalho de Murphy *e cols.* analisou 45 pacientes com MNC submetidos ao ECO, ECG e Holter 24hs, tendo os pacientes melhor prognóstico em comparação com estudos anteriores ²⁴. Oechslin *e cols.* avaliaram 34 pacientes com alta prevalência de insuficiência cardíaca, eventos tromboembólicos e alterações eletrocardiográficas inespecíficas em pacientes com MNC e mostrou alta mortalidade nesse grupo de pacientes, e coloca o ecocardiograma como um método de escolha para o diagnóstico desta doença ¹⁸. Foi admitida a hipótese de que este grupo de pacientes poderia ter características clínicas específicas que fizessem com que o MNC fosse classificado como uma CMP específica. Assumindo um poder estatístico de 80% e $\alpha = 0,05$, o tamanho calculado da amostra foi 83 com MNC e 20 indivíduos hígidos.

3.1 Metodologia

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de qualquer idade, de ambos os gêneros, que apresentavam diagnóstico de MNC pelo ECO pelos critérios de Chin e cols.¹⁷, Jenni e cols.¹⁶, e Stollberg e cols.⁴⁷, e/ou RMC, pelos critérios de Petersen⁵³.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com outras cardiopatias; imagens inadequadas que pudessem prejudicar a acurácia das medidas do ECO e RMC; claustrofobia; gestação.

3.1.3 Entrevistas médicas

Os indivíduos, após serem selecionados, foram esclarecidos sobre o projeto de estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme as normas internacionais de *Good Clinical Practice* em pesquisa clínica. Após o diagnóstico do MNC pelo eco e/ou RMC, foram submetidos às seguintes avaliações:

1. Anamnese;
2. Exame físico completo, incluindo aferição de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), utilizando a fórmula: Peso/Altura^2 , pressão arterial (mmHg) em ambos os membros superiores (aferição maior é a que foi inserida no estudo) e frequência cardíaca;
3. Anotação das medicações em uso;
4. Realização do ECG
5. Realização ECGAR; e
6. Realização do Holter de 24hs.

O grupo controle foi submetido às seguintes avaliações:

1. Anamnese;
2. Exame físico completo, incluindo aferição de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), utilizando a fórmula: $\text{Peso} / \text{Altura}^2$, pressão arterial (mmHg) em ambos os membros superiores (aferição maior é a que foi inserida no estudo) e frequência cardíaca;
3. Realização do ECG; e
4. Realização do ECO.

3.1.4 Exames realizados no estudo

3.1.4a Ecocardiograma

O exame ecocardiográfico foi realizado com aparelho Sequoia 512 (Acuson, MountainView, CA), dotado de segunda harmônica, equipado com transdutor multifrequencial, modelo 3V2c, de 2.5-4.0 MHz. A documentação dos exames foi realizada em gravação de fita de videocassete comum e em CD (*compact disc*) para posterior análise. Os pacientes foram estudados em decúbito lateral esquerdo, com a cabeceira elevada a 30°. Os seguintes cortes foram adquiridos: paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto ao nível de aorta/átrio esquerdo, ao nível de valva mitral e ao nível de músculo papilar, e apical 4 e 2 câmaras. Foram feitas as modalidades ecocardiográficas unidimensional (modo-M), bidimensional (modo-B), com Doppler pulsátil, contínuo e em cores. Foram obtidos os diâmetros cavitários e do septo interventricular e parede posterior, e calculadas a fração de ejeção do VE, a massa do VE corrigida pela área de superfície corporal (ASC) e a espessura relativa da parede (ERP), onde $ERP = 2 \times PP / DDVE$, onde PP= parede posterior e DDVe diâmetro diastólico do VE, seguindo as Recomendações da Sociedade Americana de Cardiologia ⁷⁰. A função diastólica foi avaliada pelo fluxo da via de entrada do VE e Doppler tecidual do anel e parede lateral. Com isso foi possível avaliar o padrão da função diastólica. Foi obtida derivação eletrocardiográfica simultânea pela colocação de três eletrodos no tórax dos pacientes. Os pacientes com os três critérios ecocardiográficos para MNC

pelos estudos de Chin e cols.¹⁷, Jenni e cols.¹⁶, e Stollberg e cols.⁴⁷ foram incluídos.

3.1.4b Ressonância magnética cardíaca

Os exames foram realizados em aparelho com campo magnético principal de 1,5T (Signa cv/i, General Electric Medical Systems, Waukesha, MN, EUA), equipado com sistema de gradientes com intensidade de 40 mT/m e taxa de ascensão de 150 T/m/s. Foi utilizada bobina de superfície composta de quatro elementos, para exames cardíacos, comercialmente disponíveis para monitorização e sincronizações eletrocardiográficas. Foram acoplados quatro eletrodos na parede anterior do hemitórax esquerdo do paciente. Os exames foram obtidos com pausa expiratória, a fim de se eliminar os artefatos decorrentes dos movimentos respiratórios.

Inicialmente, foram feitas aquisições nos três planos ortogonais (transversal, sagital e coronal), para localização do coração, usando uma sequência convencional de gradiente-eco.

A aquisição das imagens foi dividida em duas partes: estudo da morfologia e da função biventricular e detecção do realce tardio. Duas sequências de pulso foram utilizadas: cine-RMC (“FIESTA”) e a técnica de RT. A cine-RMC foi utilizada para a avaliação da morfologia, volumes, massa e fração de ejeção biventriculares. A sequência empregada foi do tipo gradiente-eco rápido, em estado de equilíbrio *Steady State Free Precession gradient-echo* (SSFP) e preenchimento segmentado do espaço K, em que é utilizado tempo de eco e tempo de repetição muito curtos, em torno de 1,4 ms e 3,9 ms, respectivamente; 256X128 de matriz, ângulo de inclinação de 45 graus, campo de visão de 36 a 38 cm, espessura de corte de 8,0 mm e espaço entre os cortes de 2,0 mm, gerando imagem com alta definição entre o sangue e o miocárdio, sem a necessidade de injeção de contraste paramagnético. A partir desse localizador, adquiriu-se uma imagem em quatro câmaras, de onde foram obtidos oito a 12 cortes em eixo curto do coração, com espessura de 8 mm e intervalos de 2 mm, para cobrir o ventrículo do ápice para a base. A

partir do eixo curto, foram realizadas quatro imagens radiais (dois cortes em duas câmaras, um corte em quatro câmaras e um corte em via de saída) para a avaliação do eixo longo. Todos os cortes foram adquiridos com 20 fases do ciclo cardíaco.

A RMC permitiu determinar a razão da área não compactada (NC) sobre a área compactada (C) do miocárdio em diástole, sendo a relação NC/C > 2,3 considerada critério diagnóstico. Além disso, permitiu avaliar a presença do realce tardio e de trombo. Valores menores que 2,3 foram excluídos ⁵³.

As imagens foram analisadas por dois observadores, cardiologistas com grande experiência em interpretar as imagens de RMC em várias situações clínicas, com grande conhecimento das sequências de pulso, suas limitações e artefatos. Quando havia discordância entre os dois observadores, a decisão final era obtida por consenso.

3.1.4c Eletrocardiograma

Os pacientes foram submetidos ao eletrocardiograma de 12 derivações no formato 4 x 3 e tira de ritmo simultânea na derivação DII, utilizando-se o aparelho Hewlett Packard PagewriterXli (Philips, Andover, MA EUA) com velocidade de aquisição de 25 mm/s e ganho de 10 mV. Todos os pacientes fizeram os exames em decúbito dorsal horizontal, em ambiente tranquilo, com colocação dos eletrodos em derivações padrão.

A análise eletrocardiográfica foi realizada por dois cardiologistas que desconheciam as características do paciente, bem como de seus exames. As seguintes informações dos eletrocardiogramas foram obtidas:

1. Frequência cardíaca (bpm);
2. Intervalo PR (ms);
3. Duração do QRS (ms);
4. Intervalo QT (ms);
5. Intervalo QT corrigido (ms) em D2 e V5, conforme a fórmula de Bazett ($QTc = QT_i / \sqrt{RR}$; onde QTc = Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, QT_i = Intervalo QT medido, RR = Intervalo RR medido);

6. Ritmo;
7. Duração da onda P;
8. Bloqueios atrioventriculares;
9. Bloqueios de ramo;
10. Bloqueios fasciculares;
11. Áreas eletricamente inativas;
12. Alterações da repolarização ventricular;
13. Presença de arritmia supraventricular;
14. Presença de arritmia ventricular; e
15. Sobrecarga das câmaras cardíacas.

3.1.4d Eletrocardiograma de alta resolução

O exame de ECGAR foi realizado utilizando o sistema ART (Arrhythmia Research Technology Inc.) com uma unidade 1200 EPX, um sistema de análise computadorizado, Standard 10 MHz, PC-AT, disco rígido e gráfico EGA, impressora HP Laser Jet com expansão de memória. Inclui ainda programa de operação por filtros por computadores e gerenciamento de arquivos de pacientes.

Foram selecionados de 200 a 300 batimentos, eliminando-se pelos algoritmos de módulo de aquisição, os batimentos ectópicos ventriculares. Os múltiplos ciclos foram superpostos, sendo somadas e promediadas as formas de ondas. Os sinais foram ampliados, desprezando-se os ruídos espúrios.

Após a promediação, os sinais passaram por filtro bidirecional de faixa ampla (0,05 a 250 Hz), para reduzir sinais de grande amplitude e de baixa frequência. Os sinais eletrocardiográficos são captados por derivações bipolares X,Y,Z, e representados por um vetor cuja magnitude é calculada pelo computador, usando o método da raiz quadrada média. Este valor é conhecido como QRS filtrado.

O corte de frequência (CF) valor inferior- utilizado foi de 40 Hz. Aceita-se o valor do ruído final quando $\geq 0,3 \mu\text{V}$ com ganho de 2000/4000.

Os parâmetros analisados pelo complexo QRS filtrado foram a duração do QRS (DQRS), a voltagem da raiz quadrada dos últimos 40 ms (VM40) e a duração do sinal, abaixo de 40 μ V (SBA).

Foi considerada presença de potencial tardio no grupo de pacientes sem distúrbio de condução com a presença dos critérios: $DQRS \geq 114$ ms; $SBA \geq 38$ ms; $VM40 \leq 20$ μ V (Breithardt e cols.⁷²; Moraes e cols.⁷³).

Na presença de distúrbio de condução, o critério utilizado para a definição de potencial tardio foi $VM40 \leq 14$ μ V.

3.1.4e Holter de 24 horas

O gravador do sistema Holter (*SEER Light Extend da GE Healthcare, software holterMarquette EK-ProTM*) utilizado foi de três canais, gravando ECG por 24 horas. O aparelho de gravador foi conectado à impressora HP Laser Jet com expansão de memória. Inclui ainda programa de operação por filtros por computadores e gerenciamento de arquivos de pacientes.

Os índices utilizados no domínio do tempo foram:

- SDNN (ms) - desvio-padrão de todos os intervalos RR normais no registro de 24h.
- SDANN (ms) - desvio-padrão da média dos intervalos RR normais medidas em segmentos de 5 minutos em registro de 24h.
- SD índice (ms) - média dos desvios dos intervalos RR normais medidos em segmentos de 5 minutos em registro de 24h.
- RMSSD (ms) - raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre RR adjacentes.
- pN50% - porcentagem das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes que são maiores do que 50 ms computados nas 24h de registro.
- rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, expressa em milissegundos, ou seja, o desvio-padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes)

No domínio da frequência, foi utilizada a análise do poder espectral considerando-se três bandas de frequência:

- 1) Total entre 0,01 e 1,00 HZ;
- 2) Baixa frequência entre 0,04 e 0,15 HZ; e
- 3) Alta frequência entre 0,15 e 0,40 HZ e a relação baixa/alta (B/A).

Como parâmetros para análise estatística, foram avaliados o número de extrassístoles ventriculares e supraventriculares, o número de taquicardias ventriculares e supraventriculares, a fibrilação ventricular, a presença de bloqueios atrioventriculares, as pausas maiores que 2 segundos, a frequência cardíaca e o ritmo cardíaco.

3.2 Análises estatísticas

No início, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita por meio de observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se as frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos, foi utilizado o teste t de “Student”, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções, foi usado o teste do Qui quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado.

O estudo de correlações foi realizado pelo coeficiente de correlação de Pearson e de Spearman.

O nível de significância utilizado para os testes foi 5%.

O programa utilizado nas análises estatísticas foi o SPSS 17.0 (*Microsoft, Chicago, EUA*).

3.3 Financiamento

Este estudo teve o financiamento pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo nº 2009/17146-2. Não houve participação da fonte patrocinadora em nenhuma fase do estudo.

3.4 Questões éticas

O estudo foi aprovado pela CAPPESQ nº0403-09, SDC nº 3281/09/032. Os aspectos éticos foram preservados, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 de outubro de 1996; Declaração de Helsinque; Ministério da Saúde e do Comitê de Ética do HC-FMUSP. Todos os pacientes e/ou responsáveis assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após esclarecimento verbal sobre os objetivos e detalhes do estudo, em duas vias, uma das quais foi entregue ao paciente e a outra arquivada em prontuário (em anexo).

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 População estudada

Foram selecionados 83 pacientes, sendo incluídos no estudo 66 pacientes e 20 do grupo controle (Figura 7). As características demográficas e clínicas entre os grupos estão demonstradas na Tabela 1. Em relação aos pacientes com MNC, 7 (10,6%) eram diabéticos leves, 32 (48,5%) hipertensos limítrofes. Em relação ao quadro clínico, 8 (12,1%) tinham antecedente de síncope, 25 (37,9%) apresentavam dor torácica, 22 (33,3%) palpitações, 31 (47%) dispneia e 20 (30,3%) lipotímia. As medicações mais importantes utilizadas pelos pacientes durante o estudo foram: betabloqueadores em 51 (77,3%), diuréticos 37 (56,1%), inibidores da enzima de conversão da angiotensina em 31 (47%), varfarina em 29 (43,9%) e bloqueadores do receptor da angiotensina em 19 (28,8%) dos pacientes.

ECO (ecocardiograma), RMC (ressonância magnética cardíaca), ECG (eletrocardiograma) e ECGAR (eletrocardiograma de alta resolução)

Figura 7 - Diagrama do estudo. Inicialmente são mostrados os indivíduos suspeitos, os selecionados, o grupo controle e os exames realizados

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos grupos estudados

Variável		Grupo		P
		Controle (n=20)	MNC (n=66)	
Idade (em anos)	Média $\pm$ dp	52,60 $\pm$ 19,22	42,77 $\pm$ 16,06	0,025 ⁽¹⁾
Gênero Masculino		6 (30,0%)	37 (56,1%)	0,041 ⁽²⁾
IMC (kg/m ²)	Média $\pm$ dp	27,65 $\pm$ 6,14	24,81 $\pm$ 3,23	0,059 ⁽¹⁾
Raça				0,799 ⁽²⁾
	Branca	14 (70,0%)	43 (65,2%)	
	Parda	3 (15,0%)	15 (22,7%)	
	Negra	3 (15,0%)	8 (12,1%)	
PAS (mmHg)	Média $\pm$ dp	122,88 $\pm$ 13,52	118,68 $\pm$ 16,81	0,500 ⁽¹⁾
PAD (mmHg)	Média $\pm$ dp	66,00 $\pm$ 6,48	71,35 $\pm$ 12,44	0,072 ⁽¹⁾
FC (bpm)	Média $\pm$ dp	68,88 $\pm$ 10,48	66,82 $\pm$ 9,92	0,584 ⁽¹⁾

FC: frequência cardíaca; IMC: Índice de massa corpórea; PAD pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.2 Caracterização dos resultados dos exames complementares

A média dos pacientes com MNC apresentou aumento discreto da câmaras esquerdas e disfunção ventricular sistólica (Tabela 2). Além disso, a massa do VE foi $147,1 \pm 4,8\text{g/m}^2$, e a ERP, 0,29. Em relação à função diastólica, a relação E/A foi $1,8 \pm 1,1$; a E' septal foi $9,7 \pm 4,1\text{cm/s}$, e a relação E/E' de 8,6, sugerindo pressão diastólica final normal.

Tabela 2 - Descrição do ecocardiograma nos grupos analisados

Variável		Grupo		p
		Controle (n=20)	MNC (n=66)	
DDVE	Média $\pm$ dp	$48,02 \pm 4,36$	$60,14 \pm 11,00$	<0,001⁽¹⁾
AE	Média $\pm$ dp	$34,85 \pm 4,09$	$38,56 \pm 12,50$	0,046⁽¹⁾
FE VE	Média $\pm$ dp	$67,07 \pm 4,71$	$41,17 \pm 14,69$	<0,001⁽¹⁾
FE VE < 50%		0 (0,0%)	41 (62,1%)	<0,001⁽²⁾

AE: átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MNC:miocárdio não compactado

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste Qui-quadrado

A RMC foi realizada para confirmar o diagnóstico e pesquisar a presença de trombo e RT, sendo estes achados encontrados em 4 (6,1%) e 7 (25,8%) dos pacientes, respectivamente; com média da FE 43,6% e volume diastólico final do VE 204,8 ml (Tabela 3).

Tabela 3 - Características da ressonância magnética cardíaca em pacientes com miocárdio não compactado

Variável		Grupo MNC (n=66)
VDF VE (ml)	Média $\pm$ dp	204,86 $\pm$ 102,25
	Mediana	193,00
	(min; Max)	(65,00; 545,00)
Fração de ejeção (%)		43,67 $\pm$ 16,9
Realce Tardio		17 (25,8%)
Trombo em VE		4 (6,1%)

MNC: miocárdio não compactado ;VDF VE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo

A maioria (92,4%) dos pacientes estava em ritmo sinusal. A frequência cardíaca média foi $66,73 \pm 13,84$ bpm. Foi observada uma prevalência maior de extrassístoles ventriculares e alterações da repolarização ventricular nesse grupo, em relação ao grupo controle ($p=0,033$; $0,017$, respectivamente, Tabela 4). Identificamos quatro pacientes (6,1%) com entalhe no ECG. Não foram observados achados característicos do ECG em pacientes com MNC.

Na avaliação dos dois observadores, o Kappa foi $0,94$ ($p < 0,001$) em relação à avaliação da frequência cardíaca e $0,912$ ($p < 0,001$) em relação à duração do intervalo QRS, indicando um índice de concordância excelente. Isto ocorreu na grande maioria das variáveis (Tabela 5).

Tabela 4 - Características do eletrocardiograma dos grupos miocárdio não compactado e controle

Variável		Grupo		p
		Controle (n=20)	MNC (n=66)	
RITMO	FA	0 (0,0%)	5 (7,6%)	0,199 ⁽³⁾
	Atrial Ectopico	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
	Sinusal	19 (95,0%)	61 (92,4%)	
FC	Média ± dp	70,85 ± 11,87	66,73 ± 13,84	0,232 ⁽¹⁾
QRS	Média ± dp	98,40 ± 23,65	111,27 ± 30,99	0,091 ⁽¹⁾
ARRITMIA SUPRAVENTRICULAR				
OS		0 (0,0%)	1 (1,5%)	1,000 ⁽³⁾
EA		0 (0,0%)	10 (15,2%)	0,108 ⁽³⁾
TA		0 (0,0%)	1 (1,5%)	1,000 ⁽³⁾
FA		0 (0,0%)	3 (4,6%)	1,000 ⁽³⁾
Flutter		0 (0,0%)	1 (1,5%)	1,000 ⁽³⁾
ARRITMIA VENTRICULAR				
EV		0 (0,0%)	13 (19,7%)	0,033⁽³⁾
TV POLI		0 (0,0%)	4 (6,1%)	0,569 ⁽³⁾
CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR				
BAV 1º		2 (10,0%)	5 (7,6%)	0,662 ⁽³⁾
BAV 2º I		0 (0,0%)	1 (1,5%)	1,000 ⁽³⁾
WPW		1 (5,0%)	0 (0,0%)	0,233 ⁽³⁾
SOBRECARGA DAS CÂMARAS CARDÍACAS				
SAE		0 (0,0%)	8 (12,1%)	0,189 ⁽³⁾
SAD		0 (0,0%)	3 (4,6%)	1,000 ⁽³⁾
SVE		1 (5,0%)	16 (24,2%)	0,105 ⁽³⁾
SVD		0 (0,0%)	3 (4,6%)	1,000 ⁽³⁾
SBV		0 (0,0%)	1 (1,5%)	1,000 ⁽³⁾
BLOQUEIO INTRAVENTRICULAR				
BRE		1 (5,0%)	9 (13,6%)	0,441 ⁽³⁾
BRD		0 (0,0%)	4 (6,1%)	0,569 ⁽³⁾
BDAS		1 (5,0%)	7 (10,6%)	0,675 ⁽³⁾
BRE/BDAS		0 (0,0%)	6 (9,1%)	0,329 ⁽³⁾
AEI		1 (5,0%)	10 (15,2%)	0,445 ⁽³⁾
ECA		1 (5,0%)	0 (0,0%)	0,233 ⁽³⁾
ARV		7 (35,0%)	43 (65,2%)	0,017⁽²⁾
AFC		3 (15,0%)	4 (6,1%)	0,346 ⁽³⁾
RP		1 (5,0%)	3 (4,6%)	1,000 ⁽³⁾
Entalhe		0 (0,0%)	4 (6,1%)	0,569 ⁽³⁾

AEI: área eletricamente inativa; ARV: alteração de repolarização ventricular; AFC: atraso final de condução BAV1º: bloqueio atrioventricular de 1º; BAV2º: bloqueio átrio ventricular 2º BDAS: bloqueio divisional Antero superior; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo DIS AV: dissociação átrio ventricular; EA: ectopia atrial; ECA: estimulação cardíaca artificial EV: extrasístole ventricular; FA: fibrilação; PS: pausa sinusal; MNC: miocárdio não compactado RP: Repolarização precoce; SAE: sobrecarga átrio esquerdo; SAD: sobrecarga átrio direito; SVE: sobrecarga ventrículo esquerdo; SVD: sobrecarga ventrículo direito; TA: taquicardia atrial; atrial; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVpoli: taquicardia ventricular polimórfica; WPW: síndrome de Wolf Parkinson White.

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Tabela 5 - Índice de concordância entre os observadores do Eletrocardiograma

Variável	Kappa	p
RITMO	0,582	<0,001
PS	1,000	<0,001
BSA I	-	-
BSA II	0,000	-
EA	1,000	<0,001
ARRITMIA SUPRAVENTRICULAR	1,000	<0,001
TA	1,000	<0,001
FA	0,794	<0,001
Flutter	1,000	<0,001
TRN	-	-
TPSV	-	-
RIVA	-	-
ARRITMIA VENTRICULAR	0,903	<0,001
EV	-	-
TVNS	1,000	<0,001
TV POLI	-	-
TdP	-	-
FV	-	-
BAV 1º	0,917	<0,001
BAV 2º I	1,000	<0,001
BAV 2º II	-	-
CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR	-	-
BAV 2:1	-	-
BAVT	-	-
WPW	0,000	-
DIS AV	-	-
SAE	0,662	<0,001
SAD	1,000	<0,001
SOBRECARGA DAS CÂMARAS CARDÍACAS	-	-
SBA	0,860	<0,001
SVE	0,309	0,002
SVD	0,001	0,543
SBV	0,704	<0,001
BRE	0,649	<0,001
BRD	0,420	<0,001
BDAS	-	-
BLOQUEIO INTRAVENTRICULAR	-	-
BDAM	-	-
BDPI	1,000	<0,001
BRE/BDAS	-	-
BRE/BDPI	0,000	-
BRD/BDAS	0,753	<0,001
AEI	1,000	<0,001
ECA	0,740	<0,001
ARV	0,750	<0,001
AFC	0,710	<0,001
RP	0,576	<0,001
Entalhe		

AEI: área eletricamente inativa; ARV: alteração de repolarização ventricular; AFC: atraso final de condução BAV1º: bloqueio atrioventricular de 1º; BAV2º: bloqueio átrio ventricular 2º BDAS: bloqueio divisional antero superior; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DIS AV: dissociação átrio ventricular; EA: ectopia atrial; ECA: estimulação cardíaca artificial EV: extrasístole ventricular; FA: fibrilação; PS: pausa sinusal; RP: Repolarização precoce; SAE: sobrecarga átrio esquerdo; SAD: sobrecarga átrio direito; SVE: sobrecarga ventrículo esquerdo; SVD: sobrecarga ventrículo direito; TA: taquicardia atrial; atrial;TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVpoli: taquicardia ventricular polimórfica; WPW: síndrome de Wolf Parkinson White.

Em relação ao Holter de 24hs (Tabela 6), a presença de FA foi 4,5%, estando presente, apenas, no subgrupo que apresentava algum grau de disfunção ventricular ao ECO. A TVNS ocorreu em 12 (18,2%) pacientes, sendo que todos apresentavam disfunção ventricular, e destes, quatro (33%) pacientes foram a óbito em seguimento médio de 4 anos.

Tabela 6 - Análise do Holter de 24hs em pacientes com miocárdio não compactado

Variável		Grupo MNC (n=66)
Ritmo FA		3 (4,4%)
Num. Bat. (bpm)	Média $\pm$ dp	95469,48 $\pm$ 23571,39
	Mediana	99062,00
	(min.; Max)	(1126,00; 130203,00)
FC máx (bpm)	Média $\pm$ dp	122,53 $\pm$ 21,83
FC min (bpm)	Média $\pm$ dp	48,95 $\pm$ 8,49
FC média (bpm)	Média $\pm$ dp	73,29 $\pm$ 8,80
EEVV	Média $\pm$ dp	1910,32 $\pm$ 4760,27
	Mediana	84,50
	(min.; Max)	(0,00; 24378,00)
TVNS		12 (18,2%)
EEAA	Média $\pm$ dp	136,85 $\pm$ 533,26
	Mediana	6,00
	(min.; Máx)	(0,00; 3399,00)
PR (ms)	Média $\pm$ dp	0,21 $\pm$ 0,30
	Mediana	0,16
	(min.; Máx)	(0,10; 2,02)
QRS (ms)	Média $\pm$ dp	0,11 $\pm$ 0,03
Rep VE	Alterado	18 (27,3%)
	BRE	4 (6,1%)
	HVE	1 (1,5%)
	Normal	43 (65,2%)

bpm: batimento por minuto; EEAA: extra-sístole atrial; EEVV: extra-sístole ventricular; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; MNC: miocárdio não compactado; ms: milissegundos; PR: intervalo PR; QRS: duração complexo QRS; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; Rep VE: repolarização do ventrículo esquerdo

O ECGAR apresentou resultado positivo em sete (10,6%) pacientes (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados do eletrocardiograma de alta resolução

Variável		Grupo
Valores de referência		MNC (n=66)
Duração (ms)		
QRS STD	Média $\pm$ dp	114,92 $\pm$ 29,29
QRS FILT		
(< 114)	Média $\pm$ dp	119,52 $\pm$ 31,16
Abaixo 40uV		
(< 35)	Média $\pm$ dp	30,95 $\pm$ 19,75
Voltagem (uV)	Média $\pm$ dp	54,64 $\pm$ 66,12
40 ms finais	Mediana	34,00
(> 20)	(min.; Max)	(4,10; 425,00)
Conclusão = Presente		7 (10,6%)

FILT: filtrado; MNC: miocárdio não compactado; ms: milissegundos; QRS: duração complexo QRS; STD: "standard"

4.3 Relação dos sintomas com dados de ecocardiograma, Holter de 24hs e eletrocardiograma de alta resolução

A relação dos sintomas com a FE está demonstrada na Tabela 8, a presença de TVNS na Tabela 9, e a positividade do ECGAR na Tabela 10.

Tabela 8 - Relação dos sintomas com fração de ejeção

Sintomas	FE < 50%		P
	Não (n=25)	Sim (n=41)	
Síncope	3 (12,0%)	5 (12,2%)	1,000 ⁽²⁾
Dor torácica	13 (52,0%)	12 (29,3%)	0,065 ⁽¹⁾
Palpitação	13 (52,0%)	9 (22,0%)	0,012⁽¹⁾
Dispneia	10 (40,0%)	21 (51,2%)	0,376 ⁽¹⁾
Edema MMII	3 (12,0%)	5 (12,2%)	1,000 ⁽²⁾
Lipotímia	10 (40,0%)	10 (24,4%)	0,181 ⁽¹⁾

MMII: membros inferiores.

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Tabela 9 - Relação dos sintomas com presença de taquicardia ventricular não sustentada

Sintomas	TVNS presente		P
	Não (n=54)	Sim (n=12)	
Síncope	7 (13,0%)	1 (8,3%)	1,000 ⁽²⁾
Dor torácica	21 (38,9%)	4 (33,3%)	1,000 ⁽²⁾
Palpitação	17 (31,5%)	5 (41,7%)	0,515 ⁽²⁾
Dispneia	25 (46,3%)	6 (50,0%)	0,816 ⁽¹⁾
Edema MMII	6 (11,1%)	2 (16,7%)	0,630 ⁽²⁾
Lipotímia	17 (31,5%)	3 (25,0%)	0,743 ⁽²⁾

MMII: membros inferiores.

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Tabela 10 - Relação dos sintomas positividade do eletrocardiograma de alta resolução

Sintomas	ECGAR presente		p*
	Não (n=59)	Sim (n=7)	
Sincope	7 (1,9%)	1 (14,3%)	1,000
Dor torácica	20 (33,9%)	5 (71,4%)	0,095
Palpitação	20 (33,9%)	2 (28,6%)	1,000
Dispneia	24 (40,7%)	7 (100,0%)	0,003
Edema MMII	7 (11,9%)	1 (14,3%)	1,000
Lipotimia	16 (27,1%)	4 (57,1%)	0,186

MMII: membros inferiores.

(*) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.4 Relação entre os achados do eletrocardiograma, Holter de 24hs e eletrocardiograma de alta resolução com disfunção ventricular e realce tardio

O grupo com fração de ejeção reduzida apresenta um maior número de casos com sobrecarga de átrio esquerdo e maior duração do QRS em relação ao grupo sem disfunção, como descritos nas Tabelas 11 e 12 ($p=0,020$; $p=0,008$, respectivamente).

Tabela 11 - Frequências absolutas e relativas das variáveis do eletrocardiograma, segundo a fração de ejeção

Variável		FE < 50 %				p*
		Sim (n=41)		Não (n=25)		
		N	%	N	%	
Arritmia Supraventricular	PS	1	2,4	0	0,0	1,000
	EA	4	9,8	6	24,0	0,161
	TA	0	0,0	1	4,0	0,379
	FA	3	7,3	0	0,0	0,283
	Flutter	0	0,0	1	4,0	0,379
Arritmia Ventricular	EV	6	14,6	7	28,0	0,214
	TV POLI	1	2,4	3	12,0	0,148
Condução Atrioventricular	BAV 1º	5	12,2	0	0,0	0,148
	BAV 2º I	0	0,0	1	4,0	0,379
Sobrecarga das câmaras cardíacas	SAE	8	19,5	0	0,0	0,020
	SAD	3	7,3	0	0,0	0,283
	SVE	12	29,3	4	16,0	0,254
	SVD	3	7,3	0	0,0	0,283
	SBV	1	2,4	0	0,0	1,000
Bloqueio Intraventricular	BRE	8	19,5	1	4,0	0,137
	BRD	3	7,3	1	4,0	1,000
	BDAS	5	12,2	2	8,0	0,701
	BRE/BDAS	5	12,2	1	4,0	0,396
	AEI	8	19,5	2	8,0	0,297
	ARV	29	70,7	14	56,0	0,289
	AFC	1	2,4	3	12,0	0,148
	RP	3	7,3	0	0,0	0,283
	entalhe	2	4,9	2	8,0	0,630
Ritmo	FA	2	4,9	0	0,0	0,673
	Atrial ectop	2	4,9	0	0,0	
	Sinusal	34	82,9	24	96,0	
	Sinusal brad	2	4,9	1	4,0	

AEI: área eletricamente inativa; ARV: alteração de repolarização ventricular; AFC: atraso final de condução BAV1º: bloqueio atrioventricular de 1º; BAV2º: bloqueio átrio ventricular 2º BDAS: bloqueio divisional Antero superior; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo DIS AV: dissociação átrio ventricular; EA: ectopia atrial; ECA: estimulação cardíaca artificial EV: extrassístole ventricular; FA: fibrilação; PS: pausa sinusal; MNC: miocárdio não compactado RP: Repolarização precoce; SAE: sobrecarga átrio esquerdo; SAD: sobrecarga átrio direito; SVE: sobrecarga ventrículo esquerdo; SVD: sobrecarga ventrículo direito; TA: taquicardia atrial; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVpoli: taquicardia ventricular polimórfica; WPW: síndrome de Wolf Parkinson White.

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Tabela 12 - Valores descritivos das variáveis do eletrocardiograma segundo a fração de ejeção

Variável		FE < 50 %		p*
		Sim (n=49)	Não (n=17)	
FC (bpm)	Média $\pm$ dp	65,83 $\pm$ 14,28	68,20 $\pm$ 13,23	0,504
QRS (ms)	Média $\pm$ dp	119,10 $\pm$ 32,97	98,44 $\pm$ 22,64	0,008

bpm: batimento por minuto; FC: frequência cardíaca; QRS: duração complexo QRS; ms: milissegundos
(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

O grupo que apresenta realce tardio tem maior número de pacientes com bloqueio de ramo esquerdo / bloqueio divisional anterossuperior esquerdo e maior duração do QRS quando comparados ao grupo sem realce, como observados nas Tabelas 13 e 14 ($p=0,034$; $p=0,035$, respectivamente).

Tabela 13 - Frequências absolutas e relativas das variáveis do eletrocardiograma segundo o grupo de realce tardio

Variável		Realce Tardio				p*
		Não (n=49)		Sim (n=17)		
		N	%	N	%	
Arritmia supraventricular	PS	0	0,0	1	5,9	0,258
	EA	10	20,4	0	0,0	0,053
	TA	1	2,0	0	0,0	1,000
	FA	2	4,1	1	5,9	1,000
	Flutter	1	2,0	0	0,0	1,000
Arritmia ventricular	EV	11	22,4	2	11,8	0,488
	TV POLI	4	8,2	0	0,0	0,565
Condução atrioventricular	BAV 1º	4	8,2	1	5,9	1,000
	BAV 2º I	1	2,0	0	0,0	1,000
Sobrecarga das câmaras cardíacas	SAE	4	8,2	4	23,5	0,189
	SAD	1	2,0	2	11,8	0,161
	SVE	12	24,5	4	23,5	1,000
	SVD	1	2,0	2	11,8	0,161
	SBV	0	0,0	1	5,9	0,258
Bloqueio intraventricular	BRE	5	10,2	4	23,5	0,220
	BRD	3	6,1	1	5,9	1,000
	BDAS	4	8,2	3	17,6	0,362
	BRE/BDAS	2	4,1	4	23,5	0,034
	AEI	7	14,3	3	17,6	0,709
	ARV	31	63,3	12	70,6	0,585
	AFC	3	6,1	1	5,9	1,000
	RP	1	2,0	2	11,8	0,161
	entalhe	3	6,1	1	5,9	1,000
Ritmo	FA	1	2,0	1	5,9	0,055
	Atrial ectop	0	0,0	2	11,8	
	Sinusal	45	91,8	13	76,5	
	Sinusal brad	2	4,1	1	5,9	

AEI: área eletricamente inativa; ARV: alteração de repolarização ventricular; AFC: atraso final de condução BAV1º: bloqueio atrioventricular de 1º; BAV2º: bloqueio átrio ventricular 2º BDAS: bloqueio divisional Antero superior; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DIS AV: dissociação átrio ventricular; EA: ectopia atrial; ECA: estimulação cardíaca artificial; EV: extrassístole ventricular; FA: fibrilação; PS: pausa sinusal; MNC: miocárdio não compactado RP: Repolarização precoce; SAE: sobrecarga átrio esquerdo; SAD: sobrecarga átrio direito; SVE: sobrecarga ventrículo esquerdo; SVD: sobrecarga ventrículo direito; TA: taquicardia atrial; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVpoli: taquicardia ventricular polimórfica

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Tabela 14 - Valores descritivos das variáveis do eletrocardiograma segundo a presença do realce tardio

Variável		Realce Tardio		p*
		Ausente (n=49)	Presente (n=17)	
FC (bpm)	Média $\pm$ dp	66,80 $\pm$ 12,60	66,53 $\pm$ 17,37	0,946
QRS (ms)	Média $\pm$ dp	106,55 $\pm$ 29,64	124,88 $\pm$ 31,62	0,035

FC: frequência cardíaca; QRS: duração complexo QRS.

(*) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

Dentre os 41 pacientes com MNC e disfunção ventricular, 7,3% apresentam FA, 29,3% TVNS, e 36,6% realce tardio (Tabela 15, Gráfico 1), e aumento da duração do QRS (Gráfico 2).

Tabela 15 - Valores descritivos das variáveis do Holter de 24hs, segundo a presença de fração de ejeção reduzida

Variável		FE < 50%		P
		Não (n=25)	Sim (n=41)	
Ritmo FA		0 (0,0%)	3 (7,3%)	0,283 ⁽²⁾
Num. Bat. (bpm)	Média ± dp	97290,29 ± 23567,71	94358,98 ± 23796,38	0,409 ⁽³⁾
	Mediana	102378,00	96607,00	
FC Máx (bpm)	Média ± dp	125,12 ± 21,07	120,95 ± 22,39	0,456 ⁽¹⁾
FC mín (bpm)	Média ± dp	47,32 ± 6,68	49,95 ± 9,37	0,225 ⁽¹⁾
FC Média (bpm)	Média ± dp	74,68 ± 7,61	72,44 ± 9,43	0,319 ⁽¹⁾
EEVV	Média ± dp	166,96 ± 508,73	2973,34 ± 5797,38	<0,001 ⁽³⁾
	Mediana	3,00	430,00	
TVNS presente		0 (0,0%)	12 (29,3%)	0,002 ⁽²⁾
EEAA	Média ± dp	19,92 ± 42,49	208,15 ± 668,77	0,105 ⁽⁴⁾
	Mediana	2,00	18,00	
PR (ms)	Média ± dp	0,15 ± 0,03	0,25 ± 0,38	0,017 ⁽³⁾
	Mediana	0,14	0,16	
QRS (ms)	Média ± dp	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,03	<0,001 ⁽¹⁾
Rep VE	Alterado	0 (0,0%)	18 (43,9%)	<0,001 ⁽²⁾
	BRE	1 (4,0%)	3 (7,3%)	
	HVE	1 (4,0%)	0 (0,0%)	
	Normal	23 (92,0%)	20 (48,8%)	

bpm: batimento por minuto; EEAA: extra-sístole atrial; EEVV: extra-sístole ventricular; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; ms: milissegundos; PR: intervalo PR; QRS: duração complexo QRS; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; Rep VE: repolarização do ventrículo esquerdo.

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Gráfico 1 - Relação da taquicardia ventricular não sustentada, realce tardio e fibrilação atrial com a fração de ejeção normal e reduzida em pacientes com miocárdio não compactado

FA: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada

Gráfico 2 - Relação entre a duração do QRS com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo miocárdio não compactado

FE: fração de ejeção

A presença de RT foi 25,8% e trombo 6,1% em todos os pacientes com MNC (Tabela 3); dos pacientes com MNC com RT, 41,2% apresentaram TVNS ($p=0,009$; Tabela 16).

Tabela 16 - Relação entre os achados do Holter de 24hs com realce tardio em pacientes com miocárdio não compactado

Variável		Realce Tardio		P
		Ausente (n=49)	Presente (n=17)	
Ritmo FA		3 (6,1%)	0 (0,0%)	0,563 ⁽³⁾
Num. Bat.(bpm)	Média $\pm$ dp	97216,29 $\pm$ 18301,01	90434,59 $\pm$ 34872,73	0,983 ⁽⁴⁾
	Mediana	98594,00	100736,00	
FC Máx (bpm)	Média $\pm$ dp	124,82 $\pm$ 22,82	115,94 $\pm$ 17,69	0,150 ⁽¹⁾
FC mín (bpm)	Média $\pm$ dp	48,24 $\pm$ 7,95	51,00 $\pm$ 9,87	0,252 ⁽¹⁾
FC Média	Média $\pm$ dp	73,37 $\pm$ 8,29	73,06 $\pm$ 10,40	0,902 ⁽¹⁾
EEVV	Média $\pm$ dp	1236,37 $\pm$ 3648,18	3852,88 $\pm$ 6835,85	0,004⁽⁴⁾
	Mediana	39,00	795,00	
TVNS		5 (10,2%)	7 (41,2%)	0,009⁽³⁾
EEAA	Média $\pm$ dp	108,49 $\pm$ 502,35	218,59 $\pm$ 623,38	0,002⁽⁴⁾
	Mediana	2,00	32,00	
PR (ms)	Média $\pm$ dp	0,23 $\pm$ 0,35	0,17 $\pm$ 0,03	0,238 ⁽⁴⁾
	Mediana	0,16	0,16	
QRS (ms)	Média $\pm$ dp	0,10 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,03	0,002⁽¹⁾
Rep VE	Alterado	11 (22,5%)	7 (41,2%)	0,493 ⁽³⁾
	BRE	3 (6,1%)	1 (5,9%)	
	HVE	1 (2,0%)	0 (0,0%)	
	Normal	34 (69,4%)	9 (52,9%)	

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; EEAA: extrassístoles atriais; EEVV: extrassístoles ventriculares; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; PR: intervalo PR; QRS: complexo QRS; Rep VE: repolarização do ventrículo esquerdo

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(4) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Em relação ao realce tardio, o ECGAR apresentou positividade em 23,5% dos pacientes, e houve aumento na duração do QRS STD e QRS filtrado ($p < 0,001$, Tabela 17).

Tabela 17 - Características do eletrocardiograma de alta resolução na presença de realce tardio em pacientes com miocárdio não compactado

Variável		Realce Tardio		P
		Ausente (n=49)	Presente (n=17)	
QRS STD (ms)	Média $\pm$ dp	107,92 $\pm$ 26,49	135,12 $\pm$ 28,24	<0,001⁽¹⁾
QRS filtrado (ms)	Média $\pm$ dp	112,13 $\pm$ 27,41	140,41 $\pm$ 32,40	<0,001⁽¹⁾
Abaixo 40W	Média $\pm$ dp	27,81 $\pm$ 10,48	39,82 $\pm$ 33,53	0,638 ⁽³⁾
	Mediana	30,00	33,00	
40 ms finais	Média $\pm$ dp	55,13 $\pm$ 51,51	53,26 $\pm$ 98,44	0,082 ⁽³⁾
	Mediana	38,90	22,70	
Presente		3 (6,1%)	4 (23,5%)	0,066 ⁽²⁾

ms: milissegundos; QRS: duração complexo QRS; STD: "standard"

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student.

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Ao final do seguimento médio de 4 anos ocorreram seis (7%) óbitos, sendo maior no subgrupo com TVNS (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Análise dos óbitos na presença de taquicardia ventricular não sustentada, realce tardio, fibrilação atrial e disfunção ventricular

FA: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que relaciona dados morfofuncionais do ECO e da RMC com ECG, Holter de 24hs e ECGAR. Foi observado que os achados eletrocardiográficos mais frequentes em pacientes com MNC eram: alteração da repolarização ventricular, sobrecarga do VE, extrassístoles ventriculares, zona eletricamente inativa e extra-sístoles atriais. Em relação ao Holter de 24hs, foram observados alteração da repolarização ventricular, presença de TVNS e bloqueio de ramo esquerdo. A TVNS no Holter de 24hs ocorreu apenas em pacientes com disfunção ventricular e tem relação com RT, dilatação de cavidades esquerdas e mortalidade. O ECGAR foi positivo em 10,6% dos pacientes, as alterações na duração do QRS filtrado e STD do ECGAR têm relação com aumento dos diâmetros de cavidades esquerdas, FE do VE e realce tardio.

Embora a RMC forneça informações de múltiplos planos, com melhor avaliação das trabeculações e dos recessos intertrabeculares, incluindo a avaliação do realce tardio e do mapa T1, sendo considerado o método padrão-ouro para o diagnóstico da doença, fornecendo informações morfológicas e funcionais únicas para diagnóstico, seguimento e prognóstico dessa doença; nesse grupo de pacientes com MNC, não houve diferença estatística entre a fração de ejeção obtida pelo ECO e pela RMC ^{52, 53, 78}. Entretanto, o ECO permanece o exame de primeira linha para o diagnóstico da doença por ser de baixo custo e facilmente disponível, além disso, pode ser realizado à beira do leito. Estudo anterior com 37 pacientes com MNC mostrou que o ECO confirmou o diagnóstico, em apenas, 27% dos pacientes, que foram diagnosticados pela RMC ⁷⁹. Vários fatores podem ter influenciado nesse achado, como janela ecocardiográfica limitada, a geração do aparelho utilizado, a pouca familiaridade pelo ecocardiografista e a falta de normatização dos critérios diagnósticos pelas sociedades de cardiologia ⁸⁰.

O MNC é uma CMP que apresenta uma variação fenotípica grande, desde indivíduos assintomáticos até pacientes com IC grave. Dessa forma, apresenta manifestações clínicas, evolução e prognóstico variáveis. Os achados clínicos mais observados nessa doença são as arritmias ventriculares, eventos tromboembólicos e insuficiência cardíaca ³⁰, não diferindo de pacientes com IC de outras etiologias ⁸¹. O sintoma clássico de IC, a dispneia, em nosso estudo, foi referida em 51,2% dos pacientes com FE < 50%, em 50% dos pacientes com TVNS no Holter de 24hs, e em 100% dos pacientes com ECGAR positivo. Este sintoma reflete a capacidade funcional e, embora pouco específico, é considerado típico da IC ⁸¹. A dor torácica é o segundo sintoma mais referido no estudo. Muito prevalente em diferentes CMP, não relacionado à doença arterial coronária obstrutiva, em pacientes com MNC pode refletir a presença de alteração de microcirculação e diminuição da reserva de fluxo coronário, que pode ser um mecanismo para a disfunção ventricular progressiva ^{29, 82}.

5.1 Eletrocardiograma no miocárdio não compactado

As alterações mais prevalentes foram as extrassístoles ventriculares, sobrecarga ventricular esquerda, alteração da repolarização ventricular e bloqueio de ramo esquerdo. Tais achados são semelhantes aos encontrados em estudos prévios e, neste estudo, como em anteriores, não foram observadas alterações eletrocardiográficas específicas da doença ^{16, 21, 74, 75}.

No presente estudo, a FA ocorreu em apenas 4,5% dos pacientes, e foi encontrada, exclusivamente, no grupo que apresentava algum grau de disfunção ventricular ao ecocardiograma. Estudo anterior mostrou prevalência de 17% de FA, independente da FE ⁸³. Nossos achados podem ser justificados pelo uso regular de medicação, seguimento ambulatorial frequente, além do acesso direto dos pacientes à equipe desse protocolo de estudo.

Em nosso estudo, não foi encontrado paciente com síndrome de Wolf Parkinson White. Estudo realizado na Austrália mostrou que o MNC é a

terceira causa de CMP nas crianças, tendo prognóstico pior que a CMP dilatada ⁸⁴. Esta síndrome é encontrada, frequentemente, no grupo pediátrico de pacientes com MNC, e esta associação deve-se, provavelmente, à falha da continuidade elétrica e anatômica atrioventricular na vida embriológica ⁸⁵.

Em nosso estudo, apenas 6,1%, dos pacientes com MNC apresentaram entalhe no ECG e destes 50% tinham disfunção ventricular. Estudos prévios realizados em pacientes com MNC com entalhe do QRS mostraram que este achado estava presente em 14%-47% dos casos, refletindo o dissincronismo intraventricular que é preditor independente de mortalidade, por possível isquemia subendocárdica e/ou fibrose que ocorrem nessa doença ^{77,87}.

Pela primeira vez foram descritas no MNC, as relações entre atividade elétrica miocárdica, função ventricular e RT. O grupo com fração de ejeção reduzida apresenta um maior número de casos com sobrecarga de átrio esquerdo e maior duração do QRS em relação ao grupo sem disfunção. Além disso, o grupo com RT tem maior número de pacientes com bloqueio de ramo esquerdo/bloqueio divisional anterossuperior esquerdo e maior duração do QRS quando comparado ao grupo sem realce. Estes dados são extremamente importantes, pois a duração do QRS vem sendo estudada em várias CMP, e no MNC reflete a despolarização ventricular em um músculo com trabeculações, que podem levar ao alentecimento da despolarização ventricular, sendo mais evidente em pacientes com disfunção ventricular e/ou fibrose, como já descritos previamente em diferentes CMP ^{86, 87}.

No presente estudo, houve relação do RT com disfunção e arritmias ventriculares. Estudo prévio com 36 pacientes com MNC mostrou resultados semelhantes a nosso estudo, utilizando o volume extracelular obtido pelo mapa T1, e sua relação com arritmia e disfunção ventricular. O mapa T1 e o volume extracelular permitem a detecção de edema e fibrose intersticial difusa, em uma fase subclínica e reversível, precocemente ao realce tardio, que ocorre em uma fase mais avançada e reflete dano irreversível ⁷⁸.

Um ponto de grande importância e relevância clínica encontrado em nosso estudo foi a relação do prolongamento do QRS com a disfunção ventricular e a presença do RT. Estudo prévio em 62 pacientes com MNC, sendo 69% com disfunção ventricular, mostrou que o “strain” global longitudinal e a duração do QRS > 120ms foram preditores independentes de mortalidade, demonstrando a importância da avaliação desses índices nesta doença ⁸⁹. Estudo prévio com 105 pacientes com MNC, com seguimento médio de 3,6 anos, mostrou que os preditores de mortalidade além da duração do QRS, foram idade, gênero masculino, FA e variação da voltagem do ECG ⁹⁰. Tais dados descritos fortalecem a relação entre a fibrose, disfunção ventricular progressiva e prolongamento do QRS, sugerindo que esses pacientes precisam ter um acompanhamento mais rigoroso e conduta terapêutica mais agressiva.

5.2 Holter de 24hs no miocárdio não compactado

Na análise do Holter de 24hs, encontramos fibrilação atrial, bloqueio de ramo esquerdo, alteração de repolarização ventricular e TVNS em pacientes com MNC. Particularmente, a TVNS foi encontrada em 18,2% dos nossos pacientes, sendo todos com disfunção ventricular. Achados semelhantes foram observados em uma revisão publicada em 2013, onde 20% a 33% dos pacientes apresentaram TVNS, em um seguimento de 2,3 a 3,8 anos ⁶². Por outro lado, artigo de revisão mais recente, publicado em 2015, mostrou que taquiarritmias ventriculares ocorrem em 38% a 47% dos pacientes adultos ²³. Possivelmente, esta frequência maior de arritmia ventricular encontrada em outros estudos deva estar relacionada a pior função ventricular desses pacientes. Além disso, em nosso estudo, a presença de disfunção ventricular, ou realce tardio, está relacionada a uma prevalência maior de EEV, alteração da repolarização ventricular, aumento do PR e QRS. Um dos sintomas mais prevalentes na doença são as arritmias ventriculares, que ocorrem em decorrência do processo fisiopatológico, onde a ruptura da arquitetura celular, disfunção microvascular, com isquemia subendocárdica e

fibrose seriam os substratos para que ocorram essas arritmias, cujos principais mecanismos podem estar relacionados à reentrada e automaticidade focal. O substrato arritmogênico no MNC envolve, particularmente, o ápice e o segmento médio apical das paredes lateral e inferior do VE, refletindo, assim, a distribuição da não compactação ventricular. Além disso, a alteração da inserção do músculo papilar e/ou sua fragmentação podem ser um substrato para a ocorrência de extrassístoles ventriculares^{30, 81, 91}.

Outro achado interessante foi a relação entre arritmia ventricular complexa e tamanho de átrio esquerdo. Na literatura, está bem estabelecido que a dilatação do átrio esquerdo reflete a disfunção diastólica crônica em diferentes CMP⁷⁷. No MNC, este achado pode estar relacionado com dilatação e disfunção VE, levando a um aumento na pressão final diastólica do VE, podendo acarretar aumento da pressão do átrio esquerdo, além disso, o remodelamento ventricular pode levar à formação de arritmias ventriculares, podendo ambos os achados estar relacionados à mesma fisiopatologia.

Em nosso estudo, a mortalidade foi baixa (seis pacientes; 7%) em seguimento de 4 anos, porém 66,6% dos óbitos apresentaram TVNS ao Holter de 24hs, com significância estatística. Este resultado vai de encontro a estudos prévios, com pacientes de diferentes etiologias como CMP hipertrófica, dilatada e MNC, que mostram a TVNS como preditor importante de mortalidade^{18, 62, 92}.

5.3 Eletrocardiograma de alta resolução no miocárdio não compactado

A presença de potencial tardio no ECGAR como valor preditivo para morte súbita em pacientes coronarianos e na IC em geral, já está bem documentada^{61, 67, 69}. O presente estudo é o primeiro que analisou a aplicabilidade do ECGAR no MNC e avaliou a relação deste com dados morfológicos, como os obtidos pelo ECO e RMC. Encontramos potencial tardio em 10,6% dos pacientes, dos quais 100% referiram dispneia, 71,4% disfunção ventricular; 57,1% QRS > 120 ms, 23,5% realce tardio e 71,4%

aumento do diâmetro diastólico final do VE (DDVE > 60mm). Além disso, houve relação entre QRS “standard” e QRS filtrado com a FE, tal como ocorre na CMP dilatada e na doença de Chagas, onde há relação entre a extensão da área de fibrose com duração do QRS ⁷⁹.

Não há relação de positividade do ECGAR com TVNS no presente estudo, achado esse encontrado no estudo de Grimm, que analisou o ECGAR em pacientes com CMP dilatada idiopática e mostrou que o elevado risco de arritmias graves encontrado nesses pacientes motivou a realização de estudos de implante profilático de cardiodesfibrilador nessa doença pelo risco elevado de morte súbita ⁹³.

Geralmente, os pacientes com bloqueio de ramo do feixe de His são excluídos da avaliação pelo ECGAR, por haver alteração da ativação ventricular, podendo mascarar ou simular potenciais tardios. Há discordância quanto à exclusão destes pacientes em estudos de diferentes etiologias, sobretudo pelo fato de ocorrer relação entre a presença de arritmia ventricular maligna e bloqueio de ramo esquerdo. Adicionalmente, há um estudo que tenta estabelecer critérios para a análise do potencial tardio na presença de bloqueio de ramo, quando todas as variáveis analisadas são anormais, tendo como valores de referência a duração do QRS filtrado ≥ 120 ms, a duração do sinal abaixo de $40\mu V \geq 40$ ms e voltagem da raiz quadrada nos últimos 40 ms $\leq 17 \mu V$ ^{63, 69}. No atual estudo, seguimos estas recomendações e, por isso, não excluimos os pacientes com bloqueio de ramo.

Nossos achados são relevantes, pois, a presença da disfunção sistólica, associada à hipertrofia excêntrica pode estar relacionada ao quadro clínico de IC. Entretanto, devemos levar em conta que a grande maioria de nossos pacientes está em uso de medicações habituais para IC, como o betabloqueador, inibidores da enzima conversora de angiotensina e espironolactona. Isso pode também ter influenciado na função diastólica avaliada indiretamente por medida do átrio esquerdo que não mostrou alteração em relação ao controle. Estudo realizado com 20 pacientes com MNC e FE média de 32% mostrou benefício do uso do betabloqueador ao levar a remodelamento reverso em 85% dos pacientes ⁸⁰. Estudos realizados

em nossa instituição em pacientes com MNC mostram, pela primeira vez, que o betabloqueador tem um efeito incremental dose-dependente na captação miocárdica da glicose avaliada pela tomografia de emissão de pósitron, levando à melhora do metabolismo cardíaco; além disso, esta droga mostra uma tendência em modificar positivamente a relação entre o volume extracelular obtido pela RMC com mapa T1 e a FE do VE. Novos estudos deverão ser realizados para avaliar o real benefício dessa droga em pacientes com MNC ^{78, 94}. Estudo prévio com 32 pacientes com MNC mostrou que o aumento do intervalo QT corrigido tem relação com mapa T1 nativo, disfunção ventricular e pior desfecho ⁸⁸.

Embora no presente estudo não tenhamos avaliado os dados de ECG, Holter de 24hs e ECGAR em relação à raça, estudo prévio com 54 pacientes afrodescententes, os quais habitualmente têm trabeculação do VE mais exuberante, em presença de dilatação e disfunção ventricular com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, o diagnóstico de MNC deve ser sempre questionado ⁹⁵. Da mesma forma, atletas e gestantes devem ser avaliados não só pela morfologia ventricular mas, de uma forma global, pelos achados de exames complementares, antecedentes familiares uma vez que esses grupos de pacientes podem apresentar trabeculação de forma benigna e, no caso das gestantes, pode ocorrer de forma reversível.

6 Limitações do estudo

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma casuística maior de pacientes poderia permitir uma melhor detecção dos índices prognósticos eletrocardiográficos, ECGAR e Holter de 24hs nessa doença.

Neste estudo, 62,1% apresentavam disfunção ventricular e estavam em terapia otimizada para a insuficiência cardíaca. Estas medicações podem interferir nos resultados em todos os exames analisados. Entretanto, seria antiético suspender tais medicamentos nesses pacientes.

Trabalhos prévios sugeriam que o ECGAR não devesse ser realizado em pacientes com bloqueio de ramo. Entretanto, estudos mais recentes mostram que é possível a análise desse exame na presença de bloqueio, como já previamente descrito neste estudo.

Perspectivas Futuras

Novos estudos devem ser realizados para comparar os pacientes com MNC e outras CMP de etiologia não isquêmica, particularmente a dilatada, para elucidar se ambas fazem parte de um espectro de uma mesma doença ou são CMP distintas com fenótipos diferentes e, muitas vezes, com o mesmo perfil genético.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

Neste estudo com pacientes com MNC, concluímos que:

Em relação aos objetivos primários:

- 1 Os achados mais frequentes no ECG dos pacientes com MNC foram: alteração da repolarização ventricular, sobrecarga do VE, extra-sístoles ventriculares, zona eletricamente inativa e extrassístoles atriais. Não há característica específica eletrocardiográfica. O índice de concordância interobservadores foi alto. Na comparação com o grupo controle, houve aumento significativo do número de extrassístoles ventriculares e das alterações de repolarização ventricular no grupo MNC.
- 2 Os achados mais frequentes do Holter de 24hs foram alteração de repolarização ventricular, presença de TVNS e bloqueio de ramo esquerdo. A FA foi pouco frequente nesse grupo.
- 3 O ECGAR foi positivo em apenas 10,6% dos pacientes.

Em relação aos objetivos secundários:

- 1 Em relação ao ECG, o grupo com FE reduzida apresentou um maior número de casos com sobrecarga de átrio esquerdo e maior duração do QRS em relação ao grupo sem disfunção. O grupo que apresentou RT tem maior número de pacientes com bloqueio de ramo esquerdo/bloqueio divisional anterossuperior esquerdo e maior duração do QRS quando comparado ao grupo sem realce.
- 2 Em relação ao Holter de 24hs, os pacientes com disfunção ventricular tiveram aumento da frequência de TVNS, extrassístoles

ventriculares, duração do QRS e alteração de repolarização ventricular em relação aos pacientes sem disfunção. Além disso, a dilatação de cavidades esquerdas também esteve associada com essas variáveis, além do aumento do intervalo PR.

- 3 O ECGAR em pacientes com disfunção ventricular apresentou prolongamento do QRS STD e filtrado em relação aos pacientes com função preservada. Além disso, houve correlação positiva entre os diâmetros de cavidades esquerdas com QRS STD e filtrado.
- 4 A presença do RT apresentou relação com extrassístoles ventriculares e atriais, TVNS e duração do QRS.

8 Anexos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL****1.**

NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:..... CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Miocárdio não compactado isolado.
Importância do eletrocardiograma **de repouso, de alta resolução e da monitorização com “Holter” de 24 horas no diagnóstico**

PESQUISADOR : Vera Maria Cury Salemi

CARGO/FUNÇÃO: Médico / Assistente – Unidade Clínica de Miocardiopatias INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL Nº 61279

2 UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – HCFMUSP

PESQUISADOR EXECUTANTE: Renata dos Santos Corrêa / Medica Cardiologista CRM:
124142

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar o padrão do eletrocardiograma de repouso e do eletrocardiograma de alta resolução nos pacientes com miocárdio não compactado isolado, baseado no diagnóstico ecocardiográfico e/ou da ressonância magnética cardiovascular;

2 – Descrição dos procedimentos: Será realizado eletrocardiograma de repouso, eletrocardiograma de alta resolução, Holter, ecodopplercardiograma transtorácico e ressonância magnética cardíaca

3 – Relação dos procedimentos rotineiros: eletrocardiograma de repouso, eletrocardiograma de alta resolução: são exames simples no qual o Sr(a) deitará na maca e serão colocados no seu peito eletrodos (adesivos) ligados a cabos que transmitirão informações do coração ao aparelho do eletrocardiograma. O exame dura em média cinco minutos. Holter 24h: Serão colocados eletrodos (adesivos) no seu peito, ligados a cabos que transmitirão informações do seu coração a um pequeno gravador que ficara preso ao seu cinto por 24 horas. Um técnico especializado vai colocar, retirar e dar toda explicação sobre o gravador. Não será necessário conhecer ou mexer no aparelho. Você deverá anotar em uma folha de papel, que lhe será dada, tudo que você fizer ou sentir. Ecodopplercardiograma transtorácico: É um ultra-som do coração e para sua realização, o Sr(a), ficará deitado em maca de lado onde será aplicado no seu peito um transdutor com gel a base de água fornecendo imagens do seu coração ao computador. O exame dura em média vinte minutos. ressonância magnética cardíaca: Sr(a), deitará em maca própria da ressonância e entrará por um túnel que não é escuro, distante do tórax(peito) aproximadamente 30 cm, até a altura do quadril(cintura), Sr(a) poderá, a qualquer momento do exame, se comunicar com os técnicos e enfermeiros da ressonância, o exame dura cerca de 40 minutos. Não serão utilizados radiação ionizante, contraste oral ou endovenoso (na veia). Todos os exames serão realizados em regime ambulatorial.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; Deslocamento até o InCor para realização dos exames. Tempo do exame é mais demorado na ressonância magnética.

5 – Benefícios para o participante: Por se tratar de uma doença rara esses exames permitirão uma maior compreensão do seu problema e consequentemente um tratamento mais adequado.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; Não há.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores são a Dra. Vera Maria Cury Salemi e Renata dos Santos Corrêa que poderão ser encontradas no endereço: Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 andar AB- CEP: 05403-900- São Paulo – SP, Unidade Clínica de Miocardiopatias- Instituto do Coração- HC-FMUSP-Telefone(s) 2661-5057, Fax: 2661-5346. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Utilidade do eletrocardiograma de repouso e de alta resolução no diagnóstico de pacientes com miocárdio não-compactado isolado".

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

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

9 Referências

REFERÊNCIAS

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1995;93(5):841-2.
2. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol*. 2015;65(2):91-7.
3. Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, Phan A, Schwarz ER. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(5):260-73.
4. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58.
5. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Urgent need to reorganize heart failure management: from paradoxes to heart failure clinics. *Acta Cardiol*. 2005;60(2):179-84.
6. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):453-69, viii.
7. Fazio G, Lunetta M, Grassedonio E, Gullotti A, Ferro G, Bacarella D, et al. Noncompaction of the right ventricle. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(4):576-8.
8. Tigen K, Karaahmet T, Gurel E, Cevik C, Basaran Y. Biventricular noncompaction: a case report. *Echocardiography*. 2008;25(9):993-6.

9. Ranganathan A, Ganesan G, Sangareddi V, Pillai AP, Ramasamy A. Isolated noncompaction of right ventricle - a case report. *Echocardiography* 2012;29(7):E169-72.
10. Gomathi SB, Makadia N, Ajit SM. An unusual case of isolated non-compacted right ventricular myocardium. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:424-5.
11. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Urgent need to reorganize heart failure management: from paradoxes to heart failure clinics. *Acta Cardiol*. 2005;60(2):179-84.
12. Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. *Physiol Genomics*. 2003;15(3):165-76.
13. Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart*. 1926;13:273-83.
14. Feldt RH, Rahimtoola SH, Davis GD, Swan HJ, Titus JL. Anomalous ventricular myocardial patterns in a child with complex congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1969;23(5):732-4.
15. Westwood M, Harris R, Burn JL, Barson AJ. Hereditary in primary endocardial fibroelastosis. *Br Heart J*. 1975;37(10):1077-84.
16. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71.
17. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507-13.

-
18. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):493-500.
 19. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, Finsterer J. Prognosis of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction is dependent on cardiac and neuromuscular comorbidity. *Int J Cardiol*. 2007;121(2):189-93.
 20. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):726-33.
 21. Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. *Echocardiography*. 2008;25(1):8-12.
 22. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin*. 2008;4(3):235-45.
 23. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25.
 24. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005;26(2):187-92.
 25. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):233-40.

26. Borges AC, Kivelitz D, Baumann G. Isolated left ventricular non-compaction: cardiomyopathy with homogeneous transmural and heterogeneous segmental perfusion. *Heart*. 2003;89(8):e21.
27. Shemisa K, Li J, Tam M, Barcena J. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3(3):170-5.
28. Zhang W, Chen H, Qu X, Chang CP, Shou W. Molecular mechanism of ventricular trabeculation/compaction and the pathogenesis of the left ventricular noncompaction cardiomyopathy (LVNC). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(3):144-56.
29. Habib G, Charron P, Eicher JC, Giorgi R, Donal E, Laperche T, et al. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):177-85.
30. Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, et al. Left ventricular noncompaction: a 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(4):363-75.
31. Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, Pagotto LT, Carey JC, Pysher TJ, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet*. 1997;72(3):257-65.
32. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011; 32(12):1446-56.
33. Stahli BE, Gebhard C, Biaggi P, Klaassen S, Valsangiacomo Buechel E, Attenhofer Jost CH, et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2477-81.

-
34. Stanton C, Bruce C, Connolly H, Brady P, Syed I, Hodge D, et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. *Am J Cardiol.* 2009; 104(8):1135-8.
 35. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation.* 2001;103(9):1256-63.
 36. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodriguez I, Dumont C, Cazon L, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J.* 2007;28(16):1953-61.
 37. Captur G, Nihoyannopoulos P. Left ventricular non-compaction: genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course. *Int J Cardiol.* 2010; 140(2):145-53.
 38. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol.* 2015;65(2):91-7.
 39. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2): 493-500.
 40. Paterick TE, Tajik AJ. Left ventricular noncompaction: a diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circ J.* 2012;76(7):1556-62.
 41. Tian T, Liu Y, Gao L, Wang J, Sun K, Zou Y, et al. Isolated left ventricular noncompaction: clinical profile and prognosis in 106 adult patients. *Heart Vessels.* 2014;29(5):645-52.

-
42. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, cardiac phenotype, and neuromuscular disorders. *Herz*. 2018 Apr 6.
43. Shemisa K, Li J, Tam M, Barcena J. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3(3):170-5.
44. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):726-33.
45. Finsterer J, Stöllberger C. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction as a cause of juvenile embolic stroke. *Herz*. 2015;40 Suppl 2:151-2.
46. Habib G, Charron P, Eicher JC, Giorgi R, Donal E, Laperche T, et al. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):177-85.
47. Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(1):91-100.
48. Kalapos A, Domsik P, Forster T, Nemes A. [Comparative evaluation of left ventricular function by two-dimensional echocardiography and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in noncompaction cardiomyopathy. Results from the MAGYAR-Path Study]. *Orv Hetil*. 2013; 154(34):1352-9.

-
49. Cortés M, Oliva MR, Orejas M, Navas MA, Rábago RM, Martínez ME, et al. Usefulness of speckle myocardial imaging modalities for differential diagnosis of left ventricular non-compaction of the myocardium. *Int J Cardiol.* 2016;223:813-8.
 50. Cheng H, Zhao S, Jiang S, Lu M, Yan C, Ling J, et al. Comparison of cardiac magnetic resonance imaging features of isolated left ventricular non-compaction in adults versus dilated cardiomyopathy in adults. *Clin Radiol.* 2011;66(9):853-60.
 51. Gaetano N, Aquaro G, Pingitore A, Masci P, Lombardi M. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):170-176.
 52. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, Roghi A, Barison A, Schwitter J, et al. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(20):2166-81.
 53. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(1):101-5.
 54. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1098-104.
 55. Stollberger C, Gerger D, Jirak P, Wegner C, Finsterer J. Evolution of electrocardiographic abnormalities in association with neuromuscular disorders and survival in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(6):567-73.

-
56. Khan IA, Biddle WP, Najeed SA, Abdul-Aziz S, Mehta NJ, Salaria V, et al. Isolated noncompaction cardiomyopathy presenting with paroxysmal supraventricular tachycardia--case report and literature review. *Angiology*. 2003;54(2):243-50.
57. Nihei K, Shinomiya N, Kabayama H, Ikeda C, Hosono T, Aoki T, Matsuo N. Wolf-Parkinson-White (WPW) syndrome in isolated noncompaction of the ventricular myocardium (INVM). *Circ J* 2004;68(1):82-4.
58. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):26-31.
59. Ozben B, Mutlu B, Erdogan O. ICD implantation in left ventricular noncompaction: a case report and review of the literature. *Cardiol J*. 2011;18(6):691-4.
60. Ergul Y, Nisli K, Demirel A, Varkal MA, Oner N, Dursun M, et al. Left ventricular non-compaction in children and adolescents: clinical features, treatment and follow-up. *Cardiol J*. 2011;18(2):176-84.
61. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013;127(22):2202-8.
62. Thavendiranathan P, Dahiya A, Phelan D, Desai MY, Tang WH. Isolated left ventricular non-compaction controversies in diagnostic criteria, adverse outcomes and management. *Heart*. 2013;99(10):681-9.
63. Cain ME, Anderson JL, Arnsdorf MF, Mason JW, Scheinman MM, Waldo AL. Signal-Averaged Electrocardiography. ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:238-49.

-
64. Barbosa E, Barbosa P, Bomfim A, Boghossian S, Ribeiro R, Veloso H, Ginefra P. Eletrocardiograma de Alta Resolução: a chave para a análise do método. *Rev Socesp*. 2004 Jul;201-207.
65. Nelson S, Meier M, Mehdirad AA, Love CJ, Schaal SF. Clinical significance of an equivocal signal averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 1997;79:1541-543.
66. Steinberg JS, Sciacca RR, Bigger Jr JT, Fleiss JL. Predicting arrhythmics events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 1992;69:13-21.
67. Verzoni A, Romano S, Pozonni L, Tarricone D, Sangiorgio S, Croce L. Prognostic significance and evolution of late potentials in the first year after myocardial infarction: a prospective study. *PACE*. 1989;12:41-51.
68. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1902-11.
69. El-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell B, Carlson M, Reynolds-Haertle R. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:908-14.
70. Boineau JMD, Cox JMD. Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. A source of re-entrant premature ventricular contraction. *Circulation*. 1973;48:702-713.
71. Berbari EJ, Scherlag BJ, Hope RR, et al. Recordings from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the S-T segment. *Am J Cardiol*. 1978;41:697-702.

-
72. Breithardt G, Borriggreffe M, Haarten K. Role of programmed ventricular stimulation and noninvasive recording of ventricular late potentials for the identification of patients at risk of arrhythmias after acute myocardial infarction. In: Cardiac eletrophysiology and arrhythmias. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1984. p.553-61.
73. Gang ES. Ventricular late potentials on the signalaveraged surface electrocardiogram. Current Opnion in Cardiology 1989;4:15-8.
74. Nava A, Folino AF, Bauce B, Turrini P, Buja GF, Daliento L, et al. Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Eur Heart J 2000;21:58-65.
75. Hatém D M. Gus M. Halperin C. Aplicações clínicas do eletrocardiograma de alta resolução. Arq Bras Cardiol 1993; 60: 357-60.
76. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(19):1971-80.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233-70.
78. Araujo-Filho JAB, Assuncao AN Jr, Tavares de Melo MD, Bière L, Lima CR, Dantas RN Jr, Nomura CH, Salemi VMC, Jerosch-Herold M, Parga JR. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 Mar 6.

79. Diwadkar S, Nallamshetty L, Rojas C, Athienitis A, Declue C, Cox C, Patel A, Chae SH. Echocardiography fails to detect left ventricular noncompaction in a cohort of patients with noncompaction on cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Cardiol*. 2017;40(6):364-9.
80. Jin Li. J. Franke, R. Pribe-Wolferts, B. Meder, P. Ehlermann, D. Mereles, F. Andre, M. A. Abdelrazek, C. Merten et al. Effects of β -blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:214-49.
81. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, Boileau L, de Meester de Ravenstein C, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Pouleur AC, Gerber BL. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:934-946.
82. Dabarian AL, Mady C, Rochitte CE, Shiozaki AA, Lemos PA, Salemi VM. An unusual case of angina pectoris: a patient with isolated non-compaction of the left ventricular myocardium. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Sep;9(5):728-30.
83. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, cardiac phenotype, and neuromuscular disorders. *Herz*. 2018.
84. Shi WY, Moreno-Betancur M, Nugent AW, Cheung M, Colan S, Turner C, Sholler GF, Robertson T, Justo R, Bullock A, King I, Davis AM, Daubeney PEF, Weintraub RG; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Long-Term Outcomes of Childhood Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy: Results from a National Population-Based Study. *Circulation*. 2018 Mar 7.

-
85. Celiker A, Ozkutlu S, Dilber E, Karagöz T. Rhythm abnormalities in children with isolated ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(11):1198-202.
86. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46: 2183e2192.
87. Xing XH, Tang M, Chen KP, Hua W, Chen RH, Sha J, Liu ZM, Zhang S. The prognostic significance of fragmented QRS in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2012;28(4):508-14.
88. Zhou H, Lin X, Fang L, Zhu W, Zhao X, Ding H, Jiang M, Ge H, Fang Q, He B. Prolonged QTc indicates the clinical severity and poor prognosis in patients with isolated left ventricular non-compaction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):2013-20.
89. Arenas IA, Mihos CG, DeFaria Yeh D, Yucel E, Elmahdy HM, Santana O. Echocardiographic and clinical markers of left ventricular ejection fraction and moderate or greater systolic dysfunction in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2018 Mar 25.
90. Stöllberger C, Gerger D, Jirak P, Wegner C, Finsterer J. Evolution of electrocardiographic abnormalities in association with neuromuscular disorders and survival in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(6):567-73.
91. Muser D, Liang JJ, Witschey WR, Pathak RK, Castro S, Magnani S, Zado ES, Garcia FC, Desjardins B, Callans DJ, Frankel DS, Marchlinski FE, Santangeli P. Ventricular arrhythmias associated with left ventricular noncompaction: Electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart Rhythm*. 2017;14(2):166-175.

-
92. Kubik M, Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Daniłowicz-Szymanowicz L, Raczak G. Predictors of poor outcome in patients with left ventricular noncompaction: Review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Mar 16.
93. Grimm W, Hoffmann J, Knop U, Winzenburg J, Menz V, Maisch B. Value of time-and frequency-domain analysis of signal-averaged electrocardiography for arrhythmia risk prediction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(11 Pt 2):1923-7.
94. Tavares de Melo MD, Giorgi MCP, Assuncao AN Jr, Dantas RN Jr, Araujo Filho JA, Parga Filho JR, Bierrenbach ALS, de Lima CR, Soares J Jr, Meneguetti JC, Mady C, Hajjar LA, Kalil Filho R, Bocchi EA, Salemi VMC. Decreased glycolytic metabolism in non-compaction cardiomyopathy by 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography: new insights into pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 May 1;18(8):915-921.
95. Peters F, Khandheria BK, dos Santos C, Matioda H, Maharaj N, Libhaber E, Mamdoo F, Essop MR. Isolated left ventricular noncompaction in sub-Saharan Africa: a clinical and echocardiographic perspective. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar;5(2):187-93.