LEONARDO MELLO GUIMARÃES DE TOLEDO

**Correlação da deformação miocárdica pelo *speckle tracking*
com arritmias malignas em portadores
de cardiomiopatia hipertrófica**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Toledo, Leonardo Mello Guimarães de

Correlação da deformação miocárdica pelo *speckle tracking* com arritmias malignas em portadores de cardiomiopatia hipertrófica/Leonardo Mello Guimarães de Toledo

Tese (doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. Cardiomiopatia Hipertrófica. 2. *Strain* bidimensional. 3. *Speckle Tracking* bidimensional. 4. Taquicardia Ventricular.

USP/IDPC/Biblioteca/074/17

À minha família, meu alicerce.

*À minha mãe, Sonia Maria Toledo de Mello, minha grande torcedora,
pelo amor, pelo carinho e pela dedicação na minha formação.*

Ao meu pai, Otávio Guimarães de Toledo (in memoriam).

*À minha amada esposa, Christiane Pinheiro Campos de Andrade
Toledo, pelo amor incondicional, pelo apoio, e pela compreensão durante
esse processo de estudo longo e intenso.*

*À minha Beatriz, filhinha amada, alegria da minha vida, pelos
momentos prazerosos ao seu lado.*

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que participaram deste trabalho, propiciando a busca de conhecimento para que se possa aperfeiçoar a conduta médica.

Aos Médicos Residentes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por incentivarem, diariamente, a busca por novos conhecimentos e por tornarem o nosso ambiente de trabalho tão prazeroso.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef, orientador desta tese, Diretor do Serviço de Cardiologia Não Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela contribuição profunda na minha formação profissional como médico Ecocardiografista. Agradeço pela paciência e pelo apoio durante a realização deste trabalho. Reitero minha amizade, meu respeito, minha admiração e minha gratidão.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, Chefe da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pesquisador inato, pela influência na minha formação profissional durante a Especialização em Ecocardiografia e pela contribuição intensa na banca de qualificação desta tese.

Ao Prof. Dr. Ricardo Garbe Habib, médico do Setor de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela ajuda fundamental no recrutamento dos pacientes, avaliação dos aparelhos de CDI, pelas orientações científicas e sugestões pertinentes efetuadas neste estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo de Tarso de Medeiros, médico do Setor de Cirurgia Vascular, pela ajuda na avaliação dos aparelhos de CDI.

Ao Prof. Dr. Mohamed Hasan Saleh, amigo, incentivador e parceiro. Sempre ávido pela busca do conhecimento e aperfeiçoamento científico, pelo estímulo à realização da pós-graduação e pelo convívio.

Aos Profs. Drs. Dalmo Antonio Moreira Marcelo Luiz Vieira, renomados professores, pela disponibilidade, pelos ensinamentos e pela valiosa contribuição na banca de qualificação desta tese.

Aos demais assistentes da seção de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese, Carlos Alberto de Jesus, Andrea Vilela, Mercedes Maldonado, Ana Cláudia Pereira Petisco, José Eduardo Martins Barbosa, David da Costa Le Bihan Souza, Simone Rolim Fernandes Pedra, Walter Antonio Melchior, Lucas Arraes de França, Daniel Petlik, Marcela Paganelli, Liria Lima, Marcela Momesso e Cintia Galhardo Tressino pelo convívio profícuo suscitando crescimento profissional para o desenvolvimento desta tese.

Aos antigos companheiros de residência Antonio Tito Paladino Filho, Ricardo Andrade Rezende, João Braga, Fabiano Rua Ribeiro, Wesley Rodrigo de Oliveira, Renato Costa Júnior, Bruno Dias Batista Souza, Cleverson Neves Zuckowsky, Marco Tulio Juliano, Caio Albertini, Carina Amorim Carneiro, Leila Esteves e Nackle Jibran, pela amizade que resiste aos anos e a distância.

Às funcionárias da seção de ecocardiografia, Marta Kimura, Rosângela Armando, Elza Prata, Elaine Rosa, e ao Sr. José Luiz Silva, pessoas gentis e dedicadas que contribuíram nesse momento da minha vida profissional.

Às secretárias da Pós-Graduação, do Instituto Dante Pazzanese, Valquíria Dias e Janeide Santos, e à Assessora Acadêmica, Mabília Godinho Graça, pela orientação durante o Curso.

NORMALIZAÇÃO 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

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Cardiomiopatia hipertrófica – generalidades	2
1.2 Cardiomiopatia hipertrófica e a morte súbita	4
1.3 Cardiomiopatia hipertrófica e a avaliação de fibrose	7
2 HIPÓTESES	12
3 OBJETIVOS	14
3.1 Objetivo primário	14
3.2 Objetivo secundário	14
4 MÉTODOS.....	16
4.1 Delineamento do estudo e casuística	16
4.2 Cálculo do tamanho da amostra.....	16
4.3 Critérios de inclusão	18
4.4 Critérios de exclusão.....	18
4.5 Fluxograma.....	19
4.6 Avaliação das características da população	19
4.7 Execução dos exames.....	20
4.7.1 Avaliação e programação do CDI	20
4.7.2 Ecocardiograma transtorácico	21
4.7.3 Medidas ecocardiográficas estruturais	23
4.7.4 Doppler convencional.....	23
4.7.5 Doppler tecidual	24
4.7.6 Função diastólica.....	24
4.7.7 <i>Strain</i>.....	25
4.8 Métodos estatísticos	27

5 RESULTADOS	30
5.1 Descrição das características da população.....	30
5.1.1 Dados clínicos.....	30
5.1.2 Indicações do CDI, fatores de risco para morte súbita cardíaca e registro de arritmias ventriculares	31
5.1.3 Medidas ecocardiográficas estruturais e funcionais.....	33
5.2 Relação entre variáveis clínicas e a presença de arritmias ventriculares registradas pelo CDI.....	36
5.3 Relação entre variáveis ecocardiográficas e a presença de arritmias ventriculares registradas pelo CDI.....	38
5.3.1 Medidas ecocardiográficas estruturais e funcionais.....	38
5.3.2 Medidas de <i>strain</i> pelo <i>speckle tracking</i>	42
5.3.3 Medidas rotacionais derivadas do <i>speckle tracking</i>	43
5.4 Análise multivariada	44
5.4.1 Arritmias ventriculares e variáveis estudadas	44
5.5 Variabilidade Intraobservador e Interobservador	46
6 DISCUSSÃO.....	48
6.1 Características da população	49
6.1.1 Dados clínicos.....	49
6.1.2 Indicações do CDI, fatores de risco para morte súbita cardíaca e registro de arritmias ventriculares	50
6.1.3 Medidas ecocardiográficas estruturais e registro de arritmias ventriculares.....	52
6.1.4 Medidas ecocardiográficas funcionais e registro de arritmias ventriculares.....	54
6.1.5 Avaliação do <i>strain</i> bidimensional pelo <i>speckle tracking</i> e o registro de arritmias ventriculares	55
6.1.6 Avaliação das medidas rotacionais pelo <i>speckle tracking</i> e o registro de arritmias ventriculares	58
6.2 Limitações do estudo	58
6.3 Perspectivas.....	59
7 CONCLUSÃO	61
8 ANEXOS.....	63
8.1 Anexo A – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa	63
8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	65

8.3 Anexo C – Ficha Protocolo do Estudo	69
8.4 Anexo D – Comparação do <i>strain</i> longitudinal nos 18 segmentos do ventrículo esquerdo.....	72
8.5 Anexo E – Comparação do <i>strain</i> radial nos 18 segmentos do ventrículo esquerdo.....	74
8.6 Anexo F – Comparação do <i>strain</i> circunferencial nos 18 segmentos do ventrículo esquerdo	76
8.7 Anexo G – Análise da variabilidade intraobservador e interobservador.....	78
9 REFERÊNCIAS	80

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
DAC	Doença arterial coronária
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DT	Doppler tecidual
FA	Fibrilação atrial
FE	Fração de ejeção
FV	Fibrilação ventricular
IC	Insuficiência cardíaca
IDPC	Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia
MSC	Morte súbita cardíaca
PP	Parede posterior
QPS	Quadros por segundo
RNM	Ressonância nuclear magnética
SC	<i>Strain</i> circunferencial
SGL	<i>Strain</i> longitudinal global
SIV	Septo interventricular
SL	<i>Strain</i> longitudinal
SRa	<i>Strain</i> radial
ST	<i>Speckle Tracking</i>
TV	Taquicardia ventricular
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
±	mais ou menos
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
cm ²	centímetro quadrado
g	grama
g/m ²	grama por metro quadrado
Hz	Hertz
m	metro
m/s	metro por segundo
m ²	metro quadrado
MHz	MegaHertz
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
°	graus
s	segundo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Principais causas de MSC em atletas jovens (< 35 anos) nos Estados Unidos. Destaque para a CMH (seta vermelha)	5
Figura 2 -	Imagem esquemática demonstrando que um conjunto de <i>pixels</i> forma os <i>speckles</i> em uma imagem ecográfica bidimensional (A). Os <i>speckles</i> constituem uma identidade acústica (B). Observam-se as marcas acústicas subendocárdicas e subepicárdicas nos diferentes segmentos da parede ventricular (C).....	8
Figura 3 –	Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras miocárdicas em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B).	9
Figura 4 –	Representação do <i>twist</i> ventricular determinado pela diferença rotacional angular entre base e ápex.....	9
Figura 5 -	Nomograma de Altman	17
Figura 6 -	Fluxograma do estudo	19
Figura 7 –	Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte apical de quatro câmaras para análise da deformação longitudinal do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil longitudinal preservada apenas no segmento basal lateral (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C).....	25
Figura 8 -	Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade radial do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil radial reduzida em cada um dos segmentos em eixo curto do VE no nível dos músculos papilares (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C).	26
Figura 9 -	Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade circunferencial no nível dos músculos papilares do VE em participante do estudo (A). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (B).....	27

Figura 10 - Quantidade de fatores de risco para implante do CDI	32
Figura 11 - Curvas ROC para avaliar a habilidade do <i>Strain</i> circunferencial médio (A) e ântero-septal (B), ambos ao nível da valva mitral, em discriminar pacientes com arritmias ventriculares	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e antropométricas.....	30
Tabela 2 -	Descrição das características clínicas	31
Tabela 3 -	Indicações do CDI e fatores de risco para morte súbita cardíaca.....	32
Tabela 4 -	Registro de arritmias e terapias pelo CDI	33
Tabela 5 -	Descrição das medidas ecocardiográficas estruturais	34
Tabela 6 -	Descrição das medidas ecocardiográficas funcionais	35
Tabela 7 -	Deformação miocárdica utilizando o <i>strain</i> bidimensional.	36
Tabela 8 -	Descrição da presença de arritmias segundo características demográficas e antropométricas.....	37
Tabela 9 -	Comparação das indicações do CDI, fatores de risco para MSC e utilização de medicamentos.....	38
Tabela 10 -	Comparação das medidas ecocardiográficas estruturais	39
Tabela 11 -	Comparação das medidas ecocardiográficas funcionais	41
Tabela 12 -	Comparação da deformação miocárdica utilizando o <i>strain</i> bidimensional.....	42
Tabela 13 -	Comparação do <i>strain</i> circunferencial nos segmentos miocárdicos ao nível da valva mitral	43
Tabela 14 -	Comparação dos parâmetros rotacionais derivados do <i>speckle tracking</i> bidimensional entre os grupos.....	44
Tabela 15 -	Resultados do <i>strain</i> após ajustes dos modelos de regressão logística múltipla	45

RESUMO

Toledo LMG. *Correlação da deformação miocárdica pelo Speckle Tracking com arritmias malignas em portadores de cardiomiopatia hipertrófica* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2017.

Estratificar o risco de morte súbita é um grande desafio no manejo da cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Os fatores de risco existentes atualmente apresentam baixo valor preditivo positivo e a estratégia para prevenção primária de morte súbita, que é o implante do cardiodesfibrilador implantável (CDI), baseia-se nesses fatores. Estudos que validem novos marcadores de risco são necessários, objetivando identificar pacientes com maior risco de morte súbita. A avaliação da deformação miocárdica (*strain*) por meio do *Speckle Tracking* na ecocardiografia bidimensional determina a função regional e global do ventrículo esquerdo, e, ainda, pode se correlacionar à fibrose miocárdica. **Objetivo:** Avaliar, em portadores de CMH e CDI, se a deformação miocárdica avaliada pelo *Speckle Tracking*, correlaciona-se com a ocorrência de taquiarritmias ventriculares registradas no monitor de eventos do CDI. **Métodos:** Foram incluídos 49 pacientes ($43,5 \pm 15,8$ anos; 59% mulheres) portadores de CMH e CDI acompanhados nos ambulatórios de Eletrofisiologia e Miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica convencional padrão e análise do *strain* miocárdico pelo *Speckle Tracking* bidimensional. Foram divididos em dois grupos: grupo A, composto por aqueles que receberam terapia apropriada pelo CDI ou tiveram apenas a documentação de taquicardia ventricular não sustentada pelo CDI; e grupo B, composto por pacientes sem documentação de arritmias ventriculares no monitor de eventos. As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se testes *t* de Student pareado ou Mann-Whitney; para as categóricas o teste do χ^2 ou testes exatos de Fisher. Para análise dos dados, utilizou-se o programa SPSS. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Em 93,9% da população, a indicação do CDI foi por prevenção primária. Quinze pacientes (30,6%) compuseram o grupo A, 10 pacientes, por apresentarem taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e 5 por taquicardia ventricular sustentada (TVS). Os parâmetros ecocardiográficos convencionais não foram diferentes entre os grupos, com exceção do diâmetro da raiz aórtica, maior no grupo A ($33,6 \pm 4,4$ e $29,4 \pm 3,5$, $p = 0,001$). Os valores do *strain* bidimensional longitudinal global, circunferencial global e radial global estavam reduzidos na população, porém não foram estatisticamente diferentes entre os grupos A e B. Pacientes do grupo A tiveram redução significativa do *strain* circunferencial médio ao nível da valva mitral (SC médio VM) e do *strain* circunferencial no segmento ântero-septal ao nível da valva mitral (SC ântero-septal VM), em

relação aos pacientes do grupo B ($-12,3 \pm 3,2$ e $-16 \pm 3,9$, $p = 0,041$ e $-13,6 \pm 6,6$ e $-18,7 \pm 7,2$, $p = 0,039$, respectivamente). O SC médio VM $\geq -14,2\%$ apresentou 84,6% de sensibilidade e 70% de especificidade para prever a ocorrência de taquicardias ventriculares em portadores de CMH com uma área sob a curva de 0,76 e nível de significância de 0,005; e O SC ântero-septal VM $\geq -17,9\%$ apresentou 77% de sensibilidade e 60% de especificidade para prever a ocorrência de taquicardias ventriculares em portadores de CMH com uma área sob a curva de 0,68 e nível de significância de 0,044. **Conclusões:** A presença de SC médio VM $> -14,2\%$ e SC ântero-septal VM $> -17,9\%$ correlacionaram-se com a presença de arritmias ventriculares malignas. Houve correlação positiva entre a presença de arritmias ventriculares malignas e o diâmetro da raiz da aorta.

Descritores: Cardiomiopatia hipertrófica; *Strain* bidimensional; *Speckle Tracking* bidimensional; taquicardia ventricular.

ABSTRACT

Toledo LMG. *Correlation of myocardial deformation by Speckle Tracking with malignant arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy* [Thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia [Dante Pazzanese Institute of Cardiology], University of São Paulo Associate Entity; 2017.

Risk stratification for sudden cardiac death is still a challenging in the management of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The existing risk factors present low positive predictive value, and the strategy for primary prevention of sudden cardiac death, that is the implantable cardioverter-defibrillation (ICD), is based on these factors. Studies to validate new risk markers are necessities to identify patients with higher sudden cardiac death risk. The evaluation of myocardial deformation (strain) through Speckle Tracking in two-dimensional echocardiography determines the regional and global function of the left ventricle, and still correlate with myocardial fibrosis. **Objective:** To evaluate, in patients with HCM and ICD, if the myocardial deformation evaluated through the Speckle Tracking correlates with the occurrence of ventricular tachyarrhythmias recorded in the monitor of implantable cardioverter-defibrillation events. **Methods:** Forty-nine patients (mean age, $43,5 \pm 15,8$; 59% women) with hypertrophic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillation followed in Eletrophysiology and Cardiomyopathies Divisions at Dante Pazzanese Institute of Cardiology were included in the study. All patients underwent standard conventional echocardiographic evaluation and analysis of myocardial strain through two-dimensional Speckle Tracking. Patients were divided in two groups: group A, composed of those who received appropriate therapy by the ICD or had only the documentation of ventricular tachycardia not sustained by the ICD; group B, composed of patients without documented ventricular arrhythmias in the event monitor. Continuous variables were compared using paired t-Student test or Mann-Whitney. Categorical variables were analyzed using chi-square test or Fisher exact test. For data analysis, the SPSS program was used. P values < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** Forty-nine patients (mean age, $43,5 \pm 15,8$; 59% women) were evaluated. 93.9% in the ICD was for Primary Prevention. Fifteen patients comprised the group A, ten patients for presenting Nonsustained Ventricular Tachycardia (NSVT) and five for Sustained Ventricular Tachycardia (SVT). Conventional echocardiographic parameters were not different between the groups, except for the aortic root diameter, higher in group A ($33,6 \pm 4,4$ and $29,4 \pm 3,5$; $p= 0,001$). The values of global longitudinal, global circumferential and global radial two-dimensional strain were reduced in the population, but not statistically significant between groups A and B. Patients in group A had a significant reduction of the mean circumferential strain at the level of the mitral valve (mean SC MV) and the circumferential strain at the anteroseptal segment at the level of the mitral

valve (anteroseptal MV SC), compared to the patients in group B (-12.3 ± 3.2 and -16 ± 3.9 , $p = 0.041$ and -13.6 ± 6.6 and -18.7 ± 7.2 , $p = 0.039$, respectively). The mean MV SC $\geq -14.2\%$ presented 84.6% sensitivity and 70% specificity to predict the occurrence of ventricular tachycardias in patients with HCM with an area under the curve of 0.76 and a level of significance of 0.005 and Anteroposterior MV $\geq -17.9\%$ presented 77% sensitivity and 60% specificity to predict the occurrence of ventricular tachycardias in patients with HCM with an area under the curve of 0.68 and a level of significance of 0.044.

Conclusions: The presence of mean circumferential strain at the level of the mitral valve $> -14,2\%$ and anteroseptal circumferential strain at the level of the mitral valve $> -17,9\%$ correlated with the presence of malignant ventricular arrhythmias. There was a positive correlation between the presence of malignant ventricular arrhythmias and the aortic root diameter.

Descriptors: Hypertrophic cardiomyopathy; two-dimensional Strain; two-dimensional Speckle Tracking; ventricular tachycardia.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cardiomiopatia hipertrófica – generalidades

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma doença primária do cardiomiócito e a mais comum das cardiomiopatias genéticas. É causada por mutações em, pelo menos, um dos vinte genes já identificados, que codificam proteínas dos sarcômeros, do disco Z ou dos moduladores intracelulares do cálcio. A anomalia genética é do tipo autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressão variável¹. Caracteriza-se, principalmente, por aumento da massa e espessura das paredes do ventrículo esquerdo (VE), associada a intenso desarranjo das fibras dos cardiomiócitos na ausência de outras condições cardíacas ou sistêmicas que justifiquem tal hipertrofia. Há predomínio de comprometimento septal, podendo, entretanto, haver também envolvimento do ápice e de demais paredes do ventrículo esquerdo, e, mais raramente, do ventrículo direito².

É uma doença global, reportada em todos os continentes, sem predileção por sexo, raças ou etnias, com prevalência estimada em 0,2% na população geral e 0,5% entre os portadores de cardiopatias^{3,4}.

As manifestações clínicas têm grande heterogeneidade, variando desde a ausência de queixas a sintomas leves de insuficiência cardíaca, em idade avançada, até morte súbita cardíaca (MSC), em indivíduos jovens^{5,6}.

Os achados patológicos típicos da doença são hipertrofia e hiperplasia dos cardiomiócitos, desarranjo miofibrilar, comprometimento microvascular e fibrose. Estudos realizados *post mortem* demonstraram as seguintes alterações: hipertrofia do VE com espessamento maior do septo interventricular (SIV) em relação à parede livre; cavidade ventricular diminuída ou normal; átrio esquerdo (AE) dilatado e valva mitral com alterações em 66% dos casos, com ou sem espessamento secundário; placa de fibrose no SIV na via de saída do VE (VSVE), no local do choque da cúspide anterior da valva

mitral; artérias coronárias intramurais com espessamento da camada média e diminuição da luz em 80% dos casos; alteração da arquitetura miocárdica por hipertrofia e desarranjo das fibras, assim como, das miofibrilas e da matriz extracelular, com aumento do colágeno e destruição das fibras elásticas⁷.

A presença de obstrução da VSVE, caracterizada por um gradiente sistólico $\geq 30\text{mmHg}$, é causada pelo espessamento muscular septal e movimento sistólico anterior da valva mitral. Pode ser encontrada tanto em repouso como também ao esforço ou após manobras provocativas que reduzam a pré ou pós-carga, contribuindo sobremaneira na fisiopatologia desta doença². Já se demonstrou que a presença de obstrução significativa na VSVE correlaciona-se a maior risco de progressão para insuficiência cardíaca (IC) e morte por IC ou acidente vascular encefálico (AVE)⁸.

A disfunção diastólica do VE está presente em mais de 80% dos pacientes com esta cardiopatia. Caracterizando-se, inicialmente, pela alteração do relaxamento ventricular e aumento progressivo da rigidez da câmara com consequente aumento da pressão diastólica final do VE. Há um aumento compensatório na importância da contração atrial no enchimento ventricular².

A isquemia miocárdica é outro achado frequente e causada por múltiplos fatores, tais como: aumento excessivo da massa muscular, redução da densidade capilar intramiocárdica; elevação da pressão diastólica do VE e anormalidades anatômicas ou funcionais das artérias coronárias⁹.

Todos esses achados determinam um substrato que favorece o aparecimento de arritmias. As arritmias atriais e ventriculares podem ser fatores complicadores na evolução clínica destes pacientes. As arritmias atriais são causadas, principalmente, pela elevação da pressão intraventricular esquerda, com repercussão para o AE e sua consequente dilatação. Já as arritmias ventriculares podem estar associadas ao intenso desarranjo miocárdico, fibrose intersticial de extensão variável e alterações do ciclo do cálcio intracelular².

As arritmias ventriculares são os distúrbios de ritmo mais frequentes e ocorrem em cerca de 75% dos pacientes, distribuídas da seguinte maneira:

80% a 90% correspondem às extrassístoles ventriculares isoladas, entre 19% e 55% a arritmias ventriculares mais complexas (acopladas, polimórficas), em 25% dos casos, a taquicardia ventricular não sustentada, cuja manifestação mais comum é de forma lenta e assintomática. A incidência dessa arritmia está associada diretamente à maior espessura do septo interventricular¹⁰⁻¹².

As taquicardias supraventriculares ocorrem entre 30% e 50% dos pacientes e, geralmente, são assintomáticas e autolimitadas¹⁰⁻¹². A fibrilação atrial ocorre em torno de 10% dos casos, podendo se agravar com edema agudo de pulmão ou síncope, pois pode se manifestar com resposta ventricular elevada. A queda do débito cardíaco acontece secundariamente ao enchimento diastólico diminuído. A fibrilação atrial aumenta a morbidade e mortalidade por insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, embora não esteja diretamente relacionada à ocorrência de morte súbita¹⁰.

1.2 Cardiomiopatia hipertrófica e a morte súbita

Em avaliação de registros de portadores de cardiodesfibrilador implantável (CDI), observou-se que a taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação ventricular (FV) primária podem ocorrer em um miocárdio instável secundariamente a um substrato arritmogênico apropriado, e culminar com morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com CMH¹⁰.

A MSC é o modo mais frequente de óbito, e a mais devastadora e imprevisível complicação da CMH¹³. A MSC na CMH pode ocorrer em uma ampla gama de idades, mas, mais comumente, em adolescentes e adultos jovens com idade inferior a 35 anos (Figura 1)¹⁴. Estes eventos são relacionados a arritmias, particularmente taquicardia ventricular e fibrilação ventricular¹⁵. A MSC é, por muitas vezes, a manifestação clínica inicial da CMH, que ocorre, comumente, em indivíduos assintomáticos, muitos dos quais não são diagnosticados durante a vida.

FONTE: Adaptado de Maron *et al.*¹⁴

Figura 1 - Principais causas de MSC em atletas jovens (< 35 anos) nos Estados Unidos. Destaque para a CMH (seta vermelha).

Dentro do espectro da doença, para o qual taxa de mortalidade total anual é de cerca de 1%, variando de 0,5% a 1,5%, existem pequenos subconjuntos em um risco muito maior (talvez, pelo menos, 5% ao ano)¹⁶. A estratificação de risco para MSC de pacientes com CMH ainda é um desafio e o principal procedimento para evitar a sua ocorrência é o implante do CDI e a meticulosa investigação para identificar pacientes de maior risco é fundamental para se evitar implantes desnecessários.

Existem vários mecanismos propostos à ocorrência de morte súbita em pacientes com CMH, dentre eles, a taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, bradiarritmias (particularmente o bloqueio atrioventricular), obstrução súbita do trato de saída do ventrículo esquerdo, hipotensão arterial e isquemia miocárdica. Um achado importante é a presença de substratos anatômicos que predisõem a ocorrência de arritmias ventriculares por reentrada. Nesse substrato, o desarranjo de fibras musculares e a ocorrência de áreas entremeadas por fibrose geram dispersão da repolarização e da refratariedade celulares, além de áreas com diferentes velocidades de condução e com bloqueios unidirecionais^{17,18}. Todos estes fatores tornam o músculo cardíaco mais vulnerável à ocorrência de arritmias ventriculares que podem culminar com fibrilação ventricular e morte súbita.

Nas células miocárdicas, a presença de anormalidade do fluxo iônico de cálcio na fase de repolarização pode favorecer a ocorrência de pós-potenciais e arritmias ventriculares desencadeadas por atividade deflagrada. Em associação a este substrato arritmogênico, a presença de reflexo autonômico inadequado, isquemia miocárdica relativa e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo podem interferir em maior ou menor grau no risco de ocorrência de arritmia ventricular, que podem culminar com taquicardia e fibrilação ventricular¹¹.

As últimas Diretrizes norte-americanas para CMH², de 2011, recomendam o implante de CDI para prevenção primária de MSC na presença de alguma das seguintes situações:

- síncope de causa indeterminada, exceto a de origem vasovagal;
- espessura de parede ventricular esquerda maior que 30 mm;
- história familiar de morte súbita;
- presença de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS);
- comportamento anormal da pressão arterial ao exercício (queda da pressão arterial ou pressão arterial em platô).

Estas indicações são consideradas Classe IIA, apesar da baixa sensibilidade e do valor preditivo positivo^{19,20}.

São considerados fatores de risco adicionais ou em validação, a presença de obstrução da via de saída de ventrículo esquerdo (gradiente em repouso ≥ 30 mmHg), presença de realce tardio em exame de ressonância magnética, aneurisma em ápice do ventrículo esquerdo e determinados tipos de mutações genéticas consideradas malignas.

Quanto à prevenção secundária, ou seja, em pacientes que já apresentaram MSC abortada ou taquicardia ventricular sustentada, o implante de CDI é considerado Classe I.

1.3 Cardiomiopatia hipertrófica e a avaliação de fibrose

A prevenção primária de MSC ainda é um grande desafio, pois, quando esta é baseada nos fatores de risco clínicos, envolve uma terapia muito onerosa baseada no implante de CDI. Entretanto, muitos destes fatores de risco apresentam baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo. Por estas razões, as avaliações de novos fatores de risco tornam-se necessárias, visando identificar quem realmente se beneficiará da terapia elétrica.

Um dos novos fatores de risco em avaliação é o grau de fibrose cardíaca detectada por métodos de imagem, dentre os quais se destaca a ressonância nuclear magnética (RNM), considerada o padrão de referência²¹. A RNM utiliza o gadolínio como contraste, agente que não atravessa a membrana celular, permanecendo no espaço extracelular. Em áreas de miocárdio normal, o contraste é mais rapidamente removido, mas, em áreas de fibrose, a permanência do contraste ocorre por maior período de tempo de modo a gerar uma imagem de realce tardio que corresponde à área de fibrose. Foi demonstrado em estudos prévios que as áreas de fibrose miocárdica estão associadas a arritmias ventriculares, principal mecanismo de morte súbita na CMH²²⁻²⁵.

A ecocardiografia, por meio de novas técnicas, tais como avaliação da deformação miocárdica (*strain*) pelo *speckle tracking* (ST) na ecocardiografia bidimensional, tem sido capaz de identificar áreas de fibrose mantendo excelente correlação com a RNM²⁶⁻²⁹.

A incorporação do *strain* à ecocardiografia tem permitido a avaliação da contratilidade miocárdica e da função ventricular, independentemente das condições de enchimento ou geometria ventricular. Determinando, entre outros aspectos, o grau de deformidade miocárdica, permitindo, assim, identificar discretas anormalidades da contratilidade ventricular, até então, imperceptíveis às técnicas ecocardiográficas convencionais.

Um recurso metodológico recentemente introduzido na ecocardiografia é o *speckle tracking*, que, literalmente, significa rastreamento de pontos intramiocárdicos brilhantes (*speckles*), sendo possível acompanhá-los

durante o ciclo cardíaco, pois preservam as suas características, como demonstrado na Figura 2. Este recurso permite a obtenção de todas as medidas a partir do modo bidimensional, antes realizadas pela técnica do *doppler*, eliminando suas limitações, especialmente aquelas relacionadas ao ângulo de incidência do feixe de ultrassom e a avaliação dos segmentos apicais do VE. Desse modo, é possível comparar, quadro a quadro, a posição de cada *speckle* (marca acústica) formado pela reflexão natural do ultrassom com as diversas interfaces do miocárdio, e analisar a deformidade do músculo em duas dimensões, e não apenas em uma, como ocorre com o *doppler*^{21,30,31}.

FONTE: Adaptado de Del Castillo³¹

Figura 2 - Imagem esquemática demonstrando que um conjunto de *pixels* forma os *speckles* em uma imagem ecográfica bidimensional (A). Os *speckles* constituem uma identidade acústica (B). Observam-se as marcas acústicas subendocárdicas e subepicárdicas nos diferentes segmentos da parede ventricular (C).

Evidências anátomo-fisiológicas recentes têm mostrado que a deformação cardíaca é um processo complexo, caracterizado por contração helicoidal que confere máxima eficiência mecânica ao músculo cardíaco. Essa contração, por torção, deve-se ao deslizamento das camadas miocárdicas, associada à conformação em espiral da banda muscular, ancorada nos anéis pulmonar e aórtico. Isso acaba por ocasionar, na região apical, constrição da referida banda, evidenciado na Figura 3³².

A combinação desses movimentos pode ser estudada pela ecocardiografia bidimensional com a técnica de *speckle tracking*, analisando-se a deformidade do ventrículo esquerdo nos três planos ortogonais (longitudinal, circunferencial e radial), e as rotações basal e apical^{34,35,36}.

FONTE: Adaptado de Biswas *et al.*³⁶

Figura 3 – Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras miocárdicas em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B).

Como resultado da composição de forças, durante a sístole ventricular, a região basal roda em sentido horário e a apical, em sentido anti-horário. A diferença angular entre essas rotações denomina-se *twist* e se mede em graus (Figura 4).

FONTE: adaptado de Biswas *et al.*³⁶

Figura 4 – Representação do *twist* ventricular determinado pela diferença rotacional angular entre base e ápex.

Corroborando os achados de Popovic *et al.*²⁶, em 2012, Saito *et al.* demonstraram que a redução do *strain* longitudinal em determinadas áreas do miocárdio, nos portadores de CMH, estava relacionada à fibrose detectada pela RNM. E, durante o seguimento de 42 meses, os pacientes que apresentaram eventos arrítmicos malignos foram aqueles com maior grau de fibrose à RM e com *strain* reduzido ao *Speckle Tracking*³⁷.

Correia *et al.*³⁸, em 2011, ao analisarem a ocorrência de TVNS em portadores de CMH, por meio do Holter de 24 horas, encontram uma correlação positiva entre a presença da arritmia ventricular com a redução do *strain* longitudinal regional e global, sugerindo que o *strain* longitudinal obtido pelo *Speckle Tracking* possa ser preditor de TVNS nesta população, tornando-se útil na estratificação de risco de MSC e corroborando os achados prévios de Di Salvo *et al.*³⁹, que apontavam para os mesmos resultados.

2 HIPÓTESES

2 HIPÓTESES

Os métodos de estratificação de risco disponíveis, atualmente, apresentam baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo para identificar portadores de CMH com maior risco de morte súbita.

A avaliação da deformação miocárdica (*strain*) obtida pelo *Speckle Tracking* bidimensional em pacientes com CMH pode se correlacionar com as arritmias malignas. Desta forma, as novas técnicas ecocardiográficas podem se tornar mais um mecanismo eficaz no auxílio da estratificação de risco de MSC em portadores de CMH.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Correlacionar a deformação miocárdica (*strain*) pelo *Speckle Tracking* pela ecocardiografia bidimensional com a ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes com CMH.

3.2 Objetivo secundário

Correlacionar os parâmetros ecocardiográficos convencionais, tais como espessura parietal, dimensões cavitárias, obstrução da VSVE, fração de ejeção e função diastólica, com a ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes com CMH.

4 MÉTODOS

Esse estudo foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), como objeto de Tese de Pós-Graduação na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa USP-IDPC (Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC, sob o número 4268, em 14 de novembro de 2012 (Anexo A).

4.1 Delineamento do estudo e casuística

Tratou-se de um estudo analítico, observacional, transversal incluindo portadores de CMH e CDI, acompanhados no ambulatório de Miocardiopatias do IDPC, encaminhados para realização de ecocardiograma e avaliação do monitor de eventos do CDI e que, voluntariamente, concordaram em participar do estudo.

4.2 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho mínimo da amostra foi estimado por meio de comparação entre duas médias para amostras pareadas. Calculou-se a diferença padronizada que representa a razão entre a menor diferença clinicamente importante entre as médias dos grupos e o desvio padrão das observações⁴⁰.

Diferença Padronizada = diferença alvo/desvio padrão

Para obter os dados necessários, fundamentou-se, em publicações recentes com metodologia, população e objetivos semelhantes ao presente estudo. Utilizou-se o trabalho de Correia *et al.*³⁸, que investigaram a

correlação entre o *strain* longitudinal global e a ocorrência de taquicardias ventriculares em portadores de cardiomiopatia hipertrófica. O estudo de Di Salvo *et al.*³⁹, seguindo a mesma linha de pesquisa e com resultados semelhantes, também serviu de orientação.

Particularizando-se os valores de *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo dos trabalhos citados, obteve-se a razão da diferença entre as médias pelo desvio padrão das diferenças entre as médias, com um valor de 1,0.

Figura 5 - Nomograma de Altman⁴¹

Considerando-se o nível de significância de 5% (α) e empregando-se o nomograma de Altman⁴¹ (Figura 5), para uma diferença padronizada de 1,0 e com um poder de 90% ($1 - \beta$), temos uma estimativa de amostra total de 42 indivíduos.

4.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Ambos os sexos;
- Quaisquer etnias;
- Idade igual ou superior a 14 anos;
- Diagnóstico de CMH;
- Portadores de CDI;
- Pessoas capazes de entender o protocolo de pesquisa e que concordem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B).

4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Presença de arritmias (fibrilação/flutter atrial, extrassístoles atriais e/ou ventriculares frequentes, taquicardias ventriculares e supraventriculares sustentadas) durante o exame, que comprometessem a análise do *strain*;
- Doença valvar primária de grau maior que discreto ou presença de próteses valvares;
- Presença de cardiopatias congênitas;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50%;
- Doença arterial coronária grave conhecida (obstrução maior que 70%);
- Realização prévia de miectomia ou alcoolização septal;
- Imagem ecocardiográfica inadequada.

4.5 Fluxograma

Segue, abaixo, fluxograma do estudo (Figura 6):

Figura 6 - Fluxograma do estudo

4.6 Avaliação das características da população

Após a seleção, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica (história clínica e exame físico) seguindo ficha protocolo estruturada e ao ecocardiograma transtorácico (Anexo C)

Todos pacientes incluídos tiveram avaliado o histórico do registrador de eventos do CDI para analisar a presença de arritmias ventriculares malignas e TVNS.

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo A, composto por pacientes que apresentaram taquiarritmias ventriculares, detectadas pelo CDI, com ou sem terapia (choque ou *overdrive*);
- Grupo B, pacientes sem taquiarritmias ventriculares pelo CDI.

Determinaram-se as medidas do *strain* miocárdico pelo *Speckle Tracking* na ecocardiografia bidimensional nos grupos A e B desvio-padrão e avaliou-se a correlação entre os resultados do *strain* e a presença ou não de arritmias. Foi avaliada, também, a acurácia preditiva do *strain* para eventos arrítmicos.

As variáveis que motivaram a indicação do CDI foram analisadas nos grupos A e B, e sua relação com as medidas do *strain*. Foram considerados os seguintes fatores de risco para indicação do CDI: espessura de parede ventricular esquerda maior que 30 mm; história de morte súbita familiar; queda da pressão arterial ou pressão arterial em platô ao teste ergométrico; presença de taquicardia ventricular não sustentada ao Holter 24 horas; síncope de causa indeterminada.

4.7 Execução dos exames

4.7.1 Avaliação e programação do CDI

- **Avaliação do monitor de eventos do CDI** – feito de rotina no IDPC com paciente deitado, foi acoplado um sensor sobre o CDI que transfere as informações sobre o ritmo cardíaco, a ocorrência de arritmias supraventriculares ou ventriculares complexas, a presença e o tipo de terapias (choque ou *overdrive*), bem como, a carga da bateria do gerador, para um sistema de registro computadorizado destinado a verificações periódicas destes dispositivos.

- **Programação do CDI** - Os CDIs estavam programados em 2 zonas de detecção para taquicardia ventricular.

Zona 1: frequências cardíacas entre 180 e 200bpm, terapia de *overdrive* com 8 estímulos, após detecção de 32 batimentos de uma taquicardia, a um intervalo de estimulação 20% menor que o da TV, realizando até 3 tentativas.

Zona 2: terapia de choque do CDI para frequências cardíacas acima de 200 bpm após detecção de 18 ciclos de TV. Choque inicial de 20 Joules e, a seguir, de 30 a 40 Joules de acordo com o modelo de CDI.

Considerou-se taquicardia ventricular não sustentada a taquicardia com mais de três batimentos ventriculares consecutivos, com frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto e duração inferior a trinta segundos.

4.7.2 Ecocardiograma transtorácico

Os Ecocardiogramas foram realizados em aparelhos Vivid 7® ou Vivid E9® (*GE Healthcare, Horton, Norway*), equipados com transdutores setoriais de banda larga de frequência dos tipos M4S ou M5S.

O exame ecocardiográfico seguiu as orientações de planos de corte e de imagem, publicadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, assim como as recomendações quanto às medidas lineares e volumétricas do ventrículo esquerdo e as medidas convencionais das imagens ao Doppler⁴².

As aquisições das imagens bidimensionais, com propósito de avaliação da deformidade miocárdica (*strain*), foram realizadas pelas janelas ecocardiográficas paraesternal, utilizando-se os cortes de eixo curto ventricular esquerdo (ao nível da valva mitral, dos músculos papilares e da região apical) e apical, usando-se os cortes de quatro câmaras, duas câmaras e três câmaras, com resolução temporal (*frame rate*) entre 50 e 80 quadros por segundo (qps), conforme recomendações das Sociedades Americana, Europeia e Japonesa de Ecocardiografia^{42,43}.

Por se tratar de uma técnica dependente da qualidade da imagem obtida, é direcionada especial atenção neste propósito. Muitas imagens foram capturadas durante os exames, permitindo a escolha final das melhores aquisições.

As imagens ecocardiográficas dos pacientes foram adquiridas na forma de clipes digitais e armazenadas em DVDs para posterior análise. As medidas foram realizadas em estação de trabalho, sendo utilizado o programa *EchoPAC PC version BT12® (GE Healthcare)*, usando-se uma média de três ciclos consecutivos por um examinador experiente.

O programa é provido de um sistema semiautomático de delineamento miocárdico, com demarcação manual da borda endocárdica, do limite epicárdico e ajustamento da região de interesse. Dentro da região de interesse, os pontilhados miocárdicos (*speckles*) foram detectados e rastreados automaticamente quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco. Uma avaliação automática do padrão do seguimento dos *speckles* foi fornecida pelo programa, podendo ser aceita ou não. No caso de não serem aprovadas, ajustes foram possíveis para propiciar resultados mais acurados. Esta análise foi realizada segmento a segmento e as curvas geradas foram codificadas por cores.

O *EchoPAC®* mapeia e divide o VE em 18 segmentos, sendo esta caracterização baseada, porém não idêntica, à preconizada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, que divide em 17 segmentos⁴².

Um primeiro examinador procedeu à análise das imagens ecocardiográficas na estação de trabalho, desconhecendo o indivíduo avaliado. Após dois meses, o mesmo examinador avaliou, novamente, as imagens sem o conhecimento dos resultados iniciais, para se determinar a variabilidade intraobservador. Na mesma ocasião, um segundo examinador, "cego" para os resultados do primeiro, realizou a análise, estabelecendo a variabilidade interobservador.

4.7.3 Medidas ecocardiográficas estruturais

Os parâmetros ecocardiográficos medidos pelo método bidimensional foram: diâmetros diastólico (DDVE) e sistólico (DSVE) do VE, volumes finais diastólico e sistólico do VE (valores absolutos e indexados pela área de superfície corpórea) e volume sistólico do átrio esquerdo. A espessura diastólica do SIV, da parede posterior (PP) e dos demais segmentos ventriculares que se apresentaram hipertróficos.

A fração de ejeção do VE (FE) foi estimada pelo método biplanar de Simpson, com aquisição dos volumes ventriculares sistólico e diastólico em cortes apicais de quatro e duas câmaras.

4.7.4 Doppler convencional

Por meio do doppler contínuo, foram medidos os gradientes transvalvares e intraventriculares. Na presença de hipertrofia septal, o gradiente sistólico na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) foi medido em repouso e durante a manobra de Valsalva, e considerou-se que havia obstrução quando o gradiente sistólico ultrapassava 30mmHg. Com a utilização do Doppler pulsátil, localizou-se o ponto exato do maior gradiente.

Por meio do Doppler pulsátil, foi aferida a velocidade de pico do enchimento ativo do ventrículo esquerdo (onda E) e da contração atrial (onda A). Para estimativa da pressão sistólica máxima da artéria pulmonar, foi medida a diferença de pressão sistólica entre o ventrículo direito (VD) e o átrio direito (AD) por meio da regurgitação tricúspide, usando-se o Doppler contínuo. Para estimar a pressão atrial direita, foi avaliado o calibre da veia cava inferior e sua variabilidade respiratória por meio do corte subcostal. Somando-se a esta pressão o gradiente sistólico entre o VD e o AD, estima-se a pressão sistólica ventricular direita que é igual à pressão sistólica da artéria pulmonar, desde que não haja obstrução na via de saída do VD^{42,44}.

4.7.5 Doppler tecidual

A avaliação do Doppler Tecidual foi adquirida pela mensuração das velocidades de excursão do anel valvar mitral em seus segmentos septal e lateral. As velocidades máximas do deslocamento durante a sístole (s'), no início (e') e no final (a') da diástole foram determinadas utilizando-se as medidas obtidas pelo recurso do processamento das imagens bidimensionais com informações agregadas das velocidades dos tecidos^{42,45}.

4.7.6 Função diastólica

A classificação da função diastólica seguiu as mais recentes diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular⁴⁵, que trazem recomendações específicas para a análise da função diastólica em portadores de CMH.

Classificou-se a disfunção diastólica em graus I, II, III ou inconclusiva a partir da análise das seguintes variáveis:

- Relação entre as ondas E do fluxo mitral e a média das ondas e' do anel mitral septal e e' do anel mitral lateral;
- Relação entre as ondas E e A do fluxo mitral;
- Medida do volume atrial esquerdo indexado à superfície corpórea;
- Medida do pico da velocidade do jato regurgitante tricuspídeo;
- Aferição da duração Ar-A, em que Ar refere-se à onda A reversa na veia pulmonar superior direita e A refere-se à duração da onda A do fluxo mitral.

4.7.7 Strain

Strain Longitudinal

Pelas posições apicais de quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras, foram obtidos os valores máximos do *strain* sistólico (componente *strain* longitudinal) em cada um dos 18 segmentos miocárdicos do VE em três níveis (basal, médio e apical). Foi calculado o *strain* global da deformação longitudinal para as posições de três câmaras, quatro câmaras e duas câmaras. E, desse modo, obtivemos o *strain* global longitudinal pela média aritmética.

O *strain* longitudinal mede a deformação no sentido base-ápex da cavidade ventricular, ou seja, o encurtamento da câmara. Como o comprimento final da cavidade (sistólico) é menor do que o comprimento inicial (diastólico), a porcentagem da deformação é negativa (Figura 7).

Figura 7 – Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte apical de quatro câmaras para análise da deformação longitudinal do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil longitudinal preservada apenas no segmento basal lateral (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C).

Strain Radial

Pela abordagem paraesternal transversal, no nível da valva mitral, músculos papilares e ápex, foram analisados os 18 segmentos, obtendo-se o valor do *strain* radial global.

O *strain* radial avalia o espessamento das paredes ventriculares, sendo aferido pelo eixo curto do ventrículo esquerdo e, como a espessura final (sistólica) é maior do que a espessura inicial (diastólica) neste plano de corte, a porcentagem da deformação é positiva (Figura 8).

Figura 8 - Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade radial do VE em participante do estudo (A). Observa-se função contrátil radial reduzida em cada um dos segmentos em eixo curto do VE no nível dos músculos papilares (B). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (C).

Strain Circunferencial

Pela abordagem paraesternal transversal, no nível da valva mitral, músculos papilares e ápex, foram obtidos e analisados os 18 segmentos em três níveis (basal, médio, apical), obtendo-se o valor do *strain* circunferencial global.

O *strain* circunferencial é obtido pelo eixo menor da cavidade ventricular e mede a variação da circunferência. Como a circunferência é menor na sístole do que na diástole, a porcentagem da deformação é negativa (Figura 9).

Figura 9 - Imagem do ecocardiograma transtorácico em corte transversal do ventrículo esquerdo para análise da deformidade circunferencial no nível dos músculos papilares do VE em participante do estudo (A). As curvas de deformação coloridas de acordo com o segmento correspondente (B).

4.8 Métodos estatísticos

A descrição das variáveis quantitativas foram expressas com o uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo), e as variáveis qualitativas foram expressas com o uso de frequências absolutas e relativas.

A associação entre as variáveis qualitativas clínicas e ecocardiográficas com a presença de eventos arritmicos foi avaliada com uso de testes qui-quadrado, testes exatos de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças⁴⁶, e as variáveis quantitativas clínicas e ecocardiográficas foram comparadas segundo presença de arritmias com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney conforme distribuição dos dados avaliada com uso de testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov.⁴⁶ Os *Odds Ratios* (OR) não ajustados e os respectivos intervalos com 95% de confiança foram estimados com uso de regressões logísticas bivariadas para cada parâmetro. Foram estimados modelos de regressão logística múltipla cada parâmetro do *strain* que apresentou nível de significância inferior a 0,10 ($p < 0,10$) nos testes

bivariados, ajustando pelos parâmetros estatisticamente significativos do ecocardiograma⁴⁷.

Foram calculados os coeficientes de correlação intraclasse (CCI), com os respectivos intervalos com 95% de confiança para avaliar o erro interexaminadores e foram calculados os valores de repetibilidade para avaliar o afastamento dos valores interexaminadores⁴⁸.

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e as tabelas foram elaboradas com uso do *software* Microsoft-Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram selecionados 58 portadores de CMH e CDI que faziam acompanhamento regular no IDPC. Destes, dois foram excluídos por apresentarem fibrilação atrial no momento da realização do ecocardiograma, dois por janela acústica inadequada, um por ter sido submetido à miectomia, dois por apresentarem fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50% e dois em razão de insuficiência mitral moderada. Foram incluídos no estudo 49 pacientes.

5.1 Descrição das características da população

5.1.1 Dados clínicos

O conjunto de informações a respeito das características demográficas e antropométricas da população estudada está demonstrado na Tabela 1. Constituída, em sua maioria, por mulheres (59%) com idade média de $43,5 \pm 15,8$ anos.

Tabela 1 - Características demográficas e antropométricas

Variável	Descrição (N = 49)
Idade (anos)	
média $\pm$ DP	$43,5 \pm 15,8$
mediana (mín.; máx.)	46 (14; 73)
Sexo, n (%)	
Masculino	20 (40,8)
Feminino	29 (59,2)
Peso (Kg)	
média $\pm$ DP	$74,4 \pm 18,7$
mediana (mín.; máx.)	73 (49; 140)
Altura (m)	
média $\pm$ DP	$1,65 \pm 0,1$
mediana (mín.; máx.)	1,63 (1,45; 1,86)
ASC (m²)	
média $\pm$ DP	$1,80 \pm 0,25$
mediana (mín.; máx.)	1,77 (1,50; 2,59)

ASC: área de superfície corpórea

Notou-se predomínio absoluto da forma septal assimétrica da CMH (94%) e a utilização frequente de drogas com efeito antiarrítmico, especialmente betabloqueadores e amiodarona (94% e 31%, respectivamente). A maioria encontrava-se em classe funcional I ou II segundo a classificação da New York Heart Association, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Descrição das características clínicas

Variável	Descrição (N = 49)
Classificação CMH, n (%)	
Septal assimétrica	46 (94)
Apical	2 (4)
Concêntrica	1 (2)
Classe Funcional (NYHA), n (%)	
I	23 (47,0)
II	21 (42,8)
III	5 (10,2)
Uso de medicamentos, n (%)	
Amiodarona	15 (30,6)
Betabloqueador	46 (93,9)
Bloq. de canal de cálcio	6 (12,2)
IECA ou BRA	8 (16,3)
Diuréticos	9 (18,3)
NYHA: New York Heart Association; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina	

5.1.2 Indicações do CDI, fatores de risco para morte súbita cardíaca e registro de arritmias ventriculares

Em três pacientes, o CDI foi indicado devido a episódios de taquicardia ventricular com repercussão clínica (prevenção secundária) e, em 46 pacientes (93,8%), julgou-se que havia indicação para prevenção de morte súbita devido à presença de fatores de risco significativos (prevenção primária). Os critérios de indicação do implante do CDI nos 49 pacientes estão apresentados na Tabela 3. A maioria era representada por indivíduos com história de síncope ou morte súbita familiar (59,2% e 46,9%, respectivamente), enquanto pouco mais de 1/3 da população teve indicação

primária do CDI pela presença de taquicardia ventricular não sustentada documentada ao Holter de 24 horas e 1/3 por comportamento alterado da pressão arterial ao esforço. Apenas seis pacientes (12,2%) tiveram indicação por apresentar espessura do septo interventricular de 30 mm ou mais.

Tabela 3 - Indicações do CDI e fatores de risco para morte súbita cardíaca

Variável	Descrição (N = 49)
Indicação CDI, n (%)	
Primária	46 (93,9)
Secundária	3 (6,1)
Fatores de risco para MSC	
MSF, n (%)	23 (46,9)
Síncope, n (%)	29 (59,2)
Septo > 30mm, n (%)	6 (12,2)
TVNS ao Holter 24h, n (%)	19 (38,8)
Comportamento da PA no TE, n (%)	16 (32,7)
TVS/FV, n (%)	3 (6,1)

MSC: morte súbita cardíaca; MSF: morte súbita familiar; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; PA: pressão arterial sistêmica; TE: teste ergométrico; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FV: fibrilação ventricular

Dentre os pacientes com indicação primária de implante do CDI, observou-se que 16 (34,8%) tinham um fator de risco para MSC, outros 18 (39,1%), dois fatores de risco, 10 pacientes (21,7%), três fatores de risco e 2 pacientes, 4,3%, quatro fatores de risco (Figura 10).

Figura 10 - Quantidade de fatores de risco para implante do CDI.

O tempo médio de avaliação do CDI desde o implante até a análise para o presente estudo foi de 1850 ± 876 dias. Nesse período, 5 pacientes (10,2%) apresentaram terapias definidas como apropriadas, sendo duas por choque e três por *overdrive*, todas deflagradas devido à identificação de taquicardia ventricular pelo CDI. Em 10 pacientes (20,4%), apesar da documentação de TVNS, não houve terapia por não terem sido preenchidos os critérios de deflagração pelo dispositivo. Em 34 pacientes, não foram documentadas taquicardias ventriculares no monitor de eventos do CDI (Tabela 4). A taxa anual de eventos arrítmicos ventriculares foi estimada em 2,1%. Não foram observadas terapias em nenhum dos três pacientes com indicação de implante de CDI para prevenção secundária.

Tabela 4 - Registro de arritmias e terapias pelo CDI

Variável	Descrição (N = 49)
Arritmia CDI, n (%)	
Ausente	30 (61,2)
TVNS	10 (20,4)
TVS/FV	5 (10,2)
Outras	4 (8,2)
Terapia, n (%)	
Ausente	32 (65,3)
Apropriada	5 (10,2)
Inapropriada	12 (24,5)

TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FV: fibrilação ventricular; Outras: fibrilação atrial e taquicardia atrial

5.1.3 Medidas ecocardiográficas estruturais e funcionais

A análise das medidas lineares e volumétricas das cavidades cardíacas esquerdas demonstrou que o ventrículo apresentava dimensões normais, enquanto o átrio mostrou-se aumentado tanto em diâmetro ($45,8 \pm 5,3$) quanto em volume indexado à superfície corpórea ($47,3 \pm 14,8$ mL/m²). Notou-se aumento da espessura miocárdica na parede posterior do ventrículo esquerdo

($11,6 \pm 2,6$) e, principalmente, no septo interventricular ($23,1 \pm 6,9$), como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Descrição das medidas ecocardiográficas estruturais

Variável	Descrição (N = 49)
DDVE (mm)	
média $\pm$ DP	$44,9 \pm 4,9$
mediana (mín.; máx.)	45 (35; 59)
DSVE (mm)	
média $\pm$ DP	$27,5 \pm 4,2$
mediana (mín.; máx.)	27 (19; 39)
VDF (mL)	
média $\pm$ DP	$83,9 \pm 23$
mediana (mín.; máx.)	80 (37; 134)
VSF (mL)	
média $\pm$ DP	$29,7 \pm 12,6$
mediana (mín.; máx.)	28 (10; 61)
Septo (mm)	
média $\pm$ DP	$23,1 \pm 6,9$
mediana (mín.; máx.)	23 (10; 48)
Parede Posterior (mm)	
média $\pm$ DP	$11,6 \pm 2,6$
mediana (mín.; máx.)	11 (8; 25)
Átrio Esquerdo (mm)	
média $\pm$ DP	$45,8 \pm 5,3$
mediana (mín.; máx.)	45 (32; 58)
Vol Átrio Esq. (mL/m²)	
média $\pm$ DP	$47,3 \pm 14,8$
mediana (mín.; máx.)	42 (23; 90)
Raiz Aórtica (mm)	
média $\pm$ DP	$30,6 \pm 4,2$
mediana (mín.; máx.)	30 (23; 43)

DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDF: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo

A maioria da população estudada (69,4%) não apresentou obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, com gradiente sistólico máximo estimado em $29,4 \pm 31,9$ mmHg. Todos os pacientes apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ($67,1 \pm 5,2$) e houve um marcante predomínio da disfunção distólica grau II (67,4%) na população estudada. Na Tabela 6, estão demonstrados esses achados, além da descrição das variáveis ecocardiográficas utilizadas na avaliação da função diastólica.

Tabela 6 - Descrição das medidas ecocardiográficas funcionais

Variável	Descrição (N = 49)
Obstrução VSVE, n (%)	
Sim	15 (30,6)
Não	34 (69,4)
Grad VSVE (mmHg)	
média ± DP	29,4 ± 31,9
mediana (mín.; máx.)	10 (5; 110)
FE (Simpson, %)	
média ± DP	67,1 ± 5,2
mediana (mín.; máx.)	68 (53; 78)
Disfunção diastólica, n (%)	
Grau I	15 (30,6)
Grau II	33 (67,4)
Grau III	1 (2)
Velocidade RT (cm/s)	
média ± DP	2,65 ± 0,23
mediana (mín.; máx.)	2,64 (2,29; 3,39)
Duração Ar – A (ms)	
média ± DP	33,4 ± 5,5
mediana (mín.; máx.)	34 (23; 42)
Onda E (cm/s)	
média ± DP	0,67 ± 0,21
mediana (mín.; máx.)	0,64 (0,33; 1,14)
Onda A (cm/s)	
média ± DP	0,60 ± 0,20
mediana (mín.; máx.)	0,60 (0,20; 1,21)
E/A	
média ± DP	1,23 ± 0,48
mediana (mín.; máx.)	1,20 (0,44; 2,24)
e' septal (cm/s)	
média ± DP	0,04 ± 0,01
mediana (mín.; máx.)	0,04 (0,02; 0,12)
e' lateral (cm/s)	
média ± DP	0,07 ± 0,03
mediana (mín.; máx.)	0,08 (0,02; 0,19)
E/e'	
média ± DP	12,2 ± 5,5
mediana (mín.; máx.)	11,0 (5,6; 34)

VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; Grad: gradiente;
FE: fração de ejeção; RT: regurgitação tricúspide; Ar: onda A
reversa pulmonar

O resultado da avaliação do *strain* miocárdico pela ecocardiografia bidimensional na população do estudo encontrou valores piores que os considerados normais para o strain longitudinal global, para o strain

circunferencial global e para o *strain* radial global, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Deformação miocárdica utilizando o *strain* bidimensional.

Variável	Descrição (N = 49)
Strain Longitudinal Global (%)	
média ± DP	-13,5 ± 3,8
mediana (mín.; máx.)	-13,2 (-23,3; -5,9)
Strain Circunferencial Global (%)	
média ± DP	-16,5 ± 4,7
mediana (mín.; máx.)	-16 (-27,4; -7,1)
Strain Radial Global (%)	
média ± DP	28,7 ± 10,4
mediana (mín.; máx.)	28,6 (9,8; 54)

5.2 Relação entre variáveis clínicas e a presença de arritmias ventriculares registradas pelo CDI

Para avaliar a relação entre as variáveis clínicas e a presença de eventos arrítmicos, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A, formado por pacientes com taquicardia ventricular detectada pelo CDI (15 pacientes), tratadas ou não apropriadamente pelo dispositivo; e grupo B, formado por pacientes sem arritmias ventriculares (34 pacientes).

Não houve diferença entre os grupos quanto às características antropométricas ou em relação ao gênero. A idade mais avançada foi um preditor de arritmias ventriculares ($p = 0,03$) e, observando-se o *Odds Ratio*, pode-se inferir que o aumento de cada ano na idade eleva a chance de arritmia em 5% (Tabela 8).

Tabela 8 - Descrição da presença de arritmias segundo características demográficas e antropométricas

Variável	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=34)	OR	IC 95%		p
Idade (anos)			1,05 0	1,00 2	1,100	0,030
média ± DP	50,8 ± 14,1	40,3 ± 15,6				
mediana (mín.; máx.)	55 (16; 73)	41,5 (14; 70)				
Sexo, n (%)						0,938
Masculino	6 (40)	14 (41)	1,00			
Feminino	9 (60)	20 (59)	1,05	0,30	3,62	
Peso (Kg)			1,03	1,00	1,07	0,072
média ± DP	81,7 ± 17,8	71,2 ± 18,5				
mediana (mín.; máx.)	84 (53; 115)	68,5 (49; 140)				
Altura (m)			6,63	0,02	2698,6 8	0,546
média ± DP	1,66 ± 0,11	1,64 ± 0,1				
mediana (mín.; máx.)	1,65 (1,49; 1,86)	1,63 (1,45; 1,86)				
ASC (m²)			2,23	0,23	21,96	0,500
média ± DP	1,82 ± 0,32	1,77 ± 0,25				
mediana (mín.; máx.)	1,77 (1,04; 2,3)	1,76 (1,46; 2,59)				

Teste t-Student ou teste qui-quadrado

O tempo decorrido desde o implante do CDI até a avaliação do seu monitor de eventos para o presente estudo foi semelhante entre os grupos A e B, 1775 ± 799 dias e 1883 ± 917 dias, respectivamente ($p = 0,695$). Também não houve associação estatisticamente significativa entre os fatores de risco que motivaram o implante do CDI na prevenção primária e a presença de arritmias ventriculares. O uso de medicamentos, especialmente aqueles com efeitos antiarrítmicos (betabloqueadores e amiodarona), não foi diferente entre os grupos, apesar de todos os pacientes do grupo A utilizarem betabloqueadores (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação das indicações do CDI, fatores de risco para MSC e utilização de medicamentos

Variável	Grupo A (n = 15)	Grupo B (n = 34)	OR	IC 95%		P
Indicação CDI, n (%)						0,543*
Primária	15 (100)	31 (91,2)	1,00			
Secundária	0 (0)	3 (8,8)	&			
Tempo CDI (dias)			1,000	0,999	1,001	0,695
média ± DP	1775,2 ± 799,6	1883,3 ± 917				
mediana (mín.; máx.)	1452 (685; 3540)	1779,5 (670; 4872)				
Fatores de risco para MSC, n (%)						
MSF	6 (40)	17 (50)	0,67	0,19	2,29	0,518
Síncope	9 (60)	20 (58,8)	1,05	0,30	3,62	0,938
Septo>30mm	2 (13,3)	4 (11,7)	1,15	0,19	7,11	0,999*
TVNS	7 (46,7)	12 (35,3)	1,60	0,47	5,51	0,451
PA no TE	5 (33,3)	11 (32,3)	1,05	0,29	3,81	0,999*
Uso de medicamentos, n (%)						
Amiodarona	6 (40)	9 (26,5)	1,85	0,51	6,68	0,502*
Betabloqueador	15 (100)	31 (91,2)	1,75	0,49	7,53	0,543*
Bloq. canal cálcio	3 (20)	3 (8,8)	2,58	0,46	14,62	0,353*
IECA/BRA	4 (26,7)	4 (11,7)	2,73	0,58	12,83	0,227*

Teste t-Student ou teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; MSC: morte súbita cardíaca; MSF: morte súbita familiar; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; PA: pressão arterial sistêmica; TE: teste ergométrico; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FV: fibrilação ventricular; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina

5.3 Relação entre variáveis ecocardiográficas e a presença de arritmias ventriculares registradas pelo CDI

5.3.1 Medidas ecocardiográficas estruturais e funcionais

Na Tabela 10, encontram-se as comparações dos dados ecocardiográficos estruturais entre os grupos A e B.

O grupo A foi composto apenas por indivíduos portadores da forma septal assimétrica da CMH, porém a classificação dos tipos fenotípicos da cardiomiopatia não apresentou significância estatística para prever a ocorrência ou não de arritmias ventriculares na população estudada (p = 0,320).

As medidas do diâmetro diastólico final ($47,2 \pm 5,7$ e $44 \pm 4,4$; $p = 0,035$) e do volume diastólico final ($95 \pm 19,8$ e $79,1 \pm 22,9$; $p = 0,024$) do ventrículo esquerdo foram significativamente maiores no grupo A. Os mesmos achados foram encontrados em relação à espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo ($12,9 \pm 3,8$ e $11,1 \pm 1,6$; $p = 0,018$) e ao diâmetro da raiz aórtica ($33,6 \pm 4,4$ e $29,4 \pm 3,5$; $p = 0,001$), também maiores no grupo A.

As demais variáveis de medidas lineares e volumétricas não se apresentaram, estatisticamente, diferentes entre os grupos.

Tabela 10 - Comparação das medidas ecocardiográficas estruturais

Variável	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=34)	OR	IC 95%		P
Classificação CMH						0,320#
Septal assimétrica	15 (100)	31 (91)	1,00			
Apical	0 (0)	2 (6)	&			
Concêntrica	0 (0)	1 (3)	&			
DDVE (mm)			1,159	1,003	1,339	0,035
média $\pm$ DP	$47,2 \pm 5,7$	$44 \pm 4,4$				
mediana (mín.; máx.)	47 (35; 59)	44 (36; 52)				
DSVE (mm)			1,147	0,980	1,341	0,080
média $\pm$ DP	$29,1 \pm 4,9$	$26,8 \pm 3,8$				
mediana (mín.; máx.)	29 (19; 39)	26,5 (21; 34)				
VDF (mL)			1,033	1,003	1,064	0,024
média $\pm$ DP	$95 \pm 19,8$	$79,1 \pm 22,9$				
mediana (mín.; máx.)	93 (64; 134)	75,5 (37; 124)				
VSF (mL)			1,040	0,990	1,092	0,110
média $\pm$ DP	$34,1 \pm 12,2$	$27,8 \pm 12,4$				
mediana (mín.; máx.)	29 (14; 57)	25 (10; 61)				
Septo (mm)			1,040	0,954	1,135	0,376
média $\pm$ DP	$24,5 \pm 8,3$	$22,5 \pm 6,4$				
mediana (mín.; máx.)	23 (16; 48)	22,5 (10; 36)				
Parede Posterior (mm)			1,440	0,996	2,083	0,018
média $\pm$ DP	$12,9 \pm 3,8$	$11,1 \pm 1,6$				
mediana (mín.; máx.)	12 (9; 25)	11 (8; 14)				
Átrio Esquerdo (mm)			1,053	0,938	1,182	0,391
média $\pm$ DP	$46,8 \pm 4,8$	$45,4 \pm 5,6$				
mediana (mín.; máx.)	44 (42; 58)	45 (32; 58)				
Vol Átrio Esq. (mL/m²)			1,027	0,985	1,070	0,209
média $\pm$ DP	$51,3 \pm 12,3$	$45,5 \pm 15,6$				
mediana (mín.; máx.)	53 (33; 76)	41,5 (23; 90)				
Raiz Aórtica (mm)			1,323	1,093	1,602	0,001
média $\pm$ DP	$33,6 \pm 4,4$	$29,4 \pm 3,5$				
mediana (mín.; máx.)	31 (28; 43)	29,5 (23; 38)				

Teste t-Student; ** Teste Mann-Whitney; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; VDF: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF: volume sistólico final do ventrículo esquerdo;

O valor do gradiente sistólico na via de saída do ventrículo esquerdo dos grupos A e B, $32,3 \pm 35,1$ mmHg e $28,2 \pm 30,9$ mmHg, respectivamente, não apresentou diferença estatística ($p = 0,524$). O mesmo foi observado em relação à obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo ($p = 0,75$).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida pelo método biplanar de Simpson, manteve-se preservada em ambos os grupos e não houve diferença estatística entre eles ($p=0,097$).

As medidas do *Doppler* da valva mitral, da valva tricúspide e da veia pulmonar superior direita, em associação com medidas do *Doppler* tecidual, foram utilizadas para caracterizar aspectos funcionais diastólicos do ventrículo esquerdo.

A disfunção diastólica grau II predominou em ambos os grupos, seguida pela disfunção grau I. Apenas um paciente do grupo A apresentou disfunção diastólica grau III, enquanto nenhum componente do grupo B manifestou tal característica. Em relação à classificação da disfunção diastólica, os grupos não foram estatisticamente diferentes ($p = 0,128$).

Na valva mitral, as velocidades de pico diastólico precoce (onda E) e da contração atrial (onda A), assim como a sua relação (E/A), não foram, estatisticamente, diferentes entre os grupos. A velocidade de pico da regurgitação tricúspide e a duração do Ar-A também foram semelhantes entre os grupos A e B ($p = 0,886$ e $p = 0,185$, respectivamente).

A velocidade diastólica precoce da parede septal e lateral do ventrículo esquerdo (e' septal e e' lateral) mostrou-se estatisticamente igual entre os grupos A e B ($0,04 \pm 0,02$ e $0,05 \pm 0,01$; $p = 0,638$ e $0,08 \pm 0,03$ e $0,07 \pm 0,03$; $p = 0,294$, respectivamente). O mesmo foi observado na relação E/ e' médio ($p = 0,376$).

As informações destacadas acima encontram-se expostas na Tabela 11.

Tabela 11 - Comparação das medidas ecocardiográficas funcionais

Variável	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=34)	OR	IC 95%		P
Obstrução VSVE, n (%)						0,750*
Não	11 (73,3)	23 (67,6)	1,00			
Sim	4 (26,7)	11 (32,4)	0,76	0,20	2,94	
Grad VSVE (mmHg)			1,004	0,985	1,023	0,524**
média ± DP	32,3 ± 35,1	28,2 ± 30,9				
mediana (mín.; máx.)	19 (6; 110)	9 (5; 92)				
FE (Simpson, %)			0,932	0,829	1,048	0,238
média ± DP	65,8 ± 6,3	67,7 ± 4,7				
mediana (mín.; máx.)	67 (53; 78)	68 (56; 76)				
Disfunção diastólica, n (%)						0,128#
Grau I	2 (13,3)	13 (38,2)				
Grau II	12 (80)	21 (61,8)				
Grau III	1 (6,7)	0 (0)				
Velocidade RT (cm/s)						0,886
média ± DP	2,66 ± 0,20	2,65 ± 0,24				
mediana (mín.; máx.)	2,64 (2,39; 3,12)	2,64 (2,29; 3,39)				
Duração Ar – A (ms)						0,185
média ± DP	35 ± 5,96	32,7 ± 5,30				
mediana (mín.; máx.)	37 (23; 42)	25 (2,39; 42)				
Onda E (cm/s)			1,071	0,061	18,941	0,963
média ± DP	0,68 ± 0,18	0,68 ± 0,23				
mediana (mín.; máx.)	0,64 (0,34; 0,99)	0,65 (0,33; 1,14)				
Onda A (cm/s)			4,661	0,216	100,803	0,330
média ± DP	0,64 ± 0,22	0,58 ± 0,2				
mediana (mín.; máx.)	0,63 (0,25; 1,21)	0,56 (0,2; 1,02)				
E/A			0,689	0,192	2,470	0,576
média ± DP	1,18 ± 0,51	1,26 ± 0,48				
mediana (mín.; máx.)	1,17 (0,44; 2,24)	1,27 (0,48; 1,96)				
e' septal (cm/s)			&			0,638
média ± DP	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,02				
mediana (mín.; máx.)	0,05 (0,03; 0,07)	0,04 (0,02; 0,12)				
e' lateral (cm/s)			&			0,294
média ± DP	0,07 ± 0,03	0,08 ± 0,03				
mediana (mín.; máx.)	0,07 (0,02; 0,1)	0,08 (0,03; 0,19)				
E/e'			1,049	0,944	1,165	0,376
média ± DP	13,4 ± 7,5	11,8 ± 4,6				
mediana (mín.; máx.)	11,1 (6; 34)	10,7 (6; 29)				

Teste t-Student; ** Teste Mann-Whitney; Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; Grad: gradiente; FE: fração de ejeção

5.3.2 Medidas de *strain* pelo *speckle tracking*

A avaliação do *strain* miocárdico pela ecocardiografia bidimensional utilizando a técnica do *speckle tracking* foi realizada para quantificar a deformidade longitudinal, circunferencial e radial do ventrículo esquerdo.

O valores do *strain* longitudinal global (SGL), do *strain* circunferencial global (SC) e do *strain* radial global (SRa) apresentaram-se reduzidos em ambos os grupos, quando comparados aos valores de referência encontrados na literatura.⁴⁹

A avaliação do *strain* bidimensional longitudinal global, circunferencial global e radial global pelo *speckle tracking* não apresentou diferença estatística entre pacientes dos dois grupos, como está disposto na Tabela 12.

Tabela 12 - Comparação da deformação miocárdica utilizando o *strain* bidimensional.

Variável	Grupo A (n =15)	Grupo B (n =34)	OR	IC 95%		P
Strain Longitudinal Global (%)			1,026	0,874	1,204	0,760
média ± DP	-13,3 ± 3,9	-13,7 ± 3,9				
mediana (mín.; máx.)	-12,8 (-20; -6)	-13,6 (-23; -7)				
Strain Circunferencial Global (%)			1,130	0,960	1,331	0,137
média ± DP	-17,3 ± 4,9	-14,9 ± 4,1				
mediana (mín.; máx.)	-16,8 (-27; -10)	-14,2 (-23; -7)				
Strain Radial Global (%)			0,974	0,911	1,041	0,448
média ± DP	26,9 ± 12,4	29,6 ± 9,5				
mediana (mín.; máx.)	24,3 (9,9; 54,1)	28,8 (14; 49,4)				

Teste t-Student

Compararam-se os resultados do *strain* longitudinal e radial individualizando-se cada um dos 18 segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo que se apresentaram também reduzido as e não se encontrou diferença alguma entre os grupos. Estes resultados encontram-se nos Anexos D e E.

Realizou-se a mesma comparação para o *strain* circunferencial e observou-se que, ao nível da valva mitral, os valores foram significativamente maiores no grupo A nos segmentos ântero-septal (-13,6 ± 6,6 e -18,7 ± 7,2; p

= 0,033) e septal ($-19 \pm 8,7$ e $-25,1 \pm 8,6$; $p = 0,040$). Ainda ao nível da valva mitral, o *strain* circunferencial médio também demonstrou-se maior no grupo A ($-12,3 \pm 3,2$ e $-16,1 \pm 3,9$; $p = 0,003$). Estes resultados, que apresentaram diferença estatisticamente significativa, estão dispostos na Tabela 13. A análise completa do *strain* circunferencial está descrita no Anexo F.

Tabela 13 - Comparação do *strain* circunferencial nos segmentos miocárdicos ao nível da valva mitral

Variável	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=34)	OR	IC 95%		P
SC AntSeptal VM (%)			1,114	1,004	1,235	0,033
média $\pm$ DP	$-13,6 \pm 6,6$	$-18,7 \pm 7,2$				
mediana (mín.; máx.)	-13 (-23,6; -2,9)	-19,7 (-33,3; -5,4)				
SC Septal VM (%)			1,086	1,001	1,178	0,040
média $\pm$ DP	$-19 \pm 8,7$	$-25,1 \pm 8,6$				
mediana (mín.; máx.)	-17,1 (-33,5; -4,9)	-26,2 (-40,2; -8,6)				
SC médio VM (%)			1,329	1,072	1,647	0,003
média $\pm$ DP	$-12,3 \pm 3,2$	$-16,1 \pm 3,9$				
mediana (mín.; máx.)	-12,3 (-19,7; -6,1)	-17 (-23,1; -8,7)				

Teste t-Student; SC: *Strain* circunferencial; AntSeptal: segmento ântero-septal; VM: válvula mitral;

5.3.3 Medidas rotacionais derivadas do *speckle tracking*

Considerando os parâmetros rotacionais derivados do *speckle tracking* bidimensional, observamos que os grupos foram semelhantes como exposto na Tabela 14.

Tabela 14 - Comparação dos parâmetros rotacionais derivados do *speckle tracking* bidimensional entre os grupos

Variável	Grupo A (n=15)	Grupo B (n=34)	OR	IC 95%	P	
Rotação apical (°)			0,991	0,902	1,088	0,849
média ± DP	5,4 ± 5,6	5,9 ± 7,7				
mediana (mín.; máx.)	6 (-3,6; 13,1)	4,1 (-8,7; 19,7)				
Rotação basal (°)			0,999	0,870	1,146	0,984
média ± DP	-6,3 ± 5,6	-6,3 ± 4,5				
mediana (mín.; máx.)	-6 (-17; 6)	-5,2 (-15,1; 2,4)				
Twist (°)			0,994	0,923	1,072	0,888
média ± DP	11,7 ± 9,7	12,2 ± 8,7				
mediana (mín.; máx.)	12,2 (-9,6; 27,3)	12,5 (-5,9; 33,3)				
Comprimento do VE (cm)			1,460	0,612	3,483	0,402
média ± DP	8,22 ± 0,68	7,99 ± 0,84				
mediana (mín.; máx.)	8 (7; 10)	8 (6; 9)				
Torção (°/cm)			0,955	0,525	1,735	0,883
média ± DP	1,46 ± 1,17	1,51 ± 1,1				
mediana (mín.; máx.)	1,54 (-1.09; 3.14)	1.55 (-0.86; 4.11)				

Teste t-Student

5.4 Análise multivariada

5.4.1 Arritmias ventriculares e variáveis estudadas

Foram estimados modelos de regressão logística múltipla para cada parâmetro do *strain* que apresentou nível de significância inferior a 0,10 ($p < 0,10$) nos testes bivariados, ajustando-se pelos parâmetros clínicos e demais parâmetros ecocardiográficos estatisticamente significativos.

Entre os parâmetros clínicos, somente a idade apresentou significância estatística à análise bivariada e manteve-se significativa à análise multivariada ($p = 0,039$).

Analisando-se as variáveis ecocardiográficas lineares e volumétricas, notou-se que somente o diâmetro da raiz aórtica apresentou correlação significativa com a presença de arritmias à análise multivariada ($p = 0,029$). Os demais parâmetros que, bivariadamente, haviam sido significativos, dentre

eles, DDVE, VDF e parede posterior, não confirmaram sua significância estatística à análise multivariada.

Em relação à análise da deformação miocárdica, o *strain* circunferencial no segmento ântero-septal, ao nível da valva mitral (SC ântero-septal VM), e o *strain* circunferencial médio, ao nível da valva mitral (SC médio VM) foram as únicas variáveis que se demonstraram preditoras de arritmias ventriculares na população estudada à análise multivariada, conforme exposto na Tabela 15.

Tabela 15 - Resultados do *strain* após ajustes dos modelos de regressão logística múltipla

Variável	OR	IC (95%)		p
		Inferior	Superior	
SC ântero-septal VM	1,022	0,898	1,164	0,039
SC inferior VM	1,139	0,986	1,317	0,078
SC septal VM	1,046	0,935	1,169	0,432
SC médio VM	1,289	0,997	1,666	0,041
SC ântero-septal AP	1,100	0,959	1,260	0,173

Resultados ajustados por Idade, DDVE, PP, Raiz Ao e VDF; SC: *Strain* circunferencial; VM: válvula mitral; AP: apical

O SC médio VM maior que -14,2% apresentou 84,6% de sensibilidade e 70% de especificidade para prever a ocorrência de arritmias ventriculares em portadores de CMH com uma área sob a curva de 0,76 e um nível de significância de 0,005, como demonstrado na curva ROC (Figura 11A).

A mesma análise para o SC ântero-septal VM encontrou que, para valores maiores que -17,9%, a sensibilidade foi de 77% e especificidade de 60% para prever a ocorrência de arritmias ventriculares, com uma área sob a curva de 0,68 e um nível de significância de 0,044, como demonstrado na curva ROC (Figura 11B).

Figura 11 - Curvas ROC para avaliar a habilidade do *strain* circunferencial médio (A) e ântero-septal (B), ambos ao nível da valva mitral, em discriminar pacientes com arritmias ventriculares

5.5 Variabilidade Intraobservador e Interobservador

No presente estudo, dois examinadores experientes foram responsáveis pela análise das imagens ecocardiográficas. O primeiro examinador procedeu à verificação das imagens de 20 participantes e, após 2 meses, reavaliou os exames, sem reconhecer o sujeito avaliado, para se obter a variabilidade intraobservador. Nessa mesma ocasião, um segundo examinador realizou a avaliação das imagens, nas mesmas condições do primeiro examinador, tornando possível determinar a variabilidade interobservador.

Utilizou-se o coeficiente de correlação intraclass (*intraclass correlation coefficient* – ICC) para mensuração da confiabilidade entre as medidas, estimando-se a grandeza da proporção da variabilidade total atribuída ao objeto medido.⁵⁰

Verificou-se elevada concordância na variabilidade intraobservador e interobservador, como demonstrado no Anexo G.

6 DISCUSSÃO

A CMH é, na maioria das vezes, uma condição benigna, assintomática e com uma expectativa de vida normal⁵¹, mas alguns pacientes apresentam evolução clínica desfavorável e sérias complicações.

A MSC é, sem dúvida, a mais devastadora destas complicações, ocorrendo, mais frequentemente, em indivíduos jovens, com idade entre 20 e 40 anos⁵. Discriminar clinicamente quais os pacientes que têm maior risco de morte súbita e indicar o implante de CDI para, assim, melhorar a sobrevida é hoje um enorme desafio.

Tendo-se em vista que as atuais recomendações para implante de CDI na prevenção primária da MSC baseiam-se em um pequeno número de características clínicas (TVNS, espessura septal $\geq 30\text{mm}$, história familiar de MSC, síncope inexplicada e resposta anormal da pressão arterial ao exercício)², com baixa sensibilidade e limitado valor preditivo positivo^{19,20}, tem-se buscado, recentemente, novos métodos que auxiliem no refinamento desta estratificação.

A ecocardiografia é um importante método na avaliação de pacientes com CMH, detectando diversos parâmetros associados a maior risco de eventos, como espessura miocárdica, obstrução na VSVE, disfunção sistólica e diastólica²¹. A recente utilização ecocardiográfica do *Speckle Tracking* bidimensional, disponibilizando ferramentas modernas, como o *strain* e o *twist ventricular*, pode instituir um novo marcador de eventos. Especialmente o *strain*, tem sido associado, em diversos estudos, à presença de fibrose miocárdica²⁶⁻³⁷, que, por sua vez, correlaciona-se à presença de arritmias em portadores de CMH²²⁻²⁵.

O presente estudo evidenciou que a deformação miocárdica do VE, estimada por meio do *strain* circunferencial médio ao nível da valva mitral, encontra-se reduzida em pacientes portadores de CMH que apresentaram

arritmias ventriculares malignas, quando comparados aos indivíduos sem arritmias.

Esses achados sugerem que a avaliação ecocardiográfica, dispondo das técnicas avançadas de análise, pode ser útil na estratificação de risco e orientação terapêutica, nessa doença.

6.1 Características da população

6.1.1 Dados clínicos

Nossa população é jovem ($43,5 \pm 15,8$ anos), distribuída em ambos os sexos (59% de mulheres), a maioria oligossintomática (90% em classes funcionais I e II) e constituída, principalmente, por portadores da forma septal assimétrica da CMH (94%), que a tornam comparável à de trabalhos semelhantes na literatura^{38,39,52}.

No presente estudo, a idade correlacionou-se positivamente com a presença de arritmias ventriculares ($p = 0,039$, à análise multivariada), sendo possível, ainda, inferir que o aumento de cada ano na idade eleva a chance de arritmia ventricular em 5%. Em 2013, Maron *et al.* encontraram resultados diferentes, demonstrando que a idade avançada (≥ 60 anos) estava associada a uma baixa taxa de eventos em portadores de CMH e que o envelhecimento, principalmente a partir da sétima década de vida, já teria estratificado o indivíduo como de baixo risco para eventos arrítmicos ventriculares⁵³. O mesmo autor, desta vez estudando adolescentes (idade média de $14,5 \pm 3,6$ anos) portadores de CMH e CDI, encontrou taxas de arritmias ventriculares no monitor de eventos do CDI semelhantes às do nosso estudo⁵⁴. Os nossos pacientes pertencentes ao grupo A tinham idade média de 50 anos, portanto, abaixo daquela considerada como estratificadora de baixo risco por Maron *et al.*

As características antropométricas e o gênero não foram diferentes entre os grupos, em concordância com diversos estudos^{5,38,39}.

Houve utilização frequente de medicamentos com características antiarrítmicas, especialmente betabloqueadores (94%) e amiodarona (31%). Em geral, os trabalhos com populações semelhantes a nossa têm mostrado uma taxa menor de utilização de medicamentos antiarrítmicos^{38,39}. Em estudo que buscava correlacionar o *strain* longitudinal global com a presença de TVNS identificadas ao Holter de 24 horas em portadores de CMH, Correia *et al.* observaram que 81% dos pacientes utilizavam betabloqueadores e 25% recebiam amiodarona³⁸ e, corroborando nossos achados, também não encontraram diferença entre os grupos quanto a esse aspecto. O fato da nossa população utilizar mais antiarrítmicos pode ter contribuído para a baixa taxa arritmias observadas.

6.1.2 Indicações do CDI, fatores de risco para morte súbita cardíaca e registro de arritmias ventriculares

Todos os pacientes do estudo eram portadores de CDI. Isto deveu-se ao fato desses serem, teoricamente, pacientes mais graves e, conseqüentemente, apresentarem maior prevalência de arritmias. Além disso, o registro de informações sobre arritmias pregressas no monitor de eventos do dispositivo pode ser pesquisado sem dificuldade e com confiabilidade, facilitando a correlação com os achados do ecocardiograma.

A indicação do CDI em 94% dos nossos pacientes foi como prevenção primária e, em 6%, secundária, não havendo diferença entre os grupos quanto a essa variável ($p = 0,543$). Neste aspecto, comparando-se ao observado na literatura, em que a prevenção primária corresponde a cerca de 75% das indicações de CDI, notamos uma clara diferença da nossa população^{6,55,56}.

Em nossa casuística, os fatores de risco que motivaram o implante do CDI para prevenção primária de MSC não foram diferentes entre os grupos e estiveram muito mais relacionados à história clínica do que a informações obtidas por métodos de investigação, como o ecocardiograma, eletrocardiograma, Holter ou teste ergométrico.

Assim, a ocorrência de síncope e história familiar de morte súbita foi relatada por 59,2% e 46,9% dos pacientes, respectivamente, correspondendo à maioria das indicações. Comportamento alterado da pressão arterial ao esforço esteve presente em 16 pacientes (32,7%), a documentação de TVNS ao Holter de 24 horas em 19 pacientes (38,8%) e a espessura do septo maior que 30mm em 6 pacientes (12,2%). Tais fatores de risco isoladamente são considerados fracos do ponto de vista prognóstico, entretanto, sua associação torna-se mais relevante e melhora a acurácia para indicação mais segura do CDI². Na nossa população, 69% dos pacientes apresentavam, pelo menos, dois fatores de risco associados, o que respaldou a indicação do CDI. Em estudo realizado por Elliott *et al.*, quando a história de síncope e de morte súbita familiar foram avaliadas em conjunto, houve um aumento na identificação de risco de óbito em pacientes com CMH¹⁶. Fica claro, portanto, que os fatores de risco clássicos auxiliam o clínico, tornando menos empírica a indicação primária do implante do CDI, entretanto, torna-se necessário algum outro tipo de informação mais objetiva, que possa melhorar o poder prognóstico identificando pacientes mais graves.

No presente estudo, o fato de todos os pacientes serem portadores de CDI permitiu a monitorização contínua de eventos arrítmicos por um longo período de tempo, ao contrário da maioria dos estudos que utilizam o Holter de 24 horas para registro de arritmias^{38,39,53}. O tempo decorrido desde o implante do CDI até a avaliação do seu monitor de eventos para o presente estudo foi semelhante entre os grupos A e B (1775 ± 799 dias e 1883 ± 917 dias, respectivamente; $p = 0,695$). Ou seja, esse tempo não influenciou na ausência de taquicardias ventriculares no grupo B.

Durante o tempo médio de avaliação, ocorreram eventos arrítmicos ventriculares malignos em 15 pacientes (30,6% da população), dentre os quais apenas 5 necessitaram de intervenção do CDI (choque apropriado), com uma taxa de anual de eventos estimada em 2,1%. A literatura mostra que, quando a conduta de prevenção primária é adotada, a taxa anual de choque ou terapia pelo CDI é de 4%. Por outro lado, quando a indicação do CDI é baseada na prevenção secundária, os resultados são diferentes,

indicando uma taxa de terapia de 10% ao ano⁵⁵. A baixa taxa anual de eventos encontrada em nosso estudo pode estar relacionada ao fato da indicação do CDI basear-se, principalmente, na história clínica (MSF e síncope) dos pacientes, enquanto, na literatura, a espessura miocárdica aparece com maior destaque^{17,38,39,51}.

6.1.3 Medidas ecocardiográficas estruturais e registro de arritmias ventriculares

As alterações cardíacas estruturais na CMH já são muito bem conhecidas. Macroscopicamente, há aumento da espessura miocárdica, manutenção ou diminuição dos diâmetros e volumes do ventrículo esquerdo, além de aumento do diâmetro e volume atrial esquerdo⁵. Em nossa população, encontramos essas tendências em relação às medidas lineares e volumétricas das câmaras cardíacas.

No presente estudo, as medidas do DDVE e do VDF foram normais. Porém, observou-se que, nos pacientes do grupo A, essas medidas foram estatisticamente maiores que no grupo B. Porém, essa significância não se manteve após a análise multivariada, concordando com os resultados de trabalhos com populações semelhantes a nossa^{38,39,52}. De qualquer maneira, essa tendência observada de aumento do diâmetro e volume diastólicos do ventrículo esquerdo no grupo que apresentou arritmias em relação àqueles sem arritmias pode significar um estágio mais avançado da cardiomiopatia, provavelmente com maior desarranjo miofibrilar.

A espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, à análise bivariada, foi maior nos indivíduos do grupo A, porém não manteve a significância estatística após a análise multivariada. É interessante salientar que o aumento da espessura da parede posterior pode ser observada em indivíduos portadores de CMH obstrutiva como mecanismo adaptativo às elevadas pressões na VSVE⁸. No presente estudo, a maioria dos pacientes (69%) não apresentou obstrução na VSVE e esta variável também não foi estatisticamente diferente entre os grupos A e B, não servindo, portanto, como

justificativa para a tendência observada de maior espessura da parede posterior no grupo que apresentou arritmias.

Observou-se um claro predomínio da forma septal assimétrica da CMH na população (94%). Porém, esta não foi uma variável estatisticamente significativa na predição de arritmias ventriculares na população estudada. Os grupos A e B apresentaram espessura do septo interventricular semelhantes ($24,5 \pm 8,3$ e $22,5 \pm 6,4$; $p = 0,376$), devendo-se observar que a espessura média do septo na população estudada ($23,1 \pm 6,9\text{mm}$) foi inferior a 30mm, valor a partir do qual os achados da literatura associam positivamente a espessura do septo às arritmias ventriculares e MSC⁵². O estudo de Hartlage *et al.* (2015), que avaliou a ocorrência de desfechos clínicos, entre eles taquicardias ventriculares, e o *strain* longitudinal em portadores de CMH, também não encontrou correlação entre a espessura septal e desfechos arrítmicos⁵⁷. É importante ressaltar que, a exemplo do presente trabalho, a espessura média do septo interventricular no estudo citado acima foi inferior a 30mm, valor considerado preditor independente de MSC em portadores de CMH², podendo justificar, nestes trabalhos, a ausência de correlação entre a espessura septal e as arritmias ventriculares.

O diâmetro da raiz aórtica foi significativamente maior no grupo A ($33,6 \pm 4,4$ e $29,4 \pm 3,5$; $p = 0,029$) à análise multivariada. Este achado é incomum na literatura e pode estar relacionado às características anatômicas da raiz aórtica. A porção basal da raiz aórtica é formada pelos seios coronários de Valsalva, pelos triângulos fibrosos intervalvulares e pelas próprias válvulas. O seio coronário de Valsalva direito e a porção anterior do seio coronário de Valsalva esquerdo estão conectadas com a musculatura ventricular em suas bases, especialmente com a musculatura do septo interventricular. Esta conexão entre estes dois seios coronários e o septo interventricular permitiu que Hiroshi Tada (2012) obtivesse sucesso na ablação de taquicardias ventriculares originadas na VSVE aplicando energia por radiofrequência dentro destes dois seios aórticos sem a necessidade de ultrapassar a valva aórtica⁵⁸. Em portadores de CMH, podemos conjecturar que a raiz aórtica

aumentada em contato com um músculo septal desarranjado, potencialmente isquêmico e fibrótico, funcione como um gatilho para arritmias ventriculares.

6.1.4 Medidas ecocardiográficas funcionais e registro de arritmias ventriculares

A obstrução da VSVE fez-se presente em 30% dos nossos pacientes em repouso ou durante manobras provocativas (Valsalva, por exemplo), sem diferença estatística entre os grupos, corroborando dados da literatura de que a obstrução da VSVE está mais relacionada a sintomas do que a eventos arritmicos^{59,60}.

Sabe-se que a avaliação da função diastólica na CMH pode ser limitada pela fraca correlação entre as velocidades de influxo mitral e medidas invasivas de pressão de enchimento. Entretanto, alguns estudos bem conduzidos têm demonstrado que há uma correlação razoável entre a relação E/e' e as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, assim como com a velocidade e duração da onda A reversa (Ar) no fluxo venoso pulmonar, volume atrial esquerdo indexado à superfície corpórea e a medida da velocidade de pico do jato regurgitante tricuspídeo^{45,61,62}. Os resultados do presente estudo revelaram que todos os pacientes apresentavam algum grau de disfunção diastólica, sem diferença entre os grupos. Houve predomínio da disfunção grau II (67%), consistente com aumento da pressão do átrio esquerdo. Estes achados eram esperados, levando-se em consideração que as últimas diretrizes norte-americanas e europeias para avaliação da disfunção diastólica, de 2016, consideram que todos os portadores de doença cardíaca estrutural, incluindo-se a CMH, apresentam algum grau de comprometimento diastólico⁴⁵.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida pelo método biplanar de Simpson, se manteve preservada em todos os pacientes, até porque FE < 50% foi critério de exclusão. Os grupos A e B apresentaram valores semelhantes de FE, corroborando achados da literatura que nos dão conta que a FE do VE não está relacionada ao grau de desarranjo miofibrilar, à

espessura parietal, às arritmias ventriculares ou ao risco de MSC em indivíduos portadores de CMH, justificando o fato de não fazer parte das estratégias de estratificação de risco de MSC nessa população⁵.

6.1.5 Avaliação do *strain* bidimensional pelo *speckle tracking* e o registro de arritmias ventriculares

Portadores de CMH aparentemente com função sistólica normal, considerando-se a análise da fração de ejeção, mostram redução do *strain* como sugerido por Serri *et al.* (2006), denotando alterações incipientes da função sistólica segmentar ou global⁶³. Na pesquisa atual, apesar da fração de ejeção preservada em todos os pacientes, notou-se alterações no *strain* (longitudinal, circunferencial e radial) tanto global quanto segmentar, quando comparados aos valores de normalidade propostos por Yingchoncharoen *et al.* (2013)⁴⁹.

***Strain* Longitudinal**

Os valores do *strain* longitudinal global foram reduzidos na população estudada ($-13,3 \pm 3,9$ e $-13,7 \pm 3,9$; $p = 0,760$, para os grupos A e B, respectivamente), denotando alteração incipiente de contratilidade das fibras miocárdicas, mas sem alcançar diferença estatística entre os grupos para prever a ocorrência de arritmias ventriculares. Ao se analisar o *strain* longitudinal segmentar, também não se percebeu diferença entre os grupos em cada um dos 18 segmentos miocárdicos avaliados.

Di Salvo *et al.* (2010), ao estudarem a relação entre o *strain* longitudinal e a presença de TVNS em portadores de CMH avaliada com Holter de 24 horas, encontraram resultados semelhantes aos nossos em relação ao *strain* longitudinal global. Porém, evidenciaram que a redução do *strain* longitudinal nos segmentos basal do septo, médio do septo e basal da parede ântero-septal (valores $> -10\%$) relacionou-se à ocorrência de TVNS³⁹.

Correia *et al.* (2011) realizaram um estudo com uma população semelhante à do presente trabalho e à de Di Salvo. Porém, encontraram diferenças no *strain* longitudinal global, que apresentou valores maiores nos pacientes que apresentaram TVNS. Houve também redução do *strain* longitudinal nos segmentos médio do septo, apical do septo e apical da parede lateral³⁸.

Deve-se ressaltar que, na pesquisa atual, encontraram-se valores de *strain* longitudinal global e regional mais alterados que os pesquisadores mencionados acima, denotando que, possivelmente, avaliamos uma população com mais desarranjo miofibrilar e mais fibrose do que aqueles pesquisadores.

Strain Radial

Encontraram-se valores reduzidos no *strain* radial global em ambos os grupos, porém sem diferença estatística ($26,9 \pm 12,4$ e $29,6 \pm 9,5$; $p = 0,448$, para os grupos A e B, respectivamente). O mesmo ocorreu em relação ao *strain* radial segmentar. Mais uma vez, estes achados corroboram os dados da literatura, sugerindo que o *strain* radial tem pouco valor na predição de arritmias ventriculares nesta população^{38,39,52}.

Strain Circunferencial

Os resultados do *strain* circunferencial (SC) global foram reduzidos na população estudada, mas sem alcançar diferença estatística entre os grupos ($-17,3 \pm 4,9$ e $-14,9 \pm 4,1$; $p = 0,137$, para os grupos A e B, respectivamente).

Os valores do SC segmentar, ao nível da valva mitral, foram significativamente maiores no grupo A, mais especificamente no segmento septal ($-19 \pm 8,7$ e $-25,1 \pm 8,6$; $p = 0,040$). Porém, essa diferença não se manteve após o ajuste das variáveis na análise multivariada.

Ainda ao nível da valva mitral, o SC médio também se mostrou maior no grupo A ($-12,3 \pm 3,2$ e $-16,1 \pm 3,9$; $p = 0,003$). A diferença manteve-se após o ajuste das variáveis na análise multivariada ($p = 0,041$). O mesmo se observou

em relação ao SC ântero-septal VM ($-13,6 \pm 6,6$ e $-18,7 \pm 7,2$; $p = 0,033$), que à análise multivariada manteve significância estatística ($p = 0,039$).

Recentemente, Ozawa *et al.* (2016) já haviam chamado atenção para a importância do SC global na predição de eventos cardíacos adversos maiores em portadores de CMH, sugerindo que valores maiores que $-29,3\%$ estão associados, de forma independente, a tais eventos com 100% de sensibilidade e 47,1% de especificidade⁶⁴.

Na pesquisa atual, o SC médio ao nível da valva mitral maior que $-14,2\%$ apresentou elevadas sensibilidade e especificidade (84,6% e 70%, respectivamente) para predizer a ocorrência de arritmias ventriculares em portadores de CMH com uma área sob a curva de 0,76 e um nível de significância de 0,005. O SC ântero-septal VM maior que $-17,9\%$ alcançou 77% de sensibilidade e 60% de especificidade para predição de arritmias ventriculares (área sob a curva = 0,68 e $p = 0,044$).

A predileção das alterações do SC pelos segmentos basais do ventrículo esquerdo, ou seja, ao nível da valva mitral, pode estar relacionado ao predomínio do fenótipo septal assimétrico da CMH na população estudada.

Sabe-se, desde os estudos de Torrent-Guasp (2001)³², que a musculatura cardíaca é formada por uma banda única enrolada em si mesma, que se rebate na região do septo interventricular e ancora seus extremos nos anéis aórtico e pulmonar. Essa banda divide-se em três componentes: componente basal, que envolve a base dos ventrículos, com fibras principalmente na direção circular. Componente descendente, que envolve a região apical em que se reflete e, por fim, o componente ascendente. Estes dois últimos componentes apresentam, principalmente, fibras oblíquas e longitudinais.

Pelo exposto, podemos conjecturar que, na população estudada, há maior comprometimento da fibras miocárdicas circulares presentes nos segmentos basais do ventrículo esquerdo, especialmente na região do septo basal, justificando um maior desarranjo miofibrilar e as alterações encontradas no *strain* circunferencial no grupo com maior ocorrência de arritmias ventriculares.

6.1.6 Avaliação das medidas rotacionais pelo *speckle tracking* e o registro de arritmias ventriculares

Os parâmetros rotacionais do *speckle tracking* bidimensional, em especial, o *Twist* e a *Torsão*, foram semelhantes entre os grupos A e B.

Os valores considerados normais ainda são divergentes na literatura^{43,65,66}, mas os resultados encontrados para *Twist* e *Torsão* em nossa população se encaixam na maioria deles ou nos limites inferiores da normalidade.

Diferentemente do encontrado, era de se esperar medidas rotacionais aumentadas em portadores de CMH. Nesta patologia, há comprometimento miocárdico predominante nos segmentos endocárdico e mesocárdico do ventrículo esquerdo, tornando a contratilidade mais dependente do epicárdio, o que, em última análise, aumentaria a dinâmica rotacional. O fato de encontrarmos valores limítrofes de *Twist* e *Torsão* na população estudada pode estar relacionado a maior comprometimento transmural do ventrículo esquerdo, havendo envolvimento de fibras epicárdicas.

6.2 Limitações do estudo

Primeiro, os pacientes foram avaliados sob efeito de medicamentos com efeito antiarrítmico: 94% em uso de betabloqueadores e 31% em uso de amiodarona. Estas drogas podem influenciar nas propriedades da deformação miocárdica, bem como, no risco de arritmias.

Segundo, não foi avaliada a massa do ventrículo esquerdo. Sabe-se que estimativa da massa ventricular derivada das medidas lineares (modo M ou bidimensionais) são falhas em portadores de CMH. A recomendação atual é a utilização da ecocardiografia tridimensional para tal avaliação².

Terceiro, o tamanho da amostra (49 pacientes) pode limitar a interpretação dos resultados. Mas o fato de diferenças estatisticamente significantes serem encontradas em um pequeno grupo de pacientes reforça

a importância do *strain* na avaliação do risco de arritmias em portadores de CMH.

6.3 Perspectivas

A busca por novos marcadores que possam refinar a estratificação de risco de MSC em portadores de CMH tem apresentado avanços expressivos no últimos anos.

A identificação de alterações no *strain* circunferencial, especialmente nos segmentos basais do ventrículo esquerdo de pacientes com CMH, não encontra muitos paralelos na literatura, tornando os achados deste trabalho relevantes. A incorporação do *strain* circunferencial à avaliação ecocardiográfica de portadores de CMH deve ser vislumbrada.

A observação que diâmetros maiores da raiz aórtica estão relacionados com arritmias ventriculares nessa população é nova. Deve ser vista com cautela e reproduzida em outros estudos, mas encontra base anatômica e fisiopatológica⁵⁸.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho, avaliando portadores de cardiomiopatia hipertrófica e cardiodesfibrilador implantável, possibilitaram-nos as seguintes conclusões:

1. A presença de *strain* circunferencial no segmento ântero-septal maior que -17,9% e do *strain* circunferencial médio maior que -14,2%, ambos ao nível da valva mitral, correlacionou-se com a presença de arritmias ventriculares malignas;
2. Houve correlação positiva entre a presença de arritmias ventriculares malignas e o diâmetro da raiz da aorta.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

DATA DA ENTRADA: 29 de outubro de 2012.

DATA DA 1ª AVALIAÇÃO: 06 de novembro de 2012.

DATA DA AVALIAÇÃO FINAL: 14 de novembro de 2012.

CAAE: 09741612.1.0000.5462

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4268

(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Investigador Principal: Leonardo Mello Guimarães de Toledo

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Nº de Sujeitos no Centro: 50

Nº Total de Sujeitos: 50

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Área Temática Especial: Não se Aplica

Unitermos: Cardiomiopatia Hipertrófica; Speckle Tracking; Ecocardiografia

Fase: Não se aplica

Duração do Estudo: 24 meses

Patrocinador: Não se aplica

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

CEP Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Correlação da Deformação Miocárdica pelo Speckle Tracking com Arritmias Malignas em Portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica".

Considerações/Comentários: O estudo tem como objetivo primário correlacionar a deformação miocárdica pelo Speckle Tracking na ecocardiografia bidimensional com a ocorrência de taquicardia ventricular e/ou fibrilação ventricular registrada no monitor de eventos do CDI em pacientes com CMH.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

- Protocolo de Estudo Clínico/ Tese de Doutorado – Aprovado
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Aprovado
- Carta de Submissão ao CEP – Entregue
- Declarações do Pesquisador: Declaração do Orientador/ Prof. Dr. Jorge Assef; Declaração de Realização do Estudo; Declaração de Propriedade das Informações; Declaração de Manuseio de Material Biológico; Publicação dos Resultados da Pesquisa; Declaração de Responsabilidade, Direitos e Obrigações; Forma de Recrutamento; Justificativa Orçamento Financeiro; Termo de Compromisso do Investigador; Lista de Centros; Declaração de Riscos e Benefícios; Declaração de Confidencialidade; Declaração de Compromisso de Notificação de EAS ao CEP; Declaração de Realização do Estudo/ Dr. Dalmo Ribeiro Moreira; Declaração sobre Currículo Lattes/ Pesquisador e Orientador – Entregue
- Folha de Rosto – Entregue

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita que:

- a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
- c. Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa.

Situação: Protocolo Avaliado e Aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em Reunião Extraordinária Realizada no Dia 14 de Novembro de 2012.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073

Pedro Silvio Farsky

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

São Paulo, 14 de novembro de 2012.

8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: "CORRELAÇÃO DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA PELO *SPECKLE TRACKING* COM ARRITMIAS MALIGNAS EM PORTADORES DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA"

CENTRO: Instituto Dante Pazzanese De Cardiologia – Seção Médica De Ecocardiografia

INVESTIGADOR: Dr. Leonardo Mello Guimarães de Toledo

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado a participar deste estudo por ser portador(a) de cardiomiopatia hipertrófica e nós queremos identificar, através de novas tecnologias ecocardiográficas, se existem alterações no seu miocárdio (músculo do coração) que se correlacionem à presença de arritmias potencialmente graves.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você queira participar deste estudo será realizado um ultrassom do coração (ecocardiograma transtorácico).

RISCOS E DESCONFORTOS

A realização do ecocardiograma transtorácico não requer preparo e é um procedimento isento de riscos a sua saúde.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Participando deste estudo, você irá ajudar a obter informações importantes que servirão de base para seu próprio tratamento e para outros pacientes com quadros semelhantes ao seu. E caso seja detectada arritmia cardíaca você será tratado mais cedo e com melhor controle.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, receberá o tratamento proposto pelo seu médico de forma independente e sem nenhum tipo de prejuízo.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando o seu dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia.

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tomarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico

Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o estudo, você deve entrar em contato imediatamente com o Dr. Leonardo Mello Guimarães de Toledo, no telefone (11) 5085 – 6060/6069.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Leonardo Mello Guimarães de Toledo, tel (11) 5085 – 6060/6069, irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto ao seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Em caso de dúvida a respeito de danos relacionados à pesquisa entre em contato com Dr. Leonardo Mello Guimarães de Toledo imediatamente no telefone 5085-6060/6069.

Ao assinar este termo você não abre mão de nenhum direito legal.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	_____	_____ : _____ h
Assinatura do Paciente	Data	Hora

_____	_____	_____ : _____ h
Testemunha (se necessário)	Data	Hora

_____	_____	_____ : _____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

8.3 Anexo C – Ficha Protocolo do Estudo

FICHA PROTOCOLO

ETAPA 1 - Informações gerais e dados clínicos

Identificação e TCLE:

Nome: _____ Idade: _____ D/N: ____/____/____

Registro: _____

Telefone: (____) _____ e-mail: _____

TCLE Aceito: ()SIM ()NÃO

Sexo: ()M ()F Data: ____/____/____

Dados Clínicos e Antropométricos:

Antropometria:

Peso: _____Kg Altura: _____m ASC: _____m² FC: _____BPM

Indicação do implante CDI: ☐ Prevenção Primária ☐ Prevenção Secundária

() Síncope () HF de morte súbita () Septo > 30mm () TVNS () Comportamento anormal da PA no TE

() TVS () MS abortada

Comorbidades:

() Nenhuma () Fibrilação/Flutter atrial () DAC grave conhecida () Valvopatia

() Mectomia ou alcoolização septal Outra: _____

Medicamentos em uso: ☐SIM ☐NÃO

() Amiodarona () Betabloqueador () IECA () BRA () Bloqueador de canal Ca²⁺

()Nitratos

()Vasodilatador direto ()Diurético ()Outros: _____

Há critérios clínicos que impedem a inclusão? ☐SIM ☐NÃO

ETAPA 2 – Avaliação do CDI

() Sem terapia () Terapia apropriada () Terapia inapropriada

() TVNS () TVS () FV

ETAPA 3 - Ecocardiografia

() FEVE <50% () Valvopatia primária de grau maior que discreto () Arritmia cardíaca () Janela ecocardiográfica desfavorável

Coleta das imagens conforme protocolo do estudo ☐SIM ☐NÃO

Bidimensional: Janela Paraesternal () Eixo longo () Eixo Curto Mitral () Eixo Curto Papilar () Eixo Curto Apical. Janela Apical: () A4C () A5C () A2C () A3C () Apical

Transverso.

Doppler: () Ao PW + CW () Mi PW + CW () Tric CW () VPSD PW () TDI Septo + TDI lateral

Gravação modo "CD/DVD Archive" ☐SIM ☐NÃO

Após exame ecocardiográfico, há critérios de exclusão? ☐SIM ☐NÃO

ETAPA 4 (Análise offline das imagens ecocardiográficas)

☐SIM ☐NÃO

1- Strain sistólico Longitudinal (S_L)

	PAREDES					
	Anterior	Inferior	Septal	Lateral	Posterior	Antero-septal
	Basal					
	Médio					
Apical						

Strain Longitudinal

2C	
3C	
4C	
Global	

2- Strain sistólico Radial (S_R)

	PAREDES					
	Anterior	Inferior	Septal	Lateral	Posterior	Antero-septal
	Basal					
	Médio					
Apical						

Strain Radial

Basal	
Médio	
Apical	
Global	

3- Strain sistólico Circunferencial (Sc)

	PAREDES					
	Anterior	Inferior	Septal	Lateral	Posterior	Ântero-septal
	Basal					
	Médio					
Apical						

Strain Circunferencial	
Basal	
Médio	
Apical	
Global	

4- Medidas bidimensionais:

DDVE	Septo	Massa VE (g)
DSVE	Parede Posterior	Índice massa VE (g/m ²)
VDF	Aorta	
VSF	AE (mm)	
FE Simpson	AE (mL/m ²)	

5- Doppler:

2) Doppler Pulsátil e Contínuo:

Velocidade de pico da onda E

VTI fluxo VSVL:

VTI fluxo em VSVL:

Grad Reflu. Tri cuspid: VCI(esp) VCI(exp): PSAP:

3) Doppler tecidual:

Onda E' septal Onda E' lateral(VE) Onda E' lateral (VD)

Onda S' septal Onda S' lateral(VE) Onda S' lateral (VD)

Onda A' septal Onda A' lateral

Relação ondas E/E' (septal do VE):

Relação ondas E/E' (lateral do VE):

ETAPA 5 (Análise estatística de todos os resultados)

☐ SIM ☐ NÃO

8.4 Anexo D – Comparação do *strain* Longitudinal nos 18 segmentos do ventrículo esquerdo

Variável	Arritmia		OR	IC (95%)		p
	Grupo A (N = 15)	Grupo B (N = 34)		Inferior	Superior	
Strain LG 4C			1,064	0,919	1,232	0,415
média ± DP	-13,1 ± 4,4	-14,2 ± 4,2				
mediana (mín.; máx.)	-13,1 (-19,8; -5,8)	-13,7 (-23; -6,5)				
Strain LG 3C			0,981	0,845	1,140	0,810
média ± DP	-14,3 ± 3,8	-14 ± 4,2				
mediana (mín.; máx.)	-14,1 (-22,2; -7,5)	-13,6 (-23,3; -6,9)				
Strain LG 2C			1,018	0,877	1,183	0,816
média ± DP	-12,6 ± 4,3	-12,9 ± 4,1				
mediana (mín.; máx.)	-13 (-18; -4,5)	-13,4 (-24; -4,9)				
Strain LG Avg			1,026	0,874	1,204	0,760
média ± DP	-13,3 ± 3,9	-13,7 ± 3,9				
mediana (mín.; máx.)	-12,8 (-20; -6)	-13,6 (-23; -7)				
4C Bas-Sept			1,044	0,923	1,181	0,499
média ± DP	-7,8 ± 5	-8,9 ± 5,2				
mediana (mín.; máx.)	-7 (-20,3; -0,4)	-8,3 (-19,8; -1)				
4C Med-Sept			1,009	0,896	1,137	0,882
média ± DP	-10,2 ± 4,3	-10,4 ± 5,6				
mediana (mín.; máx.)	-12,4 (-16; -1)	-9,7 (-22; -2)				
4C Ap-Sept			1,001	0,919	1,089	0,989
média ± DP	-15,4 ± 6,7	-15,4 ± 7,6				
mediana (mín.; máx.)	-16,5 (-26,9; -4,8)	-13,5 (-31,4; -2,4)				
4C Ap-Lat			1,016	0,935	1,105	0,712
média ± DP	-13,6 ± 7,6	-14,5 ± 7,4				
mediana (mín.; máx.)	-12 (-26,3; -2,2)	-13,7 (-32,9; -2)				
4C Med-Lat			1,029	0,938	1,129	0,552
média ± DP	-12,6 ± 6,7	-13,9 ± 6,8				
mediana (mín.; máx.)	-12 (-24; -2)	-13 (-28; -2)				
4C Bas-Lat			1,061	0,967	1,164	0,210
média ± DP	-13,8 ± 6,3	-16,6 ± 7,4				
mediana (mín.; máx.)	-13,5 (-24,6; -4,2)	-15 (-30,3; -5,2)				
2C Bas-Inf			1,017	0,923	1,121	0,742
média ± DP	-12,2 ± 7,3	-12,9 ± 6				
mediana (mín.; máx.)	-14 (-24,3; 0)	-12,8 (-25; -1)				
2C Med-Inf			0,990	0,887	1,105	0,864
média ± DP	-11,6 ± 5,5	-11,3 ± 5,7				
mediana (mín.; máx.)	-11,4 (-20,4; -0,1)	-9,9 (-24; -0,5)				

continua

conclusão

Variável	Arritmia		OR	IC (95%)		p
	Grupo A (N = 15)	Grupo B (N = 34)		Inferior	Superior	
2C Ap-Inf			0,980	0,896	1,072	0,664
média ± DP	-13,5 ± 8,1	-12,6 ± 6,3				
mediana (mín.; máx.)	-12,4 (-31,9; -1,5)	-11,9 (-25; -3,3)				
2C Ap-Ant			1,052	0,981	1,129	0,128
média ± DP	-10,1 ± 13	-14,6 ± 7,6				
mediana (mín.; máx.)	-13 (-22,5; 29,9)	-14 (-36; -0,5)				
2C Med-Ant			1,040	0,945	1,143	0,433
média ± DP	-12,3 ± 6,4	-14 ± 7				
mediana (mín.; máx.)	-12,7 (-21; -1)	-13,8 (-34; -0,7)				
2C Bas-Ant			1,054	0,952	1,168	0,317
média ± DP	-9,3 ± 6,6	-11,3 ± 6,3				
mediana (mín.; máx.)	-7,5 (-25,3; -1,2)	-10,3 (-25; -1)				
3C Bas-Post			1,018	0,930	1,114	0,712
média ± DP	-14,7 ± 6,9	-15,5 ± 6,8				
mediana (mín.; máx.)	-16,9 (-23,1; -0,1)	-16,1 (-26; -2)				
3C Med-Post			0,995	0,897	1,105	0,932
média ± DP	-12,5 ± 6	-12,3 ± 5,9				
mediana (mín.; máx.)	-13 (-22,3; -0,1)	-11,1 (-24; -3,6)				
3C Ap-Post			0,998	0,914	1,090	0,971
média ± DP	-13,3 ± 6,6	-13,2 ± 7,2				
mediana (mín.; máx.)	-12,5 (-27,7; -5)	-12,5 (-27,6; -1,3)				
3C Ap-AntSep			0,979	0,902	1,063	0,623
média ± DP	-17,2 ± 6,2	-16 ± 7,9				
mediana (mín.; máx.)	-17 (-29,9; -9,6)	-15,1 (-35; -3)				
3C Med-AntSep			0,971	0,888	1,061	0,519
média ± DP	-13,4 ± 4,3	-11,9 ± 8,1				
mediana (mín.; máx.)	-13 (-22; -7)	-11,3 (-32; 14,3)				
3C Bas-AntSep			1,006	0,906	1,118	0,909
média ± DP	-8,2 ± 4,5	-8,4 ± 6,4				
mediana (mín.; máx.)	-8 (-15,6; -3)	-7,7 (-23; 9,1)				

Teste t-Student

8.5 Anexo E – Comparação do *strain* Radial nos 18 segmentos do ventrículo esquerdo

Variável	Arritmia		OR	IC (95%)		p
	Grupo A (N = 15)	Grupo B (N = 34)		Inferior	Superior	
Rad-antsVM			1,012	0,963	1,063	0,658
média ± DP	31,3 ± 15,4	29,3 ± 12,2				
mediana (mín.; máx.)	31 (10,5; 71)	26,8 (13; 55,8)				
Rad/ant-VM			1,016	0,966	1,069	0,542
média ± DP	33,2 ± 15,2	30,6 ± 11,9				
mediana (mín.; máx.)	33,2 (11,1; 72)	28,7 (8,3; 56,4)				
Rad/lat-VM			1,012	0,966	1,059	0,626
média ± DP	36,5 ± 18,5	34,1 ± 12,2				
mediana (mín.; máx.)	34 (11,6; 76)	33,3 (13,2; 57,3)				
Rad/post-VM			1,011	0,971	1,052	0,611
média ± DP	40,6 ± 20,7	37,8 ± 14,2				
mediana (mín.; máx.)	39,9 (11; 81,4)	36,2 (13; 64,2)				
Rad/inf-VM			1,009	0,971	1,049	0,666
média ± DP	41,5 ± 20,4	39,1 ± 15,4				
mediana (mín.; máx.)	40,4 (11,3; 83,1)	36,6 (12,7; 77,6)				
Rad/sept-VM			1,006	0,960	1,055	0,798
média ± DP	35,6 ± 17,2	34,4 ± 12,3				
mediana (mín.; máx.)	35,2 (10,4; 77,8)	30,6 (12,6; 65,5)				
RAD AVG mitral			1,013	0,965	1,063	0,622
média ± DP	36,5 ± 17,2	34,2 ± 11,6				
mediana (mín.; máx.)	36 (11; 76,9)	33,2 (13,3; 60,8)				
Rad/antsMP			0,992	0,945	1,042	0,754
média ± DP	24,7 ± 14,4	26,2 ± 13,5				
mediana (mín.; máx.)	25,3 (7,3; 48,9)	22,8 (5,7; 53,9)				
Rad/ant-MP			0,980	0,936	1,026	0,404
média ± DP	23,6 ± 14,2	27,9 ± 16				
mediana (mín.; máx.)	26 (7; 47)	25,2 (5; 73,8)				
Rad/lat-MP			0,976	0,931	1,023	0,317
média ± DP	23,9 ± 15,1	28,9 ± 14,6				
mediana (mín.; máx.)	28,1 (6; 48)	27,4 (5; 64)				
Rad/post-MP			0,969	0,923	1,017	0,208
média ± DP	23,7 ± 15	29,7 ± 13,5				
mediana (mín.; máx.)	27,7 (3,5; 48,9)	31,3 (4,3; 56,6)				
Rad/inf-MP			0,979	0,936	1,025	0,381
média ± DP	25,3 ± 16,8	29,6 ± 13,6				
mediana (mín.; máx.)	26 (2,4; 50,8)	32,8 (5,7; 52)				

continua

conclusão

Variável	Arritmia		OR	IC (95%)		p
	Grupo A (N = 15)	Grupo B (N = 34)		Inferior	Superior	
Rad/sept-MP			0,992	0,950	1,037	0,741
média ± DP	26,7 ± 18,4	28,4 ± 13,8				
mediana (mín.; máx.)	25,6 (2; 60,3)	26,2 (6,9; 59,2)				
Rad AVG MP			0,980	0,934	1,029	0,424
média ± DP	24,7 ± 15,5	28,4 ± 13,5				
mediana (mín.; máx.)	26,2 (4,7; 50,7)	28 (6,6; 57,4)				
Rad/antsAP			0,971	0,929	1,015	0,189
média ± DP	18,3 ± 16,3	25,7 ± 16,8				
mediana (mín.; máx.)	10,7 (0,1; 44,6)	26 (0,6; 67)				
Rad/ant-AP			0,975	0,933	1,019	0,258
média ± DP	20,5 ± 16,1	26,8 ± 16,7				
mediana (mín.; máx.)	13,1 (0,3; 46,7)	26,8 (1,1; 67,7)				
Rad/lat-AP			0,969	0,925	1,016	0,189
média ± DP	19,8 ± 16,1	26,7 ± 15,2				
mediana (mín.; máx.)	12 (1; 46)	25,7 (1; 63)				
Rad/post-AP			0,966	0,922	1,013	0,154
média ± DP	19,4 ± 16,6	26,9 ± 14,8				
mediana (mín.; máx.)	11,9 (0,6; 47,2)	26,7 (1; 61,9)				
Rad/inf-AP			0,965	0,921	1,012	0,139
média ± DP	19,8 ± 15,8	28 ± 16,5				
mediana (mín.; máx.)	13,5 (0,9; 45,6)	26,7 (1,6; 73,4)				
Rad/sept-AP			0,970	0,926	1,017	0,205
média ± DP	19,5 ± 15,4	26,3 ± 16,3				
mediana (mín.; máx.)	11,4 (0,2; 42,5)	24,5 (2; 66,2)				
Rad AVG AP			0,968	0,923	1,015	0,176
média ± DP	19,5 ± 15,9	26,7 ± 15,6				
mediana (mín.; máx.)	11,4 (0,9; 45,4)	25,7 (1,3; 63,8)				
GS radial			0,974	0,911	1,041	0,448
média ± DP	26,9 ± 12,4	29,6 ± 9,5				
mediana (mín.; máx.)	24,3 (9,9; 54,1)	28,8 (14; 49,4)				

Teste t-Student

8.6 Anexo F – Comparação do *strain* Circunferencial nos 18 segmentos do ventrículo esquerdo

Variável	Arritmia		OR	IC (95%)		p
	Grupo A (N = 15)	Grupo B (N = 34)		Inferior	Superior	
CircAntsVM			1,114	1,004	1,235	0,033
média ± DP	-13,6 ± 6,6	-18,7 ± 7,2				
mediana (mín.; máx.)	-13 (-23,6; -2,9)	-19,7 (-33,3; -5,4)				
CircAntVM			1,074	0,970	1,188	0,167
média ± DP	-7,1 ± 6,6	-10,5 ± 7,5				
mediana (mín.; máx.)	-5,3 (-20,4; 0)	-10 (-28,3; 0,1)				
CircLatVM			1,030	0,932	1,139	0,572
média ± DP	-7,5 ± 6,2	-8,8 ± 7,3				
mediana (mín.; máx.)	-7,7 (-17,3; -0,1)	-8,2 (-30,2; 0)				
CircPostVM			1,036	0,949	1,132	0,433
média ± DP	-11,1 ± 5,4	-13,2 ± 8,7				
mediana (mín.; máx.)	-12,5 (-19,3; 0)	-12,1 (-30,5; 0)				
CircInfVM			1,105	0,993	1,229	0,057
média ± DP	-15,4 ± 6,3	-20,1 ± 7,7				
mediana (mín.; máx.)	-14,5 (-29,8; -6,7)	-18,1 (-34,3; -8,7)				
CircSeptVM			1,086	1,001	1,178	0,040
média ± DP	-19 ± 8,7	-25,1 ± 8,6				
mediana (mín.; máx.)	-17,1 (-33,5; -4,9)	-26,2 (-40,2; -8,6)				
Circ AVG VM			1,329	1,072	1,647	0,003
média ± DP	-12,3 ± 3,2	-16,1 ± 3,9				
mediana (mín.; máx.)	-12,3 (-19,7; -6,1)	-17 (-23,1; -8,7)				
CircAntsMP			1,023	0,947	1,104	0,578
média ± DP	-14,6 ± 10,6	-16,2 ± 8,1				
mediana (mín.; máx.)	-14 (-36; -1)	-16 (-39,3; -0,8)				
CircAntMP			1,036	0,954	1,124	0,411
média ± DP	-13,7 ± 9,4	-16 ± 8				
mediana (mín.; máx.)	-13,4 (-35; -2,7)	-14,5 (-33; 0)				
CircLatMP			1,005	0,928	1,088	0,911
média ± DP	-14,6 ± 8,5	-14,9 ± 8,3				
mediana (mín.; máx.)	-13,2 (-32,7; -3,7)	-14,9 (-27,5; 0)				
CircPostMP			1,010	0,940	1,085	0,794
média ± DP	-16,9 ± 8,4	-17,7 ± 9,6				
mediana (mín.; máx.)	-15,4 (-34,7; -6,3)	-17,1 (-37,1; 0)				
CircInf-MP			1,002	0,934	1,075	0,953
média ± DP	-17,8 ± 5,9	-18 ± 10,6				
mediana (mín.; máx.)	-15,5 (-30; -11)	-17,4 (-36; 17,9)				

continua

conclusão

Variável	Arritmia		OR	IC (95%)		p
	Grupo A (N = 15)	Grupo B (N = 34)		Inferior	Superior	
CirSeptMP			1,011	0,944	1,083	0,760
média ± DP	-18,1 ± 8,9	-19,1 ± 10				
mediana (mín.; máx.)	-19,5 (-33; -3)	-19 (-40; 0)				
Cir AVG MP			1,034	0,917	1,167	0,590
média ± DP	-15,9 ± 6	-17 ± 5,7				
mediana (mín.; máx.)	-14,9 (-32,9; -9,7)	-15,8 (-32,7; -4,2)				
CircAntsAP			1,106	0,997	1,227	0,052
média ± DP	-12,3 ± 6,2	-17,3 ± 7,8				
mediana (mín.; máx.)	-11,6 (-24,4; -2,8)	-17,2 (-35,9; -4,6)				
CircAantAP			1,033	0,962	1,110	0,382
média ± DP	-15,4 ± 10,2	-18,3 ± 9,3				
mediana (mín.; máx.)	-12,1 (-37; -0,9)	-17,9 (-37; 0)				
CircLatAP			0,993	0,930	1,062	0,852
média ± DP	-18,4 ± 9,5	-17,8 ± 10,3				
mediana (mín.; máx.)	-18,2 (-34; -2,6)	-17,9 (-38,5; -0,3)				
CircPostAP			0,990	0,927	1,057	0,724
média ± DP	-20,1 ± 7,1	-19,1 ± 11,4				
mediana (mín.; máx.)	-19,9 (-28,4; -3,8)	-18 (-40,6; -0,3)				
CircInfAP			1,014	0,953	1,079	0,670
média ± DP	-18,1 ± 8,7	-19,6 ± 11,5				
mediana (mín.; máx.)	-18 (-32,3; 3,4)	-19,5 (-44,7; 11,9)				
CircSeptAPP			1,039	0,973	1,110	0,253
média ± DP	-15 ± 9,3	-19,2 ± 11,5				
mediana (mín.; máx.)	-13,5 (-31,5; 2,7)	-18,8 (-45,3; -1,3)				
Circ AVG AP			1,045	0,944	1,158	0,402
média ± DP	-16,6 ± 5,8	-18,6 ± 7,5				
mediana (mín.; máx.)	-16 (-24,8; -3,5)	-16,5 (-38,4; -7)				
GS Circ			1,130	0,960	1,331	0,137
média ± DP	-14,9 ± 4,1	-17,3 ± 4,9				
mediana (mín.; máx.)	-14,2 (-23; -7)	-16,8 (-27; -10)				

Teste t-Student

8.7 Anexo G – Análise da variabilidade intraobservador e interobservador

Variável	1 ^a examinador	2 ^a examinador	N	CCI	IC (95%)		Repeti- bilidade
	média ± DP	média ± DP			Inferior	Superior	
Grad VSVE	29,5 ± 30,2	29 ± 28,6	20	0,996	0,991	0,999	1,81
FE (Simpson)	66,8 ± 4,8	67 ± 4,1	20	0,852	0,664	0,939	1,75
DDVE (mm)	44 ± 5	44,6 ± 4,9	20	0,977	0,924	0,992	0,67
DSVE (mm)	27,1 ± 4,1	27,6 ± 3,9	20	0,947	0,867	0,979	0,87
Septo (mm)	22,2 ± 6,5	22,3 ± 6	20	0,986	0,965	0,994	0,76
PP (mm)	11,3 ± 2	11,8 ± 1,8	20	0,894	0,663	0,962	0,54
AE (mm)	45,1 ± 5,9	45,6 ± 5,2	20	0,970	0,922	0,988	0,90
AE (mL/m ²)	46,8 ± 12,2	47,5 ± 11,6	20	0,990	0,972	0,996	1,13
Raiz Ao (mm)	30,1 ± 4,7	30,9 ± 4,3	20	1,000	0,964	0,994	0,00
Massa (g/m ²)	216,4 ± 67,2	225,4 ± 63,4	20	0,963	0,884	0,986	11,26
Onda E	0,71 ± 0,2	0,69 ± 0,2	20	0,974	0,867	0,979	0,00
Onda A	0,58 ± 0,17	0,58 ± 0,17	20	1,000	0,960	0,995	0,00
E/A	1,28 ± 0,46	1,28 ± 0,46	20	1,000	0,980	0,997	0,00
e' septal	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	20	0,919	0,804	0,967	0,00
e' lateral	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,02	20	0,959	0,897	0,984	0,00
E/e'	11,2 ± 3,7	10,9 ± 3,8	20	0,986	0,960	0,995	0,41
VDF (mL)	90,8 ± 22,3	91,7 ± 23,6	20	0,974	0,935	0,989	3,78
VSF (mL)	33,2 ± 12,6	34,3 ± 13,2	20	0,979	0,942	0,992	1,74
Strain LG 4C	-13,5 ± 4,5	-13,7 ± 4,4	20	0,985	0,964	0,994	0,54
Strain LG 3C	-13,8 ± 3,8	-13,7 ± 3,7	20	0,992	0,980	0,997	0,34
Strain LG 2C	-12,1 ± 4,4	-12,1 ± 4,1	20	0,991	0,977	0,996	0,42
Strain LG Avg	-13,1 ± 3,9	-13,2 ± 3,7	20	0,994	0,984	0,997	0,31
RAD AVG mitral	35,7 ± 11,6	35,9 ± 11,2	17	0,997	0,991	0,999	0,66
Rad AVG MP	21,6 ± 15,5	22,1 ± 15	17	0,998	0,996	0,999	0,65
Rad AVG AP	18,3 ± 11,4	18,9 ± 11,1	17	0,996	0,977	0,999	0,54
GS radial	25,2 ± 8	25,6 ± 7,7	17	0,996	0,981	0,999	0,40
Circ AVG VM	-14 ± 4,6	-14,2 ± 4,1	17	0,983	0,957	0,994	0,54
Cir AVG MP	-14,2 ± 4,5	-15,1 ± 3,6	17	0,893	0,730	0,959	1,25
Circ AVG AP	-16 ± 5,4	-16,3 ± 5,6	17	0,993	0,968	0,998	0,39
GS Circ	-14,7 ± 4,1	-15,2 ± 3,8	17	0,977	0,911	0,993	0,52
Rotação apical (°)	5,6 ± 7	4,4 ± 7,9	17	0,691	0,336	0,875	4,18
Rotação Basal (°)	-5,2 ± 4,8	-3,9 ± 6	17	0,547	0,117	0,806	3,67
Twist (Graus)	10,8 ± 8,1	8,3 ± 10,3	17	0,663	0,298	0,861	5,30
Comprimento do VE (cm)	7,8 ± 0,6	7,9 ± 0,7	17	0,940	0,845	0,978	0,17
Torção (Graus/cm)	1,42 ± 1,04	1,09 ± 1,33	17	0,635	0,255	0,849	0,71

CCI: Coeficiente de Correlação Intraclass; IC: Intervalo de Confiança

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:104.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, *et al*. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:e783-e831.
3. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol*. 1994;73:577-80.
4. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308-20.
6. Arteaga-Fernández E. *Cardiodesfibrilador implantável na prevenção de morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica* [Tese Livre-Docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.
7. Hugues SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*. 2004;44:412-27.
8. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, *et al*. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295-303.
9. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:545-57.
10. Adabag AS, Maron B. Implications of arrhythmias and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12(2):171-80.

11. Kuck KH. Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(10 Pt 2):2706-13.
12. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):697-704.
13. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, *et al.* Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation.* 2000;102:858-64.
14. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO, *et al.* Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the U.S., 1980-2006. *Circulation.* 2009;119:1085.
15. Maron BJ, Semsarian C, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Estes NA 3rd, *et al.* Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2009;6:603.
16. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, *et al.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2212-8.
17. Elliott PM, Spirito P, *Prevention of hypertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice.* *Heart.* 2008;94(10):1269-75.
18. Ly HQ, Greiss I, Talakic M, Guerra PG, Macle L, Thibault B, *et al.* Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol.* 2005;21(5): 441-8.
19. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, *et al.* A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2013;99:534-41.
20. Elliott PM, Gimeno B Jr., Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2001;357:420-4.
21. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, *et al.* American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:473-98.

22. Leonardi S, Raineri C, De Ferrari GM, Ghio S, Scelsi L, Pasotti M, *et al.* Usefulness of cardiac magnetic resonance in assessing the risk of ventricular arrhythmias and sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009; 30:2003-10.
23. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, *et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:867-74.
24. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, *et al.* Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:875-87.
25. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buross JL, Gibson CM, *et al.* Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1369-74.
26. Popovic' ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, *et al.* Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1299-305.
27. Funabashi N, Takaoka H, Horie S, Ozawa K, Daimon M, Takahashi M, *et al.* Regional peak longitudinal-strain by 2D speckle-tracking TTE provides useful information to distinguish fibrotic from non-fibrotic lesions in LV myocardium on cardiac MR in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4520-3.
28. Funabashi N, Kataoka A, Horie S, Ozawa K, Takaoka H, Takahashi M, *et al.* Distinguishing 320 slice CT-detected focal fibrotic lesions and non-fibrotic lesions in hypertrophic cardiomyopathy by assessment of regional myocardial strain using two dimensional speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol.* 2013;169(6):e109-13.
29. Yajima R, Kataoka A, Takahashi A, Uehara M, Saito M, Yamaguchi C, *et al.* Distinguishing focal fibrotic lesions and non-fibrotic lesions in hypertrophic cardiomyopathy by assessment of regional myocardial strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography: comparison with multislice CT. *Int J Cardiol.* 2011;158(3):423-32.
30. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, *et al.* Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1021-9.

31. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Ferreira C. Speckle tracking - a contratilidade em sintonia fina. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2010;23:46-54.
32. Torrent-Guasp F. La mecánica agonista-antagonista de los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1091-1102.
33. Ballester-Rodes M, Flotats A, Torrent-Guasp F, Carrió-Gasset I, Ballester-Alomar M, Carreras F, *et al.* The sequence of regional ventricular motion. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2006;29(Suppl 1):S139-44.
34. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Boschilia T, Capuano RL, Cortese MDS. Deformação miocárdica tangencial (shear strain) em indivíduos normais: o seu significado. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2009;22:20-6.
35. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, *et al.* New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation. Speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005;112:3149-56.
36. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckberg G, Pradhan M, Roomi AU, *et al.* Two and three dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography.* 2013;30:88-105.
37. Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G, *et al.* Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2012;13:617-23.
38. Correia E, Rodrigues B, Santos LF, Moreira D, Gama P, Cabral C, *et al.* Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia. *Echocardiography.* 2011;28:709-14.
39. Di Salvo G, Pacileo G, Limongelli G, Baldini L, Rea A, Verrengia M, *et al.* Non sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy and new ultrasonic derived parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(6):581-90.
40. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Critical Care.* 2002; 6:335-41.
41. Altman D G. How large a sample? In: Gore SM, Altman DG (eds). *Statistics in practice.* London, UK: British Medical Association; 1982.

42. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39 e14.
43. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, *et al.* Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313.
44. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
45. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(4):277-314.
46. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA; 2006. p. 502.
47. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2a. ed. New York: Wiley; 2000. 320p.
48. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley; 1986. 432p.
49. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. *Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis*. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-91.
50. Shrout PE, Fleiss, JL. Intraclass correlations: uses in assessing reliability. *Psychol Bull.* 1979;86:420-8.
51. Elliott PM, Anastasakis A, Borger M, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, *et al.* ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.

52. Haland TF, Almaas V, Hasselberg N, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, *et al.* Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 17(6):613-21.
53. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Haas TS, Chan RH, Udelson JE, *et al.* Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy $\geq$ 60 years of age. *Circulation.* 2013;127:585-93.
54. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA 3rd, *et al.* Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1527-35.
55. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298:405-12.
56. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterliński M, Maciag A, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Eletrophysiol.* 2010;21:883-9.
57. Hartlage GR, Kim JH, Strickland P, Cheng AC, Ghasemzadeh N, Pernetz MA, *et al.* The prognostic value of standardized reference values for speckle-tracking global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(3):557-65.
58. Tada H. Catheter ablation of tachyarrhythmias from the aortic sinuses of Valsalva--when and how? *Circ J.* 2012;76(4):791-800.
59. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WGI. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation.* 1995;92:1680-92.
60. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation.* 1998;97:461-6.
61. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR Jr., *et al.* Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1226-33.
62. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH III, Zoghbi WA, *et al.* Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;99:254-61.

63. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, *et al.* Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1175-81.
64. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Kobayashi Y. Successful MACE risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy patients using different 2D speckle-tracking TTE approaches. *Int J Cardiol.* 2017;228:1015-21.
65. Kim HK, Sohn DW, Lee SE, Choi SY, Park JS, Kim YJ, *et al.* Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(1): 45-53.
66. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popović ZB, Martin-Miklovic MG, *et al.* Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):2034-41.