**RICARDO GARBE HABIB**

# Correlação entre arritmias potencialmente malignas e a densidade de fibrose detectada pela tomografia computadorizada em coração de pacientes com 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. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira

**São Paulo**
**2016**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Habib, Ricardo Garbe

Correlação entre arritmias potencialmente malignas e a densidade de fibrose detectada pela tomografia computadorizada em coração de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica / Ricardo Garbe Habib -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira

Descritores: 1. Cardiomiopatia Hipertrófica. 2. Cardiodesfibrilador Implantável Automático. 3. Taquicardia Ventricular. 4. Fibrose Endomiocárdica. 5. Tomografia Computadorizada

USP/IDPC/Biblioteca/61/16

Ao meu pai Joseph (*in memoriam*) e a minha mãe Victoria, pelo apoio incondicional a nossa família e a nossa formação de caráter. Obrigado a ambos por estarem sempre presentes unindo e formando nossa família.

Aos meus irmãos Roberto e Rogério, e as minhas sobrinhas, Marília, Vanessa e Daniele, obrigado por serem tão importantes e estarem sempre presentes.

A Deus, obrigado pelo seu significado.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, Chefe Setor de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela orientação e revisão minuciosa deste estudo. Meus agradecimentos pela amizade e pelos anos que trabalhamos juntos.

Ao Prof. Dr. Paulo de Tarso de Medeiros, médico do Setor de Cirurgia Vascular, obrigado por estar ao meu lado praticamente em todas as etapas deste estudo, principalmente na avaliação dos aparelhos de CDI. Meus agradecimentos por sua amizade e pelas sugestões efetuadas neste estudo.

Ao Dr. Tiago Senra Garcia dos Santos, médico do Setor de Tomografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, obrigado pela dedicação referente aos laudos e às orientações pertinentes em sua área de conhecimento.

Ao Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, Chefe da Seção Médica de Angiografia Quantitativa e Tomografia, obrigado pela avaliação dos laudos das tomografias e pelas orientações em sua área de conhecimento.

À Dra. Edileide de Barros Correia, Chefe do Setor de Miocardiopatias, obrigado pelo carinho e pela colaboração em fornecer os pacientes deste estudo.

À Dra. Luciana Vidal Armaganijan, pela sugestão deste projeto.

À Anna Simene de Souza Leite Diretora, do Centro de Informação Cardiovascular, obrigado pelo seu auxilio e o da Biblioteca com este estudo.

À Sra. Ayala e ao Sr. Fabio, funcionários do Laboratório de Epidemiologia e estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela atenciosa colaboração na análise e nos cálculos estatísticos.

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.

Aos pacientes incluídos neste estudo, pela boa vontade e confiança depositada neste projeto.

Aos colegas de trabalho e amigos que estiveram ao meu lado me apoiando durante este projeto e na minha vida.

À Valquíria Dias, pela Assessoria Científica, revisão de Português e formatação desta Tese.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

## 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 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 edição. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**RESUMO**

***ABSTRACT***

**1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA ..... 2**

**1.1 Cardiomiopatia hipertrófica - generalidades ..... 2**

**1.2 Cardiomiopatia hipertrófica e morte súbita ..... 4**

**1.3 Fatores de risco para morte súbita na CH ..... 5**

**1.4 Cardiomiopatia hipertrófica e avaliação de fibrose ..... 6**

**1.5 A cardiomiopatia hipertrófica e a avaliação de fibrose pela tomografia computadorizada ..... 9**

**1.6 Justificativa ..... 10**

**2 OBJETIVOS ..... 12**

**2.1 Objetivo primário ..... 12**

**2.2 Objetivo secundário ..... 12**

**3 MATERIAIS E MÉTODOS ..... 14**

**3.1 Casuística ..... 14**

3.1.1 Critérios de inclusão ..... 14

3.1.2 Critérios de exclusão ..... 14

**3.2 Métodos ..... 15**

3.2.1 Realização dos exames ..... 15

**4 ANÁLISE ESTATÍSTICA ..... 22**

**4.1 Cálculo do tamanho da amostra ..... 23**

**5 RESULTADOS ..... 25**

**5.1 Seguimento clínico ..... 27**

**5.2 Relação entre realce tardio e terapias pelo CDI ..... 28**

5.2.1 Relação entre presença de fibrose e terapia apropriada pelo CDI ..... 31

5.2.2 Análise dos segmentos miocárdicos comprometidos ..... 32

**5.3 Densidade de fibrose e as características da taquicardia ventricular ..... 33**

**5.4 Correlação entre densidade de fibrose, e as variáveis clinicas e ecocardiográficas ..... 34**

**5.5 Relação entre fatores de risco que motivaram a indicação de CDI e o realce tardio ..... 37**

**5.6 Relação entre variáveis clínicas e ecocardiográficas, e a evolução clínica dos pacientes com CH ..... 38**

**5.7 Efeito de fármacos sobre a documentação de arritmias ventriculares na evolução clínica de pacientes dos grupos I e II ..... 41**

**5.8 Óbitos no seguimento clínico ..... 42**

**5.9 Terapias pelo CDI ..... 42**

**6 DISCUSSÃO ..... 45**

**6.1 Seguimento clínico e ocorrência de eventos: importância dos fatores de risco clínicos ..... 45**

6.1.1 Importância dos fatores de risco para caracterização de risco da população avaliada ..... 47

**6.2 Relação entre realce tardio e a presença de arritmias ventriculares ..... 48**

**6.3 Densidade de fibrose e as características da taquicardia ventricular ..... 51**

**6.4 Relação entre as características clínicas da população e achados ecocardiográficos com os resultados da TC ..... 51**

6.4.1 TVNS ao Holter de 24 horas ..... 52

6.4.2 Septo interventricular ..... 52

6.4.3 Pressão arterial ..... 53

6.4.4 Síncope e morte súbita familiar ..... 53

6.4.5 Fibrilação atrial ..... 53

6.4.6 Idade ..... 54

6.4.7 Fração de ejeção ..... 54

6.4.8 Gradiente de via de saída do VE ..... 55

6.4.9 Sexo ..... 56

**6.5 Variáveis clínicas e sua relação com risco de eventos arrítmicos ..... 56**

6.5.1 Idade ..... 56

6.5.2 Fibrilação atrial ..... 56

6.5.3 Diâmetro de átrio esquerdo ..... 57

6.5.4 Diâmetro diastólico de VE ..... 57

**6.6 Relação entre os achados clínicos e ecocardiográficos e a evolução clínica ..... 58**

**6.7 Correlação entre associação de fatores de risco e eventos ..... 58**

**6.8 Limitações do estudo ..... 60**

**7 CONCLUSÕES ..... 63**

**8 ANEXOS ..... 65**

**8.1 Anexo A - Aprovação do Projeto de Pesquisa pela Comissão de Ética do IDPC ..... 65**

**8.2 Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ..... 68**

**8.3 Anexo C – Cálculo do tamanho da amostra ..... 75**

**8.4 Anexo D – Características dos 61 pacientes incluídos no estudo ..... 76**

**8.5 Anexo E – Segmentos de fibrose ..... 80**

**9 REFERÊNCIAS ..... 83**

## LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| BRA | Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina |
| CDI | Cardiodesfibrilador Automático |
| CH | Cardiomiopatia Hipertrófica |
| DDVE | Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo |
| DP | Desvio-Padrão |
| FE | Fração de Ejeção |
| FEVE | Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo |
| IDPC | Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia |
| IECA | Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina |
| PA | Pressão Arterial Sistêmica |
| RM | Ressonância Nuclear Magnética do Coração |
| RR | Risco Relativo |
| TC | Tomografia Computadorizada do Coração |
| TVNS | Taquicardia Ventricular não Sustentada |
| VE | Ventrículo Esquerdo |

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** Fibrose Focal - em áreas de fibrose (observar seta azul) existe permanência de contraste tecidual por maior tempo que no tecido sadio, gerando imagem de realce tardio. ..... 18

**Figura 2** Esquema de segmentação miocárdica, segundo orientação da *American Heart Association*..... 18

**Figura 3** Curva de Kaplan Meier mostrando a estimativa de ocorrência de eventos dos pacientes que receberam terapias apropriadas em relação ao tempo de seguimento clínico..... 28

**Figura 4** Paciente sexo masculino com 41 anos de idade com 16,7 gramas de fibrose (correspondente a 8,4% do VE)..... 30

**Figura 5** Acurácia preditiva da massa de fibrose e porcentual de fibrose observados à TC em relação a eventos arrítmicos registrados no CDI. Na avaliação dos grupo I e II, fica claro que a fibrose não foi preditora de eventos. ..... 31

**Figura 6** Reconstrução multiplanar do realce tardio em eixo curto mostrando artefato (setas azuis) gerado por endurecimento de feixe do cabo metálico do CDI que impede análise da fibrose nos segmentos inferosseptal, inferior e inferolateral do VE..... 33

**Figura 7** Percentagem de fibrose de acordo com o ponto de corte de 63% para fração de ejeção ..... 36

**Figura 8** Correlação entre diâmetro diastólico final de VE e diâmetro de átrio esquerdo com eventos arrítmicos registrados ao CDI..... 40

## LISTA DE TABELAS


**Tabela 1** Parâmetros de aquisição de realce tardio pela tomografia ..... 19

**Tabela 2** Características dos 61 pacientes incluídos no estudo ..... 26

**Tabela 3** Numero de estimativa terapias ao ano e relação ao número de pacientes em seguimento clinico ..... 27

**Tabela 4** Correlação entre arritmias registradas ao monitor de eventos do CDI com massa de fibrose e massa de ventrículo esquerdo avaliada pela TC ..... 29

**Tabela 5** Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo da densidade de fibrose pela TC nos pacientes dos grupo I e II ..... 32

**Tabela 6** Número de segmentos ventriculares não analisáveis devido a artefatos técnicos entre os grupos I e II ..... 32

**Tabela 7** Índice de Correlação entre frequência cardíaca e duração da TVNS-CDI e Massa de VE e Fibrose do VE ..... 34

**Tabela 8** Correlação de variáveis clínicas e ecocardiográficas com massa de ventrículo esquerdo e densidade de fibrose e avaliados na TC ..... 35

**Tabela 9** Correlação de variáveis clínicas e ecocardiográficas com massa de ventrículo esquerdo e densidade de fibrose e avaliados na TC ..... 37

**Tabela 10** Correlação entre a associação do número de fatores de risco e densidade de fibrose e massa de VE..... 38

**Tabela 11** Correlação da associação do número de fatores de risco com eventos arrítmicos no grupo I em relação ao grupo II (p=0,504)..... 38

**Tabela 12** Correlação entre variáveis clínicas com eventos arrítmicos..... 39

**Tabela 13** Correlação entre variáveis clínicas com eventos arrítmicos..... 39

**Tabela 14** Correlação entre critérios ecocardiográficos e eventos clínicos nos grupos I e II ..... 40

**Tabela 15** Análise multivariada correlacionando DDVE e tamanho de átrio esquerdo e o percentual de fibrose entre pacientes com terapias ao CDI em relação aos pacientes sem arritmias (grupo II). ..... 41

**Tabela 16** Análise multivariada correlacionando DDVE e tamanho de átrio esquerdo e o percentual de fibrose entre pacientes do grupo I em relação aos pacientes do grupo II. ..... 41

**Tabela 17** Ausência de correlação entre o uso de fármacos antiarrítmicos com desfechos arrítmicos ventriculares..... 42

**Tabela 18** Causas de terapias inapropriadas pelo CDI em pacientes com CH..... 43

# RESUMO

**Habib RG.** *Correlação entre arritmias potencialmente malignas e a densidade de fibrose detectada pela tomografia computadorizada em coração de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade Associada à Universidade de São Paulo, 2016.

A estratificação de risco para morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica ainda é um desafio. Sua prevenção pelo cardiodesfibrilador automático é eficaz, porém, onerosa e não isenta de riscos. Pacientes com indicação de cardiodesfibrilador automático para prevenção primária, baseada em fatores de risco clínicos, apresentam baixa taxa de terapias apropriadas. Estudos que validem novos fatores de risco são necessários, visando identificar pacientes com maior probabilidade de morte súbita e, portanto, que se beneficiam do implante do dispositivo. Estudos que correlacionam a presença de realce tardio com arritmias ventriculares e morte súbita foram realizados, entretanto, sua aplicabilidade clinica ainda não é consenso. **Objetivos:** Avaliar, em portadores de cardiomiopatia hipertrófica, se a presença e a extensão de realce tardio, identificado pela tomografia computadorizada, correlaciona-se com a ocorrência de taquiarritmias ventriculares registradas no monitor de eventos do cardiodesfibrilador automático, durante um seguimento clínico ambulatorial. **Métodos:** Foram incluídos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica dos ambulatórios de Eletrofisiologia e Miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**.** Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo I composto por aqueles que receberam terapia apropriada pelo cardiodesfibrilador automático ou tiveram apenas a documentação de taquicardia ventricular não sustentada pelo cardiodesfibrilador automático; grupo II, 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 Wilcoxon; para as categóricas o teste do $x^2$. Para análise dos dados, utilizou-se o programa SPSS. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Sessenta e um pacientes (idade média 39±15 anos, 51% mulheres, com seguimento médio 5,13±3,0 anos) foram avaliados. Em 91,8%, a indicação do cardiodesfibrilador automático foi por prevenção primária. Durante o seguimento clínico, cinco pacientes (8,2%) apresentaram terapias apropriadas e 15 (24,6%) tiveram taquicardia ventricular não sustentada, mas sem terapia. A densidade de fibrose (incluindo massa de ventrículo esquerdo acometida e percentual de acometimento) não foi estatisticamente diferente entre os grupos I e II (4,3±4,8% *vs* 7,0±7,7% nos grupos I e II, respectivamente, $p = 0,13$). Entretanto, 85% dos pacientes com taquicardia ventricular apresentavam fibrose à tomografia computadorizada. Maiores densidades de fibrose se correlacionaram com idades mais jovens, com menores frações de ejeção e sexo masculino. Espessura septal ≥ 30mm se correlacionou à maior massa de fibrose. Houve correlação entre o surgimento de fibrilação atrial e maior porcentual de fibrose do ventrículo esquerdo. Dentre os fatores que se correlacionaram com maior densidade de fibrose, nenhum

deles se correlacionou com eventos arrítmicos ventriculares. A associação dos fatores clínicos ou fatores clínicos isolados que motivaram a indicação do implante do cardiodesfibrilador automático não se correlacionou com eventos arrítmicos. Os pacientes do grupo I apresentaram maior diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e maior diâmetro do átrio esquerdo quando comparado com os pacientes do grupo II (47,7±4,7mm vs 43.1±5,4 mm, p = 0,002 e 47,8±8mm vs 41,5±7,1mm, p = 0,003, respectivamente). **Conclusões:** 1. A presença de fibrose detectada pela tomografia computadorizada apresenta razoável sensibilidade para identificação de pacientes com risco para taquicardia ventricular; 2. A densidade de fibrose foi similar nos pacientes dos grupos I e II; 3. Pacientes com fibrilação atrial apresentaram maior densidade de fibrose ventricular detectada pela tomografia computadorizada em comparação aos pacientes sem fibrilação atrial; 4. O diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo e o diâmetro atrial esquerdo associaram-se à maior risco de taquicardia ventricular; 5. Os fatores de risco convencionais, associados ou não à fibrose, não se correlacionaram com maior probabilidade de ocorrência de eventos arrítmicos ventriculares.

**Descritores:** Cardiomiopatia hipertrófica, cardiodesfibrilador automático, taquicardia ventricular, fibrose endomiocárdica, tomografia computadorizada.

## ABSTRACT

**Habib RG.** *Correlation between potentially malignant arrhythmias and fibrosis density detected by cardiac computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy patients* [Thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology, São Paulo University; 2016.

Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy patients is still challenging. Primary prevention of sudden death with implantable cardioverter-defibrillator is an effective, however, costly and not risk-free method. Patients with implantable cardioverter-defibrillator indicated for primary prevention based on clinical risk factors display low rates of appropriate therapies. Studies evaluating new risk factors are needed seeking to identify who would be mostly at risk of sudden cardiac death, and therefore benefit from cardioverter-defibrillator. Studies have been conducted to establish a correlation between late enhancement and ventricular arrhythmias and sudden cardiac death; however, its clinical applicability is still controversial. **Objective:** To evaluate if the presence and extension of late enhancement, identified by computed tomography, correlates with the occurrence of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy patients. **Methods:** Patients with hypertrophic cardiomyopathy followed in Electrophysiology and Cardiomyopathies divisions at Dante Pazzanese Institute of Cardiology were included in the study. Patients were divided into two groups: group I composed by those with appropriate therapies (shock or *overdrive)* or non-sustained ventricular tachycardia; and group II, composed by patients without documented ventricular arrhythmias. Continuous variables were compared using paired t-student test or Wilcoxon test. Categorical variables were analyzed using chi-square test. For data analysis, the SPSS program was used. P values < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** Sixty one patients (mean age 39 ± 15 years, 51% female, average follow up 5.13 ± 3 years) were evaluated. In 91.8%, cardioveter-defibrillator was indicated by primary prevention. During the follow up, five patients (8.2%) had appropriate therapies and 15 (24.6%) presented non-sustained ventricular tachycardia without therapies. Fibrosis density, (including left ventricular mass compromise and percentage) was not statistically different between the groups (4.3±4.8% for group I *vs.* 7.0±7.7% for group II, p =0.13). However, 85% of patients with ventricular tachycardia had fibrosis on cardiac computed tomography. Larger fibrosis density correlated with younger age, reduced ejection fraction and male gender. Septum >30 mm correlated with fibrosis mass. There was a correlation between atrial fibrillation and higher left ventricular fibrosis percentage. Among the factors that correlated with higher fibrosis density, none of them had correlation with ventricular arrhythmic events. The combination of clinical factors that motivated the implantation of cardioverter-defibrillator did not correlate with arrhythmic events. Patients at group I had larger left ventricular diastolic diameter (47.7±4.7 vs. 43.1±5.4mm, respectively, p= 0.002) and left atrium diameter (47.8±8.2 vs. 41.5±7.1 mm, respectively, p=0.003). **Conclusions:** 1. The presence of fibrosis detected by cardiac tomography

had reasonable sensitivity to identify patients at risk of ventricular tachycardia; 2. Fibrosis density was similar between groups I and II; 3. Patients with atrial fibrillation had more fibrosis density detected by cardiac tomography compared to patients without atrial fibrillation; 4. Left ventricular end diastolic diameter and left atrial diameter correlated with increased risk of ventricular tachycardia; 5. Classical risk factors, associated or not with fibrosis, did not correlate with increased probability of ventricular arrhythmic events.

**Descriptors:** Hypertrophic cardiomyopathy, implantable cardioverter-defibrillator, ventricular tachycardia, endomyocardial fibrosis, computed tomography.

# 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

# 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

## 1.1 Cardiomiopatia hipertrófica - generalidades

A cardiomiopatia hipertrófica (CH) é uma doença de origem genética, pouco comum na clínica, caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) associada a intenso desarranjo das fibras dos cardiomiócitos. Na musculatura ventricular, ocorre perda do alinhamento paralelo das fibras juntamente com fibrose miocárdica intersticial, que pode ser difusa ou focal[1]. Há predomínio de comprometimento septal, podendo, entretanto, acometer outros segmentos como parede anterolateral ou apical de VE. Essa doença ocorre um em cada 500 indivíduos (0,2%)[2]. A anomalia genética é do tipo autossômica dominante[3] com mutação em, pelo menos, dezenove genes diferentes dos quais onze são responsáveis pela codificação das proteínas dos sarcômeros, seis genes participam de desordens relacionadas ao disco Z e dois genes estão relacionados à regulação *de* íons cálcio.[4,5]

A fisiopatologia desta doença consiste, principalmente, na presença de obstrução da via de saída do VE causada pelo espessamento muscular septal, que pode gerar gradiente pressórico intraventricular, tanto ao repouso como também ao esforço ou após manobras provocativas que reduzem a pré ou pós-carga[6]. A velocidade do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo favorece ao surgimento do efeito Venturi que traciona o folheto valvar mitral em direção ao septo interventricular, agravando o gradiente entre o ventrículo e a aorta. Além disso, a insuficiência valvar mitral pode estar presente como consequência da movimentação anterior do folheto valvar durante a sístole ventricular[7].

A disfunção diastólica do VE, causada pelo relaxamento incompleto ventricular, ocorre na maioria dos pacientes com esta cardiopatia. A isquemia miocárdica é outro achado e é causada por múltiplos fatores, tais como aumento excessivo da massa muscular, redução da densidade capilar intramiocárdica, condições essas que podem causar tanto aumento de consumo como redução de oferta de oxigênio ao miocárdio; elevação da pressão diastólica do VE e

anormalidades anatômicas ou funcionais das artérias coronárias.[8,9] As arritmias atriais e ventriculares podem ser um fator complicador na evolução clínica desses pacientes.

As arritmias atriais são causadas, principalmente, pela pressão intraventricular esquerda elevada, com repercussão para o átrio esquerdo e sua consequente dilatação. Já as arritmias ventriculares podem estar associadas ao intenso desarranjo miocárdico, à fibrose intersticial de extensão variável e a alterações do ciclo do cálcio intracelular.[10]

O aumento da frequência cardíaca causada pelas taquiarritmias, seja atrial seja ventricular, geralmente, é mal tolerada pelos pacientes, pois, além da restrição diastólica, o tempo reduzido de diástole pode causar diminuição importante do volume sistólico e débito cardíaco, ocasionando queda da pressão arterial, a qual, associada ao miocárdio hipertrofiado, além de anormalidades de microcirculação, predispõe à isquemia miocárdica. A isquemia assim desencadeada pode ser a principal causa desencadeadora da fibrilação ventricular nessa cardiopatia.

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 maior incidência dessa arritmia está associada a graus mais intensos de espessura do septo interventricular.[11-13]

As taquicardias supraventriculares ocorrem entre 30% e 50% dos pacientes e, geralmente, são assintomáticas e autolimitadas[11-13]. 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 súbita.[13]

## 1.2 Cardiomiopatia hipertrófica e morte súbita

Em avaliação de registros de pacientes portadores de cardiodesfibrilador automático (CDI), observou-se que a taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular primária pode ocorrer em miocárdio instável secundariamente a um substrato arritmogênico apropriado, e culminar com morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica[13].

A morte súbita é a complicação mais temida e o seu risco anual é de, aproximadamente, 1% variando de 0,5% a 1,5%, conforme demonstrado em várias séries[14]. A estratificação de risco para esse evento é, ainda, um desafio, pois a principal terapêutica para evitar a sua ocorrência é o implante do CDI, um procedimento de alto custo. 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 CH, dentre eles, a taquicardia ventricular, bradiarritmias (particularmente o bloqueio atrioventricular), disfunção diastólica, obstrução súbita do trato de saída do ventrículo esquerdo, hipotensão arterial e isquemia miocárdica.[15,16] Um achado importante é a presença de substratos anatômicos que predispõem 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[15,16]. 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[11], que podem culminar com taquicardia e fibrilação ventricular.

## 1.3 Fatores de risco para morte súbita na CH

As Diretrizes Americanas para CH de 2011[18] consideram cinco marcadores de risco estabelecidos para morte súbita cardíaca em paciente com CH: 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, comportamento anormal da pressão arterial ao exercício (queda da pressão arterial ou pressão arterial em platô), sendo que, destes cinco fatores, os dois últimos são considerados como de menor relevância. São considerados fatores de risco adicionais ou em validação, a presença de obstrução da via de saída de ventrículo esquerdo (gradiente em repouso $\geq$ 30 mmHg), presença de realce tardio em exame de ressonância magnética, aneurisma em ápice do ventrículo esquerdo, determinados tipos de mutações genéticas consideradas malignas.

Em uma metanálise que incluiu 30 estudos nos quais se avaliaram os fatores de risco relacionados à morte súbita cardíaca acima descritos[14], foram destacados os seguintes achados relacionados ao risco relativo (RR): do ponto de vista anatômico, parede ventricular com espessura maior que 30 mm, com RR 3,10 (95% IC -1,81-4,40); para os distúrbios elétricos, como a taquicardia ventricular não sustentada, o RR relativo de morte súbita foi de 2,89 (95% IC: 2,21-3,58), sendo este um preditor de risco significativo, especialmente em jovens; síncope foi preditor independente de morte súbita com RR de 2,68 (95% IC = 0,97-4,38); resposta anormal da pressão arterial ao esforço, com RR 1,30 (95% IC = 0,64-1,96); história familiar de morte súbita, com RR 1,27 (95% IC = 1,16-1,38). Os fatores de risco clínicos cada um têm, de maneira geral, baixo valor preditivo positivo, variando entre 10% e 20%, com valor preditivo negativo relativamente elevado de 85% a 95%[18,19].

Existem evidências de que pacientes com dois ou mais fatores de risco têm maior probabilidade de morrer subitamente do que pacientes portadores de somente um fator de risco. Na avaliação de um estudo[20], 25% dos pacientes com CH com somente um fator de risco para morte súbita, a taxa anual de ocorrência do evento foi estimada em 1% e, nos pacientes com dois ou mais fatores de risco, a taxa ocorrência foi estimada em 3% a 6%.

Acredita-se que um choque apropriado pelo CDI seja um evento que tenha prevenido uma morte, que, eventualmente, ocorreria caso o aparelho não estivesse atuante. Assim, pode-se estimar o risco de óbito nessa população com CH baseado no número de terapias aplicadas pelo dispositivo. Em um estudo multicêntrico prospectivo[21] que incluiu 506 pacientes portadores de CDI, com tempo de seguimento médio de 3,7 anos, a taxa de terapias apropriadas foi de 10,6% ao ano para os pacientes cuja indicação se baseou em prevenção secundária, ou seja, para aqueles que haviam sido recuperados de morte súbita anteriormente ao implante da prótese e de 3,6% ao ano para os pacientes de prevenção primária, ou seja, indicação do CDI baseada em alto risco presuntivo pelos métodos de investigação complementar. Essas diferenças refletem características populacionais distintas, e que as técnicas clínicas e de exames complementares atualmente empregadas falham na identificação do paciente mais vulnerável para morte súbita e, também, aqueles que mais se beneficiariam do implante do CDI.

## 1.4 Cardiomiopatia hipertrófica e avaliação de fibrose

A prevenção primária de morte súbita baseia-se na utilização de critérios clínicos e de exames complementares para identificar pacientes com CH de alto risco. Na dependência dos resultados dessa avaliação inicial, indica-se, preferencialmente, a terapia não farmacológica pelo CDI, altamente eficaz, mas, ao mesmo tempo, onerosa e não isenta de riscos. Fatores de risco clínicos que foram comentados no parágrafo anterior apresentam baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo, identificando, muitas vezes, pacientes com baixa probabilidade de morrerem subitamente e, consequentemente, uma baixa probabilidade de receberem terapia apropriada pelo CDI. Esses dados são corroborados pela menor taxa de terapias apropriadas (ao redor de 4%) nessa população específica, conforme também comentado anteriormente. De outra maneira, pacientes com estimativa de risco intermediário têm estratégia terapêutica mais duvidosa ainda. Por esta razão, um estudo que valide novos fatores de risco torna-se necessário, visando identificar

quem realmente tem maior probabilidade de morrer subitamente e, portanto, se beneficiará do implante de CDI.

A extensão da fibrose miocárdica, detectada pela ressonância magnética (RM) do coração ou tomografia computadorizada (TC) é uma variável que vem sendo estudada quanto ao seu valor preditivo para morte em pacientes com CH. A detecção da fibrose miocárdica[22] consiste na observação da imagem cardíaca, após infusão venosa do contraste gadolínio, quando se emprega a RM. Esse agente 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 fibrótica. Quando se emprega a TC associada à utilização de contraste iodado[23], o princípio gerador de imagem é semelhante ao do gadolínio na RM.

Estudos prévios demonstraram que áreas de fibrose miocárdica estão associadas a arritmias ventriculares, principal mecanismo de morte súbita na CH. Leonardi e colaboradores[24] avaliaram a presença de realce tardio na RM em 108 pacientes comparando com presença de fatores de risco clínicos já mencionados, assim como a presença de taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular. A presença de realce tardio mais intenso foi maior nos pacientes com história de taquiarritmias ventriculares. Na análise multivariada, o realce tardio foi o único preditor independente de risco para taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, porém o escore de realce tardio foi semiquantitativo. Neste estudo, outro fator de risco independente foi a espessura máxima de parede de VE.

Um outro estudo[25] que empregou o Holter de 24 horas em 177 pacientes com CH, a presença de realce tardio na RM esteve associada ao aumento da frequência de ectopias ventriculares e taquicardia ventricular não sustentada, contudo, nos pacientes com realce tardio presente, a extensão de fibrose não diferenciou os pacientes com mais ou menos arritmias. O realce tardio estava presente em 41% dos pacientes ocupando, em média, 8,5% ± 8% da massa do VE. Até o presente momento, alguns estudos demonstraram a associação de realce tardio com arritmias ventriculares detectadas ao Holter de 24 horas[25].

Em uma metanálise de quatro estudos, na qual se avaliaram 1.063 pacientes com CH, o realce tardio esteve presente em 60% dos casos tendo sido mais correlacionada à mortalidade total (p=0,006), porém foi um fraco preditor de morte súbita e morte súbita abortada (p = 0,091), ou seja, morte arrítmica. Estes estudos, entretanto, eram de curta duração e com número pequeno de pacientes[26].

As evidências atuais indicam que a presença de realce tardio está relacionada à disfunção miocárdica e ao aumento de mortalidade cardiovascular, tendo, porém, baixo valor preditivo, mas ainda significante, quanto ao risco de morte súbita. Apesar destes achados, segundo alguns autores, o realce tardio não é considerado um fator de risco que favoreça a indicação para implante primário de CDI[22,27-30]. Contra essa afirmação, entretanto, um estudo recente realizado por Maron, avaliando, prospectivamente[31], 1.293 pacientes com CH, observou que aqueles com realce tardio maior ou igual a 15% têm risco duas vezes maior de morte súbita ou terapias apropriadas pelo CDI, mesmo para os pacientes que tinham baixo risco estimado pelos critérios clínicos. Esses dados enaltecem a importância da fibrose como causadora de arritmias malignas nessa população. Quando a presença de realce tardio foi maior que 15% da massa de VE, o risco estimado de morte súbita cardíaca foi de 6% em cinco anos. Portanto, é possível que não somente a presença do realce, mas também a extensão de acometimento do ventrículo esquerdo, deva ser considerada na estratificação de risco de pacientes com CH.

Em outro estudo[32], na avaliação de vinte e seis pacientes com CH e CDI, a presença de realce tardio diagnosticado pela TC correlacionou-se com a ocorrência de terapias apropriadas pelo CDI. Nessa população, a fibrose miocárdica estava presente em 96,1% dos pacientes. Naqueles que receberam choques apropriados (50%), a massa de fibrose foi significativamente maior do que naqueles que não se observaram o registro das arritmias. O ponto de corte que definiu pacientes de maior risco foi obtido quando a extensão da fibrose ocupava cerca de 18 gramas ou mais de músculo miocárdico. Os pacientes deste estudo, porém, eram de alto risco, pois 19,2% tinham história de parada cardíaca recuperada e 50% antecedentes de terapia apropriada pelo CDI, ou seja, eram indivíduos nos quais o CDI fora indicado para prevenção secundária.

## 1.5 A cardiomiopatia hipertrófica e a avaliação de fibrose pela tomografia computadorizada

A maioria dos estudos que avaliou a presença de fibrose miocárdica o fez usando a RM, entretanto, não se está certo se a TC teria igual acurácia. Essa questão foi analisada em dois estudos. Num estudo realizado por Shiozaki[33], realizaram-se TC e RM do coração em quinze pacientes com CH sem CDI, e compararam-se achados referentes à média porcentual de fibrose miocárdica do ventrículo esquerdo encontrada nos dois grupos, que foi de 12,7% de fibrose ± 11,1 aferidas pela RM e 11,7% de fibrose ± 5,4% aferido pela TC sem diferença estatisticamente significante (p=0,62). Houve boa correlação (r = 0,77 e p=0,0001) entre ambas as técnicas.

Em outro estudo, Berliner e cols.[34] compararam a presença de realce tardio em 12 pacientes com CH com TC e RM. Neste estudo, a fibrose foi classificada como focal, considerada como áreas de alto brilho e bordas bem definidas em miocárdio normal, e difusa, considerada como áreas de sinal com baixa intensidade de brilho (acinzentadas) e com bordas em regiões de área lesada. Realizou-se uma avaliação qualitativa na qual os examinadores classificaram o ventrículo esquerdo em 16 segmentos com áreas normais, ou com fibrose focal ou difusa. Foi realizada uma análise quantitativa na qual a fibrose também foi considerada como focal ou difusa, e foi estimada por fatias de espessura de 6X4 mm. A massa total de fibrose focal foi determinada assumindo a densidade miocárdica de 1,05g/ml. Neste estudo, não houve diferenças na análise qualitativa tendo sido observado o mesmo número de áreas de fibrose tanto pela RM como pela TC. Do mesmo modo, na análise quantitativa, a massa total de fibrose focal também foi semelhante. Observou-se uma diferença significativa entre o escore médio de fibrose difusa na análise qualitativa entre RM e TC, sendo, respectivamente, 1,42 ± 0,81 vs 1,25 ± 0,66 (p<0,001). Dessa maneira, o estudo conclui que a TC teve uma limitação para avaliar fibrose difusa e que esta pode ser atenuada desde que se utilize avaliação quantitativa. Vale ressaltar: uma vez que os pacientes são portadores de CDI, a TC é o método de escolha para avaliar realce tardio devido à contraindicação à realização de RM.

## 1.6 Justificativa

Os métodos de estratificação de risco, considerando-se variáveis clínicas, ecocardiográficas e de teste de esforço, atualmente disponíveis, apresentam baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo para identificar pacientes com CH com risco de morte súbita. Por essa razão, a prevenção primária pode não ser adequada, particularmente com excessiva indicação do CDI. Provavelmente, a análise do realce tardio, que indica a presença de fibrose tecidual, tanto com relação a sua presença como também sua extensão, possa ser um importante fator preditor de morte nesta população, particularmente quando associada a maior gravidade e complexidade de arritmias ventriculares.

# 2 OBJETIVOS

# 2 OBJETIVOS

## 2.1 Objetivo primário

Correlacionar a presença e a extensão (avaliação quantitativa) de realce tardio do miocárdio, por meio da tomografia computadorizada do coração, com a ocorrência de terapias pelo CDI (*overdrive* ou choque), e com a presença de arritmias atriais e ventriculares registradas no monitor de eventos do CDI em pacientes com CH do ambulatório de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

## 2.2 Objetivo secundário

Avaliar se os fatores de risco que motivaram a indicação do implante do CDI correlacionaram-se com a extensão da fibrose e também com a presença de taquiarritmias ventriculares. Foram consideradas as seguintes variáveis: 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. Além disso, outras variáveis não geralmente incluídas na estratificação de risco, mas que vêm sendo consideradas em publicações recentes, tais como: tamanho do átrio esquerdo, diâmetro diastólico final e fração de ejeção do VE, idade e sexo.

# 3 MATERIAIS E MÉTODOS

# 3 MATERIAIS E MÉTODOS

## 3.1 Casuística

### 3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico de CH, portadores de CDI, pacientes da Seção de Miocardiopatias e da Seção Médica de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia seguidos regularmente nos respectivos ambulatórios.

Os critérios de indicação do CDI foram de acordo com as diretrizes vigentes na época do seu implante[18,35,36], e sua indicação foi determinada pelos médicos da Seção de Miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

### 3.1.2 Critérios de exclusão

Principalmente os relacionados ao uso de contrataste iodado para a realização da tomografia computadorizada.

**1** Pacientes com insuficiência renal:

a) insuficiência renal grave aguda ou crônica (taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73 $m^{2,}$ creatina sérica maior que 1,6 mg/dL);

b) disfunção renal aguda relacionada à síndrome hepatorrenal ou no período perioperatório de transplante hepático.

**2** Gestantes;

**3** Pacientes com história prévia de reação alérgica a contrastes de qualquer tipo ou história de alergia grave;

**4** Pacientes que foram submetidos à alcoolização do septo ou de cirurgia de miectomia previamente ao implante do CDI, nos pacientes que foram submetidos a um destes procedimentos após o implante do CDI, o seguimento foi considerado somente até o momento da realização do procedimento;

**5** Pacientes que foram submetidos à alcoolização do septo ou cirurgia de miectomia previamente à realização da TC.

## 3.2 Métodos

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em sessão de 01 de novembro de 2011, sob o número 4153 (Anexo A).

Após a seleção e inclusão, os pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) foram submetidos à avaliação clínica rotineira empregada na Seção, incluindo história clínica e exame físico, coleta de exames laboratoriais, incluindo hemograma, creatinina, ureia, potássio sérico e glicemia de jejum. Em seguida, foram encaminhados para realização de tomografia computadorizada com infusão venosa contraste iodado para avaliação da presença de realce tardio. Na presença deste, foi realizada avaliação da sua extensão conforme escore preconizado.

Em todos os pacientes, foram avaliados o histórico do registrador de eventos do CDI para detectar a presença de arritmias ventriculares complexas, terapias apropriadas e inapropriadas pelo CDI.

### 3.2.1 Realização dos exames

**- 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 destas próteses.

**- 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 o*verdrive* 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.

**- Realização da Tomografia - Preparo e posicionamento dos pacientes** - Os pacientes foram orientados a comparecer no setor de tomografia em jejum de, pelo menos, quatro horas. O processo iniciava-se com a obtenção de acesso venoso periférico com calibre suficiente para possibilitar a injeção rápida do meio de contraste iodado (Abocath$^{TM}$ de número 18-20) localizado, preferencialmente, na fossa cubital do membro superior direito.

Os pacientes foram, então, posicionados em decúbito dorsal sobre o leito móvel do tomógrafo, discretamente deslocados à direita, de modo a manter o coração no centro do foco de Raios-X e de modo a assegurar que os pés estivessem mais próximos do anel de entrada do tomógrafo (“gantry”) do que a cabeça. Foram monitorizados com três derivações eletrocardiográficas, com eletrodos posicionados na face anterior do hemitórax esquerdo para assegurar da obtenção do melhor sinal elétrico. Isto era importante para reduzir artefatos de movimentação do coração e garantir que a reconstrução das imagens fosse feita de modo acoplado às diferentes fases do ciclo cardíaco.

**- Protocolo de aquisição das imagens pela TC** – Os exames foram realizados em tomógrafo de 128 imagens por ciclo (*General Eletric* HD 750) no IDPC.

O exame compreendia duas etapas: a primeira imediatamente após injeção de até 1,0 ml/kg de peso de meio de contraste iodado endovenoso (Iopamiron 370™ – Bracco, Itália) em aquisições helicoidais com sincronização retrospectiva do eletrocardiograma com modulação do mA, neste tipo de modulação, ocorre maior emissão de dose de radiação ao final de diástole, fase em que se realizam as medidas da TC. Na etapa final, obtinham-se imagens de sete a 12 minutos após a injeção de 40 ml adicionais do mesmo meio de contraste iodado. Neste momento, o objetivo era definir se haveria áreas nas quais a intensidade de sinal seria mais elevado do que no restante do miocárdio, fenômeno conhecido como realce tardio. Este achado é associado com a presença de fibrose miocárdica e constituía o principal objetivo deste exame. Para assegurar que a fibrose pudesse ser encontrada e pudesse ser quantificada, foram adquiridas imagens com 6mm de espessura, e reconstruídas com 10mm. A dose de contraste total nunca ultrapassava 1,7ml/kg de peso do paciente.

**- Avaliação das imagens da Tomografia Computadorizada** – as imagens obtidas na primeira fase permitiam a análise estrutural do coração e a definição de anomalias das artérias coronárias, dos aparatos valvares, assim como, a determinação de zonas de afilamento miocárdico. Nestas mesmas imagens, reconstruídas com 10 mm de espessura, determinava-se a massa do ventrículo esquerdo a partir da soma das áreas do miocárdio encontradas em cada uma delas.

A presença e a quantificação das áreas de realce tardio eram feitas nas imagens da segunda fase. Em cada um dos cortes reconstruídos, as regiões com intensidade de sinal, pelo menos, 10% maior do que as zonas normais, eram consideradas como apresentando realce (Figura 1).

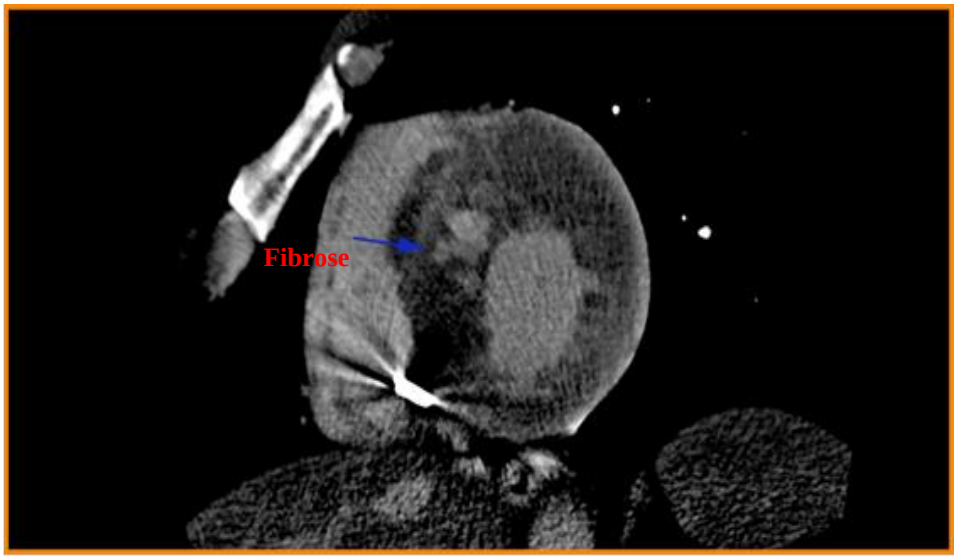



**Figura 1** - Fibrose Focal - em áreas de fibrose (observar seta azul) existe permanência de contraste tecidual por maior tempo que no tecido sadio, gerando imagem de realce tardio.

A quantificação era feita de modo análogo à definição da massa miocárdica em reconstruções de 10 mm de espessura, em cada um dos 17 segmentos, do ventrículo esquerdo, no modelo padronizado pela *American Heart Association* (Figura 2).

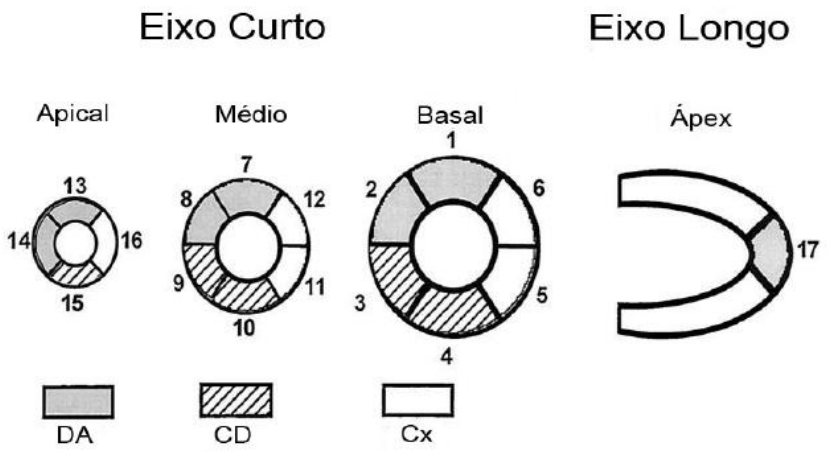



**Figura 2** - Esquema de segmentação miocárdica, segundo orientação da *American Heart Association*. Na porção basal, os segmentos: anterior 1, anterosseptal 2, inferosseptal 3, inferior 4, inferolateral 5, anterolateral 6. Na porção média, os segmentos: anterior 7, anterosseptal 8, inferosseptal 9, inferior 10, inferolateral 11, anterolateral 12. Na porção apical, os segmentos: anterior 13, septal 14, inferior 15, lateral 16, ápex 17.

Em cada corte, a área de fibrose era obtida por planimetria direta (observação visual do examinador) de todas as regiões nas quais a intensidade de sinal fosse indicativa de realce tardio. A soma das áreas apresentando realce em cada uma das reconstruções fornecia a massa da fibrose, e a proporção da fibrose era conseguida a partir da relação das áreas de fibrose com a massa miocárdica obtida na primeira etapa. Os parâmetros de aquisição de realce tardio pela tomografia encontram-se pormenorizados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Parâmetros de aquisição de realce tardio pela tomografia

| | |
|---|---|
| Velocidade de rotação (ms) | 400 |
| Colimação | 64x0,6 |
| Pitch | 0,2 a 0,225 |
| KV | 120 |
| mA | 350 a 450 |
| Campo de Visão (mm) | 320 |
| Matriz | 512x512 |
| Espessura de corte adquirida (mm) | 0,6 |
| Espessura de corte reconstruída (mm) | 0,3 |
| Resolução espacial (mm) | 0,35 x 0,35 x 0,35 |
| Resolução temporal (ms) | 250/62,5 |

KV – Kilovoltagem, mA – miliamperagem do tubo de raio-X. *Resolução temporal utilizando reconstrução parcial ou multissegmentada, respectivamente

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A, que apresentava taquiarritmias ventriculares, detectadas pelo CDI, com ou sem terapia (choque ou *overdrive*); grupo B, pacientes sem taquiarritmias ventriculares pelo CDI. Foram correlacionadas a presença de fibrose e a intensidade da fibrose (massa de VE comprometida pela fibrose) nos grupos A e B. Foi avaliada, também, a acurácia preditiva da fibrose para eventos arrítmicos.

Foram determinadas as variáveis ecocardiográficas, tais como tamanho do átrio esquerdo, o volume diastólico final e a fração de ejeção em ambos os grupos com objetivo de avaliar sua relação com a presença ou não de eventos arrítmicos. Os dados do ecocardiograma foram também correlacionados com a presença e a intensidade da fibrose detectadas pela TC.

As variáveis que motivaram a indicação do CDI foram analisadas nos grupos A e B, e sua relação com a presença ou não de fibrose também estabelecidas. Foram considerados os seguintes fatores de risco: 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 ANÁLISE ESTATÍSTICA

# 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A descrição das variáveis foi feita por meio de média, desvio padrão e quartis para variáveis quantitativas, e frequência absoluta e percentual para variáveis qualitativas.

A avaliação estatística da associação entre a presença ou não de fibrose com ocorrência de arritmias ventriculares complexas obtidas pela avaliação do CDI foi feita por teste exato de Fisher (Armitage). A associação entre intensidade de fibrose com a presença de arritmias ao CDI foi feita por teste *t* de Student (Pereira) ou teste não paramétrico de Mann-Whitney (Siegel), de acordo com a normalidade das variáveis. Adicionalmente, foi construída a curva ROC para se determinar a acurácia da intensidade da fibrose na predição de eventos arrítmicos.

A associação entre as variáveis qualitativas clínicas e ecocardiográficas com a presença de eventos arrítmicos foi avaliada por meio de teste exato de Fisher e teste *t* Student ou Mann-Whitney no caso de variáveis clínicas quantitativas. Adicionalmente, a intensidade de fibrose e as variáveis com valor de p menor do que 0,10 foram submetidas à análise de regressão logística múltipla (Neter).

A associação das variáveis clínicas e ecocardiográficas com a intensidade de fibrose e massa de VE foi feita por meio de correlação de Pearson ou Spearman para variáveis clinicas quantitativas e *t* Student ou Mann-Whitney para variáveis clínicas qualitativas.

Para estimar o percentual de eventos ao longo do tempo, foi utilizada a curva de Kaplan-Meier.

O nível de significância dos testes foi estabelecido em 5%, ou seja, diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p dos testes era menor que 0,05.

## 4.1 Cálculo do tamanho da amostra

Em estudo prévio, envolvendo 26 pacientes com CH e CDI[32,33], foi obtida significância estatística entre intensidade de fibrose e presença de arritmias. Nessa população, a massa de fibrose foi de 29,1 ± 19,13 g no grupo de 13 pacientes com terapia apropriada ao CDI e de 13,57 ± 8,31 g no grupo de 13 pacientes sem terapia. Levando-se em conta que, no estudo atual, os pacientes são de prevenção primária, espera-se uma taxa de 4% de terapia apropriada ao ano, ou seja, 12% em três anos de seguimento[21]. Considerando-se a massa de fibrose média avaliada nos primeiros trinta pacientes deste estudo de 7,82 gramas ± 8,19 g (que corresponde a 4,43± 5,01% da massa do VE), foi feito cálculo de tamanho de amostra para comparação de duas médias, com nível de significância de 5% e poder de 80%, de maneira que:

**1.** Hipóteses
Incidência de alterações na TC em pacientes com CH e arritmias:
H0: Fibrose grupo arritmia (+) ≤ Fibrose grupo arritmia (-)
H1: Fibrose grupo arritmia (+) > Fibrose grupo arritmia (-);

**2.** Percentagem de eventos esperada em três anos = 12%;

**3.** Grupo com arritmia 7, grupo sem arritmia 49 = 56 + 10 % = 62 indivíduos.

O programa usado para obtenção do cálculo da amostra foi Gpower[37]. Observe em Anexo C a realização do calculo.

# 5 RESULTADOS

# 5 RESULTADOS

Foram selecionados 78 pacientes portadores de CH e CDI que realizam acompanhamento regular no ambulatório da Seção Médica de Eletrofisiologia para avaliação e inclusão no estudo. Destes, quatro foram excluídos por alteração significativa da creatinina, quatro por alergia ao iodo, um por ter sido submetido à alcoolização do septo interventricular, dois por terem sido submetidos à ressecção cirúrgica do septo e dois pacientes se negaram a entrar no estudo. Concordaram em participar da pesquisa 65 pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após a realização da TC, quatro pacientes foram excluídos do estudo, pois foram observados artefatos relacionados ao brilho do cateter do CDI, o que impossibilitou a quantificação de fibrose.

Foram incluídos 61 pacientes com idade média de 39 ± 15 anos, dos quais 31 (50,8%) eram do sexo feminino, com tempo de evolução médio após implante do CDI de 1882 ± 1104 dias (percentil 25% de 1211 dias). Dessa população, cinco pacientes tiveram indicação do CDI devido a episódios de taquicardia ventricular com repercussão clínica (indicação secundária) e 56 pacientes (91,8%) nos quais se julgou, por critérios clínicos, 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 nestes 56 pacientes são apresentados na Tabela 2. A grande maioria era representada por indivíduos com história de síncope ou morte súbita familiar (58,9% e 44,6%, respectivamente). Apenas 1/3 da população teve indicação primária do CDI pela presença de taquicardia ventricular documentada ao eletrocardiograma ou Holter de 24 horas e 1/3 por comportamento alterado da pressão arterial ao esforço. A menor quantidade de pacientes, apenas seis (ou 10,7%), teve indicação por apresentar septo interventricular de 30 mm ou mais. Um paciente encaminhado para acompanhamento clínico na instituição teve o CDI indicado por causa não aparente. Nesta coorte, 22 pacientes (39.3%) tinham um fator de risco, outros 19 (33,9%), dois fatores de risco, 11 pacientes (19,6%), três fatores de risco, 2 pacientes, 3,6%, quatro fatores de risco e em um paciente, 1,8%, cinco

fatores de risco motivaram a indicação para implante de CDI (Tabela 2). Veja avaliação completa das características os pacientes no Anexo D.

Dos 33 pacientes nos quais a síncope foi critério para indicação do CDI, em 19 (57,6%), a síncope ocorreu em tempo igual ou inferior a seis meses previamente ao implante do CDI e, em 10 (30,3%) pacientes, esse evento ocorreu em tempo maior que seis meses. Em 4 pacientes (12,1%), a relação temporal entre a ocorrência da síncope e o implante do CDI não pôde ser determinado.

**Tabela 2 -** Características dos 61 pacientes incluídos no estudo

| | **N (%) 61 (100%)** |
|---|---|
| Sexo Feminino | 31 (50,8%) |
| Idade | 39 ± 15 anos<br>(12 a 69) |
| F.E. média e D.P. | 70,83 ± 5,47<br>(57 a 78) |
| Septo média e D.P. | 21,39 ± 6,64 mms<br>(10 a 50) |
| Indicação primária de CDI | 56 (91,8%) |
| Indicação secundária de CDI | 5 (8,2%) |
| Síncope* | 33 (58,9%)<br>19 (57,6%) ≤ 6 m<br>10 (30,3%) > 6 m |
| Morte súbita familiar | 25 (44,6%) |
| TVNS ao Holter 24 Hs | 21 (37,5%) |
| Comportamento anormal da P.A. | 21 (37,5%) |
| Septo > 30 mms | 6 (10,7%) |
| Classe Funcional NYHA I | 30 (49,18%) |
| Classe Funcional NYHA II | 24 (39,34%) |
| Classe Funcional NYHA III | 7 (11,47%) |
| Uso betabloqueador | 54 (88,5%) |
| Uso Bloqueador Canal de cálcio. | 8 (13,1%) |
| Uso amiodarona | 16 (26,2%) |
| Uso de BRA ou IECA | 15 (24,6%) |
| Uso diurético | 16 (26.2%) |

BRA= bloqueadores dos receptores da angiotensina, D.P. desvio padrão, F.E. = fração de ejeção, IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina. P.A. = pressão arterial sistêmica. * em quatro pacientes não foi possível determinar o tempo entre a síncope e o implante do CDI.

## 5.1 Seguimento clínico

O tempo de observação médio dos pacientes desse estudo foi de 5,13 ± 3,02 anos (variando entre 1,0 e 17,7 anos). Nesse período, 5 pacientes (8.2%) apresentaram terapias definidas como apropriadas, sendo duas por choque e três por *overdrive*, todas deflagradas devido à identificação de taquicardia ventricular pelo CDI. Em 15 pacientes (24,6%), apesar da documentação de TVNS, não houve terapia por não terem sido preenchidos os critérios de deflagração pelo dispositivo. Em 41 pacientes, não foram documentadas arritmias ventriculares no monitor de eventos do CDI. Nos cinco pacientes com indicação para prevenção secundária, em apenas um, observou-se terapia apropriada. Três pacientes morreram durante a evolução cuja causa não pode ser determinada.

O tempo de seguimento dos pacientes com terapias apropriadas em relação aos pacientes sem arritmias foi semelhante (2264±2387dias vs. 1916±981dias p= 0,51), assim como o tempo de evolução dos pacientes com TVNS registrada pelo CDI em relação aos pacientes sem arritmia (1661±860 vs. 1916±981 p=0,35). Ou seja, o tempo de seguimento clínico não influenciou a não documentação de taquicardia ventricular no grupo II. Por meio da curva de Kaplan Meier, conseguiu-se estimar a ocorrência de eventos a cada ano de seguimento em 2,19% e a taxa acumulada em 6 anos de 12,54% (Tabela 3 e Figura 3).

**Tabela 3 -** Numero de estimativa terapias ao ano e relação ao número de pacientes em seguimento clinico

| Tempo (Anos) | Eventos | Pacientes em segmento | Eventos Ano | Acumulado (Kaplan Meier) |
|---|---|---|---|---|
| 0-1 | 1 | 61 | 1,64% | |
| 1-2 | 1 | 59 | 1,69% | 3,31% |
| 2-3 | 1 | 54 | 1,85% | 5,10% |
| 3-4 | 1 | 48 | 2,08% | 7,07% |
| 4-5 | 0 | 24 | 0,00% | 7,07% |
| 5-6 | 1 | 17 | 5,88% | 12,54% |

Eventos = terapias apropriadas ao ano

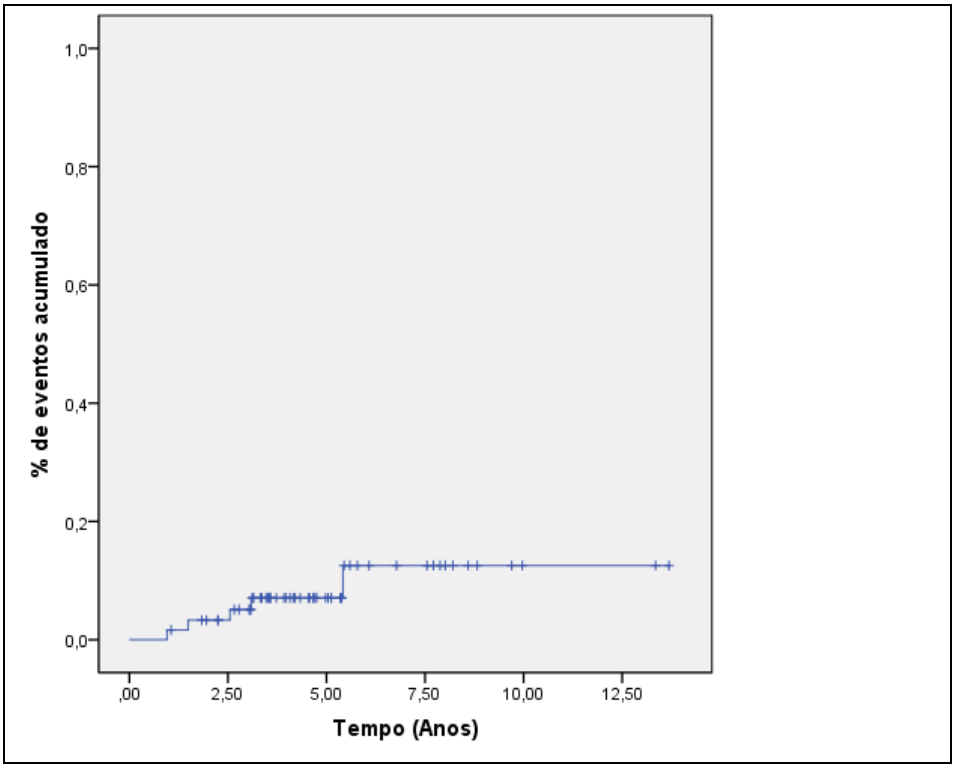



**Figura 3** - Curva de Kaplan Meier mostrando a estimativa de ocorrência de eventos dos pacientes que receberam terapias apropriadas em relação ao tempo de seguimento clínico

## 5.2 Relação entre realce tardio e terapias pelo CDI

A TC de coração detectou a presença de realce tardio no miocárdio em 55 dos 61 pacientes (90,2%) e, nestes, a massa média de fibrose foi de 11,06 ± 11,38g, que correspondeu a 6,17 ± 6,46 % da massa de VE (massa média de VE foi de 183,8 ± 70,8g em toda população do estudo). Estes dados foram avaliados por dois observadores independentes cujos coeficientes de correlação e concordância (Cb) demonstrando que a concordância entre os resultados foram altamente significativos: Cb = 0,9993814 para massa de VE, Cb = 0,9996918 para massa de fibrose e Cb = 0,9999675 para percentual de fibrose do VE. Veja tabela com resultados da TC, relacionados a massa de VE e massa de fibrose, nos 61 pacientes no Anexo E.

Para avaliar a relação entre a densidade de fibrose e a presença de eventos arrítmicos os pacientes, foram divididos em dois grupos: grupo I formado por pacientes com taquicardia ventricular detectada pelo CDI, tratadas ou não apropriadamente pelo dispositivo, e grupo II formado por pacientes sem arritmias. A

Tabela 4 apresenta os resultados correlacionando o número de pacientes de cada grupo, e a massa e o percentual de fibrose de VE. A massa de fibrose pela análise univariada não foi estatisticamente diferente em pacientes dos grupos I e II, o mesmo aconteceu com o percentual de fibrose. Em outras palavras, a quantidade de fibrose baseada na massa e a sua extensão, baseada no seu percentual, não discriminou grupo com evento na população envolvida nesse estudo (Tabela 4). A Figura 5 apresenta um exemplo de um paciente com fibrose na TC e TVNS registrada no monitor de eventos do CDI.

**Tabela 4** – Correlação entre arritmias registradas ao monitor de eventos do CDI com massa de fibrose e massa de ventrículo esquerdo avaliada pela TC

| | **Grupo I** | **Grupo II** | **Valor de P** |
|---|---|---|---|
| N | 20 | 41 | |
| MVE g *<br>TC coração | 197,6±85,76 g<br>[184,2;157,6– 210,2] | 177,1±62,4 g<br>[173,4;136,2-08,70] | 0,46 |
| M.F. g<br>TC coração | 8,62±9,7 g<br>[3,7;2,1 – 14.0] | 12,25±12 g<br>[10,0;3,1 -17,8] | 0,19 |
| Percentual<br>Fibrose | 4,3±4,8%<br>[2,8;1.1-6,2] | 7,0%±7,7%<br>[4,5;1,9 – 10,5] | 0,13 |

g = gramas; M.F= massa de fibrose gramas; MVE = massa de ventrículo esquerdo em gramas.
Os resultados numéricos da linha superior correspondem às médias e desvio padrão, e da linha inferior a mediana e percentil 25 – 75.

Na Figura 4, tem o exemplo de um paciente com fibrose na TC e TVNS registrada ao monitor de eventos do CDI.

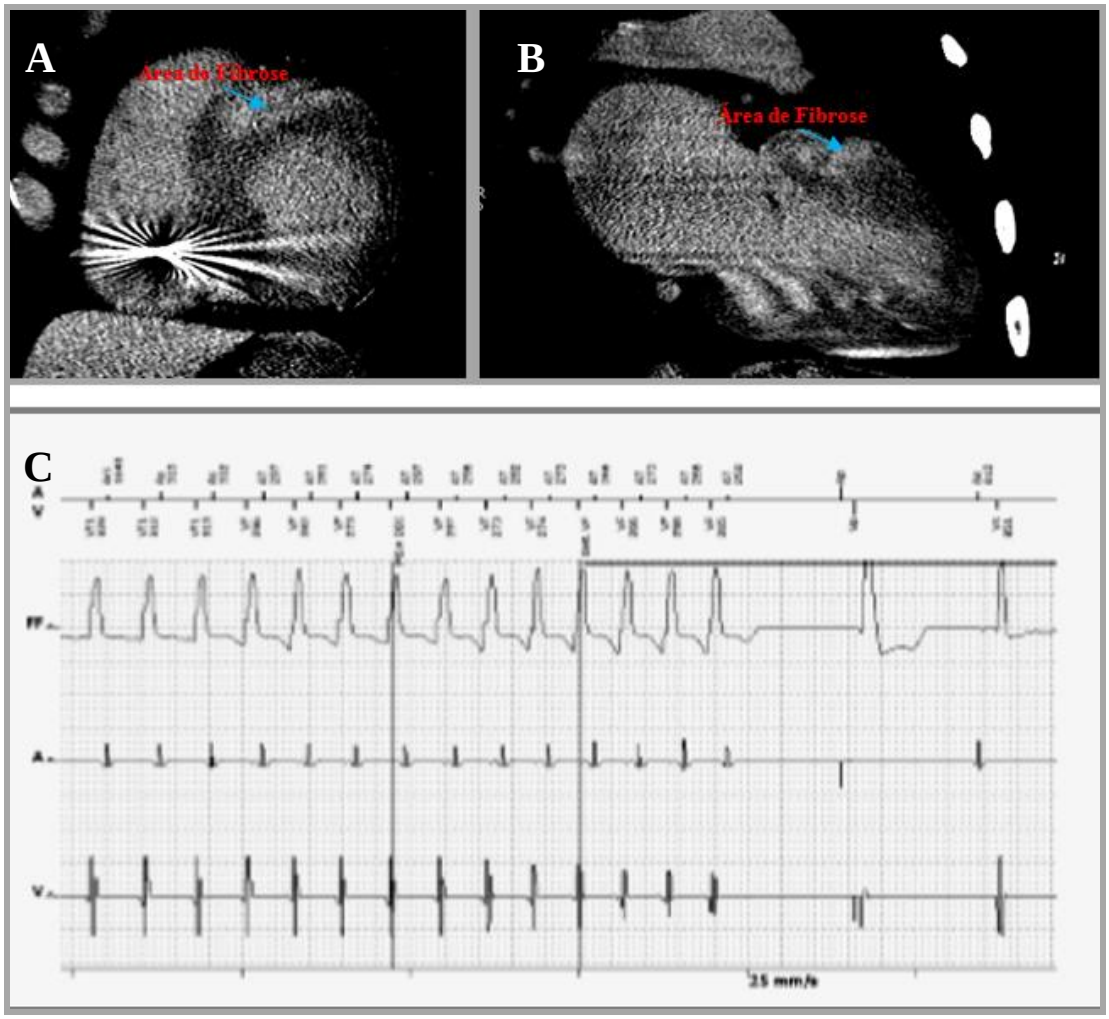



**Figura 4** - Paciente sexo masculino com 41 anos de idade com 16,7 gramas de fibrose (correspondente a 8,4% do VE) observada na imagem superior esquerda da TC (A) com reconstrução multiplanar em eixo curto mostrando realce tardio em segmentos anterior e anterosseptal (setas azuis) na porção basal. Observa-se, na imagem superior direita da TC (B), com reconstrução multiplanar em duas câmaras realce tardio nos segmentos anterior basal e médio. Abaixo (C) observado TVNS registrado no monitor de eventos do CDI. O canal FF corresponde à derivação obtida dos polos do cateter em relação ao gerador; o canal A corresponde ao eletrograma endocavitário atrial e o V corresponde ao eletrograma endocavitário ventricular.

A acurácia da presença de fibrose e a sua quantidade para predição de eventos arrítmicos em pacientes com CH pode ser observada na Figura 5. A área sob a curva correspondente da curva ROC foi de 0,38 para o percentual de fibrose e de 0,39 para sua massa. Esses dados confirmam que a densidade de fibrose não teve poder suficiente nessa população para identificar pacientes de alto risco.

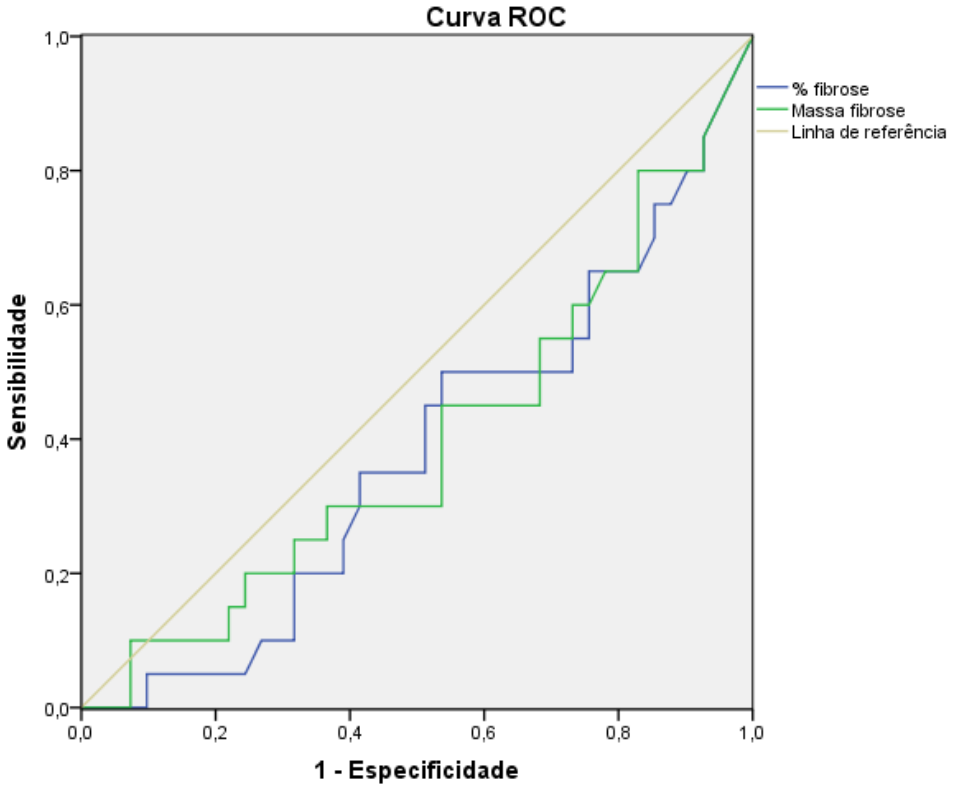



**Figura 5** – Acurácia preditiva da massa de fibrose e porcentual de fibrose observados à TC em relação a eventos arrítmicos registrados no CDI. Na avaliação dos grupo I e II, fica claro que a fibrose não foi preditora de eventos.

### 5.2.1 Relação entre presença de fibrose e terapia apropriada pelo CDI

Dos 61 pacientes, seis não tinham fibrose (9,8%), e, destes, três pertenciam ao grupo I e três ao grupo II. Dos 55 pacientes com fibrose, 17 ou 31% pertenciam ao grupo I e 38 pacientes pertenciam ao grupo II (Tabela 5). Por outro lado, nos pacientes com taquicardia ventricular, a presença de fibrose foi detectada em 85% dos casos.

**Tabela 5 -** Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo da densidade de fibrose pela TC nos pacientes dos grupo I e II

| | **Grupo I N=20** | **Grupo II N= 41** |
|---|---|---|
| Com fibrose | 17 | 38 |
| Sem fibrose | 3 | 3 |

S=85%; E= 7,3; VPpositivo = 30,9%; VPnegativo =50%

### 5.2.2 Análise dos segmentos miocárdicos comprometidos

Na análise da tomografia, foram obtidos em 60 pacientes, em média, 3±2,36 segmentos com fibrose nos 17 segmentos padronizados pelo *American Heart Association*. Em um paciente, houve perda da análise por problemas técnicos. O maior número de segmentos acometidos localizava-se no septo interventricular (1,62±1,34 segmentos), seguido da parede anterior 1,0±1,09 (p=0,004) e, por fim, em menor número, na parede anterolateral 0,05±0,22 (p=0,0001). A taxa de segmentos ventriculares não analisados por problemas técnicos no grupo I foi semelhante ao encontrado no grupo II. Estes dados podem ser observados na Tabela 6. A Figura 6 apresenta um exemplo de segmento ventricular não adequadamente analisado devido à presença de artefatos técnicos.

**Tabela 6 -** Número de segmentos ventriculares não analisáveis devido a artefatos técnicos entre os grupos I e II

| | **Grupo I** | **Grupo II** | **Valor de P** |
|---|---|---|---|
| N | 20 | 40 | |
| Segmentos não analisáveis | 4,25 ± 2,07 | 3,63 ± 2,18 | p=0,266 |

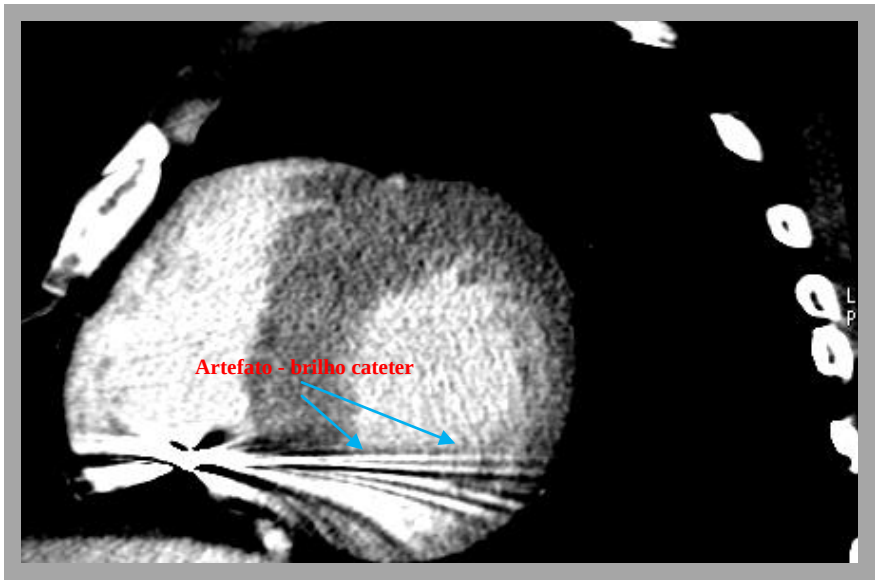



**Figura 6** – Reconstrução multiplanar do realce tardio em eixo curto mostrando artefato (setas azuis) gerado por endurecimento de feixe do cabo metálico do CDI que impede análise da fibrose nos segmentos inferosseptal, inferior e inferolateral do VE

## 5.3 Densidade de fibrose e as características da taquicardia ventricular

Foi analisada a relação entre a presença da fibrose e as características da TVNS, tanto com relação a sua frequência como também ao número de batimentos por episódio. A média de frequência cardíaca da TVNS registrada pelo CDI foi de 201±36 bpm (nos pacientes com terapias apropriadas a média foi de 199,7± 30,1 bpm). Com relação ao número de batimentos por episódio, constatou-se que apenas um paciente apresentou episódios com três batimentos, dois pacientes apresentaram TVNS com mais de três e menos que 7 batimentos, e outros 12 pacientes registraram TVNS com mais de 7 batimentos. Quando se avaliou o índice de correlação entre frequência cardíaca e o número de batimentos dos episódios de TVNS com a massa de VE, percentual de fibrose e massa de fibrose do VE, não foram observadas associações significativas entre essas variáveis (Tabela 7). Em outras palavras, a massa ventricular e a densidade de fibrose não influenciaram as características eletrocardiográficas da TVNS.

**Tabela 7** - Índice de Correlação entre frequência cardíaca e duração da TVNS-CDI e Massa de VE e Fibrose do VE

| | **Frequência da TVNS – CDI Coeficiente correlação (p valor)** | **Duração da TVNS – CDI Coeficiente correlação (p valor)** |
|---|---|---|
| Massa V.E | 0,261 (0,348) | - 0,013 (0,965) |
| Fibrose g | 0,347 (0,205) | - 0,006 (0,982) |
| Fibrose % | 0,229 (0,412) | - 0,012 (0,967) |

## 5.4 Correlação entre densidade de fibrose, e as variáveis clinicas e ecocardiográficas

Os pacientes com TVNS ao Holter 24 h apresentaram significativamente maior massa de VE em relação aos pacientes sem essa arritmia, indicando que, quanto maior a hipertrofia ventricular, maior probabilidade de evento arrítmico. Por outro lado, a presença de fibrose ou sua extensão não foi maior nos pacientes com TVNS em comparação àqueles sem TVNS.

Os pacientes com septo maior ≥30 mm apresentaram maior massa de ventrículo esquerdo e maior massa de fibrose em gramas em comparação aos pacientes com septo interventricular <30mm. Esses achados são concordantes com a maior presença de massa muscular no septo concomitante à presença da fibrose, em comparação a outras regiões de VE. Isso ficou claro também quando se analisou a distribuição segmentar da fibrose (Tabela 8).

O achatamento ou queda da pressão arterial ao esforço, além de morte súbita familiar e síncope, não se associaram a maior densidade de fibrose à TC nos pacientes desse estudo (Tabela 8).

**Tabela 8 -** Correlação de variáveis clínicas e ecocardiográficas com massa de ventrículo esquerdo e densidade de fibrose e avaliados na TC

| | | MVE | | Massa de fibrose (g) | | Fibrose (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Média (DP) g** | **Valor de P** | **Média (DP) g** | **Valor de P** | **Média (DP) g** | **Valor de P** |
| TVNS | Não | 174,9 (76,26) | 0,04 | 10,1(10,81) | 0,41 | 6,0(6,66) | 0,71 |
| | Sim | 199,7(58,53) | | 12,7(12,43) | | 6,4(6,24) | |
| Septo >30 mm | Não | 172,7(54,80) | 0,003 | 10,0(10,63) | 0,03 | 5,9(6,45) | 0,22 |
| | Sim | 286,4(117,83) | | 20,6(14,64) | | 8,0(6,86) | |
| PA | Alterada | 180,9(74,1) | 0,562 | 11,6(10,2) | 0,914 | 7,4(7,9) | 0,883 |
| | Normal | 179,6(50,2) | | 12,1(13,0) | | 6,4(6,2) | |
| MSF | Não | 197,7(82,5) | 0,108 | 13,1(13,3) | 0,311 | 6,8(6,6) | 0,405 |
| | Sim | 167,5(50,9) | | 8,7(8,2) | | 5,4(6,3) | |
| Síncope | Não | 201,8(83,7) | 0,124 | 13,7(12,4) | 0,127 | 7,4(7,7) | 0,271 |
| | Sim | 171,3(58,4) | | 9,23(10,4) | | 5,2(5,35) | |
| Sexo | Fem | 172,2 (84,34) | 0,33 | 7,3 (8,17) | 0,006 | 4,75(6,21) | 0,02 |
| | Masc | 195 (52,39) | | 14,9 (13,1) | | 7,65(6,5) | |
| F.A. | Não | 187,5(76,05) | 0,78 | 9,8(10,63) | 0,067 | 5,2 (5,70) | 0,028 |
| | Sim | 171,4(50,18) | | 15,4(13,14) | | 9,6 (7,85) | |

DP= desvio padrão; F.A. = fibrilação atrial durante o seguimento, MVE = massa de VE; MSF = antecedentes familiares de morte súbita. TVNS = registrada ao Holter de 24 h.

Pacientes do sexo masculino apresentavam maior massa de VE, de fibrose e percentual de fibrose em relação às mulheres.

Um achado interessante nesse estudo foi a correlação positiva e significativa entre a documentação da fibrilação atrial com a densidade de fibrose de VE. A fibrilação atrial persistente ou paroxística foi documentada em 14 dos 61 pacientes (22,9%). O percentual de fibrose de VE nesse grupo foi de 9,6% em comparação a 5,2% naqueles sem fibrilação atrial (P=0,028). O mesmo não foi observado com relação à massa ventricular esquerda.

Foram analisadas outras variáveis clínicas e ecocardiográficas em relação aos resultados da TC para massa do VE, massa de fibrose em gramas e a sua percentagem (Tabela 9). Pacientes com idade inferior a 52 anos apresentaram maior extensão e percentual de fibrose (coeficiente de correlação respectivamente – 0,33, P=0,01; - 0,28, P=0,03) em relação aos pacientes de maior idade.

Pela análise de regressão logística, o ponto de corte no qual os menores valores de fração de ejeção passaram a ter significância estatística para análise da fibrose em porcentual de VE foi de 63%. Nessa condição, os pacientes apresentaram maior percentual de fibrose em comparação aos pacientes com fração de ejeção acima de 63% (coeficiente de correlação -0,42 com valor de P<0.001) (Figura 7; Tabela 9).

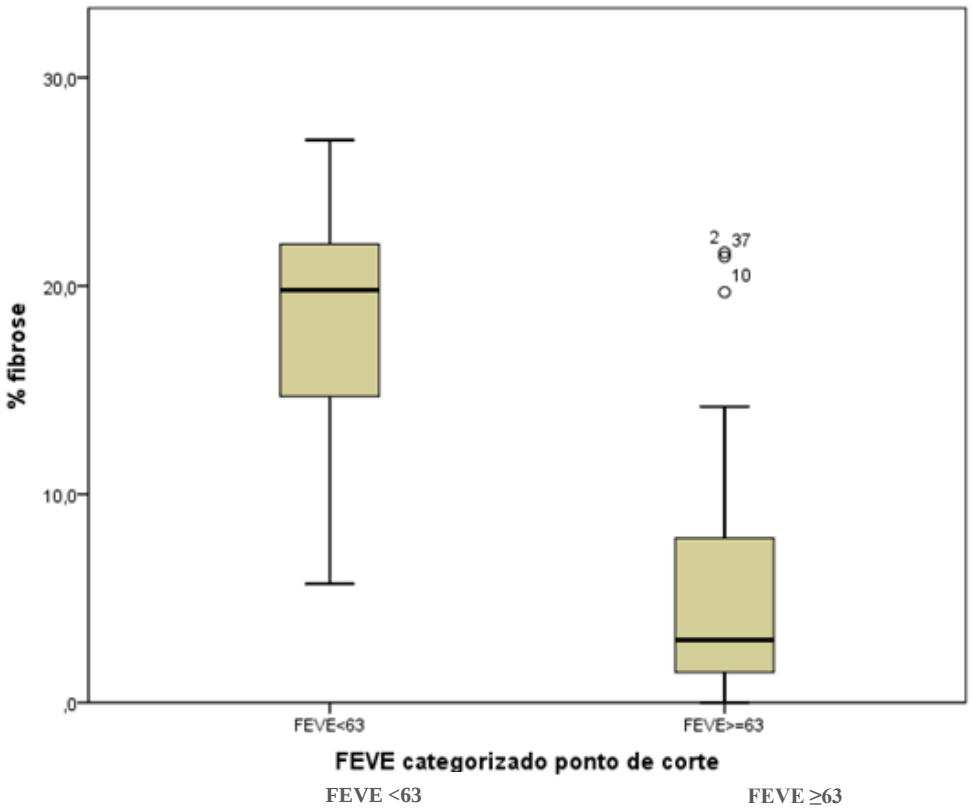



**Figura 7** – Percentagem de fibrose de acordo com o ponto de corte de 63% para fração de ejeção. Menores frações de ejeção correlacionaram-se de maneira significativa com maior percentual de fibrose de VE. FEVE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Quando se analisou o gradiente pressórico na via de saída do VE, pacientes com maiores gradientes apresentavam maior massa de VE, entretanto, a densidade de fibrose não se correlacionou com a diferença pressórica na via de saída do VE.

O tamanho do átrio esquerdo não se correlacionou com a densidade de fibrose (Tabela 9), entretanto, nos pacientes com fibrilação atrial, o átrio esquerdo foi significativamente maior em comparação aos pacientes sem fibrilação atrial (50±10 vs. 42±6 mm; P<0,0001).

Os pacientes com maior massa de ventrículo esquerdo também apresentaram maior massa de fibrose em gramas independente do sexo, mas não apresentaram maior percentual de fibrose.

O valor médio do diâmetro diastólico final do VE foi de 43,64±8,03 mm (variando entre 24 e 67 mm). Apesar de estar dentro dos limites considerados normais, essa variável não se correlacionou com a massa de VE, nem mesmo com a densidade de fibrose avaliados pela TC (Tabela 9).

**Tabela 9 –** Correlação de variáveis clínicas e ecocardiográficas com massa de ventrículo esquerdo e densidade de fibrose e avaliados na TC

| | **MVE** | | **Massa de Fibrose (g)** | | **Fibrose (%)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Coef. Corr.** | **Valor de P** | **Coef. Corr.** | **Valor de P** | **Coef. Corr.** | **Valor de P** |
| Idade | - 010 | 0,44 | -0,33 | 0,01 | -0,28 | 0,003 |
| FE | 0,04 | 0,73 | -0,33 | 0,01 | -042 | 0.001 |
| Gradiente | 0,42 | 0,0001 | -0,007 | 0,58 | -0,22 | 0,08 |
| AE | 0,27 | 0,032 | 0,032 | 0,80 | 0,01 | 0,99 |
| MVE | | | 0,29 | 0,02 | -0,06 | 0,62 |
| DDVE | 0,022 | 0,865 | -0,084 | 0,520 | -0,065 | 0,618 |

AE = diâmetro de átrio esquerdo, Coef. Corr. = coeficiente de correlação, DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DP desvio padrão, FE = fração de ejeção, MVE = massa de ventrículo esquerdo, Síncope ΔT = tempo de síncope.

## 5.5 Relação entre fatores de risco que motivaram a indicação de CDI e o realce tardio

Considerando-se conjuntamente os cinco fatores de risco para indicação do CDI e a sua associação com a presença ou extensão de fibrose, ficou claro que essa relação não existiu. Esses resultados podem ser observados na Tabela 10.

**Tabela 10 –** Correlação entre a associação do número de fatores de risco e densidade de fibrose e massa de VE

| TC coração | RHo | Valor de P |
|---|---|---|
| Percentagem fibrose (%) | - 0,031 | 0,822 |
| Massa de fibrose (g) | - 0,029 | 0,830 |
| Massa de VE (g) | -0,040 | 0,772 |

RHo = coeficiente de correlação. Os fatores de risco em conjunto não estiveram associados a maior risco de fibrose pela TC.

E, por fim, analisou-se se pacientes com mais de um fator de risco associado apresentaram maior risco de evoluir com taquicardia ventricular no seguimento clínico. Novamente, ficou claro que essa associação não influenciou os resultados para identificar pacientes com maior vulnerabilidade para taquicardia ventricular (Tabela 11).

**Tabela 11 –** Correlação da associação do número de fatores de risco com eventos arrítmicos no grupo I em relação ao grupo II (p=0,504).

| Número de fatores de risco | Grupo I | Grupo II |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 1 (2,6%) |
| 1 | 10 (55%) | 12 (31,6%) |
| 2 | 4 (22,2%) | 15 (39,5%) |
| 3 | 4 (22,2%) | 7 (18,4%) |
| 4 | 0 | 2 (5,3%) |
| 5 | 0 | 1 (2.6%) |

T.A. = terapias apropriadas.

## 5.6 Relação entre variáveis clínicas e ecocardiográficas, e a evolução clínica dos pacientes com CH

Na análise univariada relacionando-se as variáveis clínicas com surgimento de eventos nos pacientes do grupo I em comparação aos pacientes do grupo II, não se observaram diferenças significativas quanto à presença de TVNS ao Holter 24 h, septo ≥ 30mm, comportamento anormal da pressão arterial, história familiar de morte súbita familiar e síncope (Tabela 12).

**Tabela 12 -** Correlação entre variáveis clínicas com eventos arrítmicos

| | Grupo I | Grupo II | Valor de P |
|---|---|---|---|
| TVNS Holter 24 h | 14(36,8%) | 7(38,9%) | >0,999 |
| Septo > 30 mm | 4 (10,4%) | 2 (11,1%) | >0,999 |
| Comportamento anormal P.A. | 15 (42,9%) | 6 (46,2%) | >0,999 |
| MSF | 19 (50%) | 6 (33,3%) | 0,267 |
| Síncope | 24 (63,2%) | 9 (50%) | 0,394 |

MSF = morte súbita familiar, P.A. pressão arterial, TVNS = taquicardia ventricular não sustentada

Resultado similar foi observado quando se avaliaram outras variáveis clínicas como sexo, idade, indicação primária de CDI e documentação de fibrilação atrial (Tabela 13).

**Tabela 13 -** Correlação entre variáveis clínicas com eventos arrítmicos

| | Grupo I | Grupo II | Valor de P |
|---|---|---|---|
| Sexo (feminino) | 22 (53,7%) | 9 (45%) | 0,592 |
| Idade (média ± DP) | 36,3±14,35 | 43,8±13,9 | 0,058 |
| Indicação primaria | 38 (92,7%) | 18 (90%) | >0,999 |
| F.A. | 5(25,0%) | 9(21,95%) | >0,999 |

F.A. = presença de fibrilação atrial no seguimento, indicação primária = critério de indicação do CDI

Quanto aos critérios ecocardiográficos, não se observaram diferenças significativas quanto a valor do gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, espessura do septo interventricular (Tabela 14). Entretanto, pacientes do grupo I apresentaram maior diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, bem como, do tamanho de átrio esquerdo em relação aos pacientes do grupo II (Figura 8).

**Tabela 14** - Correlação entre critérios ecocardiográficos e eventos clínicos nos grupos I e II

| | **Grupo I** | **Grupo II** | Valor de P |
|---|---|---|---|
| Gradiente VE | 28 ± 40,37* | 19,46 ± 34,13* | 0,314 |
| Fração de ejeção | 69,70 ± 5,32# | 70,63 ± 5,58# | 0,703 |
| Espessura septo | 23,45 ± 7,13** | 20,39 ± 5,89** | 0,101 |

Gradiente VE = maior gradiente via de saída de ventrículo esquerdo no repouso ou esforço, T.A. = terapias apropriadas. *=mmHg; mm/s; # = %

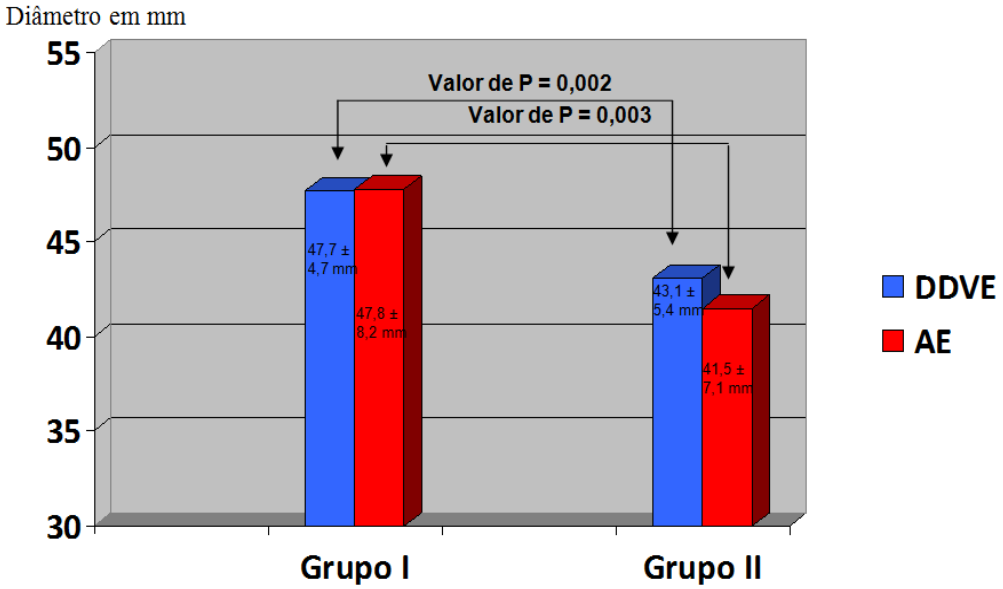



**Figura 8** – Correlação entre diâmetro diastólico final de VE e diâmetro de átrio esquerdo com eventos arrítmicos registrados ao CDI
A.E.= átrio esquerdo, DDVE = diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, mm = milímetros.

Na análise multivariada, avaliou-se a associação entre a massa de fibrose de VE com o diâmetro diastólico de VE e tamanho de átrio esquerdo (únicos fatores com valor de P < 0,10 pela análise univariada), em relação à ocorrência de eventos. Essa análise foi realizada com intuito de se confirmar e essas variáveis não foram responsáveis pela redução do poder estatístico da fibrose na discriminação entre os pacientes dos grupos I e II. Foram feitas análises para comparações entre dois grupos: uma entre os pacientes que receberam terapia apropriada (pacientes mais graves) em relação ao grupo sem arritmias (grupo II) e outra a comparação entre o grupo I em relação aos pacientes sem arritmias (grupo II). Não se observou nenhuma associação dos fatores analisados com desfechos arrítmicos (Tabelas 15 e 16, respectivamente).

**Tabela 15 -** Análise multivariada correlacionando DDVE e tamanho de átrio esquerdo e o percentual de fibrose entre pacientes com terapias ao CDI em relação aos pacientes sem arritmias (grupo II).

| | OR | IC para OR | | Valor de P |
|---|---|---|---|---|
| (Intercept) | | | | 0,0229 |
| Fibrose (%) | 0,729 | 0,465 | 0,916 | 0,1662 |
| DDVE | 1,146 | 0,936 | 1,270 | 0,1872 |
| AE | 1,151 | 0,961 | 1,262 | 0,1265 |

AE = átrio esquerdo em mm ao ecocardiograma, DDVE = diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, Intercept = Fibrose – porcentual de fibrose.

**Tabela 16 -** Análise multivariada correlacionando DDVE e tamanho de átrio esquerdo e o percentual de fibrose entre pacientes do grupo I em relação aos pacientes do grupo II.

| | OR | IC para OR | | Valor de P |
|---|---|---|---|---|
| (Intercept) | | | | 0,00218 |
| Fibrose (%) | 0,922 | 0,820 | 0,979 | 0,17371 |
| Idade | 1,006 | 0,956 | 1,032 | 0,82758 |
| DDVE | 1,125 | 0,990 | 1,201 | 0,06979 |
| AE | 1,080 | 0,973 | 1,139 | 0,14655 |

AE = átrio esquerdo em mm ao ecocardiograma. DDVE = diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, Intercept = Fibrose – porcentual de fibrose.

## 5.7 Efeito de fármacos sobre a documentação de arritmias ventriculares na evolução clínica de pacientes dos grupos I e II

O possível efeito de fármacos sobre os desfechos arrítmicos nos grupos I e II foi analisado na população desse estudo. Um total de 54 pacientes utilizou betabloqueador (88,5%; atenolol e propranolol) e 16 utilizaram amiodarona (26,2%). Na análise estatística, não houve correlação da utilização destes fármacos com eventos arrítmicos ventriculares (Tabela 17). Em outras palavras, a utilização de fármacos não interferiu na evolução clínica dos pacientes no que diz respeito à eventos arrítmicos ventriculares.

**Tabela 17** - Ausência de correlação entre o uso de fármacos antiarrítmicos com desfechos arrítmicos ventriculares

| | Grupo I – n (%) | Grupo II – n (%) | Valor de P |
|---|---|---|---|
| Betabloqueador | 17 (31,5%) | 37 (68,5%) | p = 0,67 |
| Amiodarona | 07 (43,75%) | 09 (56,25%) | p = 0,35 |

## 5.8 Óbitos no seguimento clínico

Foram confirmados três óbitos na população avaliada. Um ocorreu por acidente vascular cerebral em paciente com fibrilação atrial, mesmo em uso de anticoagulante oral, internada em outro serviço. Um paciente morreu por septicemia pós-cirurgia de miectomia da via de saída do VE. O terceiro paciente teve morte súbita também em pós-operatório tardio de miectomia de VE. Nesses três pacientes, o único achado significativo foi maior média de tamanho de átrio esquerdo em relação aos sobreviventes (57 ± 10,5 mm vs 42,9 ± 7,3 mm P=0,025). Nem a massa nem o percentual de fibrose discriminaram os pacientes que morreram daqueles que se mantiveram vivos (8,5±6,8g *vs* 11,2±11,6g, p=0,86; 4,5±2,4% *vs* 6,2±6,6%, respectivamente, para massa e densidade de fibrose; P=0,98).

## 5.9 Terapias pelo CDI

Nesse estudo, observaram-se terapias pelo CDI (*overdrive* ou choque) em 29 dos 61 pacientes (47,54%). Desse total, em 24 pacientes, foram observadas terapias inapropriadas (82,76%; apenas choques) e, em cinco pacientes (17,24%), foram consideradas terapias apropriadas (2 com choque e 3 com *overdrive*). As causas das terapias inapropriadas são apresentadas na Tabela 18.

**Tabela 18 -** – Causas de terapias inapropriadas pelo CDI em pacientes com CH

| Causas da terapia inapropriada | N= 24 (%) |
|---|---|
| - Fibrilação/flutter atrial com alta com resposta ventricular | 11 (45,8%) |
| - Taquicardia sinusal com frequência cardíaca elevada | 04 (16,6%) |
| - Fratura de eletrodo | 03 (12,5%) |
| - Dupla contagem (QRS e T) | 02 (8,3%) |
| - Taquicardia atrial alta resposta ventricular | 01 (4,2%) |
| - Defeito do gerador do CDI | 01 (4,2%) |
| - Pareamento ventricular repetitivo | 01 (4,2%) |
| - Programação inapropriada | 01 (4,2%) |

# 6 DISCUSSÃO

# 6 DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo demonstram que, nessa população de pacientes com CH, a densidade de fibrose ventricular, caracterizada pela sua extensão (percentual de área ventricular acometida) e a quantidade em gramas, confirmada por meio do realce tardio pela TC do coração, não foi estatisticamente diferente entre pacientes com ou sem taquicardia ventricular pelo CDI. Entretanto, 85% dos pacientes com detecção desta taquicardia na evolução clínica apresentavam fibrose à TC. Além disso, a densidade da fibrose miocárdica não foi um critério de risco adicional a outros já conhecidos, para compor o conjunto de fatores de risco que identificam uma eventual maior vulnerabilidade ventricular a taquiarritmias potencialmente malignas. Os fatores de risco mais frequentemente empregados na clínica não discriminaram pacientes com maior ou menor vulnerabilidade ventricular para arritmias potencialmente malignas.

## 6.1 Seguimento clínico e ocorrência de eventos: importância dos fatores de risco clínicos

Para análise e compreensão dos resultados, é importante comentar as características da população incluída nesse estudo e os critérios utilizados para sua avaliação. Deve-se salientar que eram pacientes portadores de CH já com CDI implantado, cuja indicação se baseou em critérios clínicos e ecocardiográficos das diretrizes nacionais e internacionais, que regem essa conduta. Isso não implica necessariamente que os pacientes eram portadores de taquiarritmias ventriculares potencialmente malignas na época da indicação do implante. Entretanto, a documentação da taquicardia ventricular pelo CDI foi o principal critério de avaliação da vulnerabilidade ventricular utilizado durante o seguimento clínico nesse estudo, para qualificar os pacientes como de alto risco[38]. Desse modo, dada a provável gravidade dos casos e sabendo que o evento final que causa a morte nessa população é uma arritmia grave e que a taquicardia ventricular documentada pode ser

um indicador de risco, as informações obtidas pelo sistema de monitorização do CDI foram utilizadas para se estimar a sua relação com os fatores que motivaram a indicação do CDI, incluindo os critérios clássicos, mas também, agora, considerando o realce tardio, um indicador de fibrose miocárdica pela TC.

A morte súbita é a principal complicação na evolução de pacientes com CH. Para sua prevenção, o CDI é a mais importante arma terapêutica disponível. Essa prótese pode ser indicada primariamente, baseada na presença de fatores de risco que estão mais associados à ocorrência desse evento catastrófico. Em outras palavras, a prevenção primária é baseada em dados obtidos pela história clínica (síncope) e familiar (morte súbita em parentes próximos), além de informações do ecocardiograma (espessura septal), eletrocardiograma, Holter e teste ergométrico (arritmias ventriculares e comportamento pressórico ao esforço). Nessa condição, o médico é respaldado por aquelas informações que o auxiliam na tomada de decisão. Para prevenção secundária, a morte, que é o critério "duro", mais forte, já ocorreu e, por essa razão, a indicação do CDI é indiscutível. Apesar de se saber que a causa é a fibrilação ventricular, o fato que a motivou muitas vezes é desconhecido e o risco de recorrências não é desprezível. Em outras palavras, nos dois tipos de prevenção, primária e secundária, embora os pacientes sejam portadores da mesma doença, devem ser fenotipicamente diferentes até serem submetidos à avaliação clínica inicial.

A literatura mostra que, quando a conduta de prevenção primária é adotada, a taxa anual de choque ou terapia pelo CDI é de 4%[21]. Por outro lado, quando a indicação do CDI é baseada na prevenção de recorrência de morte ou uma taquicardia ventricular potencialmente maligna, os resultados são diferentes, indicando uma taxa de terapia maior de 10% ao ano. A diferença de resposta terapêutica entre essas duas condutas deve estar, portanto, relacionada ao critério que motivou a indicação do CDI, no perfil do paciente e no tempo de seguimento após implante. Na evolução clínica dos nossos pacientes, cuja indicação de prevenção primária prevaleceu, apenas 5/61 pacientes (8,2%) apresentaram algum evento que necessitou intervenção do CDI num tempo de seguimento médio de 5,13 $\pm$ 3 anos. Pela curva de Kaplan Meier, a estimativa da ocorrência de eventos foi de 2,19% ao ano, abaixo, portanto, dos dados já publicados para esse tipo de conduta[21]. Esse

achado reflete um perfil relativamente benigno da nossa população, apesar de ser portadora de CDI. Um estudo no qual se avaliou a eficácia do CDI para prevenção primária de morte em crianças e adolescentes com CH, a ocorrência de terapias apropriadas foi de 3,1% ao ano[39]. As diferenças encontradas entre o nosso e os outros estudos, como será comentado mais adiante, podem estar relacionadas às características populacionais, aos critérios de indicação e à importância individual dos fatores de risco.

### 6.1.1 Importância dos fatores de risco para caracterização de risco da população avaliada

Na nossa população, os fatores de risco que motivaram a indicação do CDI estiveram muito mais relacionados à história clínica do que a informações obtidas por métodos de investigação, como o ecocardiograma, eletrocardiograma, Holter ou teste ergométrico. Por essa razão, é possível que a interpretação das informações obtidas por meio de questionamentos aos pacientes pudesse ter significado prognóstico diferente, podendo até superestimar sua eventual importância, e isso poderia impactar na frequência de terapias pelo CDI. Assim, a ocorrência de síncope e história familiar de morte súbita foi relatada por 58,9% e 44,6% dos pacientes, respectivamente, correspondendo à maioria das indicações. Comportamento alterado da pressão arterial ao esforço esteve presente em 21 pacientes (37,5%) e a documentação de TVNS ao Holter de 24 horas também em 21 pacientes (37,5%). 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 CDI[18]. Na nossa população, 60% dos pacientes apresentavam, pelo menos, dois fatores de risco associados, o que respaldou a indicação do CDI. Num estudo realizado por Elliott e cols., quando história de síncope e de morte súbita familiar foi avaliada em conjunto, houve um aumento na identificação de risco de óbito em pacientes com CH[40].

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. Por essa razão, a presença da fibrose, seja identificada pela TC ou RM, pode ser um critério útil nessa situação.

A documentação de eventos arrítmicos em pacientes com CH depende não somente do grau de acometimento cardíaco pela doença, o que pode se refletir na presença dos fatores de risco clínicos já comentados, mas, também, do tempo de evolução. Nosso estudo teve um tempo de seguimento clínico considerado satisfatório em comparação com outros estudos para a detecção de complicações advindas da doença[29].

## 6.2 Relação entre realce tardio e a presença de arritmias ventriculares

A fibrose de VE detectada pela TC esteve presente em 90,2% dos pacientes da nossa população e correspondeu a um porcentual de acometimento do VE de 6,17±6,5% (variando entre 4,5 e 7,8%), o que equivaleu a 11,6±11,4 g (variando entre 8,15 e 14 g) de miocárdio ventricular. Nessa população, 20 pacientes (33%) apresentaram taquicardia ventricular que foi tratada (5 pacientes) ou foi apenas documentada pelo CDI (15 pacientes). Em 41 pacientes (67%), nenhuma taquiarritmia ventricular foi documentada na evolução clínica. Deve-se destacar, aqui, que a taquicardia ventricular tratada (com choque ou *overdrive*) tem relevância maior do ponto de vista prognóstico em relação àquela apenas documentada, pois representa em evento arrítmico de risco elevado, principal causa de óbito em pacientes com CH. Entretanto, ambos os tipos de taquicardia ventricular documentados foram considerados na análise como indício da presença de maior vulnerabilidade ventricular causada pela doença.

O maior interesse nessa investigação foi avaliar se a densidade de fibrose seria um fator de risco adicional para identificar pacientes, portadores de CH, com maior probabilidade de apresentar taquicardia ventricular. A extensão de fibrose de VE, bem como a massa de VE acometida pela fibrose, foi similar quando se comparou pacientes com arritmias documentadas (grupo I) com aqueles sem arritmias ventriculares (grupo II). Entretanto, nos pacientes com taquicardia ventricular, a fibrose esteve presente em 85%, indicando uma razoável sensibilidade desse achado

para identificar pacientes de risco. Estes resultados são concordantes com aqueles obtidos por Adabag e cols.[25] que avaliaram a presença de fibrose com a documentação de TVNS ao Holter e a quantidade de ectopias ventriculares em 177 pacientes portadores de CH. Dessa população, 41% apresentavam fibrose, com extensão média de 8,5 ± 8%. Os pacientes com fibrose apresentavam maior número de extrassístoles ventriculares e episódios de TVNS, porém a extensão da fibrose não se correlacionou com a quantidade nem com a complexidade de arritmias ventriculares. Em outro estudo, Conte e cols.[41] avaliaram a relação entre a extensão de fibrose pela RM com a presença de TVNS ao Holter de 24 horas em 124 pacientes. Os autores demonstraram uma correlação positiva entre essas variáveis pela análise univariada, considerando-se o número de segmentos ventriculares acometidos (análise semiquantitativa), entretanto, essa relação deixou de existir quando se realizou a análise multivariada, levando-se em conta outros fatores (sexo masculino, espessura máxima de parede de VE, massa de VE e alteração de perfusão de VE).

A ausência de relação entre a densidade de fibrose e o surgimento de TVNS talvez indique que não houve ainda acometimento de uma quantidade crítica de miocárdio ventricular responsável pela formação de um circuito arritmogênico para gerar uma taquicardia. Shiozaki e cols.[32,33] avaliaram pacientes com CH portadores de CDI indicado para prevenção secundária de morte súbita. Na sua população, a massa de fibrose encontrada associada a maior frequência de terapias pelo gerador foi ≥ 18 g. Raymond e cols.[31] avaliaram a correlação de realce tardio com morte súbita cardíaca e terapias apropriadas pelo CDI em 1.293 pacientes com CH. Durante um tempo médio de acompanhamento de 3,3 anos, observaram a ocorrência desses eventos em 3% dos casos (37 pacientes), principalmente naqueles nos quais a presença de realce tardio era ≥ 15% da massa do VE. Essa quantidade de tecido ventricular acometido associou-se a risco duas vezes maior de morte cardíaca súbita ou terapia pelo CDI em cinco anos, considerando uma estimativa de eventos de 6% nesse período.

No nosso estudo, somente seis pacientes (9,8%) tinham porcentual de fibrose ventricular esquerda ≥ 15%, em nenhum deles, ocorreu terapia apropriada e somente um apresentou TVNS ao CDI. Na avaliação dos eventos, não foi detectada

correlação entre massa de fibrose ≥ 15% nos grupos I e II (OR 0,38, IC 95% 0,04-3,48; P = 0,65). Isso poderia ser explicado pelo baixo número de pacientes com fibrose ≥ 15% encontrado em nossa população.

A não detecção de fibrose tecidual de maiores extensões não deve ser atribuída à dificuldade técnica na realização da TC causada pela presença do eletrodo do CDI. Entretanto, conforme demonstrado nos Resultados, os pacientes dos grupos I e II apresentaram quantidades similares de segmentos ventriculares cuja análise não foi possível pela presença de artefatos causados pelo eletrodo.

Na literatura, ainda é controversa a validação do realce tardio para a estratificação de risco para morte súbita. Uma metanálise que incluiu 1.063 pacientes portadores de CH revelou que a presença de fibrose foi um fraco preditor de morte súbita e morte súbita abortada, comparativamente aos pacientes que não apresentavam essa alteração[26]. Em outro estudo mais recente, Ismail e cols.[42] avaliaram 711 pacientes com CH em acompanhamento médio de 3,5 anos, todos submetidos a RM. O objetivo primário foi a ocorrência de eventos como morte súbita ou morte súbita abortada. Na análise univariada, a extensão de fibrose foi um preditor de eventos (RR 1,24, IC 95% 1,06-1,45; P = 0,007), assim como a história prévia de taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular e função ventricular esquerda diminuída. Entretanto, na análise multivariada, a fibrose não foi preditora de eventos após ajuste com a função ventricular esquerda, sendo esta, provavelmente, um importante fator de risco para eventos nessa classe de pacientes.

Outra metanálise[43] que incluiu 3.066 pacientes em seguimento ambulatorial médio de 3 anos, associou a presença de fibrose com morte súbita e morte súbita abortada em relação a pacientes que não tinham fibrose (OR 2,52, IC 95% 1,44-4,4; P = 0,001). A extensão da área fibrótica não se correlacionou ao surgimento daqueles eventos. Esses achados são similares aos encontrados em nosso estudo, no qual a presença de fibrose, mas não sua extensão, associou-se a maior risco de ocorrência de TVNS. Na discussão dessa metanálise, a justificativa para a extensão de fibrose não ter sido correlacionada com os eventos na evolução clínica seria que, em 5 dos 6 estudos analisados, a média de fibrose foi < 10%, dados também similares aos nossos.

## 6.3 Densidade de fibrose e as características da taquicardia ventricular

Apesar da documentação da fibrose em pacientes com CH ser indicador da presença de um substrato arritmogênico potencialmente instável, não se observou correlação entre as características da TVNS documentadas pelo CDI, incluindo o número de batimentos ou a frequência cardíaca da taquicardia, com a densidade de fibrose. A quantidade de fibrose encontrada em nossos pacientes não deve ter sido suficiente para modificar as características do circuito reentrante responsável pelas taquicardias e/ou ectopias ventriculares, a ponto de interferir seja na complexidade, no número de batimentos ou na frequência cardíaca durante as crises. É sabido que, em pacientes com doença coronária, quanto maior o realce tardio, maior o número de ectopias, de episódios de taquicardia ventricular, sendo esse achado um fator determinante de prognóstico com relação à morte súbita nessa população[44]. Desconhecemos qualquer outro estudo que tenha realizado análise semelhante, ou seja, da extensão da fibrose com as características da TVNS em pacientes com CH. É possível, no entanto, que aquelas mesmas influências da massa fibrótica observadas em coronariopatas venham ocorrer em pacientes com CH quando esta atinge uma quantidade crítica na musculatura ventricular.

## 6.4 Relação entre as características clínicas da população e achados ecocardiográficos com os resultados da TC

Foi avaliada a relação entre características clínicas dos pacientes e os achados ecocardiográficos com a massa de VE e a densidade de fibrose detectadas pela TC. O objetivo dessa análise foi determinar se a associação de uma variável com a fibrose detectada poderia melhorar a acurácia desses fatores de risco conjuntamente para identificar pacientes com maior risco de taquicardia ventricular, interferindo, portanto, na evolução clínica dos pacientes.

### 6.4.1 TVNS ao Holter de 24 horas

Pacientes com TVNS ao Holter de 24 horas (um dos critérios que teria sido utilizado para indicação de implante de CDI), apresentavam densidade similar de fibrose detectada pela TC em comparação aos pacientes sem TVNS. Há relatos na literatura de que pacientes com grande quantidade de ectopias ventriculares e/ou TVNS ao Holter apresentam maior quantidade de fibrose em comparação aos pacientes com pouca ou nenhuma arritmia[45]. É possível, portanto, que a extensão da fibrose na nossa população não tenha exercido influência significativa para discriminar pacientes com maior risco de taquicardia ventricular na evolução clínica.

Pacientes com TVNS detectada pelo Holter apresentavam maior massa ventricular esquerda em comparação aos pacientes sem TVNS. Esses dados são compatíveis com outros estudos que mostram essa relação[46,47]. Do ponto de vista eletrofisiológico, maior massa muscular indica a maior probabilidade de se acomodar circuitos reentrantes potencialmente instáveis, aumentando, assim, a probabilidade de documentação de TVNS e extrassístoles ventriculares. Além disso, a associação de mais músculo ventricular com mais massa de fibrose (como aconteceu em nossa população) seriam critérios altamente relevantes para o surgimento de arritmias ventriculares potencialmente malignas.

### 6.4.2 Septo interventricular

Os pacientes com septo interventricular com espessura ≥ 30 mm apresentaram maior massa de VE e maior massa de fibrose em gramas. Isso pode estar relacionado com o maior comprometimento septal nessa doença, com relação a outras regiões do coração. Já se demonstrou em outros estudos que a presença de realce tardio se associa a espessuras septais maiores que 20, até mesmo, 30 mm[28-30], sugerindo, portanto, que maiores septos tenham maiores proporções de fibrose. Na nossa população, o segmento septal foi o que apresentou a maior massa de fibrose em gramas em comparação a outros segmentos do VE. A extensão, contudo, foi similar nos pacientes com septo maior ou menor que 30 mm confirmando a tendência mais

focal dessa distribuição fibrótica em relação a outras regiões do coração, cuja tendência é ser mais difusa. Esse achado pode ser o principal responsável pelo surgimento de distúrbios da condução atrioventricular em portadores de CH.

### 6.4.3 Pressão arterial

Achatamento da curva de pressão arterial ou queda significativa da pressão arterial ao esforço não se associou a maior ou menor densidade de fibrose de VE. Esse dado ressalta a hipótese de que alterações pressóricas na CH estão muito mais relacionadas com a redução da resistência periférica, típica de esforço, do que com que relação a alterações do coração propriamente.

### 6.4.4 Síncope e morte súbita familiar

As variáveis clínicas que são dependentes particularmente de questionamento aos pacientes para a indicação do CDI, ou seja, dependentes de história clínica, não se associaram a maior densidade de fibrose ventricular pela TC. Entretanto, não se afasta a possibilidade de que pacientes com síncope de causa arrítmica tenham maior risco de apresentar mais arritmia e, portanto, mais fibrose. Essa possibilidade, entretanto, não foi avaliada nesse estudo. A não relação com a extensão de fibrose de acordo com a presença de síncope ou história familiar de morte súbita são concordantes com achados de outros estudos[29].

### 6.4.5 Fibrilação atrial

Um achado novo em nosso estudo foi a associação de fibrilação atrial com aumento significativo do porcentual de fibrose em VE, em relação aos pacientes sem fibrilação atrial. Isso sugere que pacientes com maior proporção de fibrose ventricular podem ter maior comprometimento crônico da diástole ventricular,

elevação da pressão diastólica final de VE, maiores pressões no átrio esquerdo e maior ocorrência de fibrilação atrial. Dados similares são observados em pacientes sem CH, nos quais a presença de fibrose ventricular à RM aumenta o risco de fibrilação atrial e está associado a pior prognóstico clínico[48]. Na prática, o risco de fibrilação atrial em pacientes com CH é proporcional ao maior grau de fibrose, mas o principal fator determinante dessa arritmia é o tamanho do átrio esquerdo que, no entanto, é maior quanto maior a quantidade de fibrose ventricular[49].

### 6.4.6 Idade

A idade apresentou correlação significativa com a densidade de fibrose. Pacientes com idade inferior a 52 anos apresentaram maior extensão e percentual de fibrose em relação aos pacientes de maior idade. Esse achado pode explicar a maior vulnerabilidade ventricular como causa de morte súbita em adultos jovens ao contrário de maior taxa de morbidade e mortalidade por insuficiência cardíaca em pacientes mais idosos.

### 6.4.7 Fração de ejeção

Em nosso estudo pela análise de regressão logística, 63% foi o valor de corte a partir da qual a fração de ejeção começou a ter correlação significativa com porcentual de fibrose. Ficou claro que pacientes com menores frações de ejeção apresentavam maior extensão de fibrose. Vale destacar, contudo, que, nesse estudo, não havia pacientes com frações de ejeção abaixo de 50%. Por outro lado, não se sabe qual seria a fração de ejeção que determinaria disfunção ventricular em pacientes com corações tão hipertrofiados. Maron e cols.[27] demonstraram que pacientes com baixa fração de ejeção apresentam maior massa de fibrose, tanto em percentual quanto em gramas. Esses autores observaram maiores quantidades de fibrose em pacientes com fração de ejeção < 50%, valores intermediários em frações de ejeção > 50 e < 59 e menores quantidades de fibrose em frações de ejeção > 60,

tendência semelhante ao nosso estudo. A perda gradual da função contrátil de VE pode ser diretamente influenciada pela maior massa de fibrose que substitui o miocárdio viável por tecido não contrátil.

### 6.4.8 Gradiente de via de saída do VE

Na nossa população, 18 pacientes apresentavam gradiente hemodinamicamente significativo (>30 mmHg) na via de saída do VE (variando entre 35 e 140 mmHg); em 43 pacientes, o gradiente era <30 mmHg (variando entre 0 e 27 mmHg). Pacientes com maior gradiente apresentaram densidade de fibrose semelhante aos pacientes sem gradiente. Esses dados são semelhantes aos achados do estudo de Maron e cols.[27] que não encontraram correlação com a presença ou extensão de fibrose em pacientes com CH. Por outro lado, na nossa população, os pacientes com maiores gradientes apresentavam maior volume ventricular esquerdo. São múltiplos os fatores responsáveis pelo aparecimento do gradiente na via de saída do VE e, dentre estes, estão o deslocamento sistólico anterior do folheto anterior ou posterior da valva mitral contra a via de saída do VE, obstrução muscular central na cavidade ventricular esquerda consequente à hipertrofia de músculo papilar ou pela presença de músculo papilar anômalo.

A obstrução ao fluxo de saída do VE é um processo dinâmico que é influenciado por processos que interferem na contratilidade e débito cardíaco, tais como desidratação, ingestão de álcool, exercício, e manobras provocativas, como manobra de valsava[50,51]. Desta maneira, poderia se esperar que pacientes com maior massa de ventrículo esquerdo (portanto, maiores graus de hipertrofia) desenvolvessem maior força contrátil de modo a produzir maiores gradientes na via de saída de ventrículo esquerdo.

### 6.4.9 Sexo

Pacientes do sexo masculino apresentaram corações com maior massa de VE, e maior extensão e quantidade de fibrose em gramas em comparação com as mulheres. Além de apresentar coração de maior tamanho na CH, os homens poderiam apresentar maior propensão à fibrose, ou seja, um fenômeno associado ao cromossomo XY. Esse achado foi similar ao observado por Conte e colaboradores[41], que avaliaram 124 pacientes, nos quais, pela análise multivariada, o sexo masculino se correlacionou a maior extensão de fibrose em análise semiquantitativa.

## 6.5 Variáveis clínicas e sua relação com risco de eventos arrítmicos

Nenhuma das outras variáveis clínicas avaliadas, além daquelas de risco que indicam alto risco, se correlacionou com a maior probabilidade de documentação de eventos arrítmicos ventriculares pelo CDI.

### 6.5.1 Idade

A média de idade dos pacientes do grupo I foi similar à dos pacientes do grupo II. Esse dado indica que o envelhecimento não aumenta por si só a vulnerabilidade para arritmias ventriculares potencialmente malignas, favorecendo mais o surgimento da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, ao contrário dos mais jovens.

### 6.5.2 Fibrilação atrial

O surgimento de fibrilação atrial não se correlacionou com a presença de taquicardia ventricular durante a evolução clínica dos pacientes nesse estudo. A prevalência dessa arritmia foi similar entre os pacientes dos grupos I e II. Esses achados são concordantes com os resultados da literatura, que indicam que a

fibrilação atrial aumenta a morbidade e a mortalidade dos pacientes com CH, mas não a incidência de morte súbita[52]. O desencadeamento da fibrilação atrial pode estar relacionado com o aumento da pressão atrial esquerda secundariamente à pressão diastólica final maior, déficits variados de relaxamento ventricular, fatores associados com a insuficiência cardíaca que esses pacientes apresentam.

### 6.5.3 Diâmetro de átrio esquerdo

O diâmetro do átrio esquerdo foi significativamente maior nos pacientes com taquicardia ventricular documentada (grupo I) em relação aos pacientes do grupo II, tendo sido um dos marcadores (juntamente com o diâmetro diastólico final de VE), entre todos, a demonstrar relação positiva com eventos arrítmicos. O tamanho do átrio esquerdo, entretanto, não se correlacionou com a extensão ou quantidade de fibrose de VE. No estudo de Paolo e cols.[53], que avaliou 1.511 pacientes com CH em acompanhamento por 5,6±5,2 anos, foram observadas 74 mortes súbitas. No grupo de pacientes que morreram, o diâmetro do átrio esquerdo foi significativamente maior em comparação aos sobreviventes, com risco relativo de 1,03 (IC 95% 1,00-1,006; P = 0,04), confirmando ser o átrio esquerdo indicador de risco para morte súbita. No nosso estudo, os pacientes que morreram apresentavam átrio esquerdo significativamente maior em comparação aos sobreviventes, corroborando os achados de do estudo de Paolo e cols.

### 6.5.4 Diâmetro diastólico de VE

Outro achado importante no que se refere a eventos arrítmicos, no nosso estudo, foi a correlação de maior diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo com a documentação de taquicardia ventricular pelo CDI. A dilatação do VE pode indicar remodelamento ventricular e estar associado ao pior prognóstico. Um estudo holandês avaliou retrospectiva e prospectivamente 164 pacientes com CH[54]. Desse grupo, 41 pacientes tiveram morte súbita e 123 sobreviveram. Os autores

observaram, dentre outros critérios de remodelamento do VE, maior diâmetro diastólico final no grupo morte súbita comparativamente ao grupo que sobreviveu (50±10mm vs. 45±7mm; P = 0,002), indicando correlação positiva entre diâmetro diastólico do VE com o pior prognóstico. Esses dados são similares aos encontrados em nosso estudo considerando-se a documentação de taquicardia ventricular. O diâmetro diastólico do VE se correlacionou com eventos arrítmicos ventriculares, porém não com maior extensão de fibrose.

## 6.6 Relação entre os achados clínicos e ecocardiográficos e a evolução clínica

Nenhum dos cinco fatores de risco clássicos definidos pela diretriz americana de CH[18] e dois dos três fatores de risco adicionais sugeridos como importantes pela nova diretriz europeia de CH de 2014[50,55] (idade e gradiente da via de saída de ventrículo esquerdo) apresentou correlação com eventos arrítmicos ventriculares registrados no monitor de eventos do CDI. Somente o diâmetro do átrio esquerdo (sugerido pela nova diretriz europeia) e o volume diastólico final de VE apresentaram correlação positiva com a taquicardia ventricular. Por outro lado, quando se considerou a extensão de fibrose nos pacientes que já tinham fatores de risco clínicos (idade, sexo, fração de ejeção, septo ≥ 30 mm, presença de fibrilação atrial) não foram observadas correlações com maior risco de eventos arrítmicos. Ou seja, quando se adiciona maior quantidade de fibrose aos fatores de risco já conhecidos, não há incremento da probabilidade de se identificar pacientes de maior risco para taquicardia ventricular.

## 6.7 Correlação entre associação de fatores de risco e eventos

Não se observou correlação entre associação dos fatores de risco clássicos para morte súbita considerados pela diretriz americana de CH[18] e a ocorrência de taquicardia ventricular registrada pelo CDI. Conforme comentou-se no início dessa discussão, o CDI foi indicado, primariamente, para prevenção de morte

considerando-se aqueles critérios. A associação entre fatores de risco com o achado de taquicardia ventricular que se procurou estabelecer nessa investigação diz respeito a uma eventual influência dos fatores de risco sobre a vulnerabilidade arrítmica ventricular e não necessariamente com a morte súbita, que tem causa multifatorial. Isso quer dizer que o fato de não se encontrar associação entre os critérios de indicação do CDI com os eventos arrítmicos invalide a indicação da prótese como forma de tratar os pacientes deste estudo com CH.

Embora se considerem fatores de maior relevância a morte súbita familiar, espessura septal ≥ 30 mm e síncope em detrimento de TVNS ao Holter e comportamento alterado da pressão arterial ao esforço, não se encontrou maior correlação de nenhum desses fatores com eventos arrítmicos e esses dados são concordantes com a literatura. Num estudo de Maron e cols.[21] que incluiu 383 pacientes com indicação primária para implante de CDI, foram observadas 51 terapias apropriadas (13%). Porém, neste estudo, não foi estabelecida nenhuma relação entre quaisquer dos fatores de risco individuais com a terapia apropriada. Em outro estudo semelhante ao nosso, em 87 pacientes com CH com CDI, num seguimento de 3,5 ± 2,6 anos, a ocorrência de terapias apropriadas foi de 17,2%[45]. Do mesmo modo, nenhum dos cinco fatores clássicos que motivaram a indicação de implante de CDI foi correlacionado a terapias.

A não associação dos fatores de risco à maior ocorrência de eventos arrítmicos foi também observada em estudo multicêntrico avaliando 505 pacientes que receberam CDI[21]. No acompanhamento médio de 3,7 anos, a terapia pelo gerador foi apropriada em 103 pacientes e a probabilidade de sua ocorrência foi semelhante para pacientes com um, dois, três ou mais fatores de risco para morte súbita[21]. Em outro estudo com CDI para prevenir morte súbita em crianças e adolescentes, foram documentadas 43 terapias (19%) apropriadas em 224 pacientes, durante um seguimento médio de 4,3 ± 3,3 anos. A probabilidade de ocorrência de terapias em pacientes com indicação de prevenção primária foi semelhante em pacientes com um, dois, três ou mais fatores de risco para morte súbita.[39] Num estudo semelhante ao nosso, no qual se avaliou o número de segmentos acometidos por fibrose pela RM em 87 pacientes, observou-se correlação positiva entre maior número de segmentos acometidos com eventos arrítmicos. De maneira similar, os autores não

demonstraram correlação entre os cinco fatores de risco clássicos para morte súbita com a terapia apropriada[56].

Quando se trata, porém, de avaliar risco de morte súbita, Elliott e cols.[40] demonstraram, num seguimento de 3,5 anos de 368 pacientes sem CDI, que pacientes com nenhum ou um fator de risco tiveram melhor taxa de sobrevida em 6 anos (94%) do que pacientes com dois ou mais fatores de risco (72%). Esse achado enaltece a importância da associação de fatores de risco e não apenas um ou outro, na caracterização dos pacientes de alto risco para morte súbita. Talvez isso possa ser explicado pelo fato de as terapias apropriadas pelo CDI serem um fenômeno indicativo de gravidade, embora não sejam sinônimos de morte súbita.

## 6.8 Limitações do estudo

É possível que os resultados fossem diferentes se houvesse maior homogeneização quanto aos critérios de indicação de CDI nos pacientes avaliados nesse estudo. Isso pode ter influenciado de alguma maneira a frequência de TVNS ou de terapias das taquiarritmias ventriculares pelo CDI. Entretanto, a indicação do implante baseou-se, principalmente, nos critérios propostos pelas diretrizes nacionais e internacionais que regem essa conduta.

A determinação do número de pacientes a ser incluído nesse estudo baseou-se em dados de terapia apropriada pelo CDI, particularmente na conduta de prevenção primária, que era a maioria dos pacientes da amostra. Esse também poderia ser um fator que pudesse ter influenciado a frequência com a qual a taquicardia ventricular se manifestou. Entretanto, buscou-se avaliar se a fibrose tinha papel relevante exatamente numa população de pacientes julgada de maior gravidade, justamente os pacientes portadores de CDI.

A densidade de fibrose detectada nos pacientes desse estudo foi relativamente baixa em comparação à maioria dos estudos que avaliou o prognóstico de pacientes com fibrose associada à CH. Entretanto, nossos dados são similares a vários outros estudos que mostraram menor risco de eventos arrítmicos em pacientes com menores massa e percentual de fibrose em VE. Por outro lado, é também concordante com

dados que indicam que a presença da fibrose parece ter maior valor prognóstico do que a sua densidade propriamente.

Os resultados do nosso estudo dependeram da realização e análise das imagens pela TC do coração, cuja resolução, apesar de similar para obtenção de realce tardio em comparação àquela obtida pela RM, apresenta maior potencial para artefatos de registro, particularmente pelo eletrodo, o que pode ter influenciado nossos resultados. Na análise dos resultados, o total de segmentos não identificados nos pacientes dos grupos I e II, por eventual presença de artefatos, foi similar. A RM não poderia ser realizada nessa população de pacientes com CH com CDI já implantado. Além disso, optou-se pela avaliação de pacientes com CDI devido a maior acurácia para detecção de eventos arrítmicos que essa prótese armazena por ocasião de sua ocorrência.

# 7 CONCLUSÕES

# 7 CONCLUSÕES

Baseados nos resultados, podemos concluir sobre a nossa população de pacientes com CH que:

1. A presença de fibrose detectada pela tomografia computadorizada apresenta razoável sensibilidade para identificação de pacientes com risco de taquicardia ventricular;
2. A densidade de fibrose foi similar nos pacientes dos pacientes com e sem taquicardia ventricular documentada pelo CDI;
3. Pacientes com fibrilação atrial apresentaram maior densidade de fibrose ventricular detectada pela TC em comparação aos pacientes sem fibrilação atrial;
4. O diâmetro diastólico final de VE e o diâmetro atrial esquerdo associaram-se à maior risco de taquicardia ventricular;
5. Os fatores de risco convencionais, associados ou não à fibrose, não se correlacionaram com maior probabilidade de eventos arrítmicos ventriculares.

# 8 ANEXOS

# 8 ANEXOS

## 8.1 Anexo A - Aprovação do Projeto de Pesquisa pela Comissão de Ética do IDPC

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

**DATA DA ENTRADA:** 15 de setembro de 2011.
**DATA DA AVALIAÇÃO:** 01 de novembro de 2011.
**CAAE:** 0101.0.131.000-11
**Nº DO PROTOCOLO NO CEP**: 4153
**(este nº. deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)**
**Investigador Principal:** Ricardo Garber Habib
**Orientador:** Prof. Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira
**Nº de Sujeitos no Centro:** 100
**Nº de Sujeitos no Brasil:** 100
**Nº de Sujeitos Total:** 100
**Área de Conhecimento:** Ciências da Saúde – Medicina
**Área Temática Especial:** Não se aplica
**Unitermos:** Cardiomiopatia Hipertrófica, Arritmia Ventricular, Fibrose Miocárdica, Tomografia Cardíaca, Cardiodesfibrilador Implantável
**Fase**: Não se aplica
**Nível:** Diagnóstico
**Duração do Estudo:** 04 anos
**Patrocinador:** Não se aplica
**Grupo:** III
**Instituição Proponente:** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
**CEP:** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

**Tese Doutorado/ Projeto de Pesquisa Clínica:** "Correlação entre Arritmias Potencialmente Malignas e a Densidade de Fibrose Detectada pela Tomografia Computadorizada do Coração em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica".

**Considerações/Comentários:** Este estudo tem por objetivo correlacionar presença e grau de realce tardio avaliado na tomografia computadorizada do coração com a ocorrência de taquicardia ventricular e ou fibrilação ventricular registrada no monitor de eventos do CDI em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica e CDI implantado do ambulatório de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

**FORM 001IDPC Mar/09 rev.1**

12/R.C

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

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

a) 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.

b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS196/96, 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.

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

- Protocolo de Pesquisa Clínica – Tese de Doutorado – Aprovado com Recomendação
  1) Sugestão: limite de clearance de creatinina aumentar para 60 ml/min.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Aprovado
- Declaração de Realização do Estudo – Prof. Dr. Dalmo A. R. Moreira – Entregue
- Declaração de Realização de Estudo – Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef – Entregue
- Declaração de Realização de Estudo –Prof. Dr. Ibraim Pinto – Entregue
- Lista de Centros Participantes – Entregue
- Declaração sobre Currículo Lattes – Entregue
- Declaração de Manuseio de Material Biológico – Entregue
- Declaração de Responsabilidade, Direitos e Obrigações – Entregue
- Declaração de Riscos e Benefícios – Entregue
- Declaração de Confidencialidade – Entregue
- Orçamento Financeiro Detalhado – Entregue
- Termo de Compromisso do Investigador – Entregue
- Declaração de Propriedade das Informações – Entregue

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

13
P.C

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

- Forma de Recrutamento – Entregue
- Publicação dos Resultados da Pesquisa – Entregue
- Carta de Submissão ao CEP – 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 com Recomendação por este Comitê de Ética em Pesquisa em Reunião Ordinária Realizada no dia 01 de Novembro de 2011.**

São Paulo, 01 de novembro de 2011.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55013

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

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 • E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

## 8.2 **Anexo B -** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Comite de Ética em Pesquisa
- C.E.P. -
Protocolo: 4153
Data: 15/09/11
Ass:

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

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

TÍTULO DE ESTUDO: "Correlação entre Arritmias Potencialmente Malignas e a Densidade de Fibrose Detectada pela Tomografia Computadorizada do Coração em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica"

**CENTRO:** INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA – SEÇÃO DE ELETROFISIOLOGIA E ARRITMIAS CARDÍACAS
**INVESTIGADOR:** Dr. Ricardo Garbe Habib
**NÚMERO DO PACIENTE**:_____
**INICIAIS DO PACIENTE:** _____

**INTRODUÇÃO**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica que visa avaliar se achados de um exame de tomografia computadorizada do coração podem prever a ocorrência de arritmias graves e pacientes portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica. Os exames os quais você irá realizar são realizados de rotina na maioria dos pacientes de nosso hospital, são exames clínicos que não provocam dor ou lesão nos pacientes sendo estes: exame de sangue, eletrocardiograma, ecocardiograma, holter de 24 hs. Somente no exame de Tomografia Computadorizada temos pouca chance de você apresentar alguma reação ao contraste endovenoso que é administrado rotineiramente em quase todos os exames de tomografia e estas possíveis e raras complicações serão explicadas a frente.

1

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Comitê de Ética em Pesquisa
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - 6º andar - Torre
Ibirapuera - 04012-909 - São Paulo

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

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

19
RC

**OBJETIVO DO ESTUDO**

Este estudo tem como objetivo avaliar qual é a incidência espontânea de ocorrência de arritmias ventriculares. Este estudo não tem como objetivo provocar arritmia, mas somente observar com a avaliação rotineira do seu cardiodesfibrilador implantado se você apresenta ou não arritmias. E correlacionar a ocorrência espontânea de arritmias com os achados dos resultados dos exames da tomografia computadorizada do coração, holter 24 horas, e ecocardiograma.

**DESCRIÇÃO DO ESTUDO**

Este estudo será realizado em pacientes do ambulatório deste hospital, com diagnostico de Cardiomiopatia hipertrófica e tenham cardiodesfibrilador implantado. Os pacientes farão exames de laboratório (exame de sangue), eletrocardiograma, holter de 24 horas (exame que grava eletrocardiograma do paciente por 24 horas – este é colocado com eletrodos descartáveis colados no peito do paciente em um dia e retirado no dia seguinte), ecocardiograma (ultra-som do coração), tomografia computadorizada do coração e avaliação computadorizada do cardiodesfibrilador implantado (avaliação de rotina que é obrigatória em todos os pacientes portadores de cardiodesfibrilador que você já esta acostumado a fazer). Os exames de sangue e eletrocardiograma serão realizados na entrada do estudo, com seis, doze e dezoito meses após inicio do estudo. A tomografia do coração, hoter 24 horas, ecocardiograma torácico serão agendados após inicio do estudo e realizados somente uma vez durante todo estudo.

**PROCEDIMENTO DO ESTUDO**

Eu, Ricardo Garbe Habib, médico da Seção de Eletrofisiologia, irei explicar para você o objetivo deste estudo e perguntar se está interessado em participar. Se desejar participar, você será submetido ao exame de laboratório (colher sangue), eletrocardiograma, ecocardiograma (ultra-som do coração), e holter de 24 horas agendados todos no mesmo dia ou em até 30 dias, o exame de holter é

colocado em um dia e o paciente precisa voltar no dia seguinte para retirar o aparelho. O holter é colocado colando eletrodos descartáveis no peito do paciente, então o paciente será liberado para suas atividades normais usando o aparelho que será retirado no dia seguinte, o eletrocardiograma, ecocardiograma são realizados no hospital são exames rápidos e não lesam o paciente. Nesta primeira consulta com seringa é retirado sangue do paciente para exames de laboratório. O eletrocardiograma e os exame de sangue serão repetidos com seis, dose, dezoito meses após o inicio do estudo. O ecocardiograma, holter 24 horas e tomografia computadorizada do coração serão realizadas mediante a agendamento somento uma vez após o inico do estudo.

A sua medicação habitual será mantida durante todo o tempo de estudo.

Se em algum momento for detectada arritmia o paciente será tratado como qualquer outro paciente do hospital, este estudo serve para ver se as pessoas têm esta arritmia, ele não avalia o tratamento da arritmia. Então se você tiver arritmia do coração vai ser tratado igual a todos pacientes do hospital.

Desde a sua chegada à Seção de Eletrofisiologia, você será acompanhado (a) pelo médico em todas as fases da execução dos exames. Durante todo o período da pesquisa, você poderá esclarecer suas dúvidas, bem como relatar sobre algum sintoma ou desconforto do procedimento, no telefone 11-5085-6078 ou 11-9935-6641, com a Dr. Ricardo Habib, de segunda à sexta-feira, das 8 às 12 horas.

Na ausência do médico pesquisador, poderá procurar pelo chefe da Seção de Eletrofisiologia, Dr. Dalmo Moreira, no telefone 11-5085-6078, no mesmo período.

**RISCOS E DESCONFORTOS**

O eletrocardiograma é feito com paciente deitado e não trás risco para paciente o tempo de duração do exame é em torno de cinco minutos. O

ecocardiograma é um exame de ultra-som avalia o coração do paciente, apenas um gel é colocado no seu tórax e com ultra-som e exame é feito em torno de quinze minutos. O exame de holter é um pouco mais incômodo, neste primeiro se limpa a pele do paciente com álcool, depois é colocado no peito do paciente quatro eletrodos, estes tem cola e ficam grudados na pele do seu peito. Existe a possibilidade de ocorrer irritação da pele, por reação à limpeza necessária para a instalação dos eletrodos de monitorização ou devido à alergia da pele à cola dos eletrodos. No caso de alergia e irritação intensa retiraremos os eletrodos. Você ficara com os eletrodos colados no peito e ira fazer suas atividades normais por vinte e quatro horas e no dia seguinte volta ao hospital para tirar o aparelho e os eletrodos. Durante as vinte e quatro horas que permanecer com eletrodos não poderá molhar o peito nem o aparelho de gravação, poderá tomar banho somente molhando o corpo da cintura para baixo.

Se, em qualquer momento na realização dos exames, for observado algum problema que possa implicar em risco para você, o exame será imediatamente interrompido e a sua participação será reavaliada.

Para a realização de tomografia do coração será necessário a administração (injeção na veia) de um contraste a base de iodo que é comumente usado em exames de tomografia a possibilidade de efeitos indesejados com este contraste é baixa inferior que meio por cento (0,3%) mais existem e são: bocejos, náuseas, vômitos, vertigem, tontura, sudorese, ansiedade, coceira na pele, aumento da salivação, dor, calor ou edema facial; raramente podemos ter efeitos moderados (0,017%) que são queda da pressão, chiado no peito, alergias na pele; hoje a ocorrência de eventos severos como queda grave da pressão, bronquite grave, coma, convulsões, edema no pulmão, edema grave de garganta e alterações cardíacas graves são raramente descritos.

**POTENCIAIS BENEFÍCIOS**

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.

**PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO**

Sua participação neste estudo é inteiramente voluntária. Você não será penalizado de nenhuma forma caso escolha não participar ou quiser desistir durante o andamento da pesquisa. Se houver alguma nova informação que possa afetar sua decisão de participar neste estudo, você será avisado. Sua participação é estritamente confidencial e não afetará qualquer seguro médico ao qual você tenha direito.

**RETIRADA DO CONSETIMENTO**

Você poderá desistir de participar a qualquer momento durante o andamento do estudo. Seu/sua médico (a) pode solicitar que você realize exames adicionais se ele/ela considerar que os exames necessários.

Se seu/sua médico (a) decidir que é em seu próprio benefício ou se você não seguir as instruções em relação aos exames, você será retirado do estudo, com ou sem a sua concordância. Além disto, o pesquisador poderá terminar o estudo a qualquer momento.

A sua saída deste estudo, por qualquer razão, não irá afetar em nenhuma forma a qualidade do tratamento de saúde que você recebe nesta instituição.

**CUIDADOS MÉDICOS/COMPENSAÇÃO**

No caso de lesão causada pelo fato de participar deste estudo, o tratamento médico apropriado será fornecido pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, desde que:

- Fique determinado que o dano causado esteja relacionado com os procedimentos deste estudo;
- Todas as pessoas e instituições envolvidas tenham seguido as exigências do estudo;

- A equipe médica tenha agido de acordo com a prática científica e técnicas e conhecimentos atualmente aceitos.

Você nada pagará nem receberá qualquer quantia monetária para participar desta pesquisa.

Os exames específicos deste estudo serão fornecidos a você de graça.

Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o estudo, você deve entrar em contato imediatamente com a Dr. Ricardo Garbe Habib no telefone (11) 5085-6078 ou (11) 9935-6141.

**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 que os seus dados sejam publicados em revistas e artigos e que sejam temas 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.

Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você concorda com estas possíveis situações.

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

**INFORMAÇÃO ADICIONAL**

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas ou informações adicionais. O investigador principal é a Dr. Ricardo Habib que poderá ser

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

encontrada no Serviço de eletrofisiologia, telefone (11) 5085-6078 ou 11-9935-6641. Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como paciente de pesquisa ou sobre a ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, telefone (11) 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

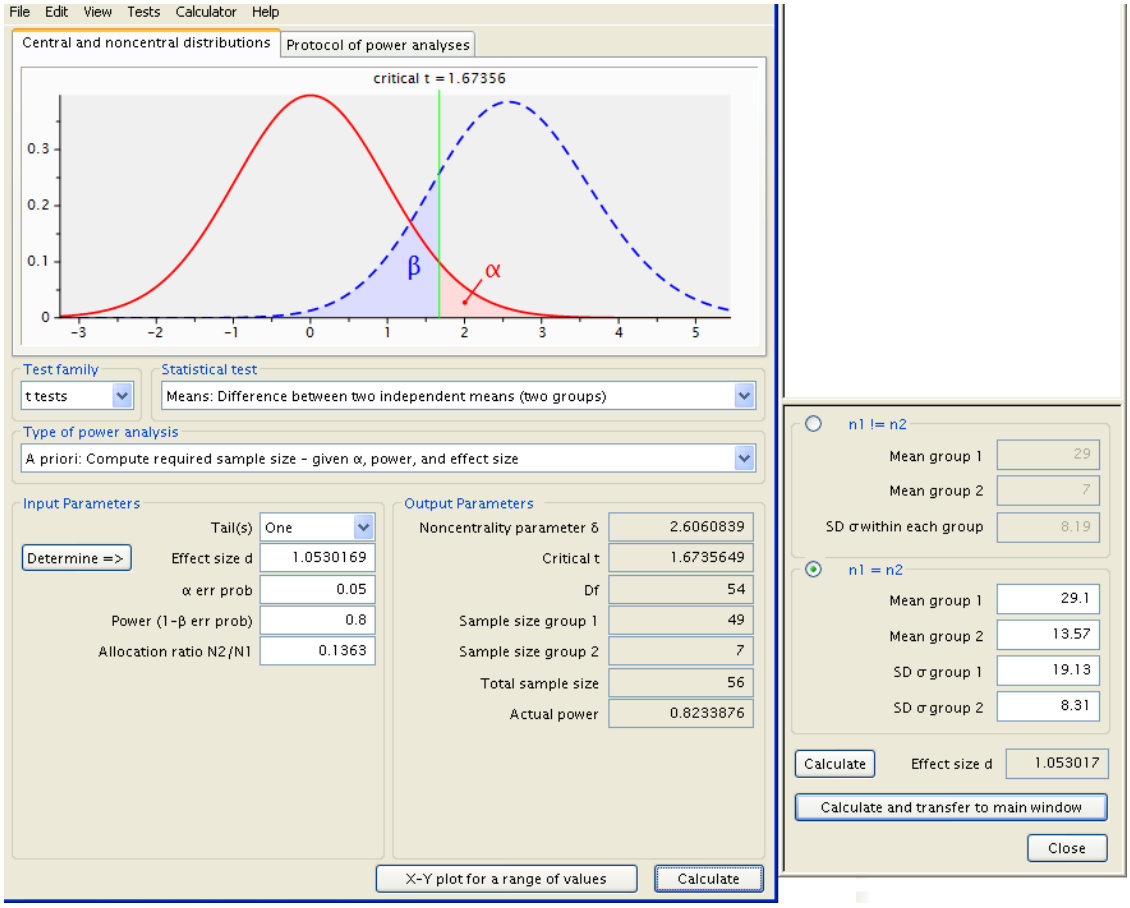
Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste 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** – Cálculo do tamanho da amostra



## 8.4 **Anexo D –** Características dos 61 pacientes incluídos no estudo

| ID | Sexo | Idade (anos) | Ind | Dias de EV | TVNS CDI | T. aprop | MSF | Síncope | TVNS | PA | FA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | M | 39 | 1ª | 1140 | Sim | Não | Não | Sim | Não | NL | Não |
| **2** | M | 37 | 1ª | 1211 | Não | Não | Não | Não | Sim | NL | Sim |
| **3** | M | 69 | 1ª | 1582 | Sim | Não | Não | Sim | Não | NL | SIM |
| **4** | M | 39 | 2ª | 6487 | Não | Sim | Sim | Sim | Não | NR | Sim |
| **5** | M | 36 | 1ª | 1818 | Não | Não | Não | Sim | Não | NR | Não |
| **6** | F | 30 | 1ª | 1487 | Sim | Não | Não | Não | Não | ALT | Não |
| **7** | M | 34 | 1ª | 1108 | Não | Não | Não | Sim | Não | NL | Sim |
| **8** | M | 51 | 1ª | 1431 | Sim | Não | Não | Sim | Sim | ALT | Não |
| **9** | F | 62 | 1ª | 823 | Não | Não | Sim | Não | Não | NL | Não |
| **10** | F | 18 | 1ª | 2924 | Não | Não | Sim | Sim | Não | NL | Não |
| **11** | F | 26 | 1ª | 2597 | Não | Não | Sim | Sim | Não | ALT | Não |
| **12** | F | 40 | 1ª | 1701 | Não | Não | Sim | Não | Não | ALT | SIM |
| **13** | F | 61 | 1ª | 1670 | Não | Não | Sim | Sim | Não | NL | Não |
| **14** | F | 56 | 1ª | 2112 | Não | Não | Sim | Sim | Sim | NL | Não |
| **15** | M | 63 | 1ª | 1014 | Sim | Não | Não | Não | Sim | NL | Sim |
| **16** | M | 41 | 1ª | 386 | Sim | Não | SIM | Não | Sim | NL | Não |
| **17** | F | 23 | 1ª | 1139 | Não | Não | Não | Não | Não | NR | Não |
| **18** | F | 55 | 1ª | 1306 | Sim | Não | Sim | Não | Não | NL | Não |
| **19** | M | 19 | 2ª | 2995 | Não | Não | Sim | Sim | Não | NR | Não |
| **20** | M | 29 | 1ª | 1283 | Não | Não | Sim | Sim | Sim | NL | Não |
| **21** | M | 15 | 1ª | 714 | Não | Não | Não | Não | Não | NL | Não |
| **22** | M | 51 | 1ª | 2814 | Não | Não | SIM | Sim | Sim | ALT | Não |
| **23** | M | 12 | 1ª | 1362 | Não | Não | Não | Não | Não | ALT | Não |
| **24** | F | 43 | 1ª | 1228 | Não | Não | Sim | Sim | Não | ALT | Não |
| **25** | M | 36 | 1ª | 4995 | Não | Não | Sim | Sim | Sim | ALT | SIM |
| **26** | F | 45 | 1ª | 2219 | Não | Não | Sim | Sim | Sim | ALT | Não |
| **27** | M | 30 | 2ª | 1839 | Sim | Não | Sim | Não | Não | NL | Não |
| **28** | M | 43 | 1ª | 1867 | Não | Não | Sim | Sim | Sim | NL | Não |
| **29** | M | 48 | 1ª | 1657 | Não | Não | Sim | Não | Não | ALT | Não |
| **30** | F | 57 | 2ª | 1988 | Não | Não | Não | Sim | Sim | NR | Não |
| **31** | F | 29 | 1ª | 1960 | Não | Não | Não | Sim | Não | ALT | Não |
| **32** | F | 15 | 1ª | 1518 | Não | Não | Sim | Não | Não | NL | Não |
| **33** | F | 31 | 1ª | 3220 | Não | Não | Sim | Não | Não | ALT | Não |
| **34** | M | 17 | 1ª | 3637 | Não | Não | Não | Não | Sim | NL | Não |

continua

conclusão

| ID | Sexo | Idade (anos) | Ind | Dias de EV | TVNS CDI | T. aprop | MSF | Síncope | TVNS | PA | FA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **35** | F | 49 | 1ª | 971 | Não | Não | Sim | SIM | Não | NL | Sim |
| **36** | F | 14 | 1ª | 1302 | Sim | Não | Não | Não | Não | NR | Não |
| **37** | M | 43 | 1ª | 1938 | Não | Não | SIM | Sim | Sim | NL | Não |
| **38** | M | 44 | 1ª | 2474 | Não | Não | Não | Sim | SIM | ALT | Não |
| **39** | F | 52 | 1ª | 1319 | Sim | Sim | Sim | Não | Não | NR | Não |
| **40** | F | 54 | 1ª | 1148 | Não | Sim | Sim | Sim | SIM | NR | Não |
| **41** | F | 40 | 1ª | 1151 | Não | Não | Não | Sim | Não | NL | Não |
| **42** | F | 29 | 1ª | 3540 | Sim | Não | Não | Sim | Sim | ALT | Não |
| **43** | F | 55 | 1ª | 1951 | Não | Não | Não | Sim | Sim | ALT | Não |
| **44** | M | 36 | 1ª | 1122 | Não | Não | Não | Sim | Não | NL | Não |
| **45** | F | 49 | 1ª | 1734 | Sim | Não | Não | Sim | Não | NL | Sim |
| **46** | F | 46 | 1ª | 1536 | Não | Não | Não | Sim | Sim | NL | Sim |
| **47** | M | 37 | 1ª | 685 | Sim | SIM | Sim | Não | Não | NR | Não |
| **48** | M | 46 | 1ª | 1301 | Não | Não | Não | Sim | Sim | NL | Sim |
| **49** | M | 53 | 1ª | 1684 | Não | SIM | Não | Sim | Não | ALT | Não |
| **50** | F | 26 | 1ª | 1870 | Não | Não | Não | Sim | Não | ALT | Não |
| **51** | F | 49 | 1ª | 2756 | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | NR | Não |
| **52** | M | 35 | 1ª | 4872 | Não | Não | Não | Sim | Não | NL | Não |
| **53** | M | 23 | 1ª | 622 | Não | Não | Não | Não | Não | ALT | Não |
| **54** | F | 22 | 1ª | 670 | Não | Não | Não | Não | Não | ALT | Não |
| **55** | F | 44 | 1ª | 1266 | Não | Não | Não | Sim | Não | NL | Sim |
| **56** | F | 25 | 1ª | 1967 | Não | Não | Sim | Não | Não | ALT | Não |
| **57** | F | 56 | 1ª | 1452 | Sim | Não | Não | Não | Sim | NL | Não |
| **58** | M | 20 | 1ª | 1704 | Não | Não | Sim | Não | Não | NL | Não |
| **59** | M | 13 | 2ª | 1119 | Não | Não | Não | Não | Não | NL | Não |
| **60** | M | 44 | 1ª | 3136 | Sim | Não | Não | Sim | Não | ALT | Sim |
| **61** | F | 60 | 1ª | 1720 | Não | Não | Não | Sim | Sim | NL | Sim |

**Legenda**: AE - átrio esquerdo em mm ao ecocardiograma; ALT – alterada; CF - classe funcional NYHA; DDVE - diâmetro diastólico ventrículo esquerdo ao ecocardiograma; Dias de EV – seguimento; F – feminino; FA Fibrilação atrial; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma; Indicação 1 – primaria; Indicação 2 – secundaria; M – masculino; MSF –Antecedentes de morte súbita familiar; NL – alterada; NR - não realizado; PA - comportamento da pressão arterial ao esforço; PV - RNM ou TC - maior espessura de parede ventricular na TC ou RNM; Septo - mm ao ecocardiograma; TNNS CDI - TVNS presente registrada ao CDI; TVNS - TVNS presente no Holter pré-implante CDI.]

| ID | Sexo | Idade (anos) | CF | DDVE | FEVE | AE | Septo | Grad repouso | Gradi latente | PV RNM ou TC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | M | 39 | 1 | 42 | 72 | 41 | 19 | 24 | 0 | NR |
| **2** | M | 37 | 1 | 46 | 77 | 30 | 21 | 0 | 0 | NR |
| **3** | M | 69 | 1 | 55 | 78 | 59 | 28 | 27 | 0 | NR |
| **4** | M | 39 | 2 | 46 | 73 | 62 | 24 | 0 | 0 | NR |
| **5** | M | 36 | 1 | 39 | 74 | 24 | 18 | 72 | 0 | NR |
| **6** | F | 30 | 2 | 45 | 73 | 48 | 32 | 65 | 100 | NR |
| **7** | M | 34 | 2 | 46 | 64 | 42 | 18 | 13 | 0 | NR |
| **8** | M | 51 | 1 | 43 | 67 | 45 | 24 | 54 | 0 | NR |
| **9** | F | 62 | 1 | 46 | 72 | 46 | 31 | 0 | 0 | NR |
| **10** | F | 18 | 1 | 40 | 71 | 30 | 15 | 0 | 0 | NR |
| **11** | F | 26 | 1 | 40 | 77 | 28 | 13 | 0 | 0 | 25 |
| **12** | F | 40 | 2 | 49 | 57 | 48 | 13 | 0 | 0 | 16 |
| **13** | F | 61 | 2 | 38 | 77 | 38 | 25 | 8 | 15 | NR |
| **14** | F | 56 | 2 | 46 | 69 | 43 | 16 | 0 | 35 | NR |
| **15** | M | 63 | 1 | 49 | 71 | 67 | 22 | 0 | 0 | NR |
| **16** | M | 41 | 2 | 41 | 70 | 44 | 26 | 0 | 18 | NR |
| **17** | F | 23 | 1 | 42 | 77 | 36 | 21 | 0 | 0 | NR |
| **18** | F | 55 | 3 | 45 | 68 | 47 | 14 | 100 | 0 | 21 |
| **19** | M | 19 | 3 | 56 | 71 | 44 | 20 | 0 | 0 | NR |
| **20** | M | 29 | 2 | 47 | 63 | 46 | 28 | 140 | 0 | NR |
| **21** | M | 15 | 1 | 37 | 78 | 31 | 29 | 63 | 0 | 40 |
| **22** | M | 51 | 1 | 40 | 57 | 47 | 28 | 0 | 0 | NR |
| **23** | M | 12 | 1 | 39 | 75 | 35 | 20 | 0 | 0 | NR |
| **24** | F | 43 | 2 | 42 | 69 | 40 | 17 | 35 | 0 | NR |
| **25** | M | 36 | 1 | 48 | 72 | 41 | 33 | 0 | 0 | NR |
| **26** | F | 45 | 2 | 34 | 73 | 42 | 18 | 0 | 0 | NR |
| **27** | M | 30 | 2 | 53 | 65 | 40 | 16 | 0 | 0 | NR |
| **28** | M | 43 | 2 | 44 | 77 | 53 | 25 | 5 | 0 | NR |
| **29** | M | 48 | 2 | 49 | 73 | 44 | 13 | 0 | 0 | 17 |
| **30** | F | 57 | 3 | 41 | 76 | 39 | 16 | 0 | 0 | NR |
| **31** | F | 29 | 2 | 40 | 71 | 44 | 15 | 0 | 0 | NR |
| **32** | F | 15 | 1 | 35 | 72 | 34 | 11 | 0 | 0 | 18 |
| **33** | F | 31 | 2 | 44 | 71 | 38 | 25 | 15 | 0 | NR |
| **34** | M | 17 | 1 | 40 | 61 | 36 | 22 | 0 | 0 | NR |

continua

conclusão

| ID | Sexo | Idade (anos) | CF | DDVE | FEVE | AE | Septo | Grad repouso | Gradi latente | PV RNM ou TC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **35** | F | 49 | 1 | 40 | 74 | 47 | 18 | 0 | 101 | NR |
| **36** | F | 14 | 1 | 41 | 67 | 44 | 50 | 58 | 68 | 48 |
| **37** | M | 43 | 1 | 53 | 65 | 50 | 23 | 66 | 0 | NR |
| **38** | M | 44 | 2 | 48 | 70 | 50 | 21 | 64 | 0 | NR |
| **39** | F | 52 | 1 | 50 | 65 | 44 | 26 | 18 | 24 | NR |
| **40** | F | 54 | 2 | 52 | 73 | 45 | 19 | 129 | 0 | NR |
| **41** | F | 40 | 2 | 43 | 73 | 47 | 27 | 90 | 0 | NR |
| **42** | F | 29 | 2 | 47 | 78 | 41 | 20 | 0 | 0 | NR |
| **43** | F | 55 | 2 | 39 | 75 | 48 | 20 | 44 | 0 | NR |
| **44** | M | 36 | 3 | 42 | 67 | 44 | 21 | 0 | 0 | 33 |
| **45** | F | 49 | 3 | 51 | 73 | 60 | 26 | 0 | 0 | NR |
| **46** | F | 46 | 2 | 41 | 76 | 41 | 29 | 0 | 0 | NR |
| **47** | M | 37 | 1 | 47 | 66 | 43 | 18 | 0 | 0 | NR |
| **48** | M | 46 | 1 | 43 | 67 | 43 | 22 | 0 | 0 | NR |
| **49** | M | 53 | 1 | 53 | 65 | 50 | 17 | 16 | 0 | NR |
| **50** | F | 26 | 1 | 31 | 67 | 42 | 19 | 0 | 0 | NR |
| **51** | F | 49 | 2 | 40 | 71 | 35 | 20 | 0 | 0 | NR |
| **52** | M | 35 | 1 | 40 | 71 | 38 | 20 | 0 | 0 | NR |
| **53** | M | 23 | 1 | 47 | 63 | 44 | 27 | 0 | 0 | 31 |
| **54** | F | 22 | 2 | 36 | 77 | 49 | 32 | 40 | 0 | NR |
| **55** | F | 44 | 1 | 50 | 60 | 58 | 15 | 0 | 0 | 30 |
| **56** | F | 25 | 1 | 46 | 72 | 46 | 18 | 0 | 0 | NR |
| **57** | F | 56 | 2 | 53 | 78 | 47 | 19 | 0 | 0 | NR |
| **58** | M | 20 | 1 | 44 | 72 | 32 | 10 | 0 | 0 | 25 |
| **59** | M | 13 | 1 | 53 | 72 | 44 | 13 | 0 | 0 | 15 |
| **60** | M | 44 | 3 | 54 | 58 | 51 | 22 | 0 | 0 | NR |
| **61** | F | 60 | 3 | 51 | 64 | 47 | 17 | 0 | 0 | NR |

**Legenda**: AE - átrio esquerdo em mm ao ecocardiograma; ALT – alterada; CF - classe funcional NYHA; DDVE - diâmetro diastólico ventrículo esquerdo ao ecocardiograma; Dias de EV – seguimento; F – feminino; FA Fibrilação atrial; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma; Indicação 1 – primaria; Indicação 2 – secundaria; M – masculino; MSF – Antecedentes de morte súbita familiar; NL – alterada; NR - não realizado; PA - comportamento da pressão arterial ao esforço; PV - RNM ou TC - maior espessura de parede ventricular na TC ou RNM; Septo - mm ao ecocardiograma; TNNS CDI - TVNS presente registrada ao CDI; TVNS - TVNS presente no Holter pré-implante CDI.

## 8.5 **Anexo E** – Segmentos de fibrose

| Nome | RG | TV ao CDI | Terapias apropriada | massa VE | massa fibrose g | % fibrose | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ALR | 789682 | sim | não | 169,2 | 2,2 | 1,300236407 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| ADF | 723310 | não | não | 187 | 23,8 | 12,72727273 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 1 | 1 | | 0 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ASS | 527180 | sim | não | 237,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| ARL | 460157 | não | sim | 231 | 14,6 | 6,32034632 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AT | 726093 | não | não | 190,7 | 5,4 | 2,831672784 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AAS | 506434 | sim | não | 315 | 12,2 | 3,873015873 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | 0 |
| APA | 738016 | não | não | 152,5 | 16,2 | 10,62295082 | 1 | 1 | | | 0 | 1 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 |
| AJO | 656903 | sim | não | 192 | 20,2 | 10,52083333 | 1 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| BS | 837396 | não | não | 204 | 11,7 | 5,735294118 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 1 |
| CMS | 638312 | não | não | 86,3 | 0,8 | 0,926998841 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| CS | 647523 | não | não | 111 | 1,5 | 1,351351351 | 1 | 0 | | | 0 | 0 | 1 | | | | 0 | 0 | 0 | | | 0 | |
| CPS | 483326 | não | não | 90,5 | 24,4 | 26,96132597 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| CAG | 405681 | não | não | 108 | 1,3 | 1,203703704 | 0 | 1 | | 0 | | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| EFL | 518640 | não | não | 196,6 | 2,9 | 1,475076297 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 |
| EFC | 479911 | sim | não | 205,6 | 3,8 | 1,848249027 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| ECO | 854375 | sim | não | 199 | 16,7 | 8,391959799 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ESL | 716410 | não | não | 204,3 | 3,2 | 1,566324033 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | 0 | | 1 |
| EFM | 729920 | sim | não | 157,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | 0 | |
| FMG | 642842 | não | não | 158,5 | 4,5 | 2,839116719 | 1 | 1 | | | | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 |
| FSB | 724334 | não | não | 270 | 16,4 | 6,074074074 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| GPSJ | 806931 | não | não | 216 | 46,6 | 21,57407407 | 1 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 |
| GRB | 480317 | não | não | 175 | 25,8 | 14,74285714 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | | 1 | 1 | 0 | 0 |
| GST | 736265 | não | não | 213,2 | 22,7 | 10,64727955 | 1 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| HRFO | 749858 | não | não | 173,6 | 5,1 | 2,937788018 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 |
| HPD | 460213 | não | não | 174,5 | 13,7 | 7,851002865 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| IMJ | 350639 | não | não | 162,7 | 11,6 | 7,12968654 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| JRS | 727497 | sim | não | 117,5 | 7,2 | 6,127659574 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 |
| JJR | 726911 | não | não | 227,8 | 10,3 | 4,521510097 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| JM | 567488 | não | não | 162 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| JTC | 547561 | não | não | 73,1 | 0,7 | 0,957592339 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| JGS | 583099 | não | não | 84,4 | 12 | 14,21800948 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| JLRO | 733197 | não | não | 207 | 19,3 | 9,323671498 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| JRS | 575101 | não | não | 138,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| LFS | 517122 | não | não | 173 | 38 | 21,96531792 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 0 |
| LGX | 655126 | não | não | 143,8 | 3,5 | 2,433936022 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LNN | 777244 | sim | não | 495,2 | 29,6 | 5,977382876 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| LCR | 568626 | não | não | 288,4 | 10 | 3,46740638 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| MRE | 625981 | não | não | 371 | 10,4 | 2,803234501 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MGC | 844250 | sim | sim | 211 | 3 | 1,421800948 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MFC | 747408 | não | sim | 176,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| MSC | 689152 | não | não | 166 | 2,8 | 1,686746988 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MLS | 603901 | sim | não | 131 | 2,5 | 1,908396947 | 1 | 1 | | | | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| MPS | 677440 | não | não | 213,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| NJB | 751052 | não | não | 210,5 | 22,1 | 10,49881235 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| NAA | 331149 | sim | não | 103,5 | 8,9 | 8,599033816 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 1 | 1 | | | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| OMR | 712549 | não | não | 194 | 5,4 | 2,783505155 | 0 | 1 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| OFN | 780770 | sim | sim | 106 | 3,6 | 3,396226415 | 1 | 1 | | | | 0 | 0 | 1 | | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| OMO | 413840 | não | não | 239,6 | 47,3 | 19,74123539 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| OFF | 698059 | não | sim | 168 | 0,3 | 0,178571429 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

continua

conclusão

| Nome | RG | TV ao CDI | Terapias apropriada | massa VE | massa fibrose g | % fibrose | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PAS | 675675 | não | não | 117 | 3 | 2,564102564 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| RDCA | 461689 | sim | não | 157,6 | 3,4 | 2,157360406 | 1 | 1 | | 0 | | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| RN | 533212 | não | não | 162,9 | 3,5 | 2,148557397 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RLOC | 497006 | sim | não | 203 | 9 | 4,433497537 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 1 | 1 | | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| SRS | 701198 | não | não | 313,6 | 9,8 | 3,125 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| SIS | 726527 | não | não | 94,7 | 5,4 | 5,702217529 | 1 | 1 | | | | 0 | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | 0 | 0 |
| TS | 327816 | não | não | 122,7 | 26,2 | 21,35289324 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | 1 | 0 | 0 | 1 | | 1 | 0 | 0 |
| VAR | 731727 | sim | não | 207,8 | 2,1 | 1,010587103 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 1 | 0 |
| VLRO | 733329 | não | não | 134 | 6 | 4,47761194 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| VLG | 805875 | não | não | 173 | 13,6 | 7,861271676 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 |
| WLS | 582038 | sim | não | 168 | 33,2 | 19,76190476 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | 0 | 1 |
| ZCV | 718391 | não | não | 178 | 15,5 | 8,707865169 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |

Título da tabela = Tabela massa ventrículo esquerdo (VE, massa fibrose, porcentual de fibrose
Segmentos *American Heart Association 1* = segmento acometido, 0 = ausência de fibrose, célula ao preenchida corresponde a ausência de diagnóstico por artefato

# 9 REFERÊNCIAS

# 9 REFERÊNCIAS


1. Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart.* 2005;91:257-64.

2. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2009;2:253-61.

3. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.

4. Watkins H. Multiple disease gene cause hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1994;72:S4-S9.

5. Bos J, Towbin J, Ackerman M. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Inplications of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:201-11.

6. Kuhn H, Mercier J, Kohler E, Frenzel H, Hort W, Loogen F. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathies: typical (subaortic) hypertrophic obstructive cardiomyopathy, atypical (midventricular) hypertrophic obstructive cardiomyopathy and hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1983;4:93-104.

7. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1993;87:1570-9.

8. Hirasaki S, Nakamura T, Kuribayashi T, Shima T, Matsubara K, Azuma A, Sugihara H, Kohno Y, Nakagawa M. Abnormal course, abnormal flow, and systolic compression of the septal perforator associated with impaired myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1999;137:109-17

9. Lima-Filho MO, Figueiredo GL, Simões MV, Pyntia AO, Marin-Neto JA. Isquemia na cardiomiopatia hipertrófica. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*. 2000;10:456-61

10. Carrol JD, Hess OM. Assessment of normal and abnormal cardiac function. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Brawalds E. (Eds). *Heart disease: a testbook of cardiovascular medicine.* 7th ed. Phyladelphia: Elsevier Saunders, 2005:491-507.

11. Kuck KH. Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:2706-13.

12. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognnostic significance of arrhythmias on ambulatory holter eletrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:697-704.

13. Adabag AS, Maron B. Implications of arrhythmias and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12:171-80.

14. Christiaans I, Van Engelen K, Van Langen IM, Birnie E, Bonsel JG, Elliott PM, Wilde AAM. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace.* 2010;12:313-21.

15. Ly HQ, Greiss I, Talajic M, Guerra PG, Macle L, Thibalt B, Dubuc M, Roy D. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol*. 2005;21:441-448.

16. Elliott P, Spirito P. Prevention of hipertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice. *Heart.* 2008;94:1269-75.

17. Lim PO, Morris-Thurgood J, Frenneaux MP. Vascular mechanisms of sudden death in hypertrophic vardiomyopathy, including blood pressure responses to exercise. Cardiol Rev. 2002;10:15-23.

18. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:e212-60.

19. Greulich S, Schumm J, Grün S, Bruder O, Sechtem U, Mahrholdt H. Incremental value of late gadolinium enhancement for management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110:1207-12.

20. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Dickia S, Shama S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2212-8.

21. Maron B, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA 3rd, Favale S, Piccininno M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter - defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298:405-12.

22. Miller MA , Gomes JA, Fuster V. Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:667-76.

23. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Pita CG, Martinelli Filho M, Ávila LFR, Parga Filho JR, Mady C, Rochitte CE. Fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica com alto risco para morte súbita cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:535-40.

24. Leonardi S, Raineri C, De Ferrari GM, Ghio S, Scelsi L, Pasotti M, Tagliani M, Valentini A, Dore R, Raisaro A, Arbustini E. 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.

25. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1369-74.

26. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:370-7.

27. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, Lesser JR, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2008;1:184-91.

28. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. 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.

29. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaibeekh L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:867-74.

30. Gersh BJ, Sorajja P, Bos JM, Tajik AJ, Valeti US, Nishimura RA, Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, J M. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2010;3:51-8.

31. Chan R, Maron B, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2014;130:484-495.

32. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli Filho M, Pita CG, Ávila LF, Parga Filho JR, Mady C, Kalil-Filho R, Bluemke DA, Rochitte CE. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2013;7:173-81.

35. Shiozaki AA. *Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética e tomografia computadorizada com múltiplos detectores na cardiomiopatia hipertrófica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011.

34. Berliner JI, Kino A, Carr JC, Bonow RO, Choudhury L. Cardiac computed tomographic imaging to evaluate myocardial scarring/fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:191-7.

35. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI), *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:e210-38

36. Sosa EA, Paola AAV, Martinelli Filho M, Costa R, Pimenta J, Lorga AM, Maia IG, D'Avila A, Halperein C. Recomendações do Departamento de Arritmias e Eletrofisiologia Clínica (DAEC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Indicações de Implante de Marcapasso Definitivo, Escolha do Modo de Estimulação e Indicações para Implante de Desfibrilador-Cardioversor Automático. *Arq Bras Cardiol*. 1995;64:579-83.

37. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175-91.

38. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: na independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:873-9.

39. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes NA 3rd, Shannon KM, Ashley EA, Day SM, Pacileo G, Formisano F, Devoto E, Anastasakis A, Bos JM, Woo A, Autore C, Pass RH, Boriani G, Garberich RF, Almquist AK, Russell MW, Boni L, Berger S, Maron MS, Link MS. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1527-35.

40. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36:2212-8.

41. Conte MR, Bongioanni S, Chiribiri A, Leuzzi S, Lardone E, Di Donna P, Pizzuti A, Luceri S, Cesarani F, Mabritto B, Zoccai GB, Bonamini R, Gaita F. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance and phenotypic expression in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2011 Jun;161:1073-7.

42. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, Das B, Khwaja J, Alpendurada FD, Wage R, Roughton M, McKenna WJ, Moon JC, Varnava A, Shakespeare C, Cowie MR, Cook SA, Elliott P, O'Hanlon R, Pennell DJ, Prasad SK. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100:1851-8.

43. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101:1406–141.

44. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, Hegland D, Kim HW, Hayes B, Parker MA, Judd RM, Kim RJ. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:408-20.

45. Appelbaum E, Maron BJ, Adabag S, Hauser TH, Lesser JR, Haas TS, Riley AB, Harrigan CJ, Delling FN, Udelson JE, Gibson CM, Manning WJ, Maron MS. Intermediate-signal-intensity late gadolinium enhancement predicts ventricular tachyarrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:78-85.

46. Di Salvo G, Pacileo G, Limongelli G, Baldini L, Rea A, Verrengia M, D'Andrea A, Russo MG, Calabrò R. Non sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy and new ultrasonic derived parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:581-90

47. Piva e Mattos B, Torres MA, Freitas VC, Scolari FL, Loreto MS. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2013 May;100:452-9.

48. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA, Farhad H, Groarke JD, Dodson JA, Coelho-Filho O, McMullan CJ, Heydari B, Michaud GF, John RM, van der Geest R, Steigner ML, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. The incidence, pattern, and prognostic value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2205-14

49. Papavassiliu T, Germans T, Flüchter S, Doesch C, Suriyakamar A, Haghi D, Süselbeck T, Wolpert C, Dinter D, Schoenberg SO, van Rossum AC, Borggrefe M. CMR findings in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:34.

50. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA; Lafont A; Limongelli G; Mahrholdt H; McKenna WJ; Mogensen J; Nihoyannopoulos P; Nistri S; Pieper PG; Pieske B; Rapezzi C; Rutten FH; Tillmanns C; Watkins H; Authors/Task Force members. 2014 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;35:2733-79.

51. Maron B, Maron M. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013;381:242-55.

52. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2517-2524.

53. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barillà CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119:1703-1710.

54. Vriesendorp PA, Schinkel AFL, Groot NMS, van Domburg RT, ten Cate FJ, Michels M. Impact of adverse left ventricular remodeling on sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2014;37:493-8.

55. Mahony C, Jichi F, Pavlou M. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCMRisk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35:2010–20.

56. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, Laser KT, Lehmann R, Prinz EM, Bitter T, Vogt J, van Buuren F, Bogunovic N, Horstkotte D, Faber L. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2013 Mar;29:358-63.