SILVIA JUDITH FORTUNATO DE CANO

Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva tratados pela redução septal percutânea. Análise da evolução tardia

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

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

São Paulo
2014

SILVIA JUDITH FORTUNATO DE CANO

Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva tratados pela redução septal percutânea. Análise da evolução tardia

Versão Corrigida

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

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

São Paulo
2014

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

© reprodução autorizada pelo autor

Cano, Silvia Judith Fortunato de

Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva tratados pela redução septal percutânea, análise da evolução tardia/Silvia Judith Fortunato de Cano.-- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

Descritores: 1.CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA. 2. TÉCNICA DE ABLAÇÃO SEPTAL POR ÁLCOOL. 3. INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA. 4. OBSTRUÇÃO DE VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.

USP/IDPC/Biblioteca/033/14

Aos meus amados pais Olga e Juan,
que, com seu amor e paciência infinitos, me ajudaram a crescer.

Ao Manuel, amado companheiro de toda minha vida, pela confiança, pelo carinho e pelo incentivo permanente.

Aos meus queridos filhos Martín e Gabriel,
que são as maiores alegrias da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, orientador desta tese e incentivador de tudo o que é novo em prol da saúde e a quem muito admiro.

À Profa. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, Diretora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo seu incentivo permanente ao ensino e à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Adib Domingos Jatene, que sempre acreditou e incentivou a realização desta técnica quando ainda era pouco conhecida, indicando seus próprios pacientes.

Ao Dr. Antonio Carlos Kfouri e a toda Diretoria da Associação do Sanatório Sírio Hospital do Coração, que permitiram a realização das pesquisas no programa Filantropia do hospital.

Ao Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid, Diretor da Cardiologia Intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelas permanentes manifestações de apoio e pela colaboração.

Aos ecocardiografistas e amigos Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barreto, Dr. Jairo Alves Pinheiro Junior e Dra. Vera Marcia Lopes Gimenez, pela incansável dedicação na realização dos exames e pelo elevado nível de conhecimento que enriqueceram esta tese.

Aos médicos amigos do serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, meus mais sinceros agradecimentos pela ajuda e pelo incentivo à realização desta tese.

À Dra. Adriana Costa Moreira e a toda equipe de hemodinâmica do Hospital do Coração, que muito apoiaram e incentivaram nosso trabalho.

Ao Dr Manuel Nicolás Cano por sua coragem em realizar o novo e suas valiosas sugestões que aprimoraram e engrandeceram esta tese.

Às enfermeiras Rosa Angélica Escate Quijandria e Thais Regina Furlan Kudo, pela dedicação, pela perseverança, pelo profissionalismo e pelo carinho com os pacientes.

À enfermeira Célia Anhesini Benetti e a toda a equipe de enfermagem do Hospital do Coração, pelo apoio incondicional para este projeto.

Ao Paulo Teotônio de Carvalho e à Joyce Soares do Nascimento, pela ajuda técnica e dedicação para conseguir o material necessário para realização deste trabalho.

À Dra. Ângela Tavares Paes, pelas importantes observações e pelos cálculos estatísticos deste estudo.

Ao Sr. Luciano Guedes Aragão, pela indispensável ajuda para a execução desta tese.

A todos os pacientes que compõem o corpus *desta tese, pela confiança, pelo retorno cada vez que eram solicitados e pelos extraordinários ensinamentos que cada um deles aportou para a melhor compreensão desta doença.*

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS
LISTA DE SÍMBOLOS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE TABELAS
LISTA DE QUADROS
LISTA DE GRÁFICOS
RESUMO
SUMMARY
1 INTRODUÇÃO 2
1.1 Epidemiologia 6
1.1.1 Características fisiopatológicas 8
1.1.2 Função sistólica 8
1.1.3 Função diastólica 9
1.1.4 Gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo e insuficiência mitral 11
1.1.5 Isquemia 14
1.2 Genética 17
1.3 Diagnóstico clínico e métodos não invasivos 20
1.3.1 Clínica 20
1.3.1.1 Eletrocardiograma e eletrocardiograma dinâmico – Holter 24h 21
1.3.1.2 Ecocardiograma e avaliação dos fluxos cardíacos por *color* Doppler, e Doppler pulsado e contínuo 25
1.3.1.3 Ressonância magnética 29
1.3.1.4 Outras modalidades de imagem 30
1.4 Tratamento 31
1.4.1 Tratamento clínico medicamentoso 31
1.4.2 Tratamento cirúrgico 34
1.4.3 Marcapasso e cardiodesfibrilador implantável 37
1.4.4 Ablação septal percutânea 40
1.5 Questionário de desempenho físico e qualidade de vida 46
2 OBJETIVOS 50

2.1 Hipótese e objetivos desta pesquisa 50
2.2 Objetivo primário..... 50
2.3 Objetivos secundários 51
3 MATERIAL E MÉTODO 53
3.1 Características do estudo..... 53
3.2 Casuística 54
3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão 54
3.3 Protocolos..... 55
3.3.1 Protocolo de realização de redução septal percutânea por injeção de álcool 55
3.3.2 Protocolo de avaliação clínica..... 58
3.3.3 Protocolo de avaliação eletrocardiográfica 59
3.3.4 Protocolo de avaliação ecocardiográfica..... 59
3.3.5 Descrição do registro, das medidas e dos cálculos pelo ecocardiograma 60
3.3.6 Registros do Doppler pulsado e contínuo, e *color* Doppler 61
3.3.7 Protocolo de avaliação do eletrocardiograma ambulatorial de 24h (Holter) 61
3.3.8 Protocolo de avaliação da capacidade funcional e qualidade de vida..... 62
3.3.9 Seguimento dos pacientes 64
3.4 Definições 65
3.5 Análise estatística 67
4 RESULTADOS..... 70
4.1 Caracterização dos pacientes prévia à redução septal percutânea 70
4.2 Indicação da redução septal percutânea no grupo de estudo 77
4.3 Resultados imediatos do procedimento e complicações..... 78
4.4 Evolução dos marcadores de infarto. 80
4.5 Complicações do procedimento imediatas 82
4.6 Análise dos parâmetros ecocardiográficos..... 82
4.6.1 Análise da evolução do septo interventricular e parede posterior..... 83
4.6.2 Análise da evolução do gradiente ecocardiográfico em repouso (mmHg) 85
4.6.3 Análise da evolução do Gradiente ecocardiográfico no *stress* (mmHg)..... 86
4.6.4 Massa e índice de massa 87
4.6.5 Tamanho do átrio esquerdo..... 89
4.7 Comportamento dos parâmetros eletrocardiográficos..... 90

4.7.1 Ritmo e frequência cardíaca. 90
4.7.2 Bloqueios átrio-ventriculares, de ramo e divisionais no eletrocardiograma 92
4.7.3 Duração do Intervalo PR 93
4.7.4 Duração do QRS 94
4.7.5 Duração do QT e QT corrigido 97
4.8 Alterações no Holter 97
4.9 Avaliação dos sintomas e classe funcional 100
4.9.1 Sintomas 100
4.9.2 Classe funcional pela *New York Heart Association* 100
4.10 Avaliação da qualidade de vida pelo questionário DASI 101
4.11 Atividade física avaliada pelo questionário DASI 102
4.12 Evolução tardia dos pacientes – mortalidade global e cardíaca, e eventos maiores 103
4.13 Fatores associados à ocorrência de eventos 108
4.14 Resultado da análise multivariada ajustada para sexo e idade 111
4.15 Curvas de Kaplan-Meier do gradiente ecocardiográfico de estresse pós-RSP 112
5 DISCUSSÃO 116
5.1 Considerações preliminares sobre mortalidade e qualidade de vida 116
5.2 Considerações com relação à morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica 119
5.3 Considerações com relação à técnica de redução septal percutânea 122
5.4 Considerações com relação à indicação de marcapasso, cardiodesfibrilador implantável e morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica 126
5.5 Considerações sobre o tratamento de redução septal cirúrgica e percutânea – comparações 131
6 LIMITAÇÕES 134
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 136
8 CONCLUSÕES 139
9 ANEXOS 142
10 REFERÊNCIAS 151

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Átrio Direito
ADA	Artéria Descendente Anterior
AE	Átrio Esquerdo
AO	Diâmetro Aórtico
ANOVA	Análise de variância
ATC	Angioplastia Transluminal Coronária
ATP	Trifosfato de Adenosina
AV	Átrio Ventricular
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BAV	Bloqueio Átrio-ventricular
BAVT	Bloqueio Átrio-ventricular Total
BCRD	Bloqueio Completo de Ramo Direito
BCRE	Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo
BFASE	Bloqueio Fascicular Ântero-superior Esquerdo
BRAs	Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II
CDI	Cardioversor Desfibrilador Implantável
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CMHO	Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva
DA	Artéria Descendente Anterior
DAC	Doença Arterial Coronária
DASI	*Duke Activity Status Index*
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DM	*Diabetes Mellitus*
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Dp	Desvios-padrão
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Equações Estimadas Generalizadas
ECO	Ecocardiograma

EDSV	Espessura Diastólica do Septo Interventricular
EDPP	Espessura Diastólica da Parede Posterior
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FA	Fibrilação Atrial
FA	Fibrilação Atrial
FDA	Food and Drug Administration
FE	Fração de Ejeção
GRAD	Gradiente
GEE	*Generalized Estimating Equations*
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCor	Hospital do Coração de São Paulo
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICO	Insuficiência Coronária
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
MAS	Movimento Anterior Sistólico
MET	Equivalente Metabólico de Tarefa
MP	Músculo Papilar
MS	Morte súbita
MSI	Morte Súbita Inesperada
MVE	Massa Ventricular Esquerda
NIH	Instituto Nacional de Saúde
NYHA	*New York Heart Association*
O_2	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRS	Primeiro Ramo septal
RA	Risco Absoluto
RM	Revascularização Miocárdica
RMC	Ressonância Magnética Cardiovascular
RNI	Razão Normalizada Internacional

RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo
RSP	Redução Septal Percutânea
SEP	Septo Intraventricular
SPSS	*Statistical Package for Social Sciences*
TC	Tomografia Computadorizada
TR	Taxa de Risco
US	Ultrassom
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VM	Válvula Mitral
VO_2	Volume Máximo de Oxigênio
VSVE	Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
μ	micra
<	menor
=	igual
>	maior
≥	maior igual
bpm	batimento por minuto
cm	centímetro
Kg	quilograma
mm	milímetro
mm^2	milímetro quadrado
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
VO_2	volume de oxigênio
VO_{2max}	volume de oxigênio máximo
β	"Beta" letra do alfabeto Grego

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina. (A) Observa-se desarranjo miofibrilar, com miócitos hipertrofiados e bandas musculares em diferentes direções, desorganizadas, separadas por tecido conectivo e colágeno sem alinhamento, criando ângulos distintos entre elas, e núcleos grandes. (|B) Tecido miocárdico normal com miócitos ordenados e núcleos pequenos. C: Artérias coronárias intramurais com hipertrofia da camada íntima e média. (C) Artérias Coronárias Hipertrofiadas. Modificada de Ho, 2010 e Braunwald, 2005..... 4

Figura 2 Ecocardiograma bidimensional. (A) Corte longitudinal paraesternal mostra hipertrofia importante do septo e discreta da parede posterior. (B) Corte transversal paraesternal, a hipertrofia compromete o septo basal e anterior, e não se estende para a parede inferior (linhas amarelas). 7

Figura 3 **(**A) Observamos no ecocardiograma modo "M" a presença de MAS da valva mitral prolongada que provoca em (B) insuficiência mitral moderada ao sugar o folheto contra o septo hipertrofiado, provocando fluxo turbulento na VSVE com gradiente elevado. MAS = Movimento Anterior Sistólico da valva mitral. VSVE = Via de Saída do Ventrículo Esquerdo. 11

Figura 4 Ritmo sinusal – FC 67 bpm – sobrecarga ventricular sistólica (*strain pattern*) e depressão do segmento ST com inversão da onda T em derivações esquerdas. 23

Figura 5 Ecocardiograma em corte 4 câmaras mostrando a contratilidade regional (*Strain*) em 7 segmentos do VE. Os segmentos septais (vermelho) apresentam mobilidade muito reduzida se comparada aos demais segmentos. 28

Figura 6 Ressonância Magnética de paciente com cardiomiopatia hipertrófica em diástole. Observamos septo intraventricular hipertrófico, o MAS, átrio esquerdo aumentado. RM: Ressonância Magnética, MAS: Movimento Anterior Sistólico, VM: Válvula Mitral, VE: Ventrículo Esquerdo, AE: Átrio Esquerdo. 30

Figura 7 Técnica de miectomia transaórtica. Esquerda: Pré incompetência mitral excêntrica, septo interventricular hipertrofiado e abaulado sobre a VSVE.. Direita: Abordagem cirúrgica transaórtica para a remoção do segmento basal do septo interventricular, alargando a VSVE. VSVE = Via de Saída do Ventrículo Esquerdo; AE = Átrio Esquerdo; VE = Ventrículo Esquerdo; VD: Ventrículo Direito; MP: Músculo Papilar; S: Septo. 35

Figura 8 Curva de pressão hemodinâmica simultânea de aorta e ventrículo esquerdo em paciente tratado previamente com marcapasso. Esquerda: registro das pressões pré-procedimento com gradiente de 105 mmHg. Direita: registro das pressões pós-procedimento sem gradiente. 42

Figura 9 Sequência durante realização de redução septal percutânea. **A:** Cateter eletrodo bipolar colocado na ponta do VD; **B:** Contraste angiográfico evidenciando o ramo septal; **C:** Contraste ecocardiográfico tinge o septo basal; e **D:** Angiografia final mostrando a oclusão do ramo septal e a integridade da artéria descendente anterior. 58

Figura 10 Mapa do Brasil mostrando a distribuição dos pacientes do estudo. 71

Figura 11 Imagem Ecocardiografica em 2D e modo M em Pre-RSP (A-C) a importante hipertrofia septal > 30 mm, fluxo turbulento no átrio esquerdo incompetência mitral moderada provocada pelo MAS que desloca o folheto anterior da valva mitral contra o septo hipertrofiado durante a sístole ocluindo a VSVE (C). Três anos e meio pós-RSP (B-D) a insuficiência mitral discreta o septo basal diminuiu para 12 mm e não apresenta l (MAS) e o gradiente (não visualizado nesta figura) passou de 160 mmHg para 36 mmHg com melhora clínica expressiva. 90

Figura 12 Evolução eletrocardiográfica de um paciente. A: Pré – RSP mostra ritmo sinusal e sobrecarga ventricular esquerda importante com alteração da repolarização “strain pattern”. B: Pós-RSP imedito – elevação do segmento ST, nova onda “q”, BCRD e sobrecarga ventricular esquerda mais evidente. C: Pós-tardio 15 anos – BCRD, bloqueio AV de 1º grau, batimento de fusão e extrassístoles ventriculares pareadas. 96

Figura 13 Exame de Holter 24 hrs de um mesmo paciente. Painel superior: Taquicardia ventricular não sustentada auto limitada e Assintomática. Painel inferior: Pausa sinusal > 2 seg. sintomática que levou ao implante de marcapasso CDI CDI: Cardiodesfibrilador implantável. 99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Questionário autoaplicável: DASI..... 63

Tabela 2 Perfil clínico dos pacientes antes da redução septal percutânea..... 73

Tabela 3 Medicações em uso antes da alcoolização..... 74

Tabela 4 Parâmetros eletrocardiográficos antes da redução septal percutânea..... 75

Tabela 5 Parâmetros ecocardiográficos antes da redução septal percutânea (n=56) 76

Tabela 6 Parâmetros hemodinâmicos durante a redução septal percutânea..... 80

Tabela 7 Avaliação do ritmo cardíaco encontrado nos pacientes antes e nas diferentes avaliações pós-redução septal percutânea. 91

Tabela 8 Análise do eletrocardiograma com relação a bloqueios. 93

Tabela 9 Avaliação do ritmo no exame de Holter 24h realizado pós-RSP. 97

Tabela 10 Alterações observadas no registro de Holter 24h (n=42).. 99

Tabela 11 Avaliação da classe funcional no pré e pós-alcoolização – n = 56. 101

Tabela 12 Estimativa da classe funcional obtida pelo índice DASI e transformada em METs no pré e pós-RSP – total de pacientes (n=52). 103

Tabela 13 Eventos observados ao final do estudo..... 105

Tabela 14 Todos os eventos observados durante o seguimento incluindo óbitos cardíacos.. 106

Tabela 15 Resumo dos resultados tardios. CF: Classe Funcional; RSP: Redução Septal Percutânea; CDI: Cardiodesfibrilador Implantável.. 108

Tabela 16 Fatores associados à sobrevida livre de eventos maiores – resultados da regressão de Cox – apresentadas as variáveis com $p < 0,20$ na univariada. 110

Tabela 17 Fatores associados à sobrevida livre de eventos maiores – resultados da regressão de Cox apresentadas somente as variáveis sexo, idade e aquelas com p < 0,20 na univariada. 110

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Critérios de inclusão para a realização de redução septal percutânea. 54

Quadro 2 Critérios de exclusão para redução septal percutânea 54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 (A) Pacientes com obstrução apresentaram uma pior evolução com relação a maior risco de insuficiência cardíaca progressiva, classe funcional III e IV e óbito, que os pacientes sem obstrução. (B) A eliminação do gradiente nos pacientes tratados com miectomia está associada a uma sobrevida tardia similar à esperada na população geral dos EUA e significativamente superior aos pacientes com CMH obstrutiva sintomática, não operados. Reproduzida de Ommen *et al.*, com permissão do editor, Copyright Massachusetts Medical Society de (N Engl J Med 2003). 13

Gráfico 2 Resposta do gradiente à alcoolização. Resposta trifásica: o gradiente cai imediatamente e sobe novamente e assim permanece (insucesso-azul). O gradiente cai imediatamente e sobe novamente pelo edema local e torna a cair novamente (sucesso-vermelho). Resposta monofásica: o gradiente cai emediatamente e pernanece assim (sucesso-amarelo)..... 43

Gráfico 3 Distribuição dos 56 pacientes quanto ao gradiente hemodinâmico em repouso, pós-extrassistólica e ao final da RSP 80

Gráfico 4 Curva enzimática de CK-MB e troponinas no paciente protocolo 28 do estudo..... 81

Gráfico 5 Septo interventricular antes e após a RSP – médias ± erros padrão 84

Gráfico 6 Parede posterior antes e após a RSP – médias ± erros padrão 84

Gráfico 7 Gradiente ecocardiográfico em repouso antes e após a RSP – médias ± erros padrão..... 85

Gráfico 8 Gradiente ecocardiográfico no estresse antes e após a RSP – médias ± erros padrão..... 86

Gráfico 9 Massa antes e após a RSP – médias ± erros padrão 87

Gráfico 10 Índice de massa antes e após a RSP – médias ± erros padrão..... 88

Gráfico 11 Tamanho do átrio esquerdo antes e após a RSP – médias ± erros padrão 89

Gráfico 12 Frequência cardíaca no ECG antes da RSP e durante o seguimento - médias ± erros padrão..... 92

Gráfico 13 Duração do intervalo PR observada no ECG antes da RSP e durante o seguimento – médias ± erros padrão 94

Gráfico 14 Duração em milissegundos (ms) do QRS observada no ECG antes a RSP e durante o seguimento – médias ± erros padrão 95

Gráfico 15 Frequência cardíaca média, mínima e máxima obtidas nos exames de Holter de 24hs realizado durante o seguimento – médias ± erro padrão 98

Gráfico 16 Qualidade de vida avaliada pelo questionário DASI antes e após o procedimento – médias ± erros padrão..... 102

Gráfico 17 Curva de Kaplan-Meier de mortalidade total (cardíaca e não cardíaca) com seguimento de 100% dos pacientes do estudo. 104

Gráfico 18 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de eventos maiores (óbito cardíaco, CDI, MP, FA, nova RSP, Miectomia ou RM)..... 107

Gráfico 19 Curvas de Kaplan-Meier do gradiente ecocardiográfico de estresse pós-RSP..... 113

Gráfico 20 Diferença entre os paciente segundo a massa ventricular 114

RESUMO

Cano, SJF. *Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva tratadas com redução septal percutânea. Análise da evolução tardia* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A redução septal percutânea (RSP) é um tratamento relatimamente novo e alternativo em pacientes sintomáticos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e hà carência de trabalhos publicados sobre a evolução tardia. **Objetivos:** Avaliar nos pacientes sintomáticos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e refratários ao tratamento clínico, tratados com RSP, a sobrevida cardíaca e global, qualidade de vida, eventos maiores e as alterações encontradas no eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO) antes e na evolução imediata e tardia de até 15 anos. **Método:** Desde Outubro de 1998 até Dezembro de 2013, foram incluídos pacientes consecutivos que realizaram RSP no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e no Hospital do Coração de São Paulo de. Todos os pacientes realizaram exame clínico, ECG e ECO, e responderam o questionário DASI antes e pós-RSP, e foram monitorizados com Holter 24 somente pós-RSP. Os dados qualitativos foram descritos em frequências absolutas e relativas e os quantitativos resumidos em médias ± desvios-padrão. Para as variáveis quantitativas foram utilizados modelos ANOVA com medidas repetidas, seguidos pelo método de comparações múltiplas de Bonferroni. O nível de significância de 0,05 foi adotado. **Resultados:** Dos 56 pacientes incluídos, 28 (50%) eram homens, a idade média foi 53,2 ± 15,5 anos sendo 2 crianças e 39 (69,6%) com 50 anos ou mais. A maioria estava em classe funcional III-IV pela NYHA. Prévio a RSP, o gradiente médio basal por ECO era de 92,8 ± 3,3 mmHg, a espessura do septo 23,9 ± 0,6 e 62,5% tinha insuficiência mitral (IM) moderada, somente 1 (1,7%) paciente necessitou marcapasso permanente. Durante o seguimento tardio de 8 ± 4 anos ocorreram 3 implantes de CDI, 1 marcapasso, 1 repetiu a RSP, 3 cirurgia de miectomia e houve 7 (12,5%) óbitos, apenas 2 de causa cardíaca. O tempo médio de sobrevida, estimado pelo método de Kaplan-Meier foi de 13,3 anos (IC95% 12,2 a 14,5 anos), com expectativa de sobrevida de 96,4% em 1 ano, 87,7% em 5 anos e 81,0% aos 12 anos pós-RSP. Houve melhora significativa na qualidade de vida aferida pelas respostas ao questionário DASI e da classe funcional da NYHA que passou de 3,6 ± 0,5 para 1,2 ± 0,5 no seguimento pós-RSP. Na última avaliação encontramos uma redução estatisticamente significativa gradiente ecocardiográfico médio que caiu para 9,37 ± 6,7 mmHg, do septo para 12,87 ± 0,98 mm e a IM foi discreta em 90% dos pacientes. Após análise multivariada, somente o gradiente no estresse, p=0,039 e a massa p=0,024 foram associados a pior prognóstico. **Conclusões:** Os resultados deste estudo de evolução prolongada sem perdas de seguimento sugerem que a redução septal percutânea nos pacientes com CMH é uma técnica segura, eficaz em reduzir o gradente intraventricular e manter os benefícios tardiamente com baixa mortalidade e necessidade de marcapasso, oferecendo melhora significativa da classe funcional e da qualidade de vida para os pacientes.

Descritores: Cardiomiopatia Hipertrófica, Técnica de redução septal por álcool, Intervenção percutânea, Obstrução de via de saída do ventrículo esquerdo.

SUMMARY

Cano, SJF. *Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated with percutaneous septal reduction. Analysis of late outcome [thesis]* . Sao Paulo : Instituto Dante Pazzanese of Cardiology , University of São Paulo; 2014.

Introduction: Percutaneous septal Reduction (PSR) is a relatively new alternative treatment in symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and there is a lack of published studies on late evolution. **Objectives:** Evaluate in symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy refractory to clinical treatment and who underwent PSR, cardiac and overall survival, major events and changes found in quality of life, in the electrocardiogram (ECG) and echocardiogram (ECHO) before and after PSR during immediate and long term evolution up to 15 years. **Method:** From October 1998 until December 2013, consecutive patients submitted to RSP in Dante Pazzanese Institute of Cardiology and Heart Hospital in São Paulo, were included. All patients went through clinical, ECG and ECHO examination, and answered DASI questionnaire, before and after PSR, and were monitored with 24-hour Holter after PSR. Qualitative data were described as absolute and relative frequencies and quantitative summarized as means ± standard deviations. ANOVA models were used for quantitative variables with repeated measures, followed by Bonferroni method for multiple comparisons. Significance level of 0.05 was accepted. **Results:** From 56 patients included, 28 (50 %) were men , the mean age was 53.2 ± 15.5 years, 2 were children and 39 (69.6 %) were 50 years or older. Most were in NYHA functional class III – IV. Previous PSR, the mean ECO gradient was 92.8 ± 3.3 mmHg , the septal thickness 23.9 ± 0.6mm and 62.5 % had moderate mitral regurgitation (MR), only 1 (1.7 %) patient required permanent pacemaker. During late follow-up of 8 ± 4 years, 3 patients required ICD implantation, 1 permanent pacemaker, 1 repeat RSP, 3 myectomy surgery. There were 7 (12.5 %) deaths but only 2 of cardiac causes. The median survival time estimated by the Kaplan-Meier was 13.3 years (95% CI 12.2 to 14.5 years), with expected survival of 96.4 % at 1 year , 87.7 % at 5 years and 81.0 % at 12 years post-PSR. There was a significant improvement in quality of life inferred by DASI questionnaire answers and NYHA functional class that changed from 3.6 ± 0.5 to 1.2 ± 0.5 in the follow-up after PSR. In the last evaluation we found statistical significant reduction in ECO gradient which dropped to 9.37 ± 6.7 mmHg, septum thickness to 12.87 ± 0.98 mm and MR was mild in 90 % of patients. After multivariate analysis only stress gradient (p=0.039) and mass (p=0.024) were associated with worse prognosis. **Conclusions:** The results of this study of long follow-up without loses suggest that percutaneous septal reduction in CMH is a safe technique, effective in reducing ventricular gradient and preserving the benefits in long-term evolution with low mortality and need for pacemaker, offering significant improvement in functional class and quality of life for patients.

Descriptors: Hypertrophic Cardiomyopathy, Alcohol septal reduction, Percutaneous intervention, Left ventricle outflow tract obstruction .

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Passaram mais de 50 anos desde a primeira descrição moderna da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) como nova entidade clínica, que foi identificada por Brock, em 1957[(1)], e realizada através de publicação pelo patologista Donald Teare em 1958[(2)], ambos trabalhando em Londres. Teare conseguiu reconhecer nesta moléstia, o caráter familiar, a presença de hipertrofia assimétrica, o desarranjo dos miócitos entremeados a fibrose e associação com morte súbita em jovens. Resumiu todo o conhecimento que se tinha na época sobre a CMH e a denominou de "hipertrofia assimétrica ou tumor benigno do coração" ao analisar os achados anatomopatológicos de 9 vítimas de morte súbita em 6 famílias.

Contudo, esta fascinante doença tem sido objeto de investigação por médicos e patologístas faz vários séculos. Um médico genovês, Théophile Bonet (1620-1689), publicou o *Sepulchretum Anatomicum*, que é a maior coleção de autópsias realizada até hoje, com uma seção dedicada a desmaios, à palpitação e à apoplexia, visando à morte súbita. Esse trabalho foi refinado por Morgagni (1682-1771)[(3)], um brilhante anatomista de sua época, que o parafraseou ao descrever um caso de morte súbita que nos faz pensar em cardiomiopatia hipertrófica:

"A coachman died suddenly in his carriage whose heart was larger than that of any bullock, another sudden death of a heart far exceeding its natural bulk."

Aqui, existe uma associação entre o grande tamanho do coração e morte súbita. A descrição anatômica foi o primeiro passo para começar a se compreender a fisiopatologia da CMH.

Em 1901, Gallavardin[(3)] propôs o termo "doença miocárdica primária" para distinguir casos de doenças como a que nos ocupa, que não tinham relação com outras moléstias sistémicas.

Posteriormente, em Londres, Brock (1903 – 1980 – contemporâneo de Teare) reconheceu a existência de "uma obstrução funcional do ventrículo esquerdo" observada durante a cirurgia de um paciente que tinha todas as características clínicas de estenose aórtica, porém durante a cirurgia a válvula aórtica normal.

Tentaram abrir a estenose subvalvar com dilatadores, mas o paciente apresentou fibrilação ventricular e faleceu.[1]

Entretanto, nos Estados Unidos de América, Bercu descrevia a ocorrência familiar e a hipertrofia inexplicável simulando estenose aórtica "*pseudo – aortic estenosis*"[4]. Eles rejeitaram a ideia que a hipertrofia miocárdica cursava com aumento de resistência ao fluxo sanguíneo por falta de evidência de obstrução valvar ou hipertensão sistêmica. Nessa mesma época, Morrow e Braunwald também reconheceram a doença e a chamaram de "estenose aórtica funcional"[5], e Brent descreveu a ocorrência familiar em duas famílias com "familial muscular subaortic stenosis", compatível com transmissão Mendeliana de gene dominante.[6]

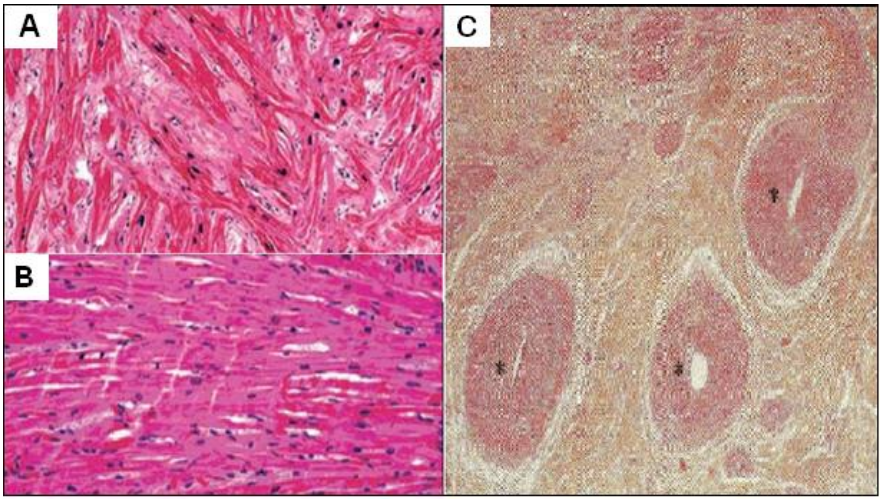
O aporte de Branwald para a compreensão da fisiopatologia da CMH merece um aparte. Com 28 anos, e 6 de formado, trabalhando no "Instituto Nacional de Saúde" (NIH) atendeu um paciente de 27 anos que apresentava angina moderada ao esforço, e um sopro rude no Apex e borde esternal esquerdo. Morrow era o chefe de cirurgia e realizou um cateterismo do coração esquerdo, entretanto, Braunwald registrava as pressões, e encontraram um gradiente intraventricular de 74 mmHg e foi interpretado como uma estenose subaórtica de membrana congênita. O paciente foi encaminhado para cirurgia, e, durante essa, Morrow ficou perplexo porque não tinha nenhuma membrana ou obstrução visível, chamou Braunwald para o centro cirúrgico para avaliar o que tinha acontecido de errado. Braunwald também não entendeu como não existia obstrução com presença de gradiente e solicitou que, antes de terminar a cirurgia, medissem novamente "*se"* existia o tal gradiente. O cirurgião confirmou que, de fato, existia um gradiente. A grande questão era entender como o paciente tinha sopro, gradiente intraventricular aferido em 2 momentos diferentes e "*não tinha obstrução"?* Ao se deparar com outro caso semelhante, Morrow e Braunwald(5) escreveram " the obstruction ...can only be explained by muscular hypertrophy of the left outflow tract of sufficient severity that flow is actually impeded during contraction". Ou seja, estavam muito próximos de compreender os mecanismos da obstrução, mas, mesmo sem ter elucidado, todos os fundamentos fisiopatológicos que geravam empecilho ao fluxo na VSVE, Morrow diagramou a cirurgia de miectomia transaórtica do segmento basal do septo interventricular, que é a mesma que se realiza até hoje[7]. O verdadeiro mecanismo

com o movimento anterior sistólico da valva mitral (MAS) e a obstrução dinâmica foi elucidado entre os anos de 1968-69.

Todo o conhecimento acumulado durante séculos permitiu que Donad Teare descrevesse, de forma brilhante, esta complexa doença.

A principal característica da CMH é a hipertrofia miocárdica, predominantemente do ventrículo esquerdo (em menor proporção do ventrículo direito)[8], na ausência de outras cardiopatias ou doenças que possam levar à hipertrofia. Histologicamente, revela bandas musculares em diferentes direções[9], desorganizadas, separadas por tecido conectivo com acúmulo anormal de colágeno[10], fibrose intersticial e desarranjo dos miócitos, que apresentam núcleos grandes (Figura 1 A – B). As artérias coronárias são afiladas e intramurais, com hipertrofia da camada média, também pode ser observada trombose e obliteração dos pequenos vasos, que predispõem a isquemia e arritmia[11] (Figura 1C).

Outrora classificada como doença rara e deletéria, e com grande risco de morte súbita, mostrou ser, por meio de estudos populacionais, mais frequente e benigna nos pacientes afetados do que se pressupunha com mortalidade relativamente baixa, de aproximadamente 1% ao ano nos pacientes com CMH encaminhados para centros terciários de referência[12].



FONTE: Branualds, 2005.

Figura 1 - Cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina. (A) Observa-se desarranjo miofibrilar, com miócitos hipertrofiados e bandas musculares em diferentes direções, desorganizadas, separadas por tecido conectivo e colágeno sem alinhamento, criando ângulos distintos entre elas, e núcleos grandes. (B) Tecido miocárdico normal com miócitos ordenados e núcleos pequenos. C: *Artérias coronárias intramurais hipertrofiadas com hipertrofia da camada íntima e média. Modificada de Ho, 2010 e Braunwald, 2005.

Esta é a mais comum cardiopatia (ocorre 1:500 da população geral) transmitida geneticamente, e associada com morte súbita principalmente em jovens com menos de 35 anos[13-16]. A transmissão genética revela variabilidade da penetrância fenotípica, o que faz da heterogeneidade uma característica, e fica evidente na diversidade de espessamento das paredes ventriculares, nas idades de apresentação, nos sintomas mal definidos ou vagos que podem ocultar a moléstia por vários anos, retardando o diagnóstico até a média idade ou a terceira idade, quando o deterioro morfológico e funcional fica evidente.

Os sintomas podem variar de assintomáticos a insuficiência cardíaca limitante com o sem congestão pulmonar e síncopes recorrentes ou angina.

Um terço dos pacientes apresenta obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em repouso, em outro terço, a obstrução somente é evidenciada por manobras de estimulação e no outro terço dos pacientes não apresenta gradiente. A presença de obstrução significativa (> 30 mmHg em repouso ou > 50 mmHg provocado), na VSVE associada a sintomas, constitui um marcador independente de pior prognóstico[17].

Nos pacientes sintomáticos, o tratamento clínico medicamentoso, com betabloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio, constituem a primeira opção. Entretanto, um grupo de pacientes (15-20%) se torna refratário ao tratamento ou não tolera a medicação e persiste em classe funcional III/IV pela NYHA (*New York Heart Association*). Nesse grupo de pacientes com CMH obstrutiva muito sintomática, tratamento de redução septal cirúrgica constituiu, durante 45 anos, o tratamento de eleição. Em 1995, surgiu uma nova opção terapêutica de redução septal percutânea pela injeção de álcool absoluto no primeiro ramo septal da artéria descendente anterior por meio de cateterismo, com o objetivo de provocar um infarto localizado no septo basal, promover redução imediata do gradiente intraventricular e iniciar um processo de remodelamento ventricular com redução progressiva da espessura do septo interventricular e melhora dos sintomas[18].

Houve, por parte da comunidade médica, um grande entusiasmo inicial com esta técnica, seguida de críticas quanto ao possível aumento de arritmias deletérias relacionadas ao local da escara produzida pelo álcool, que não foram confirmadas nos estudos subsequentes[19]. O interesse renovado na cardiomiopatia hipertrófica

permitiu a realização de grandes trabalhos com a inclusão de centenas de pacientes em diversos centros[20-22]. Mesmo assim, até hoje, não existem estudos randomizados comparando os tratamentos de redução septal cirúrgico e percutâneo, e poucos relatos de seguimento tardio da técnica percutânea de redução septal, o que nos motivou a abordar o tema.

1.1 Epidemiologia

A CMH é uma doença de abrangência global, com casos informados em mais de 50 países nos cinco continentes, e que afeta indivíduos de ambos os sexos[23], de diferentes idades e etnias, e que, apesar da diversidade de apresentação, existem algumas semelhanças nas mutações genéticas causadoras da doença, no curso clínico e nas diversas expressões fenotípicas[24].

Sua prevalência, historicamente, é estimada em 1/500 da população geral, variando entre 0,16% a 0,26% em estudos populacionais realizados nos Estados Unidos (entre 13 comunidades de índios americanos)[25], no Japão[26], na China (em 8.080 indivíduos em nove províncias) utilizando critérios ecocardiográficos[27], e na Austrália, num estudo populacional em crianças em que encontraram uma prevalência de 0,39%[28].

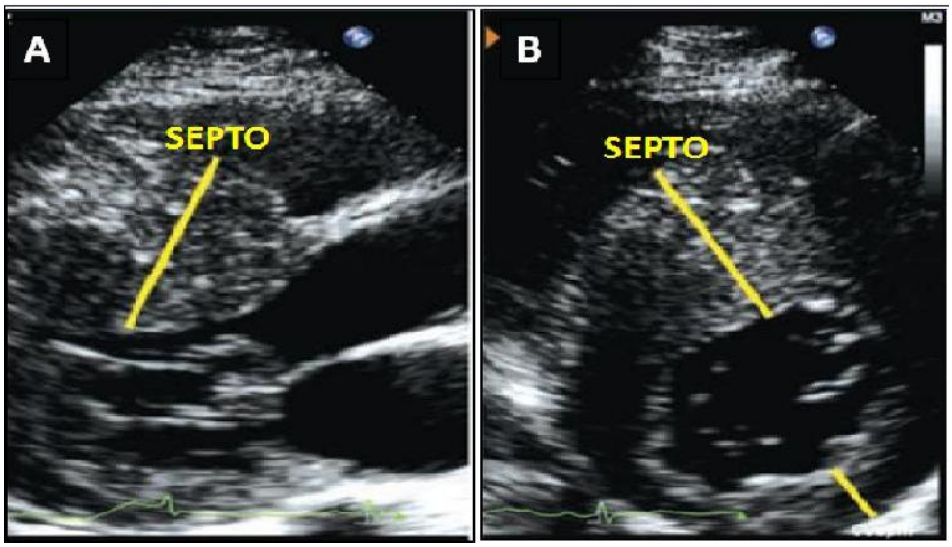
No Brasil, com uma população beirando os 200 milhões de pessoas, existiriam aproximadamente 400.000 (quatrocentos mil) indivíduos afetados pela doença. A alta ocorrência relativa da CMH contrasta com o baixo reconhecimento na prática clínica, o que nos permite inferir que muitos pacientes permanecem sem diagnóstico ao longo de suas vidas.

Esta doença complexa e heterogênea é única ao se apresentar a qualquer idade, desde o nascimento até adultos com idade avançada > 80 anos. Clinicamente, a maioria dos pacientes leva uma vida normal com poucas limitações. Entretanto, os pacientes sintomáticos podem evoluir a incapacidade física e psicológica devido à grande limitação com relação a seus afazeres diários[23, 29, 30].

Desde sua descrição, esta cardiopatia gerou controvérsias, primeiro com relação à denominação (mais de 75 termos foram utilizados para descrevê-la)[31], e

segundo, com relação a sua fisiopatologia, em especial, sobre a existência e geração da obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e do gradiente, principalmente na era prévia à evolução tecnológica de diagnósticos por imagem (14, 32-34). Somente após o surgimento de novos métodos de diagnóstico, como o ecocardiograma, ficou evidente a natureza dinâmica da geração do gradiente na VSVE e da importância clínica deste achado no prognóstico da doença[35]. O ecocardiograma permitiu avaliar que a hipertrofia podia estar presente em qualquer segmento do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo ou direito, entretanto, os segmentos hipertrofiados em maior proporção (77%) foram os segmentos basais do septo anterior e da parede livre contígua ao septo[35] (Figura 2).

A mortalidade varia entre 1 e 3% na população, e pode atingir até 6% em centros terciários de referência[36]. Houve um melhor entendimento sobre a história natural da cardiomiopatia hipertrófica nos últimos anos, com uma sobrevida quase semelhante ao da população geral nos pacientes assintomáticos, com uma mortalidade anual relativamente baixa de 1% ou pouco maior, mesmo em populações específicas referidas aos centros terciários, segundo trabalho realizado no Incor[7,33]. Atualmente, os pacientes com CMH, podem transformar um prognóstico outrora sombrio em uma doença mais amena e que, com os tratamentos contemporâneos, podem recuperar qualidade de vida e aspirar a uma existência mais longeva.



FONTE: Paciente HRMG.

Figura 2 - Ecocardiograma bidimensional. (A) Corte longitudinal paraesternal mostra hipertrofia importante do septo e discreta da parede posterior. (B) Corte transversal paraesternal, a hipertrofia compromete o septo basal e anterior, e não se estende para a parede inferior (linhas amarelas).

1.1.1 Características fisiopatológicas

A fisiopatologia da cardiomiopatia hipertrófica é complexa e inclui diversos aspectos que serão abordados para uma melhor compreensão, como a função sistólica, a função diastólica, a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, a regurgitação mitral, a isquemia, e as alterações do sistema de condução e da função autonômica (que serão descritas junto com a descrição do eletrocardiograma).

1.1.2 Função sistólica

Desde os primeiros casos descritos de pacientes com CMH, foi encontrada uma função sistólica, expressada pela fração de ejeção, normal ou supranormal. Entretanto, com as novas técnicas de diagnóstico ecocardiográfico, como *strain* longitudinal, *strain* circunferencial, avaliação da rotação ou *twist* cardíaco, ecocardiograma tridimensional e Doppler tecidual, mostraram que existe uma heterogeneidade da contração regional e da função sistólica nesses pacientes[37]. Ganame *et al.*[38] reforçaram esta ideia utilizando imagens da técnica de *strain rate* em crianças com CMH. Os autores perceberam que a deformação miocárdica sistólica estava reduzida significativamente nos pacientes e não era homogênea em todos os segmentos do miocárdio do ventrículo esquerdo, mesmo perante uma fração de ejeção normal ou supra normal, apontando a existência de um funcionamento deficiente e subclínico das miofibrilas.

Quando a disfunção sistólica progride, pode evoluir para insuficiência cardíaca terminal com nefastas consequências clínicas. Num estudo italiano prospectivo sobre como os pacientes com CMH evoluem para insuficiência cardíaca (ICC) com um seguimento médio de 6 anos (entre 2 e 11 anos)[22], os autores encontraram que 50 (17%) dos 293 pacientes consecutivos avaliados com CMH evoluíram para insuficiência cardíaca congestiva progressiva, incluindo 18 pacientes falecidos ou transplantados. Os autores encontraram três diferentes perfis de pacientes que evoluíram para ICC: 1 - Os pacientes com disfunção sistólica terminal com FE baixa,

< 50%, em 15 (30%); 2 - Os que tinham obstrução em repouso na VSVE, em 11 (20%); e 3 - Os que apresentavam formas não obstrutivas com função sistólica preservada em 24 (48%). Em geral, em 64% dos pacientes, a presença ou o aparecimento de fibrilação atrial contribuiu para a piora da ICC nos três grupos descritos. Pacientes com CMH, mesmo com fração de ejeção aparentemente normal, podem evoluir para ICC, o que constitui uma complicação importante[39, 40].

Foi avaliada a função sistólica em 88 pacientes com CMH tratados com redução septal por injeção de álcool no primeiro grande ramo septal. Fizeram-no avaliando o pico sistólico do *strain* longitudinal (PSSL) do septo basal e da parede lateral oposta utilizando o ecocardiograma com *speckle tracking* ou ecocardiograma bidimensional com *strain*, para acessar a deformidade miocárdica. Foram estudados antes e 12 ± 12 meses pós-RSP[41]. Observaram que o PSSL estava reduzido no pré em ambos segmentos e que não houve mudanças no septo basal no pós, mas houve melhora significativa do PSSL na parede lateral oposta. Concomitantemente, houve diminuição da espessura miocárdica do septo tratado e da parede lateral oposta com significância estatística, melhora da capacidade ao exercício e na classe funcional.[41] O *speckle tracking* ecocardiográfico permitiu acessar e quantificar a deformidade miocárdica regional. Ao diminuir o gradiente na VSVE após o tratamento com RSP, houve redução da pós-carga do ventrículo esquerdo e melhora da função sistólica lateral.

1.1.3 Função diastólica

Os pacientes com CMH apresentam dispneia como o principal sintoma. A dispneia pode ser causada por disfunção sistólica por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), ou por elevação da pressão de enchimento diastólico devido à disfunção diastólica. Como a função sistólica global geralmente está preservada nesses pacientes, a dispneia, na maioria dos casos, é produto da disfunção diastólica.

A função diastólica compreende dois momentos diferentes desde o ponto de vista fisiopatológico: diástole ativa que inclui: a) relaxamento isovolumétrico e b)

enchimento ventricular rápido precoce; e diástole passiva que inclui: c) enchimento lento tardio e d) contribuição atrial[42].

Nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, a primeira fase da diástole, que é um processo ativo, consome energia relacionada ao relaxamento e à propriedade inotrópica do miocárdio dependente do cálcio intracelular; a segunda fase da diástole é passiva, e relacionada à estrutura da parede ventricular, à hipertrofia, à disposição das miofibrilas e à fibrose interesticial. Encontramos alteração da função diastólica precocemente[43], e se manifesta por alteração no enchimento diastólico do ventrículo esquerdo, diminuição da complacência e do relaxamento ventricular, sendo esta última a alteração mais importante de disfunção diastólica na CMH, presente em 90% dos pacientes sintomáticos[44, 45]. Estes achados estão relacionados ao desarranjo miofibrilar, à hipertrofia dos miócitos, ao metabolismo celular do cálcio alterado e à disposição espacial anárquica dos filamentos[46].

Existe correlação entre o comprometimento da função e o aumento das pressões de enchimento diastólicas do ventrículo esquerdo. O aumento da rigidez é causado por alterações estruturais encontradas na cardiomiopatia hipertrófica, como a hipertrofia, o desarranjo das fibras musculares, a fibrose intersticial e perivascular, e o aumento do colágeno, que, nestes pacientes, é oito vezes maior que nos indivíduos normais[10], e impedem o aumento do volume sistólico e gasto cardíaco com o exercício.

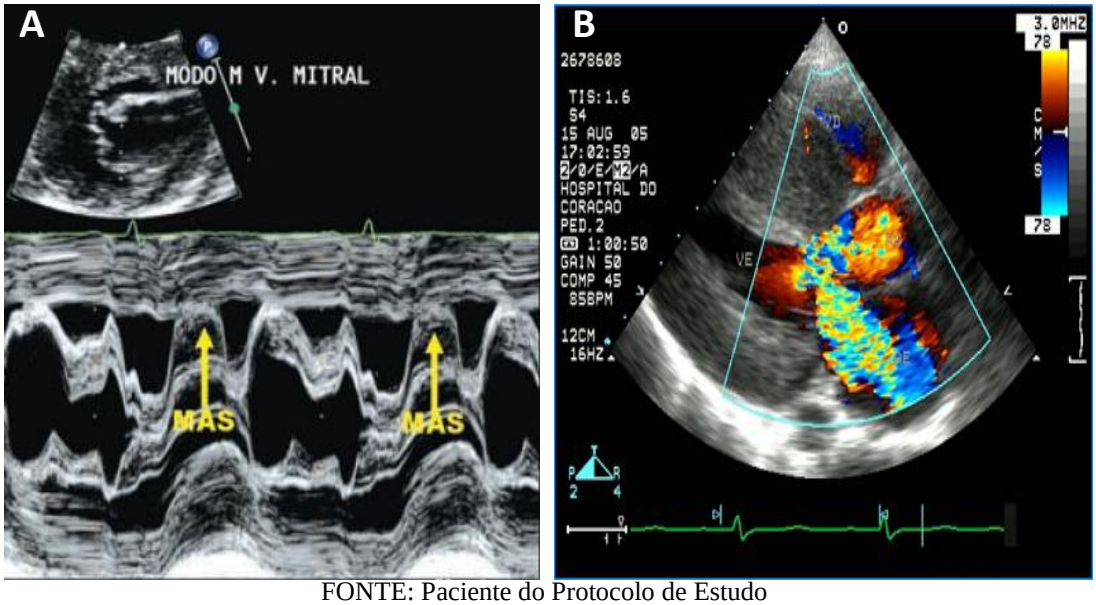
Em estudo recente[47], a função diastólica foi avaliada em crianças com cardiomiopatia hipertrófica, dilatada e restritiva, e comparadas a um grupo controle. Avaliaram a função diastólica em 175 pacientes, e encontraram dificuldade para diagnosticar disfunção diastólica seguindo as diretrizes atuais. Em apenas 14% dos pacientes com CMH, foi diagnosticada a alteração diastólica, e em nenhum paciente com cardiomiopatia dilatada ou restritiva, sendo que, em 50% deles, existiam evidências de aumento da pressão de enchimento diastólico. O diagnóstico correto da disfunção diastólica permanece um ponto desafiador.

A disfunção diastólica se caracteriza por aumento da pressão de enchimento ventricular que se manifestaria com sintomas de dispneia que pode estar presente ao exercício (disfunção latente), ou se apresentar em repouso (disfunção manifesta).

1.1.4 Gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo e insuficiência mitral

Nos pacientes com CMH, a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) está presente em, aproximadamente, 70% dos casos, sendo um terço detectado em repouso;[17, 23, 28] um terço provocado com estímulos, como a manobra de Valsalva, exercício físico ou medicamentos, e um terço não apresenta gradiente intraventricular em repouso ou apresenta um gradiente < 30 mmHg, mesmo provocado com estímulo para evidenciá-lo.[17, 48]

A obstrução dinâmica da VSVE é resultado de uma combinação de fatores. O septo interventricular hipertrofiado e abaulado sobre a via de saída do ventrículo esquerdo; e a disposição alterada dos músculos papilares hipertrofiados, somada às forças geradas pelo aumento de velocidade do sangue ao passar pela VSVE estreitada, criam condições hemodinâmicas que puxam o folheto anterior da valva mitral contra o septo interventricular. Esse fenômeno de sucção do folheto mitral é conhecido, ecocardiograficamente, como movimento anterior sistólica da valva mitral (MAS) (Figura 3).



FONTE: Paciente do Protocolo de Estudo

Figura 3 - (A) Observamos no ecocardiograma modo "M" a presença de MAS da valva mitral elongada que pode provocar como observado em (B) insuficiência mitral moderada ao sugar o folheto contra o septo hipertrofiado, provocando fluxo turbulento na VSVE com gradiente elevado. MAS = Movimento Anterior Sistólico da Valva Mitral. VSVE = Via de Saída do Ventrículo Esquerdo.

Quanto mais tempo o folheto fica aderido ao septo interventricular durante a sístole, maior o grau de obstrução, maior o gradiente gerado e maior a insuficiência mitral produzida. O MAS provoca, ao mesmo tempo, diferença de pressão intraventricular por empecilho mecânico ao fluxo, e incompetência da valva mitral pela deformidade que se produz no folheto ao sofrer influência das forças hemodinâmicas[17, 49]. Ao provocar uma obstrução ao fluxo, as pressões intracavitárias se elevam, e podem induzir a isquemia ao aumentar a demanda de oxigênio e diminuir a pressão de perfusão coronária. A sobrecarga que é imposta ao ventrículo pode afetar a capacidade de enchimento e relaxamento desse durante a diástole diminuindo o débito cardíaco. A presença de obstrução em repouso nos pacientes com CMH sintomáticos é um marcador independente de pior prognóstico[50, 51].

O limiar para indicar intervenção cirúrgica ou percutânea nos pacientes com CMH obstrutiva muito sintomáticos é um gradiente igual ou superior a 30 mmHg em repouso e 50 mmHg provocado por manobras como a de Valsalva[36] em pacientes refratários ao tratamento clínico. A diminuição ou remoção da obstrução na VSVE por cirurgia de miectomia está associada a uma sobrevida equivalente à população geral e maior que dos pacientes com CMH obstrutiva não operados[52].

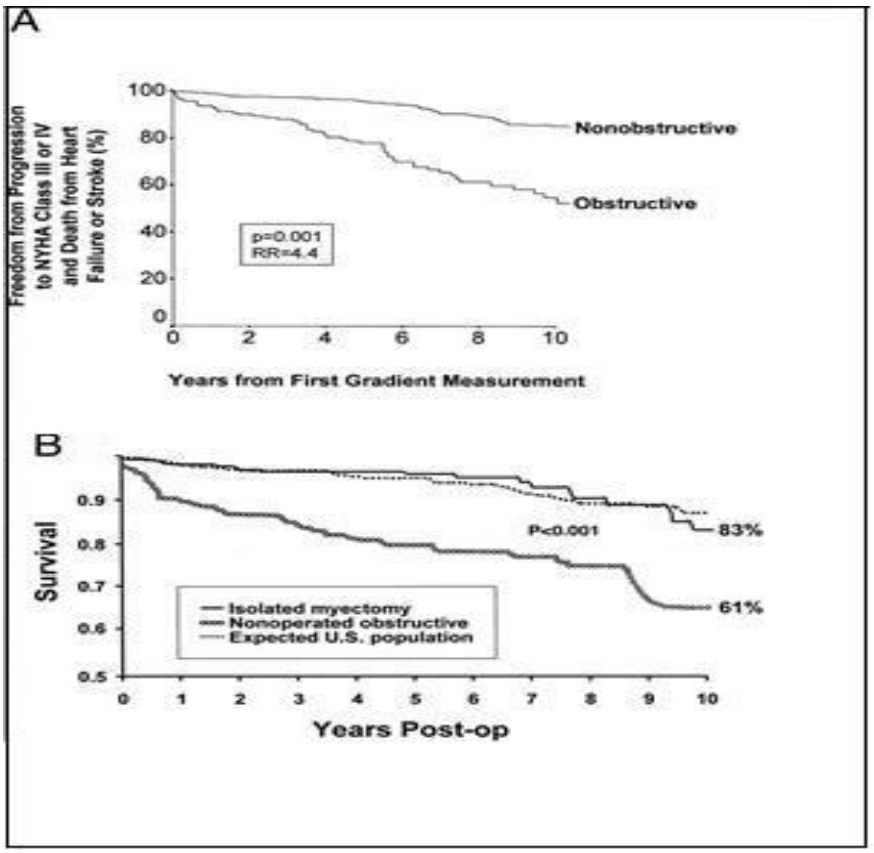
Devido à natureza dinâmica de geração do gradiente, o ecocardiograma nem sempre consegue registrá-lo em repouso e a introdução do ecocardiograma de esforço (estresse eco) com bicicleta ergométrica ou esteira ergométrica contribuiu para evidenciar sua presença, e avaliar a magnitude da obstrução e sua influência nos sintomas[53], corroborando os trabalhos que mostraram uma relação entre o grau de obstrução e o prognóstico da CMH[54]. Variações na contratilidade e no enchimento ventricular alteram a obstrução dinâmica da VSVE[55]. A manobra de Valsalva, exercício físico, tosse, posição ereta e hiperventilação aumentam a obstrução e, por vezes, aumentam o gradiente na VSVE e a intensidade do sopro. Por outro lado, qualquer fator que aumente a pós-carga, como exercício isométrico e posição de cócoras ou diminuição da contratilidade, reduzem a obstrução e, eventualmente, o gradiente e o sopro na VSVE[56]. Importantes variações na magnitude do gradiente num indivíduo são encontradas no mesmo dia, e dos sintomas que aumentam no período pós-prandial, dependendo da quantidade de alimento ingerida, e da qualidade

como a ingestão de álcool, por exemplo[57]. O aumento de frequência cardíaca provoca um aumento do gradiente ao fechar progressivamente o funil na VSVE.

A diminuição da obstrução na VSVE por cirurgia de miectomia[52] provoca uma melhora dos sintomas e da sobrevida. Esta afirmação está fundamentada no trabalho realizado entre 1983 e 2001 com 1.337 pacientes portadores de CMH, divididos em três grupos: 1) 289 pacientes com CMH obstrutiva operados por miectomia, 2) 228 pacientes com CMH obstrutivos não operados em tratamento clínico e 3) 840 pacientes com CMH não obstrutiva. Todos os pacientes tiveram um seguimento médio de 6 ± 6 anos[52]. A sobrevida dos pacientes operados por miectomia foi de 98%, 96%, e 83% para 1; 5; 10 anos de seguimento, respectivamente, e semelhante ao da população geral dos Estados Unidos pareadas para sexo e idade com p=0,2 e a dos pacientes com CMH não obstrutiva p=0,8. A sobrevida dos pacientes operados foi significativamente superior para todas as causas de mortalidade, do que a sobrevida dos pacientes com obstrução não operados, (98%, 96% e 83% *vs*. 90%, 79%, e 61%, respectivamente, p=0,001) para os mesmos anos de seguimento. Na análise multivariada, a miectomia foi um fator independente de sobrevida dos pacientes (chance de risco 0,43; p=0,001).

Determinar a presença de obstrução na CMH em repouso é muito importante porque apresentam maior risco de insuficiência cardíaca progressiva grave, óbito por ICC ou AVE, se comparados aos pacientes que não tem obstrução, e também porque a maioria dos tratamentos clínico ou de redução septal é mais eficaz nos pacientes com obstrução[58] (Gráfico 1). A redução septal percutânea (RSP)[18] por injeção de álcool no primeiro grande ramo septal, nos pacientes com CMH, permitiu a redução do gradiente intraventricular e trouxe uma melhora no enchimento ventricular diastólico, diminuição das pressões atriais médias,[50] melhora no relaxamento ventricular, aumento lento e menor da pressão diastólica do ventrículo esquerdo, e uma melhora da complacência ventricular e, fundamentalmente, dos sintomas.

Gráfico 1 - (A) Pacientes com obstrução apresentaram uma pior evolução com relação a maior risco de insuficiência cardíaca progressiva, classe funcional III e IV e óbito, que os pacientes sem obstrução. (B) A eliminação do gradiente nos pacientes tratados com miectomia está associada a uma sobrevida tardia similar à esperada na população geral dos EUA e significativamente superior aos pacientes com CMH obstrutiva sintomática, não operados. Reproduzida de Ommen *et al.*, com permissão do editor, Copyright Massachusetts Medical Society de (N Engl J Med 2003).



1.1.5 Isquemia

As alterações morfológicas das artérias coronárias intramurais representam o substrato morfológico da disfunção microvascular na CMH. A consequência funcional dessas alterações é uma resposta atenuada da reserva de fluxo miocárdico durante o esforço**.** Muitos pacientes apresentam sintomas decorrentes da isquemia miocárdica provocada pelo desbalanço entre a demanda de oxigênio aumentada pela hipertrofia miocárdica e a oferta de oxigênio diminuída. Os pacientes apresentam fluxo prejudicado pelo estreitamento da luz do vaso ocasionado por espessamento (hipertrofia) da parede arteriolar. O fluxo coronariano também está diminuído porque

existem frequentes pontes miocárdicas e arteríolas intramurais anormais que provocam grande desequilíbrio da oferta de oxigênio.[59-61]

Para determinar a prevalência e extensão do comprometimento das artérias coronárias intramurais anormais nos pacientes com CMH, foi realizado um estudo histopatológico de tecido miocárdio obtido por necropsia de 48 pacientes com CMH, sem doença coronária, e foi comparado com amostras de 68 pacientes sem CMH[62]. O estudo mostrou que, nos pacientes com CMH, as artérias coronárias intramurais apresentavam um espessamento da parede do vaso e uma diminuição do diâmetro do lúmen arterial. O espessamento da parede do vaso se devia à proliferação dos componentes da camada média ou íntima ou ambas, das células do músculo liso e de acúmulo anormal de colágeno, que é muito maior nos pacientes com CMH. A prevalência desse achado foi muito grande, e vasos anormais intramurais foram encontrados em 40/48 (83%) dos pacientes com CMH, significativamente diferente dos 6 pacientes (8,8%) com artérias anormais no grupo controle (p = < 0,001). A alteração morfológica das artérias coronárias intramurais foi 20 vezes mais frequente em pacientes com CMH que no grupo controle e poderia representar um componente importante no mecanismo de isquemia[62, 63]. O remodelamento das artérias coronárias intramurais leva a uma redução da luz do vaso e a uma incapacidade de resposta vasodilatadora apropriada aos estímulos físicos ou farmacológicos. Essa disfunção microvascular pode ser observada na maioria dos pacientes com CMH[64]. Isquemia miocárdica regional pode ser desencadeada por exercício, aumento da frequência cardíaca, ou arritmias em segmentos miocárdicos com incapacidade para se adaptar a diferentes requerimentos de oxigênio. A disfunção microvascular provoca hipoperfusão miocárdica ao apresentar uma resposta deficiente da capacidade vasodilatadora (reserva) dos vasos[65]. A cintilografia do miocárdio com dipiridamol é considerado o método de eleição para avaliar a perfusão global e regional do miocárdio, e a ressonância magnética adiciona informações com a técnica de realce tardio por gadolínio, mostrando a substituição do tecido das áreas com isquemia e necrose, por fibrose. A fibrose inclui a fibrose intersticial e a fibrose de substituição (cicatriz)[59, 66]. Uma resposta truncada da vasodilatação após infusão de dipiridamol em pacientes com CMH na ausência de estenose coronária evidencia a disfunção microvascular[67].

Estudos utilizando modalidades de imagem contemporâneas (tomografia por emissão de positrones-PET[68] e ressonância magnética cardiovascular (RMC) permitiram avançar no entendimento da importância da isquemia miocárdica na evolução clínica dos pacientes com CMH[69]. A disfunção microvascular produz uma resposta vasodilatadora deficiente que provoca isquemia e pode levar à disfunção cardíaca e fibrose[69].

A magnitude da disfunção constitui um poderoso preditor independente de mortalidade cardiovascular. A ressonância magnética por estresse e realce tardio com gadolínio também mostraram que o fluxo miocárdico está reduzido nos segmentos de maior espessura da parede do VE e nos locais com maior fibrose[35]. Paciente com CMH e isquemia podem apresentar sintomas de angina e dispneia, como no exemplo mostrado por Tomé-Esteban[61] num jovem com quadro acelerado de deterioração clínica e hemodinâmica do coração que o levou ao transplante cardíaco. No coração explantado, foram observadas extensas áreas de necrose e fibrose miocárdica sem doença coronária, que explicariam os sintomas progressivos nesse jovem.

Os pacientes adultos com CMH podem desenvolver insuficiência coronária (ICO) concomitante por aterosclerose. Os informes de prevalência desta associação variam e são escassos, porém os adultos com CMH podem apresentar insuficiência coronária juntamente com a cardiomiopatia em até 20% dos pacientes[70]. Um estudo com pacientes com CMH e doença coronária[71] mostrou que esta associação apresentava pior prognóstico e maior mortalidade quando comparados aos pacientes com CMH sem coronariopatia ou com coronariopatia não obstrutiva, apesar de ambos grupos apresentarem função ventricular normal e a maioria dos pacientes ter lesão coronária uniarterial. O maior risco de morrer entre os pacientes com CMH e ICO deriva do aumento da mortalidade total, que foi de 6,6%, e de morte súbita, de 2,1% ao ano. O achado de doença coronária grave em pacientes com CMH está associado a menor sobrevida total, menor sobrevida devido a óbito cardíaco e menor sobrevida devido à morte súbita, o que constitui um fator prognóstico importante na avaliação dos pacientes com CMH.

1.2 Genética

A causa primária responsável pelo desenvolvimento da hipertrofia miofibrilar e o desarranjo das fibras é genética. A CMH foi uma das primeiras doenças cardíacas a ser atribuída à mutação genética[72], e, hoje, é possível identificar estas alterações em aproximadamente 50% dos pacientes[73].

A transmissão da herança genética se realiza de forma autossômica dominante, que significa que o alelo anormal (que se encontra em autossomos e cromossomos não determinantes do sexo) de pelo menos um dos pais pode ser herdado pelos filhos. As mutações patogênicas que causam a hipertrofia miocárdica são transmitidas por um dos afetados aos filhos, que apresentam 50% de chances de herdar o risco de desenvolver a doença e esta é a mais comum forma de herança Mendeliana. As mutações se caracterizam por penetração incompleta que determina variabilidade de expressão clínica[74], mas a penetrância também está relacionada, com a idade e nas crianças a manifestação fenotípica é menor; nos afetados, entre os 10 e 24 anos, a prevalência é próxima a 55%, dos 30 a 49 anos, a prevalência é de 75% e, acima de 50 anos, 95%[75].

No final dos anos oitenta, foi descoberta a primeira mutação que comprometia o gene MYH7 que codificava a beta-miosina de cadeia pesada dos cardiomiócitos[76, 77]. Desde então, centenas de mutações (1.500 mutações) em, ao menos, 23 genes que codificam diversas proteínas do sarcômero, do disco Z e do transporte de cálcio, foram identificadas. Essas alterações incluem as mutações da cadeia pesada da β miosina *(MYH7*)(72), moduladores *(MYL2),* miosina de cadeia leve (MYL3),[78, 79] proteína C de ligação da miosina (MYBPC3)[80, 81] troponina cardíaca T (TNNT2), alfa tropomiosina (TPM1),[82] troponina cardíaca I (TNNI3),[83] troponina cardíaca C (TNNC1)[84] e actina (ACTC)[85, 86].

Somente 11 dos 23 genes tiveram estudos de validação com estudos de cossegregação e análise de linhagem, e desses, as alterações de 2 genes (MYH7 e MBYPC3), que codificam os genes da cadeia pesada da β miosina e da proteína C de ligação a miosina cardíaca[87], explicam três quartos de todos os casos clínicos de CMH, nos quais a mutação subjacente foi identificada. As mutações nas proteínas

dos filamentos finos explicariam somente 10% dos casos de CMH. Outras mutações de diversos genes informadas em publicações raramente são observadas em estudos de coorte. Para ter uma ideia da complexidade genética, a maioria das mutações (90%) é *missence*, ou seja, mutações pontuais, únicas e exclusivas de cada família[24, 77, 88].

Os pacientes podem ter duas ou mais mutações independentes e concomitantes em 5% dos casos[89], e até três mutações nas proteínas do sarcômero em 0,8%[90]. Acredita-se que estes pacientes que carregam dupla ou tripla mutação apresentam sintomas mais precocemente e com uma evolução da doença mais grave[91]. Entretanto, esta associação não é uma regra. Num estudo, foram analisadas 488 pacientes com CMH, 4 pacientes tinham três mutações concomitantes[90, 92, 93], e desses, 3 pacientes exibiam uma forma progressiva e fenotipicamente grave da doença, contudo, um paciente teve uma evolução benigna. Tal discrepância sugere que certas variantes de DNA podem não ser a causa da doença, mas exercer um efeito modulador nesse indivíduo e, ao se associar a outras mutações, influências do meio ambiente e características clínicas individuais, manifesta-se a doença[89, 94, 95].

Ainda não se conhece como o estímulo genético sinaliza o desenvolvimento específico de cada fenótipo. Mutações num mesmo gene podem causar várias cardiomiopatias; mutações dentro do gene da troponina "T" (TNNT2) podem resultar em cardiomiopatia hipertrófica[80], cardiomiopatia dilatada[96], cardiomiopatia restritiva[97], e miocárdio não compactado[98], e revelam a complexidade da correlação do genótipo com o fenótipo e heterogeneidade das manifestações fenotípicas.[99]

Houve uma melhora dos testes genéticos em CMH, que após duas décadas de estudos em laboratórios, transferiram-se à beira do leito. Diversas corporações oferecem testes diagnósticos para, ao menos, 8 genes mais comuns relacionados a miofibrilas em CMH, e em breve poderão ampliar o número de genes testados[100].

No Brasil, foi realizado um estudo inédito com o objetivo de determinar o perfil genético dos pacientes brasileiros portadores de CMH e tentar correlacionar o genótipo com o fenótipo[101]. Entre os 268 pacientes com CMH diagnosticada incluídos no estudo, foi identificada uma mutação patogênica em 131 pacientes (48,8%). Das mutações encontradas, 78 (59,5%) estavam no gene MYH7, 50

(38,2%) no gene MYBPC3 e 3 (2,3%) no gene TNNT2, que foram os três genes testados no estudo. Foram identificadas 69 mutações diferentes, 24 delas ainda não descritas. Os pacientes carregadores de mutações eram mais jovens e, no Holter de 24h, tinham frequência cardíaca mais elevada e maior incidência de taquicardia ventricular não sustentada se comparados aos pacientes sem mutações. Pacientes com mutações no gene MYH7 tinham átrios de tamanho maior e apresentavam proporção maior de fibrilação atrial que os carregadores de mutações no gene MYBPC3. Os autores concluíram que a presença de mutação em um dos genes sugeria pior prognóstico e que mutações no gene MYH7 também estavam relacionadas a um prognóstico adverso diferente do encontrado na literatura[101].

Entretanto, é necessária cautela na interpretação da bagagem genética de cada paciente, e das implicações clínicas e psicológicas destas descobertas. Os testes são realizados tanto para diagnóstico como para avaliação de risco[74]**.** Os testes diagnósticos podem confirmar a doença ou excluir potenciais doentes. Contudo, existem limitações para os testes prognósticos devido ao baixo poder preditivo negativo dos mesmos. Um teste negativo em pacientes com manifestações da doença não exclui a CMH, e um teste positivo não quer dizer que esse indivíduo deva, necessariamente, desenvolver a doença[102]. Os testes genéticos para predizer o risco de morte súbita são ainda mais controversos[103].

O consenso sobre o diagnóstico e tratamento da cardiomiopatia hipertrófica, publicado em dezembro de 2011[36, 104], estabeleceu que testes genéticos para avaliação de herança familiar e aconselhamento genético devem fazer parte da abordagem dos pacientes com CMH (Classe I - Nível de evidência: B). A realização de triagem clínica em parentes de primeiro grau com CMH com ou sem testes genéticos é recomendado com nível de evidência: B. Na abordagem dos testes genéticos para identificar os pacientes com risco de morte súbita, é incerto e, ainda, não são recomendados rotineiramente. Classe IIb - Nível de evidência: C.

À medida que mais famílias realizem testes genéticos para CMH, nasce uma população de jovens pré-clínicos (geneticamente positivos, fenotipicamente negativos), estes indivíduos aparentemente saudáveis carregam uma variante causadora de CMH familiar, embora não tenham evidências de hipertrofia, e devem ser acompanhados clinicamente, desde que exista uma chance de apresentar

evidência da doença na idade adulta[105]. Os testes genéticos também permitem diferenciar as fenocópias que são desordenes semelhantes a CMH provocados por diferentes causas. Várias cardiomiopatias genéticas e doenças metabólicas podem apresentar-se com hipertrofia e imitar CMH, diferenciar essas fenocópias é importante porque apresentam padrão hereditário diferente, assim como história natural e tratamento[106, 107].

O progresso no campo da genética na cardiomiopatia hipertrófica foi e está sendo extraordinário. A utilização de tecnologias de alta capacidade de sequenciamento genético, as bases genômicas e os biomarcadores permitiram, no futuro, caracterizar a doença de um paciente individual com impacto na prevenção, no diagnóstico e no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica[108].

1.3 Diagnóstico clínico e métodos não invasivos

1.3.1 Clínica

Embora a prevalência da CMH seja moderada (1/500 da população geral), o reconhecimento e o diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica estão aquém do esperado na prática clínica, sugerindo que muitos pacientes portadores da doença não são identificados[109]. Os momentos na evolução da doença em que os pacientes são diagnosticados incluem a consulta médica por sintomas, achados em exames de rotina ou triagem escolar para esporte (sopro, alterações no ECG), porque ocorreu um evento (síncope, fibrilação atrial, outras arritmias ou parada cardíaca); durante um rastreamento familiar de CMH e durante a evolução de outras doenças (doença coronária ou congênita)[110].

Podem apresentar um exame físico absolutamente normal ou revelar na palpação do tórax, um duplo impulso apical, e, por vezes, frêmito paraesternal e supraesternal (foco aórtico acessório); ao auscultar os focos cardíacos, podemos constatar sopro sistólico paraesternal rude e presença de quarta bulha, somado ao sopro diastólico suave na línea axilar anterior e no nível da região apical.

A queixa mais frequente dos pacientes é dispneia e cansaço progressivo, que pode estar ou não acompanhada de angina aos esforços. Pobre tolerância ao esforço que desencadeia hipotensão em casos mais graves e síncope. Tontura e obscurecimento da visão acompanhada por taquicardias ou bradicardias. Os pacientes são obrigados a diminuir, paulatinamente, seus afazeres, podendo evoluir para a incapacidade física funcional. Estes sinais são, mais frequentemente, encontrados nos pacientes que apresentam obstrução na VSVE.[111-113]

A dispneia de esforço expressa a limitação do débito cardíaco de acompanhar a demanda ao encontrar um volume diastólico final baixo provocado por um ventrículo esquerdo pouco complacente e com disfunção diastólica. As alterações diastólicas provocam elevação da pressão pulmonar e isquemia miocárdica (equivalente anginoso). A angina, nesses pacientes sem coronariopatia aterosclerótica, se apresenta no esforço provocado pela disfunção da microcirculação coronária para perfundir o miocárdio hipertrofiado, num ventrículo com pressões sistólicas elevadas e demanda de oxigênio aumentada.[114]

Os pacientes refratários ao tratamento clínico que evoluem para insuficiência cardíaca incapacitante em classe funcional III – IV pela NYHA (*New York Heart Association*), representam entre 10 a 20% dos pacientes[23, 36, 104]. A limitação funcional pode evoluir a diferentes ritmos, porém, de forma gradual e progressiva, alternando períodos de relativa estabilidade com variações importantes, inclusive durante um mesmo dia[115]. No sexo feminino, a magnitude dos sintomas são mais exuberantes e se apresentam mais tardiamente que nos homens e na forma de CMH obstrutiva[23].

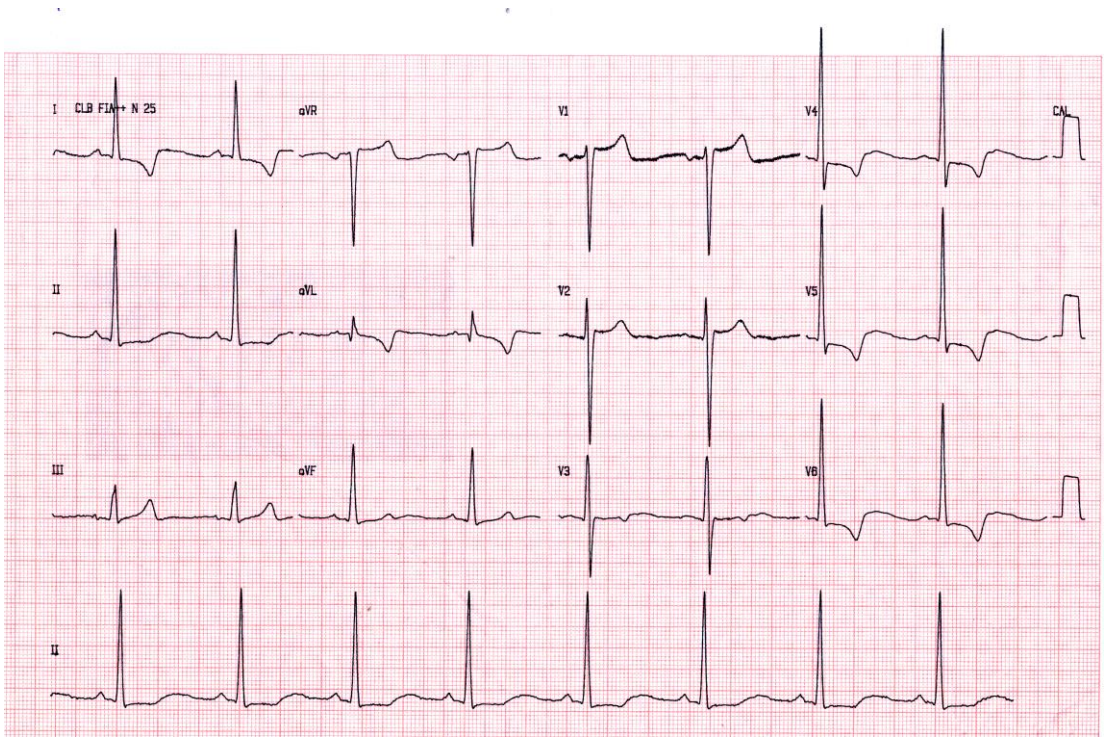
1.3.1.1 Eletrocardiograma e eletrocardiograma dinâmico – Holter 24h

Todos os pacientes com suspeita de CMH devem realizar um eletrocardiograma (ECG) para documentar as possíveis anormalidades encontradas. A maioria dos pacientes apresenta um ECG anormal (Figura 4*)*, entretanto, em 5-10% dos casos o ECG pode ser normal, mesmo perante a doença[21].

A sobrecarga ventricular esquerda está presente no ECG de 12 derivações em 70% a 80% dos casos. Nos pacientes com CMH, que fizeram um estudo eletrofisiológico, mais de 80% tinham alguma alteração do sistema de condução com o intervalo H-V prolongado[116].

Ondas Q anormais simulando infarto podem ser observadas em 25% dos casos e em qualquer derivação. Na forma apical da cardiomiopatia hipertrófica, alterações da repolarização com ondas T gigantes (> 10 mm) e simetricamente invertidas nas derivações precordiais (principalmente V4 e V5) constituem um padrão eletrocardiográfico característico[117].

O ritmo predominante nos pacientes com CMH é sinusal, contudo, na monitorização com ECG dinâmico e ambulatorial, foi observada elevada frequência de taquicardia supraventricular (46%), extrassístoles ventriculares isoladas (43%), taquicardia ventricular não sustentada (20 - 26%), geralmente com poucos complexos (entre 3 e 5), e assintomática[118, 119], e fibrilação atrial em até 25% a 30% na população mais idosa, que pode ser paroxística ou não paroxística, sendo a paroxística mais grave. A fibrilação atrial nos pacientes com CMH constitui uma complicação importante, já que apresenta alto risco de eventos trombóticos nesses pacientes[120]. Síndromes de pré-excitação ventricular, nesses pacientes com fibrilação atrial, podem apresentar uma rápida resposta ventricular e comprometimento clínico que pode levar à morte súbita[121].



FONTE: Paciente MFM – 47 anos do Protocolo de Estudo.

Figura 4 - Ritmo sinusal – FC 67 bpm – sobrecarga ventricular sistólica (*strain pattern*) e depressão do segmento ST com inversão da onda T em derivações esquerdas.

O ECG é útil em identificar parentes sem hipertrofia no ecocardiograma, porém, com alterações elétricas como sobrecarga ventricular esquerda, Wolff – Parkinson – White ou fenocópias de CMH[122]. As alterações elétricas encontradas no ECG em 75% a 95% dos pacientes com CMH não se correlacionam com a gravidade dos sintomas ou da hipertrofia ventricular[21, 123].

O eletrocardiograma dinâmico é conhecido como Holter 24h em homenagem a quem desenvolveu esta técnica a partir de 1961. Os primeiros esforços de Norman J. Holter e Dr. Glasscock resultaram em um transmissor de rádio e um dispositivo receptor que exigia a mesma quantidade de tempo de análise que o tempo de gravação, e era muito grande e pesado. Posteriormente, Bruce Del Mar e Holter se uniram para desenvolver e produzir um aparelho menor e mais leve, o "*Electrocardiocorder*®". Também se esforçaram para desenvolver uma técnica de revisão de alta velocidade que permitisse interpretar os ECGs de 24 ou mais horas armazenadas em fita magnética de forma mais rápida[124-126].

O primeiro dispositivo comercial fabricado em 1962 por Del Mar Avionics Engenharia foi muito mais leve e mais fácil de ser instalado. Hoje, o sistema Holter

24h é um registro eletrocardiográfico ambulatorial contínuo do ritmo e da frequência cardíaca, como ocorre num eletrocardiograma de superfície, durante o período de 24 horas, em três canais. Detecta alterações do ritmo cardíaco durante as atividades diárias e permite correlacionar os sintomas referenciados pelo paciente com eventos eletrocardiográficos registrados de acordo com as horas.

Nos pacientes com CMH, foi utilizado o eletrocardiograma dinâmico em um trabalho para estudar a associação entre arritmias ventriculares potencialmente malignas e o grau de hipertrofia ventricular[127]. O estudo mostrou que a ocorrência de arritmias ventriculares estava associada, na CMH, ao grau de hipertrofia ventricular determinado pela espessura parietal máxima e o índice de massa no ecocardiograma, quanto maior a hipertrofia maior a quantidade de arritmias apresentadas.

Em outro trabalho utilizando eletrocardiografia dinâmica em 699 pacientes consecutivos[20] com CMH que foram encaminhados para cirurgia de miectomia e com seguimento médio de 6,2 ± 3 anos, o objetivo primário composto foi óbito, choque apropriado do desfibrilador, ressuscitado de morte súbita, acidente vascular encefálico documentado e internação por insuficiência cardíaca. Houve eventos relacionados aos objetivos compostos em 86 (12%) pacientes, analisados aos 30 dias, 1 ano e 2 anos com taxas de frequências de 0,7%, 2,8% e 4,7% respectivamente. Com relação aos eventos (óbito, choque do desfibrilador, ressuscitado de morte súbita) foi de 0% aos 30 dias, 1,5% após 1 ano e 3% aos 2 anos. A análise multivariada identificou a fibrilação atrial e maior idade dos pacientes como os preditores independentes na evolução tardia de desfechos compostos, ambos significativos com valor de $p = < 0{,}001$[20].

A cardiomiopatia hipertrófica é a causa mais comum de morte súbita, principalmente entre jovens atletas[128, 129]. A morte súbita em atletas é rara, porém revestida de trágica visibilidade pelos meios de comunicação, a incidência na Itália foi 3.6/100,000 por ano[130] e, nos Estados Unidos da América, num estudo transversal, foi de 2.3 a 4.4/100,000 por ano[131]. As causas apontadas para morte súbita em atletas variou com a idade, nos maiores de 35 anos, a doença coronária aterosclerótica foi a responsável em 80% dos casos, entretanto, nos mais jovens, doenças congênitas, como a CMH e o ventrículo direito arritmogênico, foram as

responsáveis[132]. O´Mahony *et al.* avaliaram quais eram as causas (*triggers*) desencadeadoras de arritmias ventriculares que pudessem levar à morte súbita em pacientes com CMH que implantaram CDI. De um universo de 230 pacientes, a indicação do CDI foi para prevenção primária em 97% e 51% dos CDI tinha a função de terapia antitaquicardia prévia à deflagração do choque, nos outros aparelhos, deflagrava diretamente o choque. A terapia antitaquicardia do CDI consiste em sobre-estimulação prévia à deflagração de choques para reversão de taquicardia ventriculares. Os CDIs foram interrogados com relação aos eventos e analisados por dois investigadores independentes que observaram 56 arritmias ventriculares (39 tratadas com terapia antitaquicardia e 17 com choques). Taquicardia ventricular monomórfica foi a responsável em 86% dos casos, seguida de fibrilação ou flutter ventricular em 9% e taquicardia ventricular polimórfica em 5% ($P < 0,0001$). O ritmo prévio ao início da arritmia era sinusal em 67% dos pacientes, de fibrilação atrial em 19% e de marcapasso ventricular em 15%. As arritmias foram desencadeadas por extrassístoles ventriculares em 72%, com acoplamento tardio em 84%, e uma sequência de extrassístoles de início curto longo curto característica em 2% e de início súbito sem deflagradores em 26%. Foram, em sua maioria, tratados com terapia antitaquicardia, que não diminuiu o número de choques aplicados. As arritmias ocorreram, mais frequentemente, ao meio-dia e em 20% entre as 23h e 7h, diferente do encontrado em doença coronária, que são mais frequentes no final da noite. Em outro trabalho avaliando 1.511 pacientes consecutivos com CMH, 205 (14%) pacientes tiveram síncope, 153 sem causa aparente e 53 de origem neurológica[133]. Durante o seguimento de 5,6 ± 5,2 anos, 74 pacientes morreram e, na análise multivariada, a presença de síncope inexplicável, há menos de 6 meses prévio do evento, apresentou um risco maior de morte súbita comparada aos que não tiveram síncope.

1.3.1.2 Ecocardiograma e avaliação dos fluxos cardíacos por *color* Doppler, Doppler pulsado e contínuo

O ecocardiograma constitui o principal método diagnóstico[134], e as modalidades ecocardiográficas bidimensional (2D), o ecocardiograma modo M, e o

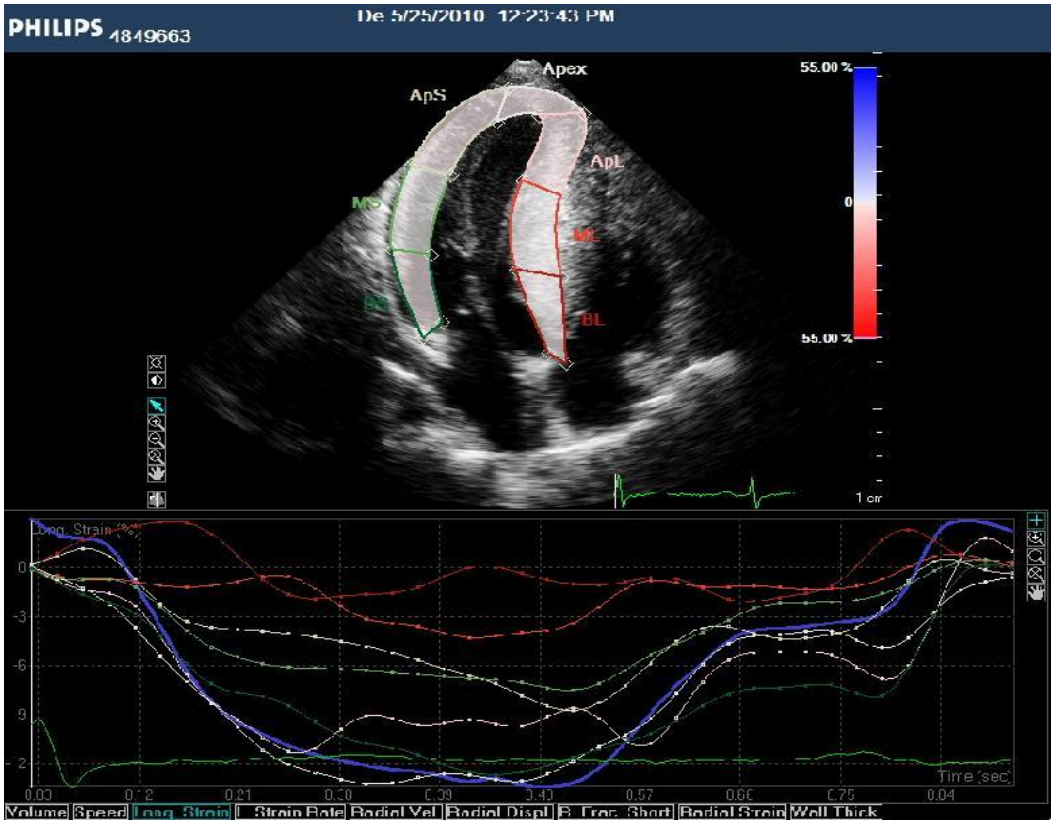
Doppler ecocardiográfico são a chave do diagnóstico não invasivo da CMH. Em conjunto, elas permitem acessar a anatomia, a morfologia, as alterações estruturais e as alterações hemodinâmicas. Observamos a hipertrofia predominante do septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo, que pode variar de leve, com espessura 13 a 15 mm, a importante, com espessura superior a 30 mm[135]. O estudo ecocardiográfico serve para estabelecer o diagnóstico, a localização, a extensão e a magnitude da hipertrofia. Os achados típicos da CMH incluem a hipertrofia do septo interventricular, movimento anterior sistólico da valva mitral (MAS), cavidade ventricular pequena, entalhe mesossistólico com fechamento prematuro da valva aórtica quando existe gradiente importante na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE). O septo interventricular pode apresentar diversas morfologias com curvaturas reversa, neutra ou sigmoide, ou hipertrofia puramente apical[79].

A hipertrofia do septo interventricular > 15 mm assimétrica com relação à parede livre do VE é um forte indício de CMH, embora não seja patognomônica, desde que outras doenças genéticas e metabólicas possam cursar com este achado ecocardiográfico, como Ataxia de Friedreich, Síndrome de Noonam[84, 136, 137] e doença de Anderson-Fabry. Outras doenças relacionadas a síndromes ou disfunções metabólicas, como síndrome de Hurler, de Hunter, Lentiginose múltipla e doença de Pompe, também cursam com hipertrofia ventricular[138].

O ecocardiograma deve ser realizado a partir múltiplos cortes tomográficos, paraesternal longitudinal, transversal, apical duas, quatro e cinco câmaras, subxifoidea e supraesternal, na procura da melhor janela ecocardiográfica de avaliação. Permite analisar as valvas cardíacas, em especial, a valva mitral, e o aparelho de sustentação subvalvar, os músculos papilares e cordoalhas com suas inserções, e identificar e mensurar o MAS da valva mitral e o grau de obstrução, que provoca na VSVE[139]. O Doppler contínuo e pulsado quantificam o gradiente na VSVE, a incompetência mitral, a hipertensão pulmonar (quando presente) e alterações no fluxo de outras valvas. Com relação ao gradiente em VSVE, são considerados significativos valores acima de ≥ 30 mmHg em repouso e ≥ 50 mmHg provocado por estímulos, como a manobra de Valsalva ou exercício[140]**.** O ecocardiograma é utilizado para definir a presença, o mecanismo e a gravidade da obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo. Quando existe obstrução,

encontramos o movimento anterior sistólico do aparelho valvar mitral, incluindo um ou ambos folhetos. O ponto exato da obstrução está dado pelo local de contato do folheto mitral com o septo hipertrofiado abaulado e projetado na VSVE. A obstrução também pode estender-se ao segmento médio ventricular do ventrículo esquerdo com a participação das cordas tendíneas e músculos papilares hipertrofiados ou com inserção anômala. Também permite excluir outras formas de obstrução como membrana ou túnel fibromuscular subvalvar aórtico. O Doppler cardiograma contínuo na VSVE mostra a imagem de fluxo característica em adaga cimitarra, diagnóstico da obstrução dinâmica.

A rápida evolução tecnológica do ultrassom trouxe novas modalidades ao estudo ecocardiográfico, como Doppler tecidual, imagens de deformidade miocárdica longitudinal segmentar (*strain) (Figura 5)*, imagens que analisam a capacidade de torção do ventrículo esquerdo (*twist*) e ecocardiograma em três dimensões (3D), que sofisticaram a avaliação ecocardiográfica, e permitiram entender as alterações regionais de contração nos segmentos hipertrofiados e da função diastólica[141, 142].



FONTE: Paciente do protocolo de estudo.

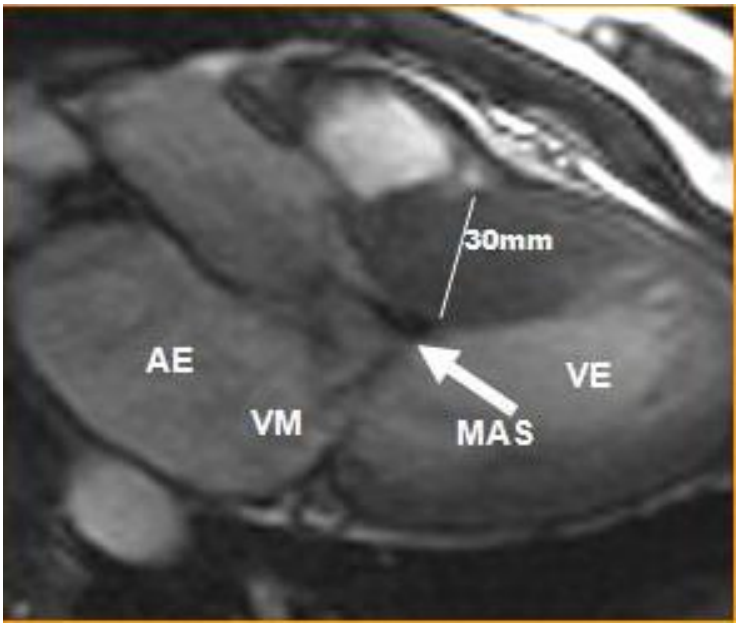
Figura 5 - Ecocardiograma em corte 4 câmaras mostrando a contratilidade regional (*Strain*) em 7 segmentos do VE. Os segmentos septais (vermelho) apresentam mobilidade muito reduzida se comparada aos demais segmentos.

O ecocardiograma dos pacientes com CMH em repouso mostrou pobre correlação entre a capacidade ao exercício e as pressões do átrio esquerdo. O ecocardiograma de esforço (ecoestresse) pode avaliar melhor a limitação funcional desses pacientes e evidenciar o gradiente, por vezes, não evidente em repouso. A incapacidade de aumentar o consumo de oxigênio (VO_2) durante o esforço se deve à falta de capacidade do VE de aumentar o gasto cardíaco e o volume sistólico[143]. Os mecanismos subjacentes são a obstrução na VSVE, incompetência mitral, relaxamento isovolumétrico prolongado e a falta de complacência das câmaras cardíacas. Num estudo, De la Morena analisou 87 pacientes consecutivos com CMH que realizaram um teste ergométrico cardiopulmonar associado ao ecocardiograma (ecoestresse) com medição direta do consumo de oxigênio[53]. Encontraram que a obstrução na VSVE e o volume do átrio esquerdo foram os preditores de baixa capacidade ou exercício. O ecocardiograma de esforço é uma ferramenta de diagnóstico importante na CMH, que revela a obstrução quando não está presente em

repouso e permite acompanhar a evolução clínica dos pacientes pós-tratamento de redução septal cirúrgico ou percutâneo.

1.3.1.3 Ressonância magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) é um instrumento de valor diagnóstico importante na CMH porque permite visualizar de forma mais exata a natureza aleatória da hipertrofia, que pode acometer qualquer segmento do septo, parede posterior ou segmento apical do ventrículo esquerdo[139] (Figura 6). Permite, também, visualizar e quantificar a presença de fibrose, frequente nestes pacientes, assim como excluir outras patologias de depósito, tumores, trombos[35, 144]. A visualização da fibrose miocárdica por RNM foi analisada por Bruder *et al.*[145] em 243 pacientes consecutivos com CMH, dos quais 220 pacientes foram seguidos, em média, durante 1.090 dias após a realização da RNM. O objetivo foi mortalidade cardíaca e de qualquer causa, e se existia relação com a fibrose encontrada antes do evento. Houve 20 óbitos e 2 sobreviveram a choque apropriado do desfibrilador. A presença de fibrose na RNM mostrou uma razão de chance de 5,47 para todas as causas de morte e de 8,01 para a mortalidade cardiovascular com relação aos que não tinham fibrose, muito superior que em outros estudos[146]. Dos 20 óbitos, 16 (80%) foram por causas cardíacas. Na análise multivariada, a fibrose visualizada na RNM foi um marcador independente de maior mortalidade.



FONTE: Paciente do Protocolo 27 de Estudo.

Figura 6 - Ressonância magnética de paciente com cardiomiopatia hipertrófica em diástole. Observamos septo intraventricular hipertrófico, o MAS, átrio esquerdo aumentado. RM: Ressonância Magnética, MAS: Movimento Anterior Sistólico, VM: Válvula Mitral, VE: Ventrículo Esquerdo, AE: Átrio Esquerdo.

1.3.1.4 Outras modalidades de imagem

O avanço tecnológico permitiu a incorporação da tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TC) na avaliação dos pacientes com CMH. Proporciona uma correta avaliação anatômica determinando o grau e a localização exata da hipertrofia no septo interventricular, e nas demais paredes do ventrículo esquerdo e direito; evidencia a presença e o grau do movimento anterior sistólico da valva mitral e seu local de contato no septo interventricular e, o mais importante, a angiotomografia mostra a anatomia coronariana e os ramos septais que fornecem a irrigação do septo interventricular, de grande importância nos pacientes com indicação de redução septal percutânea, como exemplificado por Ghersin E. *et al.*[147] que, ao descrever um caso, os autores mostram a importância da incorporação da TC no diagnóstico e na avaliação pós-tratamento percutâneo com a visualização do local e do tamanho da escara produzida pelo álcool que era domínio da ressonância magnética, agora também visualizada pela TC[148]. Pacientes com CMH portadores de marcapasso e/ou de cardiodesfibrilador implantável, com contraindicação para realizar a ressonância

magnética, são beneficiários da introdução da tomografia computadorizada na complementação diagnóstica e no controle do tratamento percutâneo[149].

1.4 Tratamento

O tratamento da cardiomiopatia hipertrófica é complexo devido à grande variabilidade fenotípica da doença. Objetiva o alívio dos sintomas, tentar evitar morte súbita inesperada (MSI) e rastreamento familiar dos parentes do afetados. Os jovens com suspeita de CMH devem ser aconselhados a não se envolver com atividades físicas competitivas e de alto desempenho[150].

Existem medidas gerais que podem ser seguidas pelos pacientes com obstrução dinâmica para evitar aumento do gradiente. Devem permanecer sempre bem hidratados[151] e evitar bebidas alcóolicas ou ambientes muito quentes, como saunas, que provocam vasodilatação e um aumento do gradiente.

Nos pacientes sintomáticos, a primeira opção terapêutica é medicamentosa; nos pacientes com obstrução em VSVE e refratários ao tratamento médico, o tratamento cirúrgico com miectomia simples ou ampliada foi considerada o padrão-ouro. Entretanto, a partir do ano de 1995, a ablação septal percutânea se apresentou como nova opção de tratamento menos invasivo.

Nos pacientes com CMH e fatores de risco para morte súbita: história de morte súbita ressuscitado ou síncope inexplicável, taquicardia ventricular não sustentada, história familiar de MSI, hipertrofias extremas $\geq$ 30 mm e resposta anormal da pressão arterial ao exercício, é possível indicar o tratamento com cardiodesfibrilador implantável, em casos selecionados, para prevenção primária ou secundária de morte súbita[152].

1.4.1 Tratamento clínico medicamentoso

A intervenção farmacológica em pacientes com CMH é necessária para controlar a insuficiência cardíaca, angina, arritmias e sintomas limitantes. Não

obstante, a experiência médica baseia-se em estudos clínicos pequenos ou experiências pessoais e, embora existam consensos validados sobre cardiomiopatia hipertrófica[49, 104], a força das recomendações para o tratamento farmacológico está baseado em evidências de grupos individuais e em pouquíssimos trabalhos randomizados. Os β-bloqueadores[153] são recomendados, como primeira opção, para o tratamento dos sintomas de angina e dispneia em pacientes adultos com e sem obstrução, e devem ser utilizados com precaução em pacientes com bradicardia sinusal ou distúrbios de condução importantes[154, 155]. Os benefícios são mediados pelo controle da frequência cardíaca, aumento do tempo da diástole, melhora no relaxamento ventricular, e diminuição da excitabilidade pelo seu efeito inotrópico negativo e antiarrítmico[156]. O beneficio de β-bloqueadores[157] em pacientes com CMHO, com obstrução provocada pelo esforço, assintomáticos ou com poucos sintomas, foi abordado em estudo prospectivo em 27 pacientes com CMH em classe funcional I - II. Os pacientes realizaram um ecocardiograma de esforço antes do tratamento com: nadolol (40 - 80 mg) em 18 pacientes, ou bisoprolol (5 - 10 mg) em 9 pacientes e, após 12 ± 4 meses de tratamento, o gradiente variou entre 30 - 80 mmHg antes para 36 ± 22 mmHg ($p < 0,001$) após. Foi praticamente suprimido em 14 pacientes (52%) e permaneceu elevado somente em 4 pacientes (15%). Obstrução importante após exercício persistiu em 6 (22%), muito diferente dos 93% com obstrução encontrados sem o tratamento com β-bloqueadores. Os autores concluíram que, nos pacientes com CMH pouco sintomáticos, o tratamento com β-bloqueadores pode evitar ou retardar o aparecimento de obstrução na VSVE desencadeado por esforço fisiológico. Na maior parte dos trabalhos com betabloqueadores, foi utilizado propranolol[158-160], que é não cardiosseletivo. Nas diretrizes de 2011, constituem recomendação classe 1 com nível de evidência: B[104].

Bloqueadores dos canais de cálcio como o verapamil foi utilizado com sucesso para o tratamento dos pacientes com CMH sem obstrução, ou os que não respondem ou não toleram o tratamento com β-bloqueadores[49].

Os efeitos benéficos derivam de suas propriedades inotrópicas e cronotrópicas negativas, redução da frequência cardíaca, aumento do tempo de enchimento diastólico e do volume de fim de diástole, sendo o verapamil o fármaco mais

estudado na CMH com mais de 12 estudos publicados, 8 dos quais prospectivos[161, 162]. A experiência com diltiazem é menor, pois é pouco utilizado na CMH.

Existem ressalvas na utilização dos bloqueadores dos canais de cálcio nos pacientes portadores de obstrução importante em VSVE devido às propriedades vasodilatadoras que podem aumentar a obstrução. Nos pacientes com gradientes elevados, bradicardia sinusal e insuficiência cardíaca avançada, deve-se evitar a utilização de bloqueadores dos canais de cálcio, pois podem agravar o quadro e acentuar os sintomas. A recomendação das últimas diretrizes é Classe 1 com nível de evidência: B[49, 104, 163].

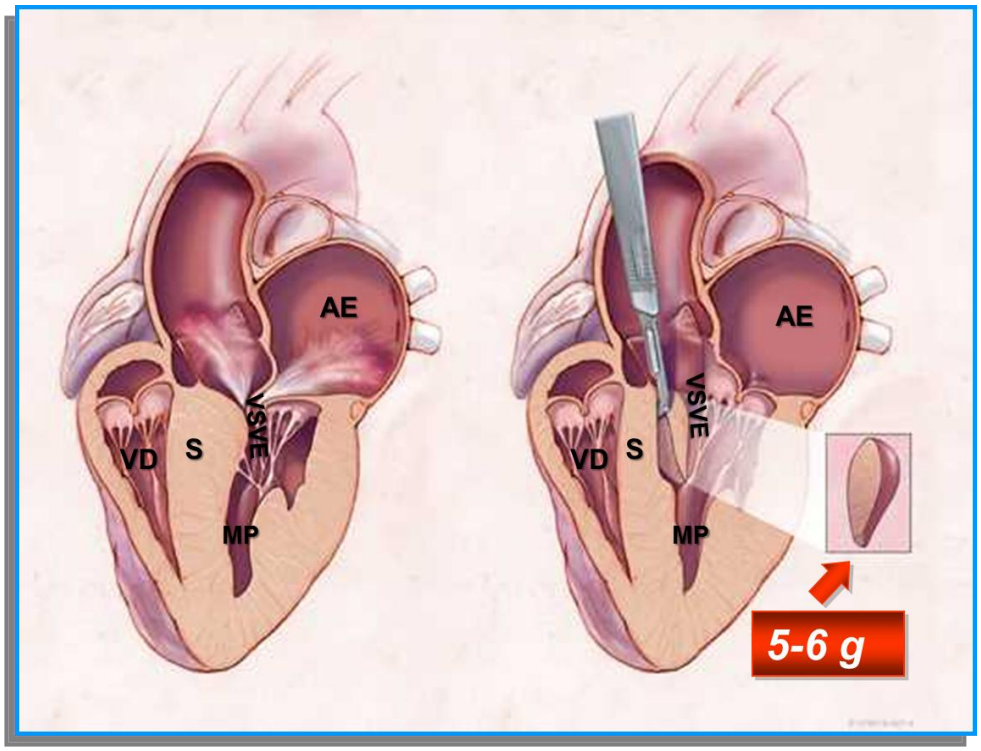
A disopiramida com propriedades inotrópicas negativas mediadas pela modulação do intercambio sódio-cálcio pode ser associada aos β-bloqueadores e ao verapamil no tratamento de pacientes sintomáticos com obstrução que não respondam aos β-bloqueadores ou ao verapamil isoladamente. A recomendação das últimas diretrizes é classe IIa nível de evidência: B[164, 165]. O benefício da disopiramida deriva de sua ação inotrópica negativa reduzindo a força de contração que provoca o gradiente na VSVE. Um registro retrospectivo validou sua eficácia e segurança, embora sempre há preocupação com relação à prolongação do intervalo QT no ECG e seus efeitos anticolinérgicos que limitam sua utilização[166]. Outro trabalho mostrou a superioridade da disopiramida endovenosa sobre o propranolol e o verapamil para diminuir de forma aguda o gradiente intraventricular em repouso[167], e, no mesmo trabalho, a disopiramida foi semelhante à cibenzolina (um bloqueador dos canais de sódio e cálcio) e à pilsicainida (um bloqueador puro dos canais de sódio) em diminuir o gradiente de forma aguda[167].

Em crianças, é possível utilizar β-bloqueadores em pacientes sintomáticos cientes dos efeitos colaterais, como depressão, fadiga ou pobre desempenho escolar. Recomendação classe II; nível de evidência: C[104]. A utilização de inibidores de enzima de conversão ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II para diminuir os sintomas dos pacientes CMH com função sistólica preservada não está bem estabelecido e devem ser utilizadas com cautela nos pacientes com obstrução em repouso. Recomendação classe II, nível de evidência: C. Entretanto, alguns autores apontaram os IECA como medicamentos promissores em deter a hipertrofia em estudos com animais.[168]

O tratamento medicamentoso na CMH ainda carece de estudos robustos em medicina baseada em evidência que fundamentem e priorizem a utilização de uma ou outra estratégia farmacológica. Entretanto, novas pesquisas terapêuticas com diferentes fármacos estão sendo realizadas como as encontradas sobre os antagonistas da aldosterona e da angiotensina II para diminuir a fibrose interticial, ou visando melhorar a utilização de energia pelo cardiomiócito com o medicamento "perhexilene"[169, 170], ou estudos sobre o metabolismo e fluxo dos canais de sódio e cálcio, ou o novo "ranolazine"[171] na melhora dos sintomas e, dependendo dos resultados obtidos nos estudos com estes novos fármacos, possibilitaram uma abordagem mais racional no tratamento clínico da doença[162, 171].

1.4.2 Tratamento cirúrgico

Nos pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva que, apesar de todos os esforços clínicos, continuam com sintomas limitantes, a cirurgia de miectomia constituiu o tratamento padrão-ouro durante, aproximadamente, 50 anos. A cirurgia é considerada eficaz em diminuir o gradiente na VSVE imediatamente, a hipertensão pulmonar[172], os sintomas e a melhorar a tolerância ao exercício[173] (Figura 7).



FONTE: Mayo Clinic http://quizlet.com/13107445/cardiomyopathies-flash-cards.

Figura 7 - Técnica de miectomia transaórtica. Esquerda: Pré-mostra incompetência mitral excêntrica, septo interventricular hipertrofiado e abaulado sobre a VSVE estenosada. Direita: Abordagem cirúrgica transaórtica para a remoção do segmento basal do septo interventricular, alargando a VSVE. VSVE = Via de Saída do Ventrículo Esquerdo; AE = Átrio Esquerdo; VE = Ventrículo Esquerdo; VD: Ventrículo Direito; MP: Músculo Papilar; S: Septo.

Entretanto, a cirurgia não era tão prestigiada no início da experiência, e, em 1957, no Guys Hospital de Inglaterra acreditavam que: "*Subvalvar aortic* stenosis… *The surgical exposure of this region to enable careful resection to be performed is difficult, dangerous and probably not feasible. It is, therefore, clearly essential to recognize its presence and to avoid operating"*.

Com base na dificuldade cirúrgica, a miectomia foi praticamente abandonada durante 30 anos no Reino Unido.

Em nosso meio, médicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, os doutores José Eduardo Moraes Rego Sousa e Euryclides de Jesus Zerbini[174] publicaram experiência em "Infundibulectomia transaórtica em estenose subaórtica hipertrófica" descrevendo os primeiros casos de cirurgia de miectomia realizados na instituição.

Nos Estados Unidos, no começo da cirurgia de miectomia, inclusive em mãos de cirurgiões experientes, esta apresentava uma mortalidade elevada entre 5% e 8%,

o que explica a baixa procura por este tipo de tratamento nos pacientes sintomáticos[115]. Embora a técnica cirúrgica acrescentou refinamentos e evoluiu com o ganho de experiência por parte dos cirurgiões, o número de indicações ainda é baixo. A mortalidade hospitalar diminuiu muito e hoje se aproxima a 1% em centros referenciados.

A cirurgia, originalmente conhecida como cirurgia de Morrow, consiste em seccionar uma pequena quantidade de músculo cardíaco do septo interventricular proximal hipertrofiado através de aortotomia e visualização do septo proximal transaórtica. Os resultados são excelentes em pacientes bem selecionados e em centros especializados de referência[175]. Produz redução ou eliminação imediata do gradiente na VSVE, melhora dos sintomas e aumento da capacidade para exercício em 80 a 90% dos casos. Nos centros com cirurgiões experientes em operar esta patologia, a mortalidade hospitalar é baixa (1 - 3%)[52] e os resultados imediatos persistem ao longo do tempo, com uma sobrevida que se equipara com a da população geral, sendo significativamente superior ao dos pacientes com CMH obstrutiva não operados[52].

Foram realizadas mais de 3.000 a 4.000 cirurgias em 50 anos[176] de utilização deste procedimento. Este tratamento também é efetivo nos pacientes com comprometimento da válvula mitral, aórtica ou com doença coronária associada à CMHO, já que permite o reparo dos problemas concomitantes, seja por miectomia ampliada[52] mais revascularização do miocárdio, plastia mitral ou troca valvar, porém, com aumento de morbimortalidade cirúrgica, que, nesses casos, pode alcançar de 4 a 6%[177].

Um estudo recente confirmou a evolução favorável dos pacientes operados em 699 pacientes encaminhados para a cirurgia de miectomia entre os anos de 1977 e 2007[20] e, no seguimento tardio, foram encontradas baixas taxas de eventos do objetivo composto de óbito, deflagração apropriada do desfibrilador implantável, ressuscitado de morte súbita, acidente vascular encefálico documentado e internação por insuficiência cardíaca. Os eventos foram 0,7% em 30 dias, 2,8% em 1 ano e 4,7% em 2 anos, num total de 86 (12%) pacientes, e os marcadores de pior prognóstico foram a idade, e presença ou aparecimento e persistência de fibrilação atrial[20].

A evolução da cirurgia incorporou novos procedimentos, como a miectomia ampliada que, em alguns casos, remove o músculo papilar acessório e reposiciona o músculo papilar principal, tratando com um anel rígido a valva mitral elongada com bons resultados,[178] e, em outros, utiliza uma abordagem transatrial, naqueles com hipertrofia difusa que se estende para a porção média do ventrículo esquerdo, como exemplificado no trabalho de Gutermann *et al.*[179]

Nos últimos 10-15 anos após o reconhecimento pleno da influência e importância da obstrução nos pacientes com CMH, a miectomia passou a ser a primeira opção de tratamento, e, após a introdução da RSP, houve um aumento paradoxal do número de indicações cirúrgicas para esta doença.

1.4.3 Marcapasso e cardiodesfibrilador implantável

Na década de 1990, houve entusiasmo com a indicação de marcapasso de dupla câmara como tratamento dos pacientes sintomáticos com CMH e gradiente em VSVE, em ausência de doença do sistema de condução. O objetivo era alterar a sequência de ativação ventricular e diminuir os sintomas ao reduzir a obstrução. Os resultados mostraram uma redução do gradiente entre 20-40%, porém com grande variabilidade individual.[180, 181] Entretanto, este interesse cessou abruptamente, principalmente nos Estados Unidos de América, após a publicação de vários trabalhos,[182] dois dos quais randomizados,[183] que mostraram que, na verdade, a diminuição do gradiente era imprevisível e apenas modesta, o benefício pequeno e que o resultado se devia, provavelmente, ao efeito placebo[184, 185].

Ao indicar um marcapasso para diminuir o gradiente em VSVE em pacientes jovens, devemos considerar a hipótese de que a estimulação artificial do ventrículo direito ocorrera durante muito tempo com consequências pouco conhecidas. Na década de 1990 , foram prodigamente indicados marcapassos como tratamento da CMH e um desses marcapasso foi implantado em um paciente ilustre com CMH, a filha do Dr. Morrow, quem foi o cirurgião idealizador da cirurgia de miectomia que leva seu nome, e que, por ironia da vida, era portador da doença que tanto estudou, e que foi diagnosticada por seu grande amigo e parceiro de trabalhos científico sobre o

tema, o Dr. Braunwald em 1964[186]. A filha herdou a cardiomiopatia hipertrófica e foi tratada com marcapasso[187], e estimulada artificialmente durante 24 anos, o que provocou alteração na função ventricular que a levaram a uma insuficiência cardíaca de difícil controle e refratária[187] determinando a realização de transplante cardíaco.

Na última diretriz americana de Cardiomiopatia Hipertrófica[36], o marcapasso de dupla câmara ficou reservado para pacientes maiores de 65 anos de idade para aliviar sintomas provocados pela obstrução, com contraindicação para terapias de redução septal, ou em pacientes com comorbidades que apresentem risco elevado para a realização de redução septal cirúrgica ou percutânea, ou (Classe IIa) nos pacientes que já tiverem implantado um marcapasso por outra indicação diferente da hemodinâmica. O implante de marcapasso não deve ser a primeira opção terapêutica nos pacientes com CMH obstrutiva sintomáticos e refratários a medicamentos quando candidatos à redução septal[184, 188].

Nos pacientes com CMH, a morte súbita inesperada pode acontecer em qualquer momento da sua evolução, e pode ser a primeira manifestação da doença. Naqueles que apresentam fatores de risco para morte súbita[49, 189-191], o implante do cardiodesfibrilador implantável (CDI) para prevenção primária ou secundária provou ser efetivo em abortar taquicardia ou fibrilação ventricular. Entretanto, os fatores de risco para indicação de CDI enunciados nas diretrizes de 2003 e 2011 de CMH apresentam evidências insuficientes[192]. Num estudo de validação desses algoritmos, concluíram que o risco de morte súbita aumenta com maior número de fatores de risco, e que as diretrizes apresentam poder limitado para diferenciar entre indivíduos com alto e baixo risco de MS[193]. Arteaga *et al.*, no Instituto do Coração de São Paulo, estudaram os efeitos e as complicações do CDI em 61(8%)[194] pacientes de uma coorte de 727 com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica. A idade média foi 35 ± 15 anos, e 35 (57%) eram do sexo feminino, a maioria 52 (83,6%) estava em classe funcional I - II da NYHA e com poucos sintomas, e foram seguidos por 5 ± 3 anos. O CDI foi indicado como prevenção primária em 46 (75%) e secundária em 15 (25%). Os resultados mostraram que ocorreram choques apropriados em 17/61 (27,8%) pacientes (em média, 2 por paciente) e, no primeiro ano, ocorreram em 7%, sem diferença estatística por indicação ou fatores de risco. Aqueles pacientes que

apresentavam dois fatores de risco, e os que tiveram síncope prévia, receberam choque apropriado em maior proporção (37% com *p*=0,03 teste de Pearson).

Dos quatro fatores de risco convencionais, somente a morte súbita familiar teve associação significativa com a indicação do CDI como prevenção primária. Houve complicações em 29 (48%) pacientes, 41% relacionadas ao sistema (cabo – eletrodo ou gerador) e 8 (13%) ao procedimento cirúrgico. Houve 22/61 (36%) choques inapropriados do CDI, sendo mais frequentes e em maior número por paciente que os choques apropriados, e tiveram associação significativa com sexo masculino, septo > 30 mm, uso de amiodarona, presença de taquicardia ventricular não sustentada e troca de gerador. As complicações cirúrgicas foram endocardite, infeção da loja do CDI, celulite, hematoma e pneumotórax. A mortalidade foi de 6 (10%) pacientes ao final do estudo, sendo 5 mortes cardiovasculares, três das quais por morte súbita. Os autores concluíram que, embora o CDI constitua um tratamento eficaz para evitar morte súbita em pacientes com CMH, sua indicação está limitada pelo elevado número de complicações e por apresentar, proporcionalmente, maior número de choques inapropriados. Os autores recomendam a indicação de CDI na prevenção secundária e somente em casos selecionados na prevenção primária[194].

Vriesendorp[152] encontrou, em 134 pacientes com CMH que receberam CDI como prevenção primária e secundária, choques apropriados em 38 pacientes (6,8% ao ano) mais frequentes em homens, com indicação de CDI como prevenção secundária. Os pacientes tinham idade média de 44 ± 17 anos e 34% eram mulheres[152]. A mortalidade foi de 3,4% ao ano e associada à classe funcional III – IV da NYHA e à terapia de resincronização cardíaca. Os pacientes tiveram choques inapropriados 3,7% dos pacientes ao ano e complicações cirúrgicas em 20 (3,6%) pacientes. O CDI foi eficaz em evitar a morte em pacientes com CMH e alto risco para morte súbita em uma proporção de 6,8% ao ano. A principal causa de morte foi insuficiência cardíaca terminal. Entretanto, as complicações somadas aos choques inapropriados excedem o benefício proporcionado com o CDI ao deflagrar choques apropriados.

A causa desencadeadora das arritmias complexas que os pacientes com CMH apresentam e que podem levar à morte súbita não estão bem definidas. São atribuídas à presença de fibrose. Num trabalho observacional utilizando *strain* eco associado ao

estudo histológico dos segmentos do miocárdio retirados durante a cirurgia de miectomia, foi observado que, nos pacientes que tinham *strain* diminuído, a quantidade total de fibrose encontrada nos fragmentos de miocárdio foi um marcador de arritmia em pacientes com CMH. Os autores ressaltaram que a fibrose intersticial constituiu um substrato mais arritmogênico que a fibrose por substituição associada à função ventricular reduzida[195].

Shinkel *et al.* realizaram um estudo sistemático[196] de 27 trabalhos publicados sobre o desempenho e complicações do CDI em pacientes portadores de CMH, incluiu 2.190 pacientes (idade média de 42 anos; sendo 38% mulheres), a maioria dos quais (83%) recebeu um CDI para prevenção primária de morte súbita cardíaca. Fatores de risco para MS foram espessura da parede ventricular ≥ 30 mm (20%), história familiar de morte súbita cardíaca (43%), taquicardia ventricular não sustentada (46%), síncope (41%), e resposta anormal da pressão arterial ao esforço (25%). Durante a 3,7 anos de acompanhamento, a taxa de mortalidade cardíaca anualizada foi de 0,6%, a taxa de mortalidade não cardíaca foi de 0,4%. A incidência de choques apropriados e inapropriados do CDI foi de 3,3% e 4,8%, respectivamente, e as complicações anualizadas relacionadas com CDI foi de 3,4%. As conclusões do estudo demonstra uma baixa mortalidade cardíaca e não cardíaca após implante de CDI em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. A intervenção apropriada do CDI ocorreu a uma taxa de 3,3%, entretanto, houve uma proporção de choques inapropriados e complicações do CDI que excederam as apropriadas. Diversos trabalhos analisando o implante de CDI em pacientes com CMH[152] visam melhorar a indicação e a programação destes dispositivos.

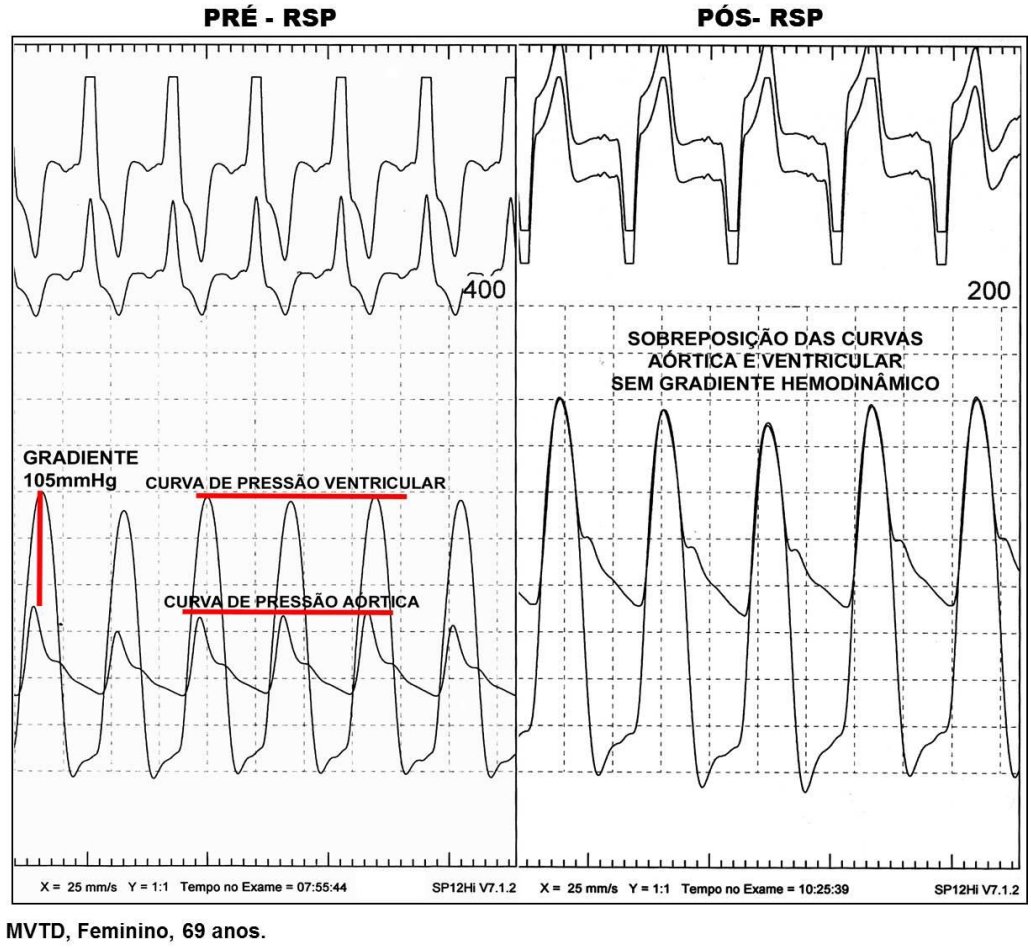
1.4.4 Ablação septal percutânea

O doutor Sigwart observou que, nos pacientes com CMH obstrutiva, a oclusão temporária por balão do primeiro ramo septal da artéria descendente anterior (DA) reduzia o gradiente na VSVE[197]. Em 1994, com base nas observações anteriores, ele realizou uma redução septal percutânea (RSP), pela injeção seletiva de álcool no primeiro grande ramo septal com sucesso, em três pacientes em classe funcional

III/IV da NYHA[18]. O objetivo era provocar um infarto químico localizado no septo basal por meio de uma injeção de álcool absoluto (96%) no primeiro grande ramo septal e, com isso, provocar necrose, fibrose, diminuição da contração do septo basal, diminuição da obstrução dinâmica, e, posteriormente, redução da espessura do septo interventricular e expansão da VSVE.

A técnica original sofreu diversas modificações desde sua descrição, como a introdução do ecocardiograma na sala de hemodinâmica e do contraste ecocardiográfico, que possibilitou a melhor escolha do ramo septal e permitiu a diminuição do volume de álcool injetado[198, 199], do tempo de fluoroscopia[200] e das complicações.

Um cateter eletrodo bipolar conectado a um marcapasso transitório é colocado na ponta do ventrículo direito via venosa, e permanece durante 48 horas, em virtude do risco potencial de bloqueio átrio-ventricular total durante o procedimento. Um cateter "*pig tail*" é colocado na ponta do ventrículo esquerdo por meio da artéria femoral esquerda, e outro cateter "*pigtail*" na raiz da aorta pela artéria femoral direita, e registram-se as pressões intraventricular e aórtica simultaneamente (Figura 8). O cateter introduzido pela femoral direita é substituído por um cateter guia de coronária esquerda. Pelo guia, é deslizado um balão com diâmetro de 0,5 mm maior que o do ramo septal que, após ser insuflado no terço proximal, é testado com contraste para se ter certeza de que não existe refluxo para a artéria DA, e que não é opacificada outra artéria ou ramo coronariano diferente do objetivado. Ao mesmo tempo, verifica-se, por ecocardiograma com contraste, se o ramo escolhido irriga o segmento abaulado do septo que provoca a obstrução ao entrar em contato com o folheto anterior da mitral, ou irriga outras estruturas, como parede inferior, ventrículo direito ou músculo papilar. Nesse momento, é possível abortar o procedimento caso o ramo escolhido não seja o ideal ou irrigue segmentos diferentes dos almejados.



FONTE: Paciente protocolo 37.

Figura 8 - Curva de pressão hemodinâmica simultânea de aorta e ventrículo esquerdo em paciente tratado previamente com marcapasso. Esquerda: registro das pressões pré-procedimento com gradiente de 105 mmHg. Direita: registro das pressões pós-procedimento sem gradiente.

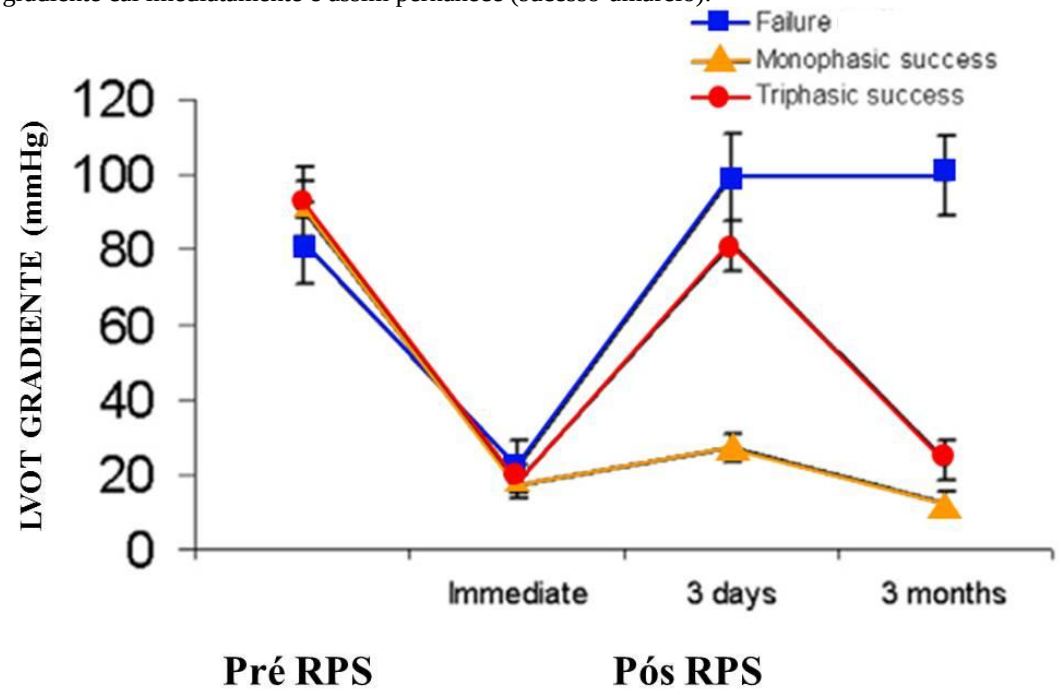
Uma vez identificado o ramo correto, injeta-se de 1 a 5 mL de álcool absoluto, com a proporção de 1 mL a cada 10 mm de espessura do septo basal, de forma muito lenta, observando as alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas. Após dez minutos, todo o sistema é lavado com soro fisiológico, o guia é reintroduzido para auxiliar na retirada de todo o sistema. Realiza-se o ecocardiograma de controle que mostra a hipocinesia do septo basal, o desaparecimento do movimento anterior sistólico (MAS) e a diminuição do gradiente na VSVE na maioria dos casos. Injeta-se contraste iodado na coronária esquerda para verificar a oclusão do ramo septal e a integridade dos demais segmentos da artéria DA[(176)]. As pressões são, novamente, registradas e o paciente é encaminhado à unidade coronariana, na qual permanece

por 24 a 48 horas. Há permanência hospitalar de 3 a 4 dias até a diminuição dos sinais de necrose (curva enzimática) e pelo risco de bloqueio AV total tardio[201, 202].

A injeção de etanol intracoronária provoca um infarto por necrose de coagulação do miocárdio e da artéria perfurante septal com neutrófilos agrupados marginalmente na borda do infarto[203]. Tardiamente, o miocárdio necrótico é substituído por escara permanente e tecido de granulação, entremeado por ilhas de miocárdio atrófico. O álcool, por sua toxicidade, promove necrose dos vasos, e as artérias afetadas apresentam-se ao exame histológico, distendidas e ocluídas por partículas necróticas sem a presença de trombo fibrino-plaquetário (diferente da necrose promovida pela oclusão arterial no infarto por aterosclerose), provavelmente seja esse um fator de sucesso da técnica[203].

Macroscopicamente, observa-se tecido miocárdico heterogêneo com uma região de densa escara ao redor da artéria infartada, impedindo formação neovascular[204]. Isto provoca um remodelamento do segmento basal do septo interventricular e alívio da obstrução que pode seguir uma resposta "monofásica": quando o gradiente cai, pelo menos, 50% imediatamente e não volta a subir; ou "trifásica": o gradiente cai imediatamente, eleva-se aos três dias por provável edema do miocárdio comprometido como reação ao infarto, e torna a cair no seguimento aos três meses e não volta a subir[205] no caso de sucesso do procedimento; quando o procedimento não é bem-sucedido ocorre também uma resposta trifásica, o gradiente cai imediatamente, aumenta novamente até níveis superiores aos do pré-intervenção e o gradiente permanece elevado. No Gráfico 2, podemos entender melhor o comportamento do gradiente.

Gráfico 2 - Resposta do gradiente à alcoolização. Resposta trifásica: o gradiente cai imediatamente e sobe novamente e assim permanece (insucesso-azul). O gradiente cai imediatamente e sobe novamente pelo edema local e torna a cair novamente (sucesso-vermelho). Resposta monofásica: o gradiente cai imediatamente e assim pernanece (sucesso-amarelo).



FONTE: Am J Cardiol. 2006 May 15;97(10):1511-4.

Houve muito entusiasmo da comunidade médica com este procedimento, e, após 12 anos de utilização, foram realizadas mais de 5000 RSP[176] com sucesso imediato de 90% e relativamente poucas complicações. Os critérios clínicos para sua indicação são semelhantes aos da cirurgia (Quadro 1 e 2). Embora existam alguns requisitos indispensáveis para o sucesso do tratamento percutâneo: os pacientes devem ser sintomáticos (classe funcional III / IV da NYHA), com espessura do septo interventricular ≥ 18 mm (alguns falam em 16 mm), com gradiente em repouso > 30 mmHg e provocado > 50 mmHg, presença de movimento anterior sistólico do folheto anterior da válvula mitral, incompetência mitral discreta ou moderada e, o mais importante, a presença de ramo septal anatomicamente apropriado para ser cateterizado e ocluído[206, 207].

O procedimento é considerado efetivo quando existe uma queda do gradiente na VSVE de, pelo menos, 50% do gradiente prévio ao tratamento. Os resultados com essa técnica, relativamente recente, são semelhantes aos encontrados em cirurgia[176]. Ocorre uma redução imediata importante do gradiente em VSVE em 90% dos

pacientes tratados, com melhora significativa da classe funcional que passa de III/IV para I/II, aumento da capacidade para o exercício objetivada pelo aumento de consumo de oxigênio na prova de esforço, e dos sintomas, em especial, dispneia e angina[206]. A diminuição do gradiente obtida imediatamente na VSVE desencadeia um processo de remodelamento da cavidade ventricular com progressiva diminuição da espessura do septo interventricular e da parede livre, aumento do diâmetro diastólico do VE, diminuição da sobrecarga de pressão e da regurgitação mitral[208, 209]. As transformações podem progredir até um ano após a realização do procedimento.

As complicações, em geral, são raras, entretanto, podem incluir tamponamento, dissecção da artéria descendente anterior, fibrilação ventricular ou embolia pulmonar, perfuração do ventrículo direito pelo eletrodo do marcapasso e outras relacionadas à punção com hematoma, ou hematoma retroperitoneal com necessidade de transfusão[210]. Uma complicação catastrófica é o vazamento de álcool para a artéria descendente anterior provocando infarto do miocárdio extenso em todo o músculo miocárdico irrigado pela artéria. A mortalidade do procedimento varia segundo os centros (entre 0 – 1,4 %), atribuível à falência ventricular direita ou esquerda. Outras complicações mais comuns estão ligadas ao sistema de condução, pode ocorrer bloqueio átrio-ventricular (BAV) de primeiro grau em 53% dos pacientes, bloqueio átrio-ventricular total (BAVT) transitório em 5 a 20%, ou definitivo, com necessidade de marcapasso entre 5 a 12%[211] e bloqueio do ramo direito em 50 a 80 % dos pacientes. Alguns autores apresentam preocupação com a formação da escara do infarto septal devido a sua potencial participação na gênesis de arritmias malignas[212, 213]. Entretanto, ainda não foi provado o aumento de arritmias nos pacientes tratados por essa técnica percutânea, contrariamente, foi observada diminuição da necessidade relativa do número de choques deflagrados pelo cardiodesfibrilador implantável em pacientes tratados com redução septal percutânea[19, 213].

Foram realizados dois estudos sistemáticos[159,160] comparando cirurgia de miectomia e RSP nos pacientes com CMH obstrutiva sintomáticos, e mostraram que, em termos de mortalidade, redução do gradiente, melhora dos sintomas e complicações, as duas técnicas foram equivalentes. Houve mais indicação de

marcapasso e bloqueio do ramo direito com RSP e mais bloqueio do ramo esquerdo e redução do gradiente imediato maior com a cirurgia. Na RSP, o gradiente continuou a cair até um ano após o tratamento.

No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo) e no Hospital do Coração (Associação do Santório Sírio) (São Paulo), a técnica de redução septal percutânea começou a ser utilizada desde 1998, nos pacientes com CMH obstrutiva muito sintomáticos, refratários ou intolerantes ao tratamento com medicamentos, com alto risco cirúrgico ou aqueles que foram recusados ou recusaram a cirurgia. Os pacientes eram procedentes de diversos estados e regiões do Brasil. Propusemos realizar uma análise clínica dos pacientes tratados com RSP no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e no Hospital do Coração visando avaliar a evolução tardia do tratamento de redução septal percutâneo.

1.5 Questionário de desempenho físico e qualidade de vida

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 1948) definiu que saúde é o "*estado de completo bem-estar físico, mental e social, não consistindo meramente da ausência de uma doença ou enfermidade*". Qualidade de vida foi um conceito criado pelo economista J.K. Galbraith, em 1958, que aportou uma visão diferente das prioridades e efeitos dos objetivos econômicos de tipo quantitativo[214]. Esse envolve o bem-estar físico**,** mental**,** psicológico e emocional**,** relacionamentos sociais, como família e amigos, e também, saúde**,** educação e outras circunstâncias da vida. A qualidade de vida é medida por questionários elaborados para aferi-la. Esse questionário é composto por seis domínios: físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente. A possibilidade de mensurar o desempenho físico e a qualidade de vida dos pacientes com CMH nos informaria melhor sobre a eficácia do tratamento aplicado.

Nos pacientes cardiológicos, a utilização do teste de esforço é um critério aceito de avaliação da capacidade funcional, e, quando associado à medição do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.), é considerado "padrão-ouro" na aferição da capacidade funcional. Contudo, nos pacientes com CMH, nem sempre é possível

realizar este exame porque os pacientes encontram-se em classe funcional III ou IV da NYHA[215].

O VO_{2max} é aceito internacionalmente como o melhor parâmetro fisiológico para avaliar, em conjunto, a capacidade funcional do sistema cardiorrespiratório; é um parâmetro fisiológico e metabólico por avaliar a capacidade metabólica oxidativa (aeróbia) durante trabalhos musculares acima do metabolismo basal; é um parâmetro ergométrico utilizado para avaliação da capacidade de trabalho, nas diferentes atividades ocupacionais (Medicina do Trabalho); também serve de parâmetro para prescrever atividades físicas sob forma de condicionamento físico normal (sedentários, obesos e idosos) ou sob forma de treinamento físico (preparação física de atletas) ou, ainda, sob forma de atividades ocupacionais no ambiente de trabalho; é usado em estudos epidemiológicos para comparação de capacidade física entre povos, atletas e cardiopatas. Pode ser transformado em MET, que é o Equivalente Metabólico de Tarefa.

Com o intuito de criar um instrumento de avaliação que pudesse ser aplicado aos pacientes para avaliar sua capacidade funcional e qualidade de vida, foi desenvolvido na Universidade DUKE, nos Estados Unidos da América, um questionário, que ficou conhecido como questionário DASI (Duke Activity Status Index)[216, 217]. Consiste num questionário com perguntas elaboradas a partir de estudos prévios realizados por Goldman[218], que representam vários parâmetros de qualidade de vida, como cuidado e higiene pessoal, capacidade de locomoção, realização de tarefas domésticas, relações sexuais e atividades recreativas expressadas no quadro abaixo.

Na elaboração do questionário, os pesquisadores procuraram correlacionar a atividade física realizada com o consumo de oxigênio máximo e os MET que determinada atividade consumia[218]. O índice DASI incluiu as atividades que melhor se correlacionavam com o VO_2 máximo determinado por meio de análise de regressão logística. Ao final, foram selecionadas 12 questões, as mais representativas e tiveram uma correlação Spearman com o consumo de oxigênio máximo de 0,81 com $p < 0,0001$. As questões apresentavam um peso diferente observando o gasto metabólico que cada uma representava em unidades MET[219].

Instrumentos de avaliação permitem entender melhor a resposta de cada paciente ao fato de conviver com a doença, e como ela afeta sua relação com atividades no trabalho, a vida social, sexual, de recreação e pessoal. Incorporamos o questionário DASI com o intuito de avaliar, indiretamente, a capacidade física como expressão da qualidade de vida. O instrumento escolhido foi validado em nosso meio numa tese doutoral realizada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Rio Grande do Sul[220], e em outras publicações[221].

Na literatura, trabalhos sobre qualidade de vida pós-tratamento invasivo (cirúrgico ou percutâneo) nos pacientes com CMHO[222] são escassos. O índice DASI pode agregar outra perspectiva na avaliação dos pacientes com CMH obstrutiva em CF III/IV da NYHA, antes e após o tratamento de redução septal percutânea.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Hipótese e objetivos desta pesquisa

A ablação septal percutânea é um método relativamente recente para tratar pacientes com cardiomiopatia hipertrófica muito sintomáticos. Não existem muitos trabalhos sobre o seguimento tardio pós-redução septal percutânea. A proposta deste estudo é avaliar, nos pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomáticos, em classe funcional III / IV, a evolução tardia do tratamento de redução septal percutânea pela injeção seletiva de álcool absoluto (96%) no ramo septal da artéria coronária descendente anterior.

2.2 Objetivo primário

Avaliar a evolução imediata e tardia em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, sintomáticos, refratários ao tratamento medicamentoso, tratados com redução septal percutânea por injeção seletiva de álcool absoluto (96%) no ramo septal, analisando:

1 Sobrevida total;

2 Qualidade de vida antes e após a redução septal percutânea através do questionário DASI e classe funcional pela New York Heart Association.

2.3 Objetivos secundários

Analisar:

Eventos maiores apresentados durante a evolução tardia: mortalidade cardáca, síncope, arritmias (fibrilação e taquicardia atrial, taquicardia e fibrilação ventricular, extrassístoles isoladas e pareadas), implante de marcapasso e/ou cardiodesfibrilador, nova redução septal cirúrgica ou percutânea pós-RSP e revascularização do miocárdio durante o seguimento tardio.

Alterações encontradas nos exames de:

Eletrocardiograma de 12 derivações;
Ecocardiograma associado ao *color* Doppler;
Eletrocardiografia dinâmica pelo sistema de Holter de 24h.

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Características do estudo

Neste estudo de evolução clínica, foram incluídos todos os pacientes consecutivos com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva sintomáticos que realizaram tratamento de redução septal percutânea (RSP) no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e no Hospital do Coração Associado ao Sanatório Sírio de São Paulo (HCor), e que foram seguidos clinicamente a partir de outubro de 1998, quando foi realizado o primeiro procedimento até dezembro de 2013. O seguimento dos pacientes foi realizado por consulta médica e/ou contato telefônico com o próprio paciente ou o médico de referência.

Os pacientes eram procedentes dos ambulatório do IDPC e do HCor ou encaminhados por outros médicos para a realização do procedimento. Todos receberam informações referentes ao protocolo de estudo, foram esclarecidas todas as dúvidas e informados a respeito dos objetivos do estudo, da necessidade de realizar novos exames complementares não invasivos, e assinaram o termo de consentimento informado e esclarecido, recebendo, também, cópia deste. (Anexo A) Toda a infraestrutura de suporte para condução da pesquisa e acompanhamento dos pacientes incluídos foi oferecida.

O Protocolo nº 3.855 desse projeto de pesquisa foi devidamente protocolado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e do Hospital do Coração, estando de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisa em humanos. (Anexos B, C, D, E)

3.2 Casuística

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomáticos apesar de tratamento médico ótimo, tratados com redução septal percutânea que foi realizada no serviço de hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e do Hospital do Coração de São Paulo (HCor) desde outubro de 1998. A maioria dos pacientes estava em classe funcional III e IV da NYHA, e apresentavam elevado risco cirúrgico devido à condição clínica.

Os pacientes foram recrutados do ambulatório do IDPC e do HCor, ou foram encaminhados por outros médicos para o tratamento de redução septal percutânea, retornando a seus lugares de origem após o procedimento. Nos quadros 1 e 2, estão listados os critérios de inclusão e exclusão para a realização da RSP.

Quadro 1 - Critérios inclusão para a realização de redução septal percutânea.

Pacientes em classe funcional III-IV da NYHA mesmo com medicação plena.
Gradiente em repouso > 30 mmHg ou provocado > 50 mmHg em VSVE.
Pacientes com intolerância à medicação.
Septo interventricular > 18 mm.
Presença de movimento anterior sistólico da válvula mitral.
Insuficiência mitral discreta a moderada.
Válvula mitral sem alterações estruturais graves.
Presença de artéria septal apropriada para o tratamento percutâneo.

Quadro 2 - Critérios de exclusão para redução septal percutânea.

Insuficiência mitral importante com indicação cirúrgica.
Doença primária significativa de qualquer válvula.
Doença coronariana multiarterial com indicação de revascularização.
Doença terminal concomitante.
Ramo septal inapropriado para o tratamento percutâneo.
Gestantes (contraindicação relativa)

3.3 Protocolos

3.3.1 Protocolo de realização de redução septal percutânea por injeção de álcool

O método consiste em produzir um infarto químico localizado no septo basal, por injeção seletiva de álcool por meio do ramo septal da artéria descendente anterior.

A redução septal percutânea é realizada sob anestesia local, com paciente em decúbito dorsal, no laboratório de hemodinâmica. Quando necessária, utiliza-se anestesia geral.

1. A via de acesso é, preferencialmente, femoral. Punção da veia femoral direita com um introdutor de 5F é realizada pela técnica de Judkins modificada, por onde é introduzido um eletrodo de marcapasso (Figura 9 - A) e é levado até a ponta do ventrículo direito, no qual permanece por, pelo menos, 48h após o procedimento.

2. Punção da artéria femoral esquerda com introdutor de 5F realizada pela técnica de Judkins modificada, por onde é introduzido um cateter *pigtail*, que é levado até a ponta do ventrículo esquerdo para monitorizar a pressão do ventrículo esquerdo durante o procedimento.
3. Punção da artéria femoral direita com introdutor de 6F realizada pela técnica de Judkins modificada, por onde é introduzido um Cateter *pigtail*, que é posicionado na raiz da artéria aorta. Nesse momento, verifica-se o gradiente de pressão simultânea entre o cateter *pigtail* na ponta do VE e o cateter na raiz aórtica, e se registra a curva de pressão.

4 Realiza-se a cateterização da artéria coronária esquerda com o cateter guia de coronária esquerda. Procede-se, em seguida, à cateterização seletiva do ramo septal escolhido, com o fio-guia de 0,014" de 260 cm, que é levado até a ponta do ramo septal. Com ajuda do guia, se introduz o balão "*over the wire*" de 0,5 mm maior que o diâmetro do ramo septal que será abordado, e ele é insuflado a 5 ou 6 atmosferas no 1/3 proximal do ramo septal por 3 ou mais minutos, para verificar: a queda do gradiente na VSVE, que pode ocorrer em metade dos casos, mas quando ocorre existe maior probabilidade de sucesso do procedimento. Verifica-se que o balão esteja bem posicionado e estável a 3-5 mm abaixo da origem do ramo septal na artéria descendente anterior, sem deslocamento para a artéria descendente anterior. Retira-se o fio guia e, pela luz do balão, se injeta contraste ecocardiográfico ou contraste iodado sonificado (Figura 9 - B) para avaliar, angiograficamente, se existe refluxo de contraste para artéria DA, e se outros ramos coronários são opacificadas além do ramo septal. Nesse momento, é possível abortar o procedimento caso aconteça opacificação em locais remotos.

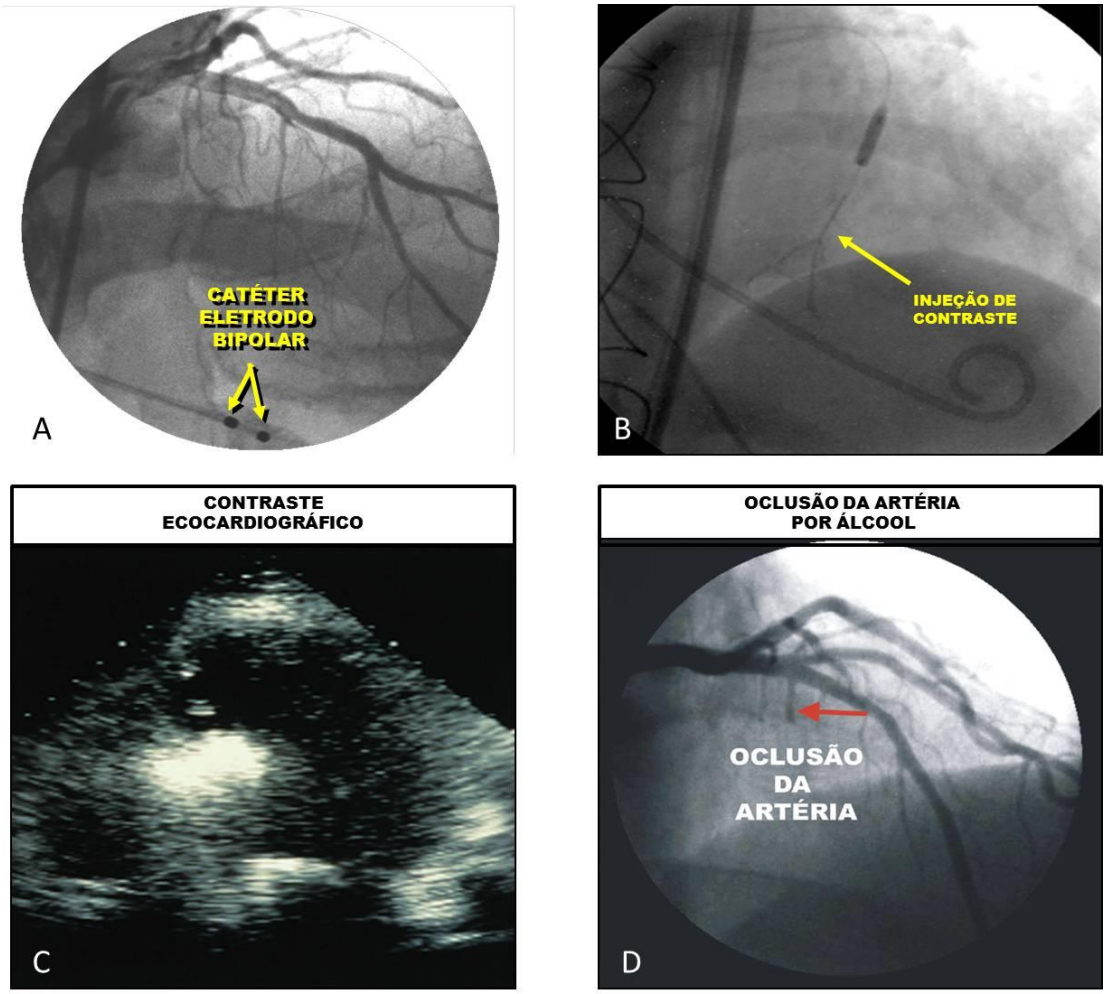
5 Simultaneamente, o ecocardiografista verifica por meio de ecocardiograma transtorácico, se o contraste, que é visualizado ecocardiograficamente mais brilhante (Figura 9 - C), tinge o segmento do septo basal de maior abaulamento em contato com o folheto anterior da valva mitral. Quando o contraste opacifica outras estruturas diferentes, como músculos papilares, parede livre do ventrículo direito ou outros

segmentos septais sem relação com o septo basal, também podemos interromper o procedimento.

6 Somente após confirmar concordância entre o hemodinamicista e ecocardiografista que o ramo septal selecionado é o apropriado, e se procede a injetar álcool absoluto. Após cada injeção de álcool, se injeta contraste angiográfico pelo cateter guia para verificar a perviedade da artéria descendente anterior. Em média, se utiliza 1 mL de álcool por centímetro de espessura de septo interventricular tratado, à velocidade de 0,5 mL por minuto dependendo das mudanças eletrocardiográficas e hemodinâmicas (se o septo mede 20 mm, injeta-se 2 mL de álcool aproximadamente.)

7 Uma vez injetado o álcool, se verifica na imagem ecocardiográfica a hipocinesia ou acinesia do septo basal e a diminuição do gradiente na VSVE. Um procedimento é considerado eficaz quando o gradiente cai, pelo menos, 50% com relação ao gradiente do pré-procedimento. Aguarda-se, pelo menos, 10 minutos, entretanto, o sistema é lavado com soro fisiológico e, então, o fio guia 0,014 é reintroduzido pela luz do balão. O balão é desinsuflado e retirado junto com o guia. Uma angiografia de controle é realizada para verificar a oclusão do ramo septal e perfusão normal das demais artérias coronárias (Figura 9 - D). Novamente, são medidas as pressões simultâneas do ventrículo esquerdo e aorta, finalizando o procedimento.

9 O paciente é levado para a Unidade Coronariana na qual permanece durante as primeiras 24 a 48h, é colhido sangue a cada 6 horas para medir a curva enzimática de necrose (CPK, CK-MB, Troponinas), indo, depois, para a enfermaria, na qual permanece em observação por 5 dias.



FONTE: Pacientes do Estudo, protocolo 27.

Figura 9 - Sequência durante realização de redução septal percutânea. **A:** Cateter eletrodo bipolar colocado na ponta do VD; **B:** Contraste angiográfico evidenciando o ramo septal; **C:** Contraste ecocardiográfico tinge o septo basal; e **D:** Angiografia final mostrando a oclusão do ramo septal e a integridade da artéria descendente anterior.

3.3.2 Protocolo de avaliação clínica

Exame clínico foi realizado por médico cardiologista, e os dados (antecedentes pessoais e familiares, pressão arterial, presença de sopro sistólico ou diastólico, doenças em tratamento no momento da consulta) pesquisados foram registrados num ficha de admissão.

Ausculta foi realizada com estetoscópio Littmann Cardiology III ou equivalente.

A pressão arterial sistêmica aferida com equipamentos calibrados e de uso corrente nos ambulatórios.

A frequência cardíaca instantânea obtida do eletrocardiograma ou da monitorização eletrocardiográfica acoplada ao ecocardiógrafo ou ao exame clínico.

Pacientes responderam um questionário de 12 perguntas – DASI (Tabela 1).

Pós-RSP todos os pacientes realizaram um ECG, um ecocardiograma e a maioria fez um eletrocardiograma dinâmico de 24h (Holter).

3.3.3 Protocolo de avaliação eletrocardiográfica

O eletrocardiograma de superfície de 12 derivações com aparelho Hewlett-Packard ou equivalente, para análise do ritmo cardíaco [sinusal, fibrilação atrial (FA), ritmo juncional, Bloqueio Átrio-ventricular Total (BAVT), de marcapasso], frequência cardíaca, análise da onda P: duração, voltagem em D2, eixo da onda P (SÂP), intervalo PR. Análise do QRS: duração, voltagem, eixo elétrico do QRS (SÂQRS), intervalo QT e QTc. Sobrecargas atriais e ventriculares. Bloqueios de rama direita e esquerda completos, e divisionais pré-procedimento, pós-imediato e tardios. Todas as medições foram realizadas seguindo as diretrizes e consensos Brasileiros de Eletrocardiografia[223, 224].

3.3.4 Protocolo de avaliação ecocardiográfica

O ecocardiograma foi realizado em aparelho Vivid7® (GE Vingmed, System VII, Horton, Norway) ou similar equivalente no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio. As imagens foram adquiridas na forma de clipes digitais e armazenadas em CDs. Posteriormente, as medidas foram realizadas em estação de trabalho EchoPAC PC versão 6.0.1® (GE Vingmed Ultrasound), utilizando-se uma média de três ciclos consecutivos por um único operador.

O exame ecocardiográfico seguiu as orientações, de planos de corte e de imagem, publicadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia[225], assim como as recomendações quanto às medidas lineares, volumétricas do ventrículo esquerdo e as medidas convencionais das imagens ao Doppler[226]. A qualificação e quantificação das lesões valvares seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia[227, 228], que são acompanhadas pelas diretrizes do departamento de ecocardiografia e imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

3.3.5 Descrição do registro, das medidas e dos cálculos pelo ecocardiograma

As medidas, a partir de registros ecocardiográfico no modo M e no modo bidimensional, foram realizadas seguindo as recomendações do Departamento de Ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiografia que, por sua vez, acompanha as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia[229, 230] com o paciente em decúbito lateral esquerdo. Todas as medidas ecocardiográficas convencionais do modo M e bidimensional (2-D) foram realizadas de acordo com os consensos mencionados. A magnitude e distribuição da hipertrofia ventricular esquerda foi acessada a partir do plano longitudinal[226] paraesternal e foi medido: o septo basal e um segmento da parede livre do ventrículo esquerdo. Todas as medidas foram registradas em milímetros (mm).

Diâmetros internos sistólico e diastólico final do VE (DDVe) e DSVe) foram medidos em mm, assim como os diâmetros internos do átrio esquerdo e raiz aórtica. A medida da espessura diastólica do septo interventricular (EdSV) e da parede posterior do VE (EdPP) foi realizada a partir da imagem longitudinal paraesternal, com corte em modo M, correspondendo ao local no qual foi provocado o infarto químico, no septo basal e na parede livre correspondente do ventrículo esquerdo.

A massa ventricular esquerda (MVE) foi calculada utilizando a fórmula de Cubo, assumindo a geometria do VE como sendo a de um elipsoide prolato. Foi utilizada a equação modificada da Sociedade Americana de Ecocardiografia, que pode ser representada na fórmula a seguir:

$$\mathbf{MVE = 0{,}8\{1{,}04[(EdSV + DdPP + DdVE)3 - DdVE3]\} + 0{,}6}$$

Onde EdSV: espessura diastólica do septo interventricular; EdPP: espessura diastólica da parede posterior do VE, DdVE: diâmetro diastólico do VE, DsVE: diâmetro sistólico do VE. As imagens do ecocardiograma bidimensional foram obtidas em cortes longitudinal paraesternal e transversal, e apicais 2, 4 e 5 câmaras, de acordo com a recomendações do departamento brasileiro e da Sociedade Americana de Ecocardiografia[231].

3.3.6 Registros do Doppler pulsado e contínuo, e *color* Doppler

Como registro, foi utilizado Doppler pulsado (orientado pelo *color* Doppler) e Doppler contínuo. Foram registrados os fluxos transvalvares mitral, aórtico e na VSVE em m/seg, e os gradientes em mmHg, tendo como referência uma imagem ecocardiográfica bidimensional de 4-câmaras e de 5-câmaras; foi utilizado Doppler pulsado orientado espacialmente pelo Doppler *color*, que permite uma visualização mais rápida dos fluxos anormais e uma avaliação espacial das velocidades em 2 planos. A quantificação da velocidade do fluxo foi feita com Doppler contínuo para determinar o gradiente dinâmico na VSVE.

3.3.7 Protocolo de avaliação do eletrocardiograma ambulatorial de 24h (Holter)

O registro do Holter 24h foi realizado em 3 canais com o auxílio de eletrodos de contato com a pele, aderidos ao tórax do paciente e conectados ao um minigravador digital por meio de cabos. O aparelho pode ser afixado à cintura do paciente, ou no bolso da camisa, e registra a atividade elétrica do coração durante as tarefas de rotina. O paciente preenche um diário das atividades realizadas cronologicamente e dos sintomas que apresentou durante a gravação.

As gravações foram armazenadas em computador com programa específico para análise dos eventos elétricos do coração.

Analisamos o ritmo cardíaco (sinusal, fibrilação atrial, juncional, BAVT, ritmo de marcapasso), frequência cardíaca mínima, máxima e média, intervalo PR, presença de arritmias ventriculares: extrassístoles isoladas – bigeminadas – pareadas – taquicardia ventricular sustentada e não sustentada, mais rápida, mais lenta, de maior duração, arritmias atriais e supraventriculares: extrassístoles isoladas – bigeminadas – pareadas – taquicardia supraventricular sustentada e não sustentada, mais rápida, mais lenta, de maior duração, pausas maiores de 2 segundos, depressão do segmento ST; elevação do segmento ST. O objetivo deste exame foi avaliar a presença de arritmias potencialmente malignas.

3.3.8 Protocolo de avaliação da capacidade funcional e qualidade de vida

Aplicamos o questionário DASI (Duke Activity Status Index)[216] à maioria dos pacientes do estudo. Consiste em um questionário autoaplicável de 12 questões (Tabela 1), cada uma com peso diferente de acordo com o VO_2 do exercício que representa. Os pacientes recebiam o questionário, respondiam as questões e devolviam ao pesqueizador para anâlise. Os valores correspondentes a cada resposta "sim" eram adicionados. A adição das repostas "sim" constituiu o índice DASI[75].

Índice DASI = Adição dos valores das respostas "sim", que varia entre 0 e 58.

A partir dos valores do índice DASI, podemos calcular o consumo de oxigênio segundo a forma abaixo:

Pico de consume de $O_{2:}$ VO_2 (mL*kg-1*min-1) = 0.43 x DASI + 9.6.
Uma vez calculado o VO_2
Podemos transformar o pico de consumo de oxigênio em MET.
Sabemos que 1 MET = 3.5 mL*kg-1*min-1 de trabalho,
Para transformar VO2 em MET, procedemos a dividir o VO_2 por 3,5

Capacidade funcional em MET = VO2 ÷ 3,5 mL/kg/min-1 de trabalho

Ou diretamente MET = 0.43 X DASI + 9.6 ÷ 3,5

Classificamos os pacientes segundo sua capacidade funcional para realizar um trabalho determinado pela quantidade de METs que representa.

Classe I	(> 7Met)
Classe II	(> 5Met < 7Met)
Classe III	(≥ 2 Met < 5Met)
Classe IV	(< 2 Met

Tabela 1 - Questionário autoaplicável: DASI

DUKE ATIVITY STATUS INDEX (DASI)

DATA :_____/____/_____ **Situação : PRÉ/PÓS - RSP**

NOME : _____

DATA DA RSP : ____/____/____ **Idade (no Evento) :_____**

CLASSE FUNCIONAL : ( ) I , ( )II , ( )III , ( )IV

PONTUAÇÃO FINAL :_____

Item	ATIVIDADE	SIM	NÃO
1	Pode realizar tarefas de cuidado pessoal: comer, vestir-se, tomar banho, utilizar o banheiro?	2,75	0
2	Pode caminhar dentro da casa ou no pátio?	1,75	0
3	Pode caminhar um ou dois quarteirões no plano?	2,75	0
4	Pode subir um lance de escadas ou uma ladeira?	5,5	0
5	Pode correr uma curta distância?	8	0
6	Pode realizar serviços domésticos leves como lavar a louça ou tirar o pó?	2,7	0
7	Pode realizar serviços domésticos moderados: varrer ou passar o aspirador; carregar compras de supermercado?	3,5	0
8	Pode realizar serviços domésticos pesados: esfregar o chão ou levantar/mover moveis pesados?	8	0
9	Pode realizar serviços de jardinagem: rastelar folhas/ervas, empurrar cortador de grama.	4,5	0
10	Pode ter relações sexuais?	5,25	0
11	Pode participar de atividades recreativas moderadas: golfe, boliche, dançar, jogar dupla de tênis ou jogar uma bola de basebol ou futebol?	6	0
12	Pode participar de esportes vigorosos como natação, tênis individual, futebol, basquetebol, esqui?	7,5	0

FONTE: *Am J Cardiol*, 1989

3.3.9 Seguimento dos pacientes

Os pacientes, após a realização da RSP, fizeram a primeira avaliação após o procedimento, em média, 2,8 ± 1,5 meses (média e desvio-padrão). A ideia era avaliá-los aos 3, 6, 12 meses e a cada ano. Nem todos cumpriram rigorosamente com o proposto, mas todos os pacientes foram reavaliados entre 2012 e 2013, e 35 pacientes foram reavaliados anualmente. Resumimos as reavaliações em 5 momentos que serão apresentados nos resultados.

Durante o seguimento, a maioria dos pacientes compareceu ao IDPC, onde responderam o questionário DASI e preencheram uma ficha relatando os eventos ocorridos desde o dia da realização da RSP. Imediatamente, realizaram um eletrocardiograma (ECG), agendaram um ecocardiograma com Doppler colorido e um eletrocardiograma dinâmico pelo método Holter de 24hs no setor de ecocardiografia, e eletrocardiografia e eletrofisiologia do IDPC respectivamente. Devido ao Brasil ser um país continental, e existir grande mobilidade de pessoas, alguns dos pacientes incluídos no estudo não puderam comparecer a São Paulo para realizar a última avaliação. Pacientes que não vieram ao IDPC encaminharam os últimos exames por correio, e, nesses casos, contamos com a inestimável colaboração de colegas cardiologistas que moravam na mesma cidade dos pacientes e que os orientaram para a realização dos exames. Os exames recebidos foram checados por ecocardiografista independente e se mostraram sem grandes diferenças metodológicas, e os valores encontrados foram concordantes com os exames realizados no IDPC.

Dados de todos os exames e dos eventos foram armazenados em um banco de dados do programa SPSS, versão 19.0.

3.4 Definições

Sucesso do procedimento: O procedimento de redução septal percutânea foi considerado realizado com sucesso quando:

- Foi obtida uma diminuição do gradiente intraventricular imediata maior que 50% do gradiente hemodinâmico antes da RSP;
- A artéria descendente anterior não sofreu dano (dissecção – vazamento de álcool - oclusão) durante o procedimento.

Pacientes de alto risco cirúrgico: Foram considerados pacientes de alto risco cirúrgico aqueles que devido à sua condição clínica apresentaram elevaria a mortalidade do tratamento cirúrgico com miectomia.: Idade ≥ 50 anos (HR 2.8, 95% IC, 1.5–5.1, P=0.001); Gênero feminino (HR 2.5, 95% IC, 1.5–4.3, P=0.0009); Fibrilação atrial prévia (HR 2.2, 95% IC, 1.2–4.0, P=0.008); Cirurgia de RM simultânea (HR 3.7, 95% IC, 1.7–8.2, P=0.001); Diâmetro do AE ≥ 46 mm (HR 2.9, 95% IC, 1.6–5.4, P=0.0008); Tratamento prévio com redução septal cirúrgica ou percutânea e implante de marcapasso, insuficiência hepática ou renal importante, doença pulmonar obstrutiva crónica[173, 232].

Classe funcional pela New York Heart Association

I Sem sintomas e nenhuma limitação em atividades cotidianas; com doença cardíaca diagnosticada.

II Leves sintomas e limitações em atividades cotidianas. Confortáveis no repouso.

III Com limitação importante na atividade física; atividades menores que as cotidianas produzem sintomas. Confortáveis somente em repouso.

IV Severas limitações. Sintomas presentes mesmo em repouso.

Escala de atividade específica partindo do índice DASI.

Classe I	(> 7Met)	Caminhar ou correr a 8 Km/h.
Classe II	(≥ 5Met ≤ 7Met)	Caminhar ou correr a 6,4 Km/h. Ter relações sexuais.
Classe III	(≥ 2 Met < 5Met)	Caminhar a 3,22Km/h.
Classe IV	(< 2 Met)	Nenhuma atividade

3.5 Análise estatística

Os dados qualitativos foram descritos em frequências absolutas e relativas, e os quantitativos resumidos em médias ± desvios-padrão. A suposição de distribuição normal para as variáveis quantitativas foi avaliada por estatísticas descritivas, coeficientes de assimetria e curtose, diagramas do tipo *box-plot* e gráfico normal de probabilidades (*Normal plot*).

Os parâmetros eletrocardiográficos, ecocardiográficos, sintomas, classe funcional NYHA e qualidade de vida observados antes da alcoolização foram comparados aos obtidos nos exames realizados após o procedimento (pós-imediato e seguimento). Para as variáveis quantitativas, foram utilizados modelos ANOVA com medidas repetidas, seguidos pelo método de comparações múltiplas de Bonferroni para as comparações entre os momentos de avaliação. Para as variáveis qualitativas, foram adotados modelos de equações de estimação generalizadas (EEG ou, em Inglês, *GEE – Generalized Estimating Equations*) com distribuição Binomial (no caso de respostas binárias) ou multinomial (para a classificação funcional), considerando estrutura de correlação autorregressiva de ordem 1. A mesma metodologia (ANOVA e EEG) foi utilizada para analisar os resultados dos exames de Holter de 24hs realizados durante o seguimento. Os resultados foram ilustrados por gráficos de perfis médios.

A evolução dos pacientes com relação à ocorrência de eventos maiores (implante de CDI, MP, fibrilação atrial, nova RSP, miectomia, RM ou óbito cardíaco) foi analisada, inicialmente, por curvas de Kaplan-Meier para estimar as probabilidades livres de eventos. Para analisar os fatores associados à ocorrência dos eventos, foram ajustados modelos de riscos proporcionais de Cox. Na primeira etapa, investigou-se o efeito isolado de cada variável por modelos de regressão de Cox simples (abordagem univariada). As variáveis com $p < 0,20$ foram selecionadas e incluídas em um modelo de regressão de Cox múltipla (análise multiavariada), no qual todos os fatores foram avaliados simultaneamente. Os resultados foram apresentados em razões de risco (*hazard ratio*) e respectivos intervalos de confiança de 95%.

Foi adotado nível de significância de 0,05. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 19.0.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos pacientes prévia à redução septal percutânea

Foram incluídos no estudo 56 pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva (CMHO) que realizaram tratamento de redução septal percutânea (RSP) no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia ou no Hospital do Coração Associado ao Sanatório Sírio no período entre outubro de 1998 e dezembro de 2013. Os pacientes do estudo vieram de São Paulo capital, interior do estado de São Paulo, estados de Minas Gerais, Paraná, Santa Catarina, Alagoas, Maranhão, Rio de Janeiro, Bahia, Paraíba e Rondônia e um paciente de Equador. A Figura 10 ilustra a distribuição dos pacientes. Obtivemos um seguimento, até dezembro de 2013, da totalidade dos pacientes.

A Tabela 2 apresenta as características clínicas observadas antes do procedimento. A idade dos pacientes variou entre 8 e 81 anos, com média de 53,2 anos (desvio-padrão de 15,5 anos). Do total de 56 pacientes, 2 eram crianças (um com 8 anos e outro com 13 anos); os demais tinham 29 anos ou mais, incluindo 39 (69,6%) pacientes $\geq$ 50 anos.

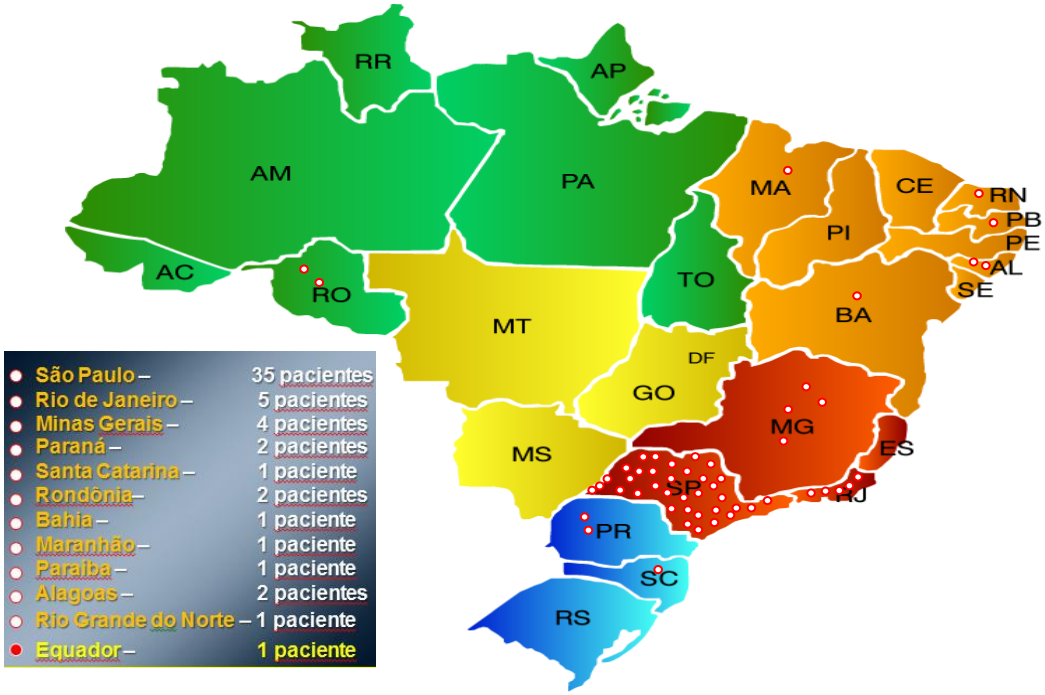


Figura 10 - Mapa do Brasil mostrando a distribuição dos pacientes do estudo.

Com relação ao gênero, a amostra era equilibrada, sendo 28 homens (50%) e 28 mulheres (50%). A média do índice de massa corpórea (IMC) foi 29,1 kg/m2 (desvio-padrão 6,0 kg/m2), com variação entre 17,1 e 52,8 kg/m2. A taxa de obesidade foi relativamente elevada, com 34% de pacientes aprentando um IMC maior ou igual a 30 kg/m2.

Sessenta e oito por cento dos pacientes eram hipertensos, mais da metade (53,6%) tinha dislipidemia, 39,3% (22 pacientes) tinham arritmias e 17,9% (10 pacientes) tinham hipotireoidismo. Entre os pacientes com hipotireoidismo, 5 apresentavam arritmias, sendo em 2 pacientes encontrada taquicardia ventricular (com indicação de cardiodesfibrilador); outras arritmias foram taquicardia atrial/supraventricular, fibrilação atrial, e extrassístoles atriais/supraventriculares isoladas.

Foi constatada doença coronária prévia em 11 pacientes (19,6%); 5 destes haviam sido submetidos à revascularização do miocárdio (uma cirúrgica e 4 percutâneas) e um havia implantado cardiodesfibrilador (CDI), os demais pacientes estão sendo acompanhados clinicamente com lesões ateroscleróticas coronárias discretas em 4 pacientes e moderada em um.

Aproximadamente, 40% tinha parentes afetados pela doença (história familiar de CMH).

Antes do procedimento, 4 (7,1 %) pacientes tinham implantado marcapasso ou CDI como tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (1 marcapasso e 3 CDI), e outros 4 (7,1) pacientes tinham sido submetidos à cirurgia de miectomia prévia, dois dos quais foram operados quando crianças com 7 e 9 anos de idade, respectivamente.

Tabela 2 - Perfil clínico dos pacientes antes da redução septal percutânea.

Características clínicas	**Total de pacientes (n=56)**
Idade (anos) – média (dp)	53,2 ± 15,5
Sexo masculino – n (%)	28 (50,0%)
Superfície corpórea (m^2) – média (dp)	1,83 ± 0,22
IMC (kg/m^2) – média (dp)	29,1 ± 6,0
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2)	19 (33,9 %)
Tabagista – n (%)	5 (8,9 %)
Ex-tabagista – n (%)	14 (25,0 %)
Antecedentes pessoais – n (%)	
HAS	38 (67,9 %)
DLP	30 (53,6 %)
Arritmias*	22 (39,3 %)
DAC	11 (19,6 %)
Hipotireoidismo	10 (17,9 %)
DM	9 (16,1 %)
CMH Familiar	21 (37,5 %)
Intervenções prévias – n (%)	
RM (Cirúrgica/Stent)	5 (8,9 %)
Miectomia	4 (7,1 %)
CDI	3 (5,4 %)
Marcapasso	1 (1,7 %)
***Arritmias apresentadas prévias– n (%)**	22 (39,3 %)
Fibrilação atrial	6 (10,7 %)
Taquicardia atrial/supraventricular	6 (10,7 %)
Pausas/bloqueios	4 (7,1 %)
Extrassístoles isoladas*	4 (7,1 %)
Taquicardia ventricular	2 (3,6 %)
Sintomas – n (%)	
Dispneia	52 (92,9 %)
Angina	41 (73,2 %)
Síncope	17 (30,4 %)
Classe funcional pela NYHA– n (%)	
I	-
II	1 (1,8 %)
III	21 (37,5 %)
IV	34 (60,7 %)

Dp: desvio-padrão; IMC: Índice de Massa Corpórea; DM=*diabetes mellitus*; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: Dislipidemia; DAC: Doença Arterial Coronária; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; CMHO: Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva; RM: Revascularização Miocárdica, CDI: Cardiodesfibrilador Implantável, NYHA: *New York Heart Association;* *extrassístoles atrais/supraventriculares ou ventriculares.

Com relação aos sintomas, 52 (92,9%) tinham dispneia aos pequenos esforços, 41 (73,2%) tinham angina e 17 (30,4%) haviam tido síncope. No exame físico, a grande maioria apresentava sopro sistólico no foco paraesternal esquerdo (54 dos 56 pacientes, 96,4%) e a quase totalidade dos pacientes estava em classe funcional III ou IV da NYHA antes do tratamento percutâneo.

Todos os pacientes utilizavam, pelo menos, um medicamento regular antes do procedimento, em geral, betabloqueadores (83,9%), bloqueadores dos canais de cálcio (30,4%) e antiarrítmicos (17,9%) (Tabela 3). Apenas um paciente usava anticoagulante (warfarina).

No eletrocardiograma realizado antes da alcoolização, verificou-se que a maioria dos pacientes tinha ritmo sinusal, em 52 pacientes (92%), foi observada sobrecarga ventricular esquerda com padrão sistólico "*strain pattern*" e 22 pacientes (39,3%) tinham algum tipo de bloqueio (Tabela 4).

No ecocardiograma prévio, observou-se que 21 pacientes (37,5%) tinham insuficiência mitral discreta e 35 pacientes (62,5%) tinham insuficiência mitral moderada. Os demais parâmetros ecocardiográficos observados antes do procedimento são descritos na Tabela 5.

Tabela 3 – Medicações em uso antes da alcoolização.

Drogas utilizadas	**Total de pacientes (n=56)**
BETABLOQUEADORES, n (%)	**47 (83,9%)**
Propranolol	22 (39,3%)
Atenolol	21 (37,5%)
Metoprolol	2 (3,6%)
Bisoprolol	1 (1,8%)
Sotalol	1 (1,8%)
ANTIARRÍTMICOS	**10 (17,9%)**
Amiodarona	9 (16,1%)
Propafenona	1 (1,8%)
BLOQUEDORES DOS CANAIS DE CA^{+}, n (%)	**17(30,45%)**
Verapamil (Dilacoron)	14 (25,0%)
Diltiazen	3 (5,4%)
IECA/ BRA n (%)	**17 (30,4%**
Captopril	5 (8,9%)
Losartana	5 (8,9%)
Valsartana	4 (7,1%
Enalapril	1 (1,8%)
Candesartana	1 (1,8%)
Lisinopril	1 (1,8%)
DIURÉTICOS, n (%)	**19 (33,9%)**
Espironolactona	9 (16,1%)
Lasix	3 (5,4%)
Hidroclorotiazida	3 (5,4%)
Clortalidona	2 (3,6%)
Indapamida	2 (3,6%)

Tabela 4 – Parâmetros eletrocardiográficos antes da redução septal percutânea.

DADOS DO ECG PRÉVIO	**Total de pacientes (n=56)**
SOBRECARGA VENTRICULAR "*Strain Pattern*", n (%)	52 (92,9%)
RITMO, n (%)	
Sinusal	51 (91,1%)
Marcapasso	3 (5,4%)
FA persistente	2 (3,6%)
FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm), média (dp)	67,8 ± 13,3
BLOQUEIOS – n (%)	
BFASE	13 (23,2%)
BCRE	4 (7,1 %)
BCRD	4 (7,1 %)
Bloqueio AV de 1º grau	1 (1,8%)
BAVT intermitente	1 (1,8%)
BAVT definitivo	1 (1,8%)
Pausas sinusais	1 (1,8%)
EXTRASSÍSTOLE VENTRICULAR ISOLADA, n (%)	5 (8,9%)
EXTRASSÍSTOLE ATRIAL ISOLADA, n (%)	4 (7,1%)
TAQUICARDIA ATRIAL SUSTENTADA, n (%)	1 (1,8%)
DURAÇÃO DA ONDA P (ms), média (dp)	64,2 ± 11,1
QUADRANTE DO EIXO DA ONDA P, n (%)	
Q. Inferior Esquerdo (0º a +90º)	51 (91 %)
Q. Superior Esquerdo (0º a -90º)	3 (5,3 %)
Q. Inferior Direito (+90º a + 180º)	0 (0%)
Q. Superior Direito (- 90º a ± 180º)	0 (0%)
Sem onda P	2 (3,6%)
DURAÇÃO INTERVALO PR (ms), média (dp)	159,5 ± 31,8
DURAÇÃO DO QRS (ms), média (dp)	100,0 ± 25,4
AMPLITUDE DO QRS (volts), média (dp)	33,2 ± 14,1
QUADRANTE DO EIXO DO QRS: SÂQRS, n (%)	
*Inferior Esquerdo (0º a + 90º)	35 (62,5%)
*Superior Esquerdo (0º a - 90º)	20 (35,7%)
*Inferior Direito (+90º a ± 180º	1 (1,8%)
*Superior Direito (-90º a ±180º)	0 (0%)
DURAÇÃO DO QT (ms), média (dp)	441,4 ± 44,7
DURAÇÃO DO QT corrigido, média (dp)	463,1 ± 46,4

FA: Fibrilação Atrial, BCRD: Bloqueio Completo de Ramo Direito, BCRE: Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo, BFASE: Bloqueio Fascicular Ântero-superior Esquerdo, BAVT: Bloqueio Átrio-ventricular Total, bpm: batimento por minuto, dp: desvio-padrão, ms: milissegundo,* = direita ou esquerda anatômica.

Tabela 5 – Parâmetros ecocardiográficos antes da redução septal percutânea (n=56).

Variáveis do ECO pré	média	desvio-padrão	mínimo	máximo
SEPTO INTERVENTRICULAR (mm)	23,93	4,23	18,00	42,00
PAREDE POSTERIOR (mm)	13,63	2,60	10,00	25,00
RELAÇÃO SEPTO / PAREDE	1,79	0,37	1,20	3,00
AE (mm)	45,70	8,05	28,00	65,00
AO (mm)	32,73	3,38	26,00	41,00
GRADIENTE REPOUSO (mmHg)	92,79	34,33	34,00	165,00
ECO ESTRESSE PRÉ-GRAD. (mmHg)	137,23	40,61	59,00	200,00
DIÂMETRO DIAST. DO VE (mm)	45,54	5,12	32,00	55,00
DIÂMETRO SIST. DO VE (mm)	26,91	3,83	19,00	35,00
FRAÇÃO DE EJEÇÃO (%)	69,66	6,93	50,00	86,00
MASSA (g/m2)	452,38	107,21	274,00	704,00
ÍNDICE DE MASSA (g/m2)	255,01	88,15	155,08	704,09

E: átrio esquerdo, AO: diâmetro aórtico, mm: milímetros, mmHg: milímetros de mercúrio, GRAD: gradiente, DIAST.: diastólico, SIST.: sistólico

4.2 Indicação da redução septal percutânea no grupo de estudo

A indicação da redução septal percutânea foi realizada devido à insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico em 51 pacientes (91 %), em três pacientes (5,3 %), além dos sintomas limitantes e gradiente importante em VSVE, apresentavam síncope por taquicardia ventricular documentada. Nestes casos, foi indicada a RSP conjuntamente ao implante de CDI. Os outros 2 (5,36 %) pacientes apresentavam bradicardia sintomática, um fibrilação atrial de baixa resposta ventricular (frequência cardíaca < 30bpm), e outro pausas sinusais maiores de 3 segundos, com indicação de implante de marcapasso. Esses pacientes que chegaram com indicação de CDI ou marcapasso associada redução septal percutânea foram submetidos a implante durante a internação do procedimento invasivo. Foram 4 pacientes (2 marcapasso e 2 CDI).

4.3 Resultados imediatos do procedimento e complicações.

Houve sucesso imediato em 51 pacientes (91,1%) e insucesso em cinco pacientes (8,9%), incluindo um óbito. Três pacientes no grupo qualificado como insucesso apresentaram uma redução do gradiente em VSVE menor que 50% do gradiente prévio ao procedimento. Em outro paciente, houve uma melhora clínica imediata, entretanto, os sintomas e o gradiente retornaram em menos de um ano. O quinto paciente considerado insucesso foi a óbito no 5º dia pós-RSP devido a choque cardiogênico provocado pelo infarto agudo do miocárdio atribuído ao refluxo de álcool do ramo septal para ADA por vedação incompleta do balão, provavelmente menor que o adequado para esse vaso, determinando a oclusão da artéria.

Foi observada uma queda importante e significativa do gradiente hemodinâmico no pós-procedimento imediato, que variou considerando a média e o desvio-padrão de 104,89 ± 32,69 mmHg para 20,89 ± 20,15 mmHg no pós-imediato com significância estatística (p=0,001) Tabela 6 e Gráfico 3.

O volume de álcool absoluto empregado por paciente foi, em média, de 2,48 ± 0,65 mL. Em geral, foi utilizado, aproximadamente, 1 mL de álcool para cada 1 cm de septo interventricular a ser tratado.

O tempo de internação foi de 2 a 26 dias, com mediana de 6,5 dias. Os três pacientes com maior período de internação foram os que implantaram marcapasso ou CDI durante a mesma internação.

Resultados imediatos mostraram que apenas 1 (1,7%) paciente desenvolveu bloqueio atrioventricular total com necessidade de marcapasso definitivo, uma nova onda "q" em V1 apareceu no eletrocardiograma (ECG) de 47 (83,9%) pacientes com uma diferença significativa se comparados a 10 (17,8%) que tinham onda "q" pré-RSP ($p < 0,001$). Bloqueio de ramo direito foi observado em 38 (67,9%) pacientes após RSP,um aumento significante com relação a os 4 (7,1%) pacientes pré-RSP com BCRD, $p < 0,001$.

Mudanças imediatas no ecocardiograma foram uma queda importante do gradiente de 92,8 ± 33,5 mmHg para 25,0 ± 24,13 mmHg, p=0,001, desaparecimento ou de redução de MAS que estava presente em todos os pacientes pré-RSP e

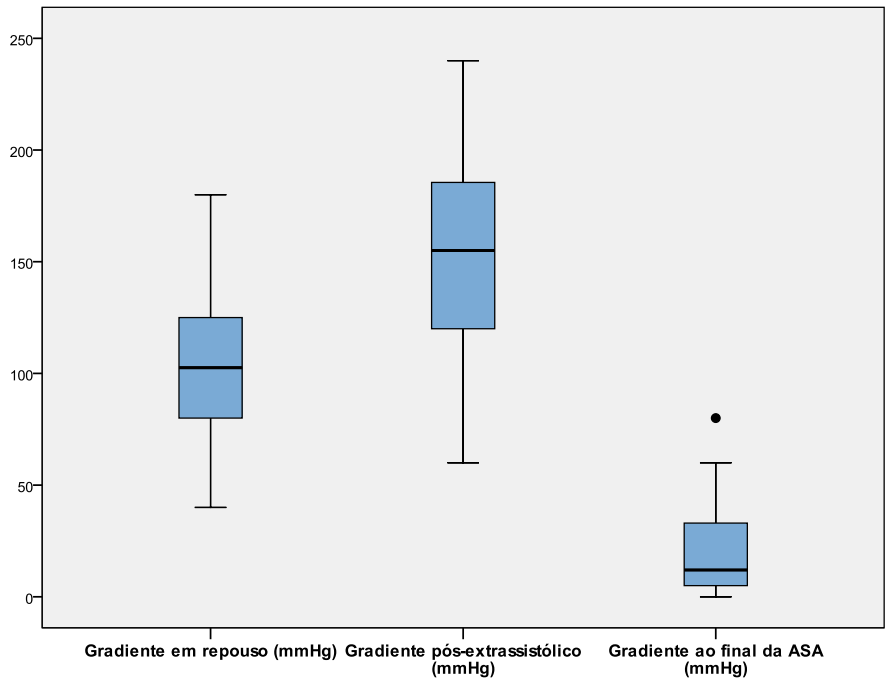
encontrados em 9 (16%) pacientes pós-RSP ($p < 0,001$), diminuição da insuficiência mitral moderada de 48 (85%) pacientes pré para 5 (8,9%) pacientes pós ($p < 0,001$) e hipocinesia do segmento basal do septo interventricular ou acinesia em todos os pacientes.

Tabela 6 - Parâmetros hemodinâmicos durante a redução septal percutânea.

Variáveis	média	desvio-padrão	mínimo	máximo
ALCOOL quantidade utilizada (mL)	2,48	0,65	1,50	**5,00**
PRESSÃO PRÉ VE Sistólica (mmHg)	215,36	32,18	140,00	**300,00**
PRESSÃO PRÉ VE Diastólica (mmHg)	21,21	10,03	10,00	**90,00**
PRESSÃO PRÉ AO Sistólica (mmHg)	109,73	20,21	70,00	**160,00**
PRESSÃO PRÉ AO Diastólica (mmHg)	65,09	15,12	15,00	**90,00**
Gradiente basal (repouso) (mmHg)	104,89	32,69	40,00	**180,00**
Gradiente pós-extrassistólico (mmHg)	154,59	37,73	60,00	**240,00**
Gradiente ao final da RSP (mmHg)	**20,87**	**20,15**	**0,00**	**80,00**

VE: Ventrículo Esquerdo, AO: aorta, RSP: Redução Septal Percutânea.

Gráfico 3 - Distribuição dos 56 pacientes quanto ao gradiente hemodinâmico em repouso, pós-extrassistólica e ao final da RSP.



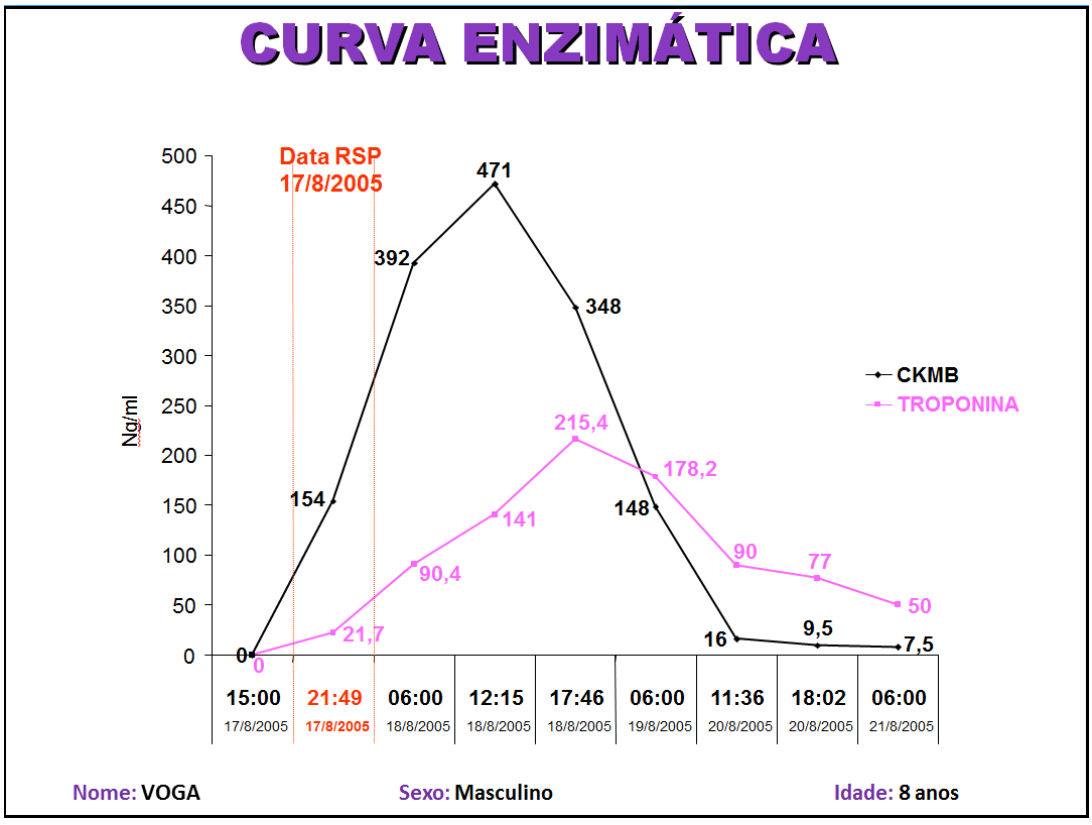
4.4 Evolução dos marcadores de infarto

A injeção de álcool seletiva no ramo septal provoca um infarto químico localizado. O infarto provoca necrose do tecido afetado e elevação dos marcadores

de injúria miocárdica em sangue periférico. Foram aferidos os marcadores de necrose miocárdica a cada 6 horas nas primeiras 24h, e a cada 12h nos 3 dias seguintes. Nos primeiros pacientes tratados entre 1998 e 2000, foi avaliada a enzima creatinofosfoquinase total (CPK) e a desidrogenasse láctica (DHL). A partir do ano 2000, foram avaliadas enzimas específicas de necrose miocárdica, como a fração miocárdica da creatinofosfoquinase (CK-MB) e as troponinas. Mesmo com diferentes metodologias, as curvas apresentavam uma base estreita, com rápida elevação e declínio, e com valores elevados, apesar de ser um infarto localizado (Gráfico 4). Trabalhos de ressonância magnética por técnica de realce tardio com gadolínio mostraram que o volume do segmento infartado, nos pacientes com CMH tratados com RSP, foi de 10 a 20 g de tecido miocárdico[233].

Os maiores valores encontrados em nosso estudo para as enzimas foram, respectivamente, para CPK 1985 U/L, para DHL 1946 U/L, para CK-MB 600 U/L e para troponinas 215 ng/dL.

Gráfico 4 - Curva enzimática de CK-MB e troponinas no paciente protocolo 28 do estudo.



4.5 Complicações do procedimento imediatas

Um paciente (1,8%) apresentou óbito no 5º dia de evolução.

Um paciente (1,8) necessitou implantar marcapasso definitivo desde que permaneceu com bloqueio átrio ventricular total após > 48h do tratamento percutâneo.

Não tivemos complicações vasculares ou outras complicações relacionadas à técnica do procedimento nos 56 pacientes tratados. Trabalhos na literatura[234] relatam dissecção de artéria descendente anterior, tamponamento, perfuração miocárdica por eletrodo de marcapasso, endocardite, acidente vascular cerebral, hematomas importantes com necessidade de transfusão, nenhuma dessas complicações foi observada em nossa casuística imediata e durante o período de internação, enfatizando que a maioria das intervenções foi realizada preferencialmente por um único operador.

4.6 Análise dos parâmetros ecocardiográficos

Todos os pacientes realizaram, pelo menos, um ECO antes e após a alcoolização, 50 pacientes repetiram o exame duas vezes, 45 fizeram o exame 3 vezes, 38 pacientes fizeram o ECO 4 vezes e 11 pacientes fizeram o ECO 5 vezes após o procedimento.

Com exceção do AE que não apresentou variação significante, de um modo geral, os valores das variáveis ecocardiográficas caem no pós-operatório e continuam diminuindo durante o seguimento, com uma redução paulatina e constante a través do tempo dos parâmetros avaliados com diferentes graus de significância estatística.

Exceto o gradiente intraventricular na VSVE que foi aferido imediatamente pelo ecocardiograma durante o procedimento, os demais parâmetros, como o septo interventricular, a parede posterior, a massa ventricular esquerda e o índice de massa, foram analisados até 6 meses após. Consideramos como a primeira avaliação após

RSP os ecos realizados, em média, 2,8 ± 1,5 meses (média ± desvio-padrão) pós-redução septal percutânea.

4.6.1 Análise da evolução do septo interventricular e parede posterior

Houve uma redução do septo interventricular basal progressiva após o procedimento quando comparado ao septo medido no pré-operatório ($p < 0,001$). O tempo médio da primeira avaliação pós foi de 2,8 ± 1,5 meses. A espessura do septo diminuiu nos ecocardiogramas tardios e foram ainda menores com diferenças estatisticamente significantes nas medidas até a 3º avaliação pós ($p < 0,001$) (Gráfico 5). A partir da terceira avaliação, não houve diferença estatisticamente significativas entre os valores obtidos nos ECOS tardios contudo, observa-se uma pequena e constante redução dos valores da espessura do septo interventricular durante o seguimento.

Um comportamento semelhante ocorreu na parede posterior do ventrículo esquerdo. Houve uma redução significativa da parede posterior após o procedimento em relação à medida observada no pré ($p < 0,001$). O tempo médio desta primeira avalição pós foi de 2,8 ± 1,5 meses. Após esta redução do pós, não foram observadas alterações significativas da parede posterior durante o seguimento (Gráfico 6). A diminuição da espessura do septo interventricular foi mais expressiva que a da parede posterior.

Gráfico 5 - Septo interventricular antes e após a RSP – médias ± erros padrão.

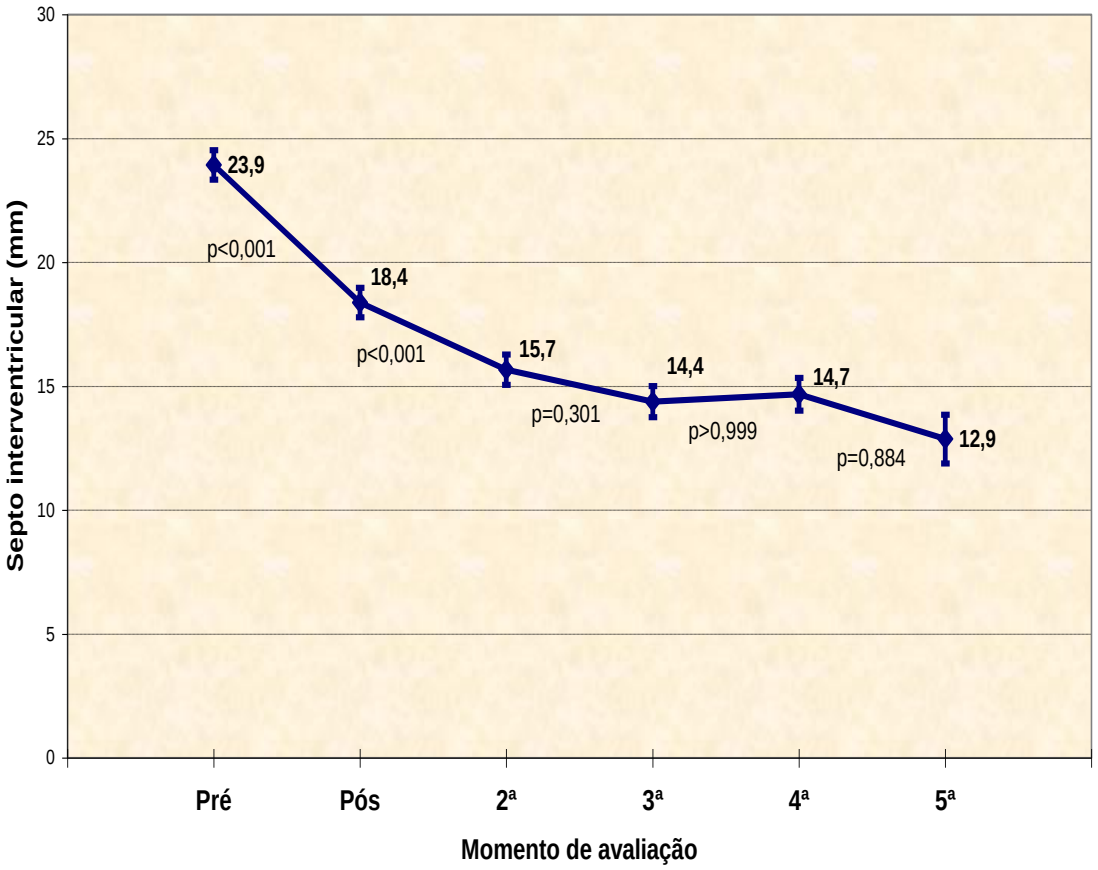
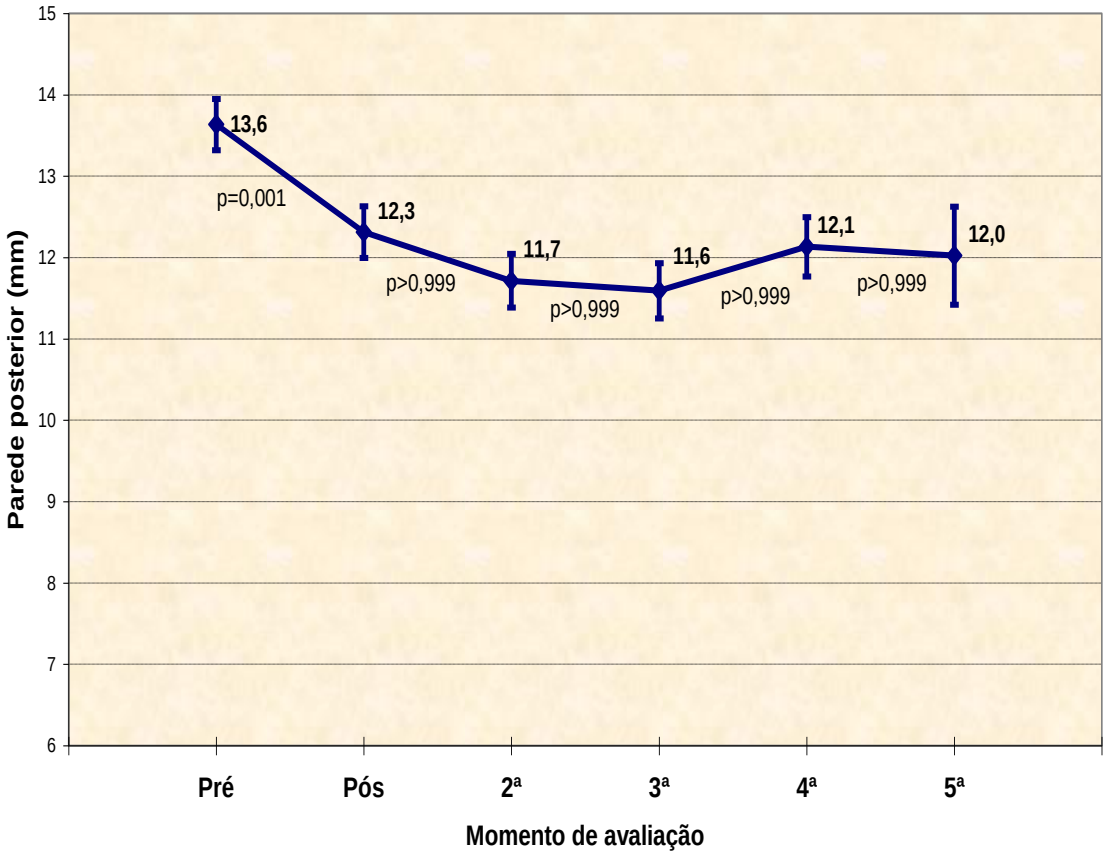


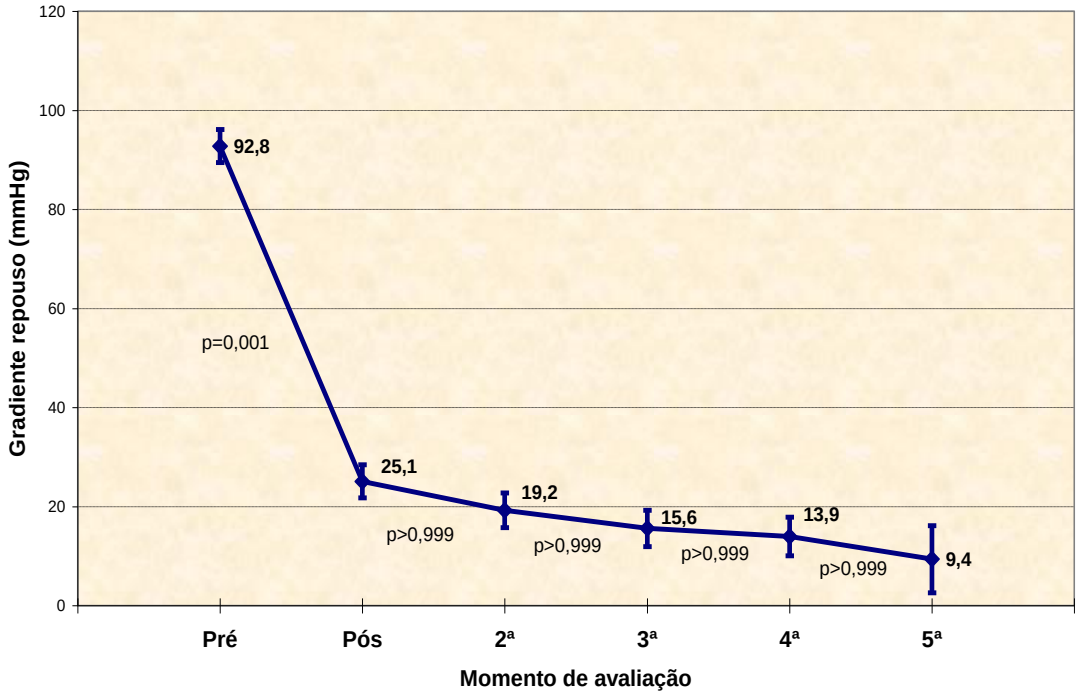
Gráfico 6 - **Parede posterior antes e após a RSP – médias ± erros padrão**



4.6.2 Análise da evolução do gradiente ecocardiográfico em repouso (mmHg)

Observou-se uma grande diminuição do gradiente de repouso no pós-procedimento imediato ($p < 0,001$) se comprado ao gradiente pré-RSP (Gráfico 7). Apesar de o gráfico mostrar uma redução gradativa durante o seguimento, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medidas de gradiente em repouso obtidas nos ECOS tardios.

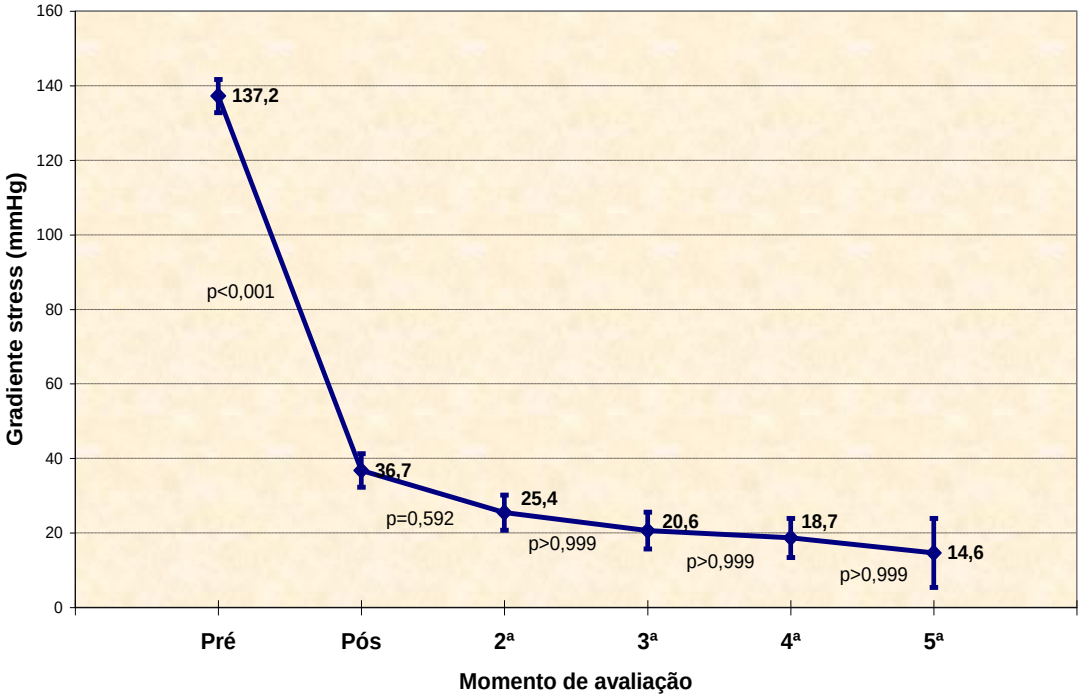
Gráfico 7 - Gradiente ecocardiográfico em repouso antes e após a RSP – médias ± erros padrão.



4.6.3 Análise da evolução do gradiente ecocardiográfico no *stress* (mmHg)

Assim como no gradiente em repouso, houve uma grande redução do gradiente de estresse (estimulados por manobra de Valsalva ou exercício) no pós-procedimento ($p < 0,001$). Nas comparações entre as medidas dos ecocardiogramas tardios, não houve diferença estatística entre as medidas sequenciais, mas houve diferença entre o pós-imediato e o gradiente observado na 4ª avaliação tardia (p=0,040), indicando que o gradiente no *stress* tende a diminuir ainda mais com o tempo (Gráfico 8).

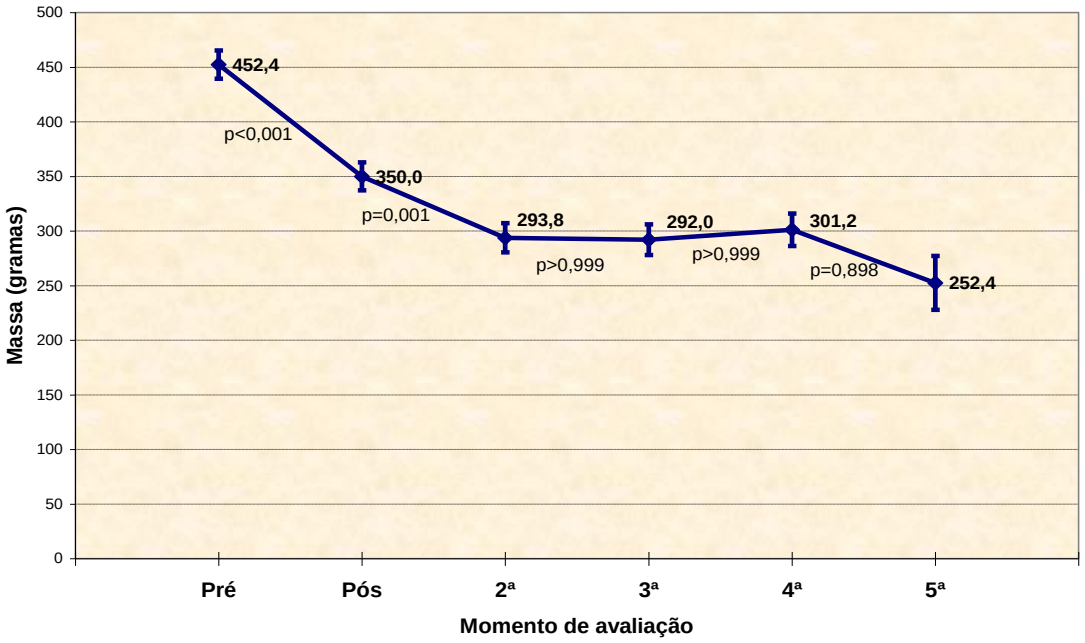
Gráfico 8 - Gradiente ecocardiográfico no estresse antes e após a RSP – médias ± erros padrão.



4.6.4 Massa e índice de massa

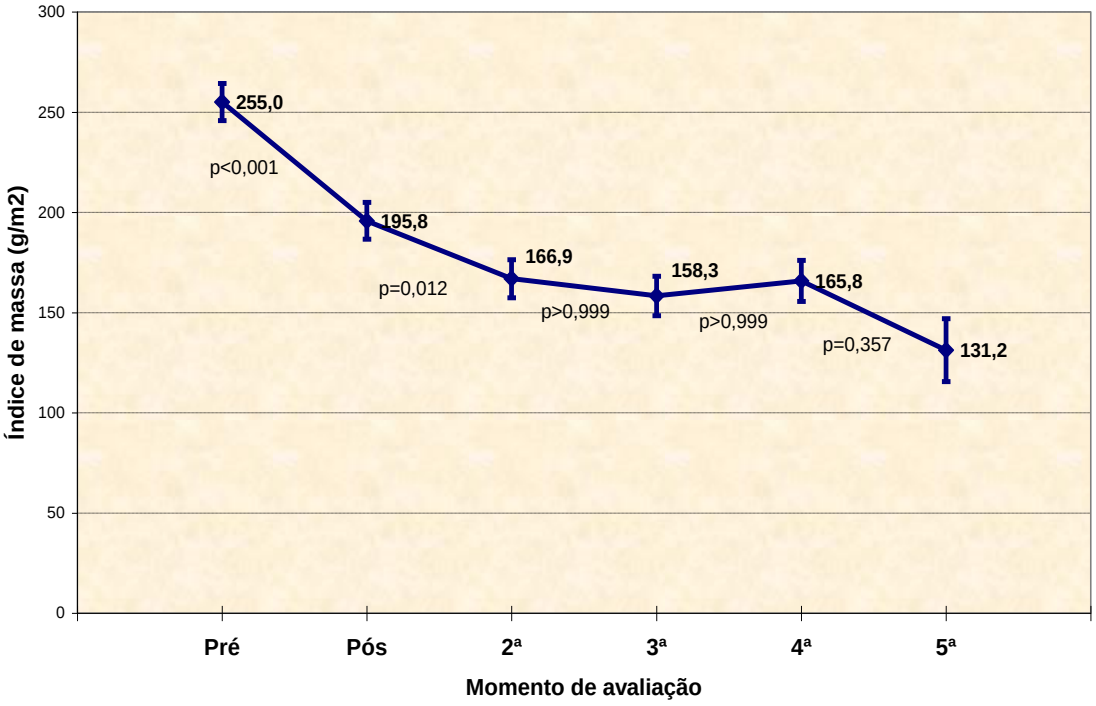
No pós-procedimento, as avaliações da massa ventricular foram realizadas, em média, com 2,8 ± 1,5 meses (média do tempo em meses ± desvio-padrão) e foi observado que, em média, a massa cai pouco mais que 100 g (diferença estatisticamente significante com $p < 0,001$); continuou diminuindo até o segundo ECO tardio ($p=0,001$) quando se estabilizou, ou seja, não variou de forma significativa após a terceira avaliação ao longo do tempo (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Massa antes e após a RSP – médias ± erros padrão.



Os resultados quanto ao índice de massa foram semelhantes aos da massa em gramas, com redução no pós e no primeiro ECO tardio, sem diferenças significativas entre as avaliações posteriores (Gráfico 10).

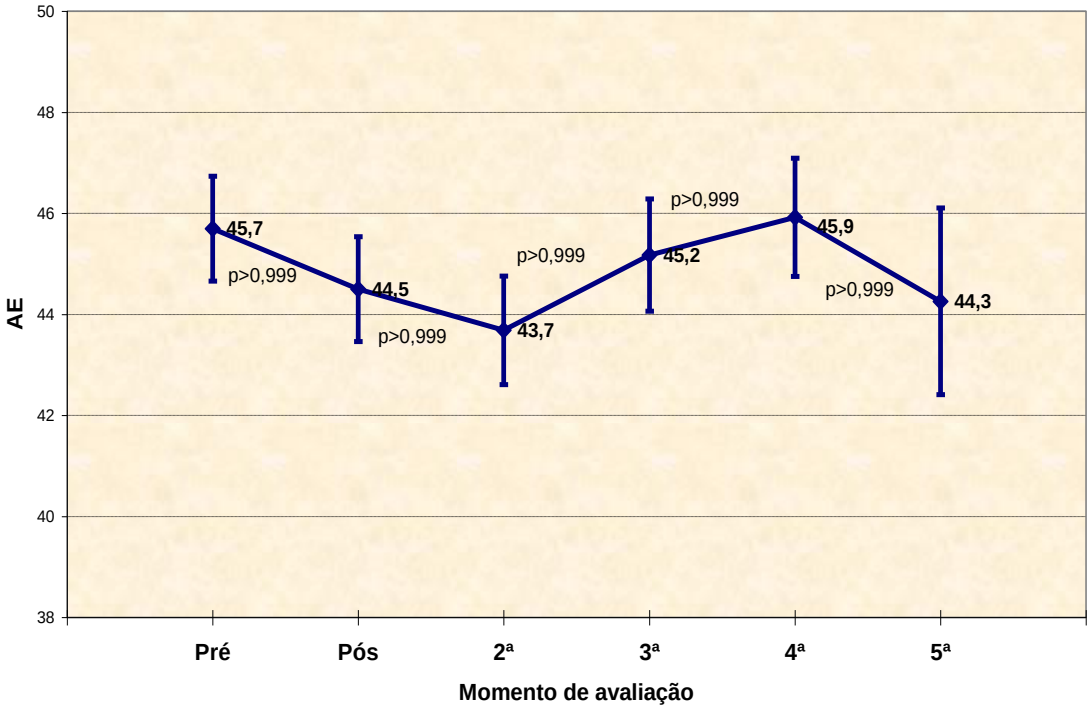
Gráfico 10 - Índice de massa antes e após a RSP – médias ± erros padrão.



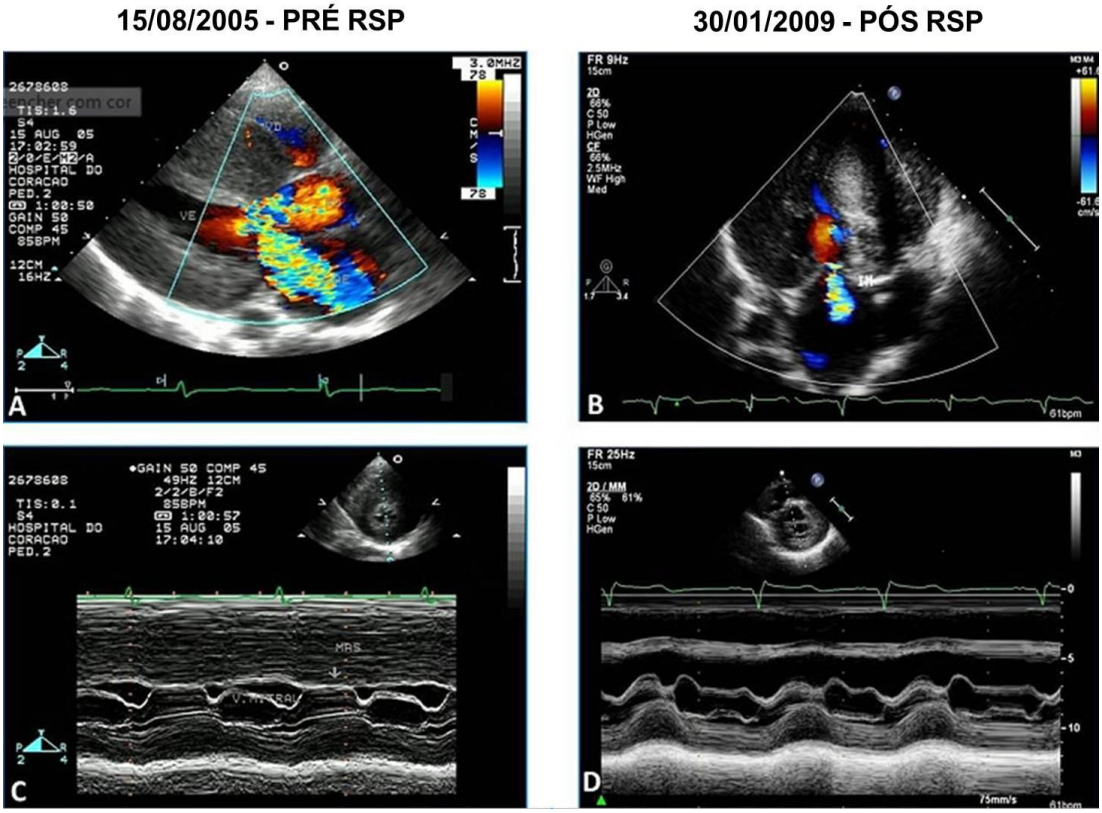
4.6.5 Tamanho do átrio esquerdo

O tamanho do átrio esquerdo avaliado no pré-RSP foi, em média, de 45,70 mm, com desvio-padrão de 8,05 mm. Considerando o tamanho do átrio normal até 40 mm de diâmetro, a média dos valores dos átrios dos pacientes do estudo estava aumentada. A RSP não modificou (reduziu ou aumentou) a dimensão do átrio esquerdo nas avalições pós-RSP. Houve uma tendência a diminuir o tamanho do átrio na primeira e segunda avaliação pós, porém, sem significância estatística, e o tamanho do átrio praticamente não se modificou ao longo do tempo. Podemos afirmar que não foram observadas alterações nas medidas de átrio esquerdo obtidos nos exames de ecocardiografia (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Tamanho do átrio esquerdo antes e após a RSP – médias ± erros padrão.



A título de exemplo observamos na Figura 11 a evolução ecocardiográfica do paciente correspondente ao protocolo 28 do estudo.



FONTE: Paciente protocolo 28.

Figura 11: Imagem Ecocardiografica em 2D e modo M em Pre-RSP (A-C) evidenciando a importante hipertrofia septal > 30 mm, fluxo turbulento no átrio esquerdo devido a incompetência mitral moderada provocada pelo MAS que desloca o folheto anterior da valva mitral contra o septo hipertrofiado durante quase toda a sístole ocluindo a VSVE (C). Três anos e meio pós-RSP (B-D) a insuficiência mitral era discreta o septo basal diminuiu para 12 mm e não apresenta contato do folheto anterior com o septo interventricular basal (MAS) e o gradiente (não visualizado nesta figura) passou de 160 mmHg para 36 mmHg com melhora clínica expressiva.

4.7 Comportamento dos parâmetros eletrocardiográficos

4.7.1 Ritmo e frequência cardíaca.

A maioria dos pacientes tinha ritmo sinusal antes de RSP e manteve o ritmo sinusal no pós. Não houve diferença entre pré e pós (p=0,317), nem entre as

avaliações subsequentes com relação ao ritmo. Na Tabela 7, observamos que a maioria dos pacientes que tinha ritmo sinusal antes da RSP assim permaneceu. Em apenas um paciente, ocorreu bloqueio átrio-ventricular total imediatamente após RSP provocado pelo álcool.

Tabela 7 - Avaliação do ritmo cardíaco encontrado nos pacientes antes e nas diferentes avaliações pós-redução septal percutânea.

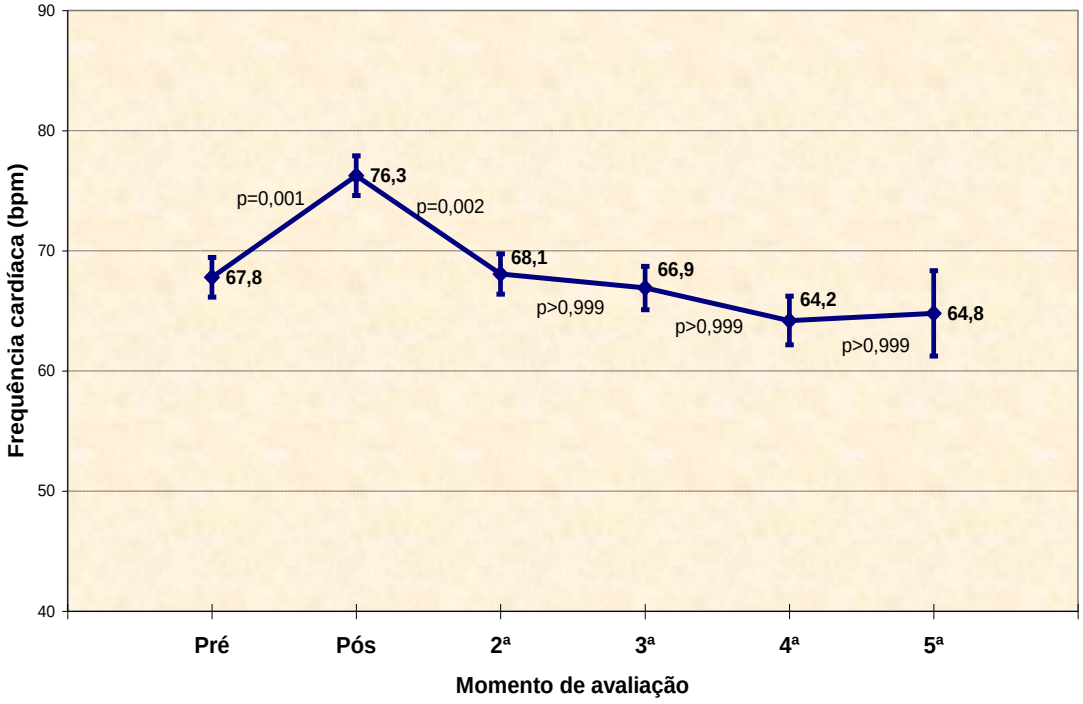
	AVALIAÇÃO					
	PRÉ	**PÓS**	**2ª**	**3ª**	**4ª**	**5ª**
RITMO	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Sinusal	51 (91,1%)	51 (91,1%)	44 (83,0%)	38 (82,6%)	26 (72,2%)	9 (81,8%)
Marcapasso	3 (5,4%)	4 (7,1%)	4 (7,5%)	4 (8,7%)	5 (13,9%)	1 (9,1%)
FA parox.	--	-	1 (1,9%)	-	-	-
FA persist.	2 (3,6%)	1 (1,8%)	4 (7,5%)	3 (6,5%)	5 (13,9%)	1 (9,1%)
Juncional	--	--	-	1 (2,2%)	-	-
Total	56 (100,0%)	56 (100,0%)	53 (100,0%)	46 (100,0%)	36 (100,0%)	11 (100,0%)

FA: Fibrilação Atrial

Na última avaliação do seguimento tardio, 7 (12,5 %) dos pacientes apresentavam fibrilação atrial, incluindo os 2 pacientes que já apresentavam esse ritmo durante a avaliação pré-RSP. Em um paciente, foi realizada ablação atrial por radiofrequência que não conseguiu reverter o ritmo de FA para ritmo sinusal.

Com relação à frequência cardíaca, a média foi de 67,8 bpm, com incremento imediato significativo (p=0,001) após o infarto químico localizado e retorno aos valores próximos do pré-procedimento, também com significância estatística (p=0,002) na terceira avaliação (Gráfico 12). Não houve mais mudanças com relação à frequência cardíaca durante o seguimento.

Gráfico 12 - Frequência cardíaca no ECG antes da RSP e durante o seguimento – médias ± erros padrão.



4.7.2 Bloqueios átrio-ventriculares, de ramo e fasciculares no eletrocardiograma

No ECG de 12 derivações realizado logo após o procedimento, foi observado aumento significativo (p=0,002) da proporção de pacientes com algum tipo e grau de bloqueio átrio-ventricular, que passou de 4 (7,1 %) no pré para 12 (21%) pacientes no pós. Em 7 (12%) desses pacientes, foi observado bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau, em 3 (5,4 %) pacientes, bloqueio átrio-ventricular total, sendo 2 intermitente com duração menor a 24h e, em um persistente, com duração maior de 48h (Tabela 8).

A alteração eletrocardiográfica mais prevalente foi o aparecimento de bloqueio completo do ramo direito (BCRD) em 38 (67,9%) pacientes com significância estatística se comparados ao ECG pré ($p < 0,001$) e o bloqueio fascicular ântero-superior esquerdo que passou de 13 (23,2%) pacientes no pré para 22 (39,3%) no pós-imediato, com p=0,008.

A partir do ECG pós-imediato, as diferenças não foram significantes. A proporção de pacientes com BCRE foi semelhante no pré (8,9% vs 8,9 %) e no pós. Entretanto, foi observado um aumento do BCRE da 2ª para a 3ª avaliação, devido à inclusão de 2 pacientes com marcapasso que apresentam imagem de BCRE no ECG, excluindo esses pacientes, não houve aumento de BCRE na evolução tardia.

Tabela 8 - Análise do eletrocardiograma com relação a bloqueios.

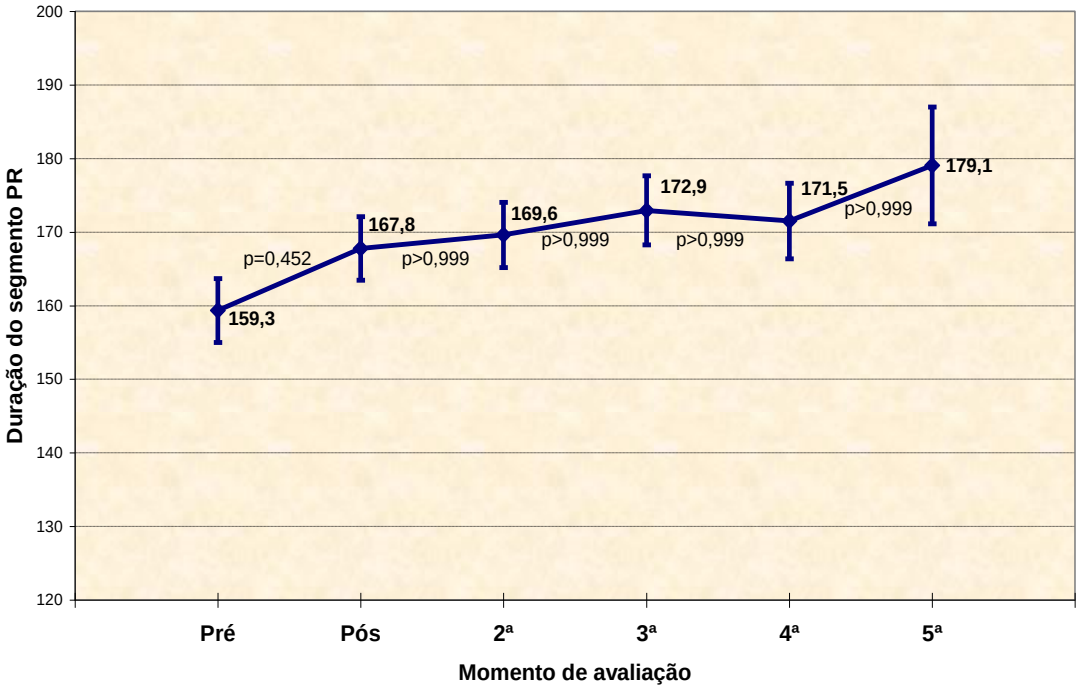
	AVALIAÇÃO					
	PRÉ (n=56)	**PÓS (n=56)**	**2ª (n=53)**	**3ª (n=46)**	**4ª (n=36)**	**5ª (n=11)**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
BAV	4 (7,1%)	12 (21,4%)	6 (11,3%)	6 (13,0%)	6 (16,7%)	2 (18,2%)
BAV 1º grau	1 (1,8%)	7 (12,5%)	5 (9,4%)	4 (8,7%)	4 (11,1%)	1 (9,1%)
BAVT Intermit.	1 (1,8%)	2 (3,6%)	-	-	-	-
BAVT definitivo	1 (1,8%)	3 (5,4%)	1 (1,9%)	2 (4,3%)	2 (5,6%)	-
Pausas sinusais	1 (1,8%)	-	-	-		1 (9,1%)
BCRD	4 (7,1%)	38 (67,9%)	30 (56,6%)	26 (56,5%)	21 (58,3%)	8 (72,7%)
BCRE	5 (8,9%)	5 (8,9%)	7 (13,2%)	8 (17,4%)	8 (22,2%)	1 (9,1%)
BFASE	13 (23,2%)	22 (39,3%)	20 (37,7%)	15 (32,6%)	9 (25,0%)	1 (9,1%)

BAV = Bloqueio Átrio-ventricular; BCRD = Bloqueio Completo do Ramo Direito; BCRE = Bloqueio Completo do Ramo Esquerdo; BFASE = Bloqueio Fascicular Ântero-superior Esquerdo; Intermit = Intermitente.

4.7.3 Duração do Intervalo PR

Não houve alargamento significativo na duração do intervalo PR. Apesar do gráfico (Gráfico 13) mostrar um aumento gradativo do intervalo PR, as diferenças não foram consideradas estatisticamente significantes.

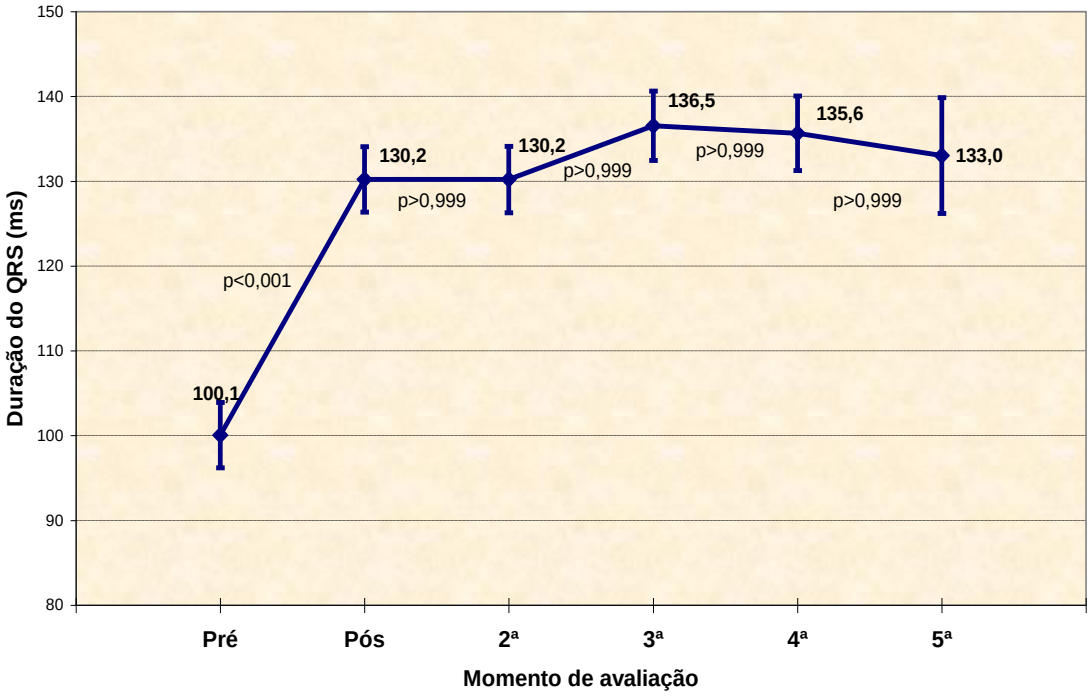
Gráfico 13 - Duração do intervalo PR observada no ECG antes da RSP e durante o seguimento – médias ± erros padrão.



4.7.4 Duração do QRS

Houve um aumento significativo da duração do QRS no pós-imediato, permanecendo sem alterações durante a evolução tardia (Gráfico 14). O aumento do QRS reflete o aparecimento do BCRD imediatamente pós-RSP devido ao retardo da condução pelo ramo direito. O QRS passou de uma duração de 100,054 ± 3,852 ms para 130,214 ± 3,852 ms (médias e erro padrão) no pós-imediato com diferença estatística (p=0,001), não houve mais alterações significativas na duração do QRS durante o seguimento.

Gráfico 14 - Duração em milissegundos (ms) do QRS observada no ECG antes a RSP e durante o seguimento – médias ± erros padrão.



Podemos dizer que RSP apresenta como principal característica eletrocardiográfica o aparecimento de alterações do sistema de condução, como bloqueios átrio-ventriculares e de ramo, sendo o achado mais prevalente o aparecimento de BCRD em 67,9% em nossa casuística. Na Figura 12 apresentamos a evolução eletrocardiográfica de um paciente correspondente ao protocolo 5 com 15 anos de seguimento.

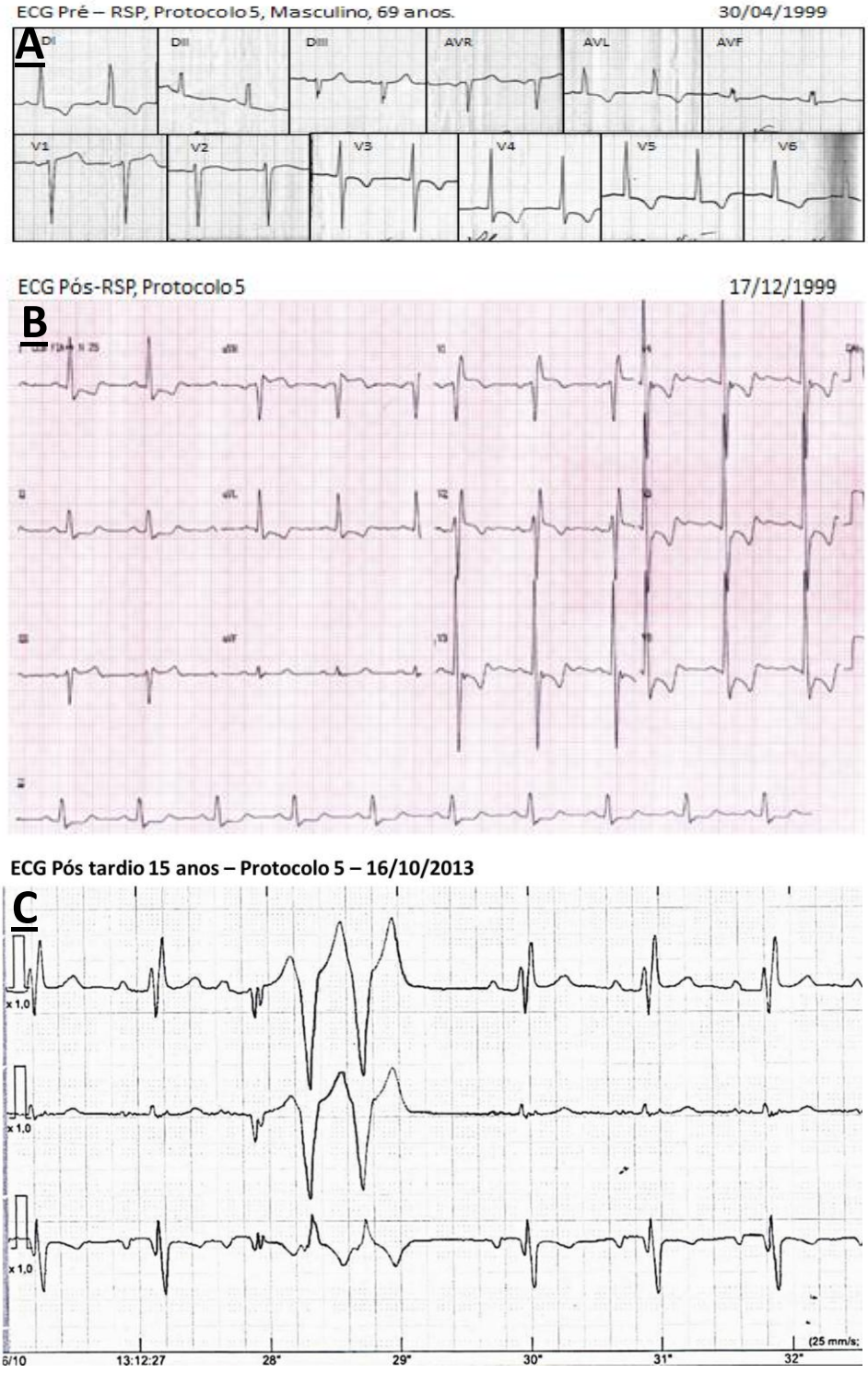


Figura 12: Evolução eletrocardiográfica de um paciente. **A:** Pré – RSP mostra ritmo sinusal e sobrecarga ventricular esquerda importante com alteração da repolarização "strain pattern". **B:** Pós-RSP imedito – elevação do segmento ST e nova onda "q" em V1, BCRD e sobrecarga ventricular esquerda mais evidente. **C**: Pós-tardio 15 anos – BCRD, bloqueio AV de 1º grau, batimento de fusão e extrassístoles ventriculares pareadas.

4.7.5. Duração do QT e do QT corrigido

Não houve prolongamento do intervalo QT e QTc avaliados antes e após a redução septal percutânea considerando as médias e os erros padrão.

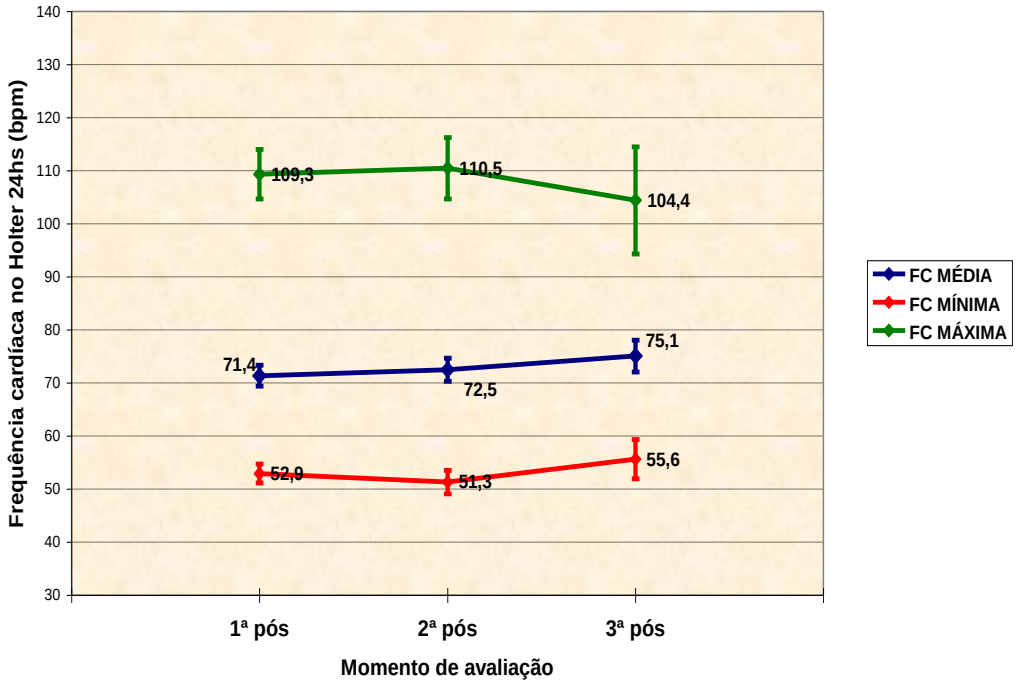
4.8 Alterações no Holter

Do total de 56 pacientes, 42 (75%) fez, pelo menos, um Holter de 24hs durante o seguimento, 25 pacientes fizeram o Holter duas vezes pós e 7 pacientes fizeram 3 exames de Holter após a alcoolização (Gráfico 15). A maioria dos pacientes tinha ritmo sinusal (Tabela 9) após a redução septal percutânea.

Tabela 9 - Avaliação do ritmo no exame de Holter 24h realizado pós-RSP.

	AVALIAÇÃO PÓS					
	1ª pós		**2ª pós**		**3ª pós**	
RITMO HOLTER	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Sinusal	36	85,7%	21	84,0%	4	57,1%
Marcapasso	2	4,8%	3	12,0%	1	14,3%
FA persistente	4	9,5%	1	4,0%	2	28,6%
Total	42	100,0%	25	100,0%	7	100,0%

Gráfico 15 - Frequência cardíaca média, mínima e máxima obtidas nos exames de Holter de 24hs realizado durante o seguimento – médias ± erro padrão.

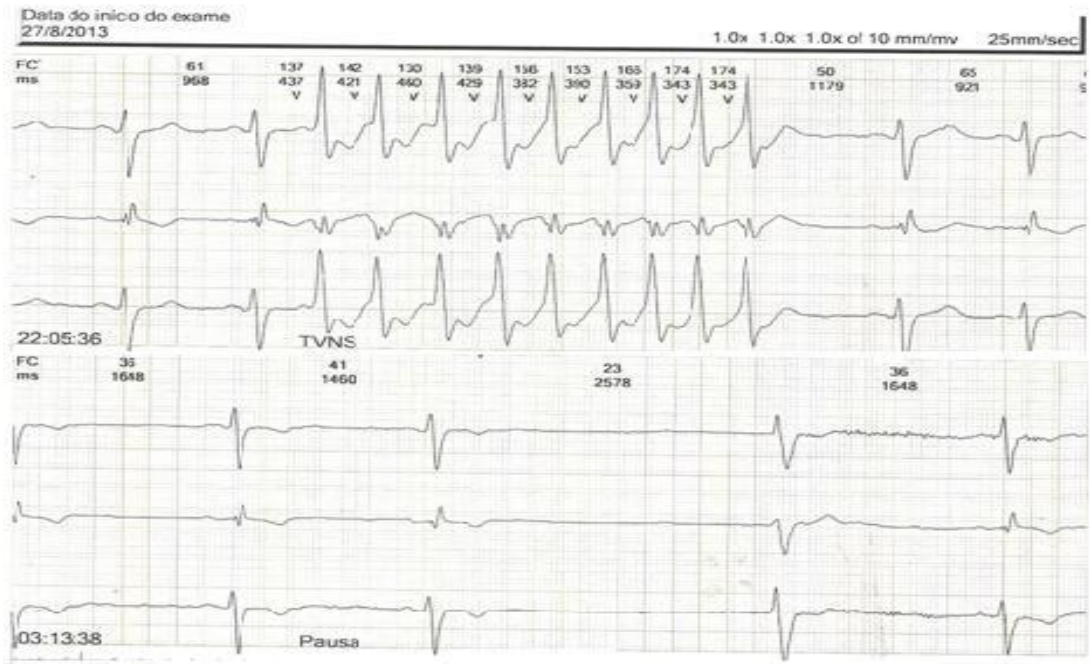


A alteração no Holter de 24hs foi considerada presente quando o paciente apresentava taquicardias ou fibrilação (ventricular ou supraventricular), pausas com duração maior que 2 segundos, mais de 1.000 extrassístoles (ventriculares ou supraventriculares isoladas) ou 2 extrassístoles pareadas (ventriculares ou supraventriculares) (Tabela 10). No primeiro exame após a RSP, 22 (52,3%) dos pacientes que realizaram o Holter de 24hs apresentaram alterações segundo os critérios mencionados. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes quanto a alterações no Holter durante o seguimento (p=0,325 para comparação entre 1ª avaliação pós e 2ª avaliação pós, e p=0,633 para comparação entre 2ª avaliação pós e 3ª avaliação pós).

Tabela 10 - Alterações observadas no registro de Holter 24h (n=42).

Variável	n	%
Ritmo sinusal	34	80%
Fibrilação atrial	4	9,5%
Ritmo de marcapasso	4	9,5%
Holter sem nenhuma arritmia	20	47,6%
Holter alterado	22	52,3%
Taquicardia ventricular não sustentada	13	30,9%
- Pacientes com CDI / MP	6	46,1%
- Pacientes em tratamento clínico	7	53,8%
Pausas	1	2,4%

CDI: Cardiodesfibrilador implantável; MP: Marca-passo



FONTE: Paciente Protocolo 45 do Estudo.

Figura 13 - Exame de Holter 24hs de um mesmo paciente. Painel superior taquicardia ventricular não sustentada autolimitada e assintomática. Painel inferior: pausa sinusal maior que 2 seg sintomática que levou o paciente a implantar um marcapasso CDI. CDI: cardiodesfibrilador implantável.

Em aproximadamente 30,9 % dos pacientes foi observado taquicardia ventricualar não sustentada, 6 dos quais já tinha implantado CDI como prevenção de morte súbita.

4.9 Avaliação dos sintomas e classe funcional

4.9.1 Sintomas

Em todos os pacientes, foi possível avaliar os sintomas (angina, dispneia e síncope) no seguimento tardio e compará-los com o observado antes do procedimento

Com relação à angina, dos 38 pacientes que apresentavam angina antes do procedimento e que foram avaliados no pós, apenas 5 permaneceram com algum grau de angina e 33 pacientes não apresentavam mais esse sintoma (diferença entre pré e pós-estatisticamente significante com $p < 0,001$, teste de McNemar).

Dos 49 pacientes que apresentavam dispneia no pré, 14 permaneceram com dispneia discreta quando avaliados no pós, ainda assim, a mudança também foi estatisticamente significante ($p < 0,001$).

Nenhum paciente apresentou síncope após a alcoolização imediata e hospitalar nos pacientes tratados com sucesso.

4.9.2 Classe funcional pela *New York Heart Association*

A maioria dos pacientes foi avaliada quanto à classe funcional, pelo menos, duas vezes após a alcoolização. Conforme observou-se anteriormente, 55 dos 56 pacientes tinham classe funcional III ou IV no pré-operatório, em média, $3,6 \pm 0,5$ (Tabela 11). Após o procedimento, apenas um paciente permaneceu em classe IV e foi a óbito 5 dias após o procedimento. Os demais pacientes foram classificados como classe funcional I ou II, sendo a maioria classe I. Houve diferença estatisticamente significante entre pré e pós ($p < 0,001$), que passou de $3,6 \pm 0,5$ para $1,2 \pm 0,5$ logo na primeira avaliação pós e para $1,1 \pm 0,3$ na última avaliação. A partir do primeira avaliação pós, não houve mudança significativa quanto à classe funcional.

Tabela 11 - Avaliação da classe funcional no pré e pós-alcoolização – n = 56.

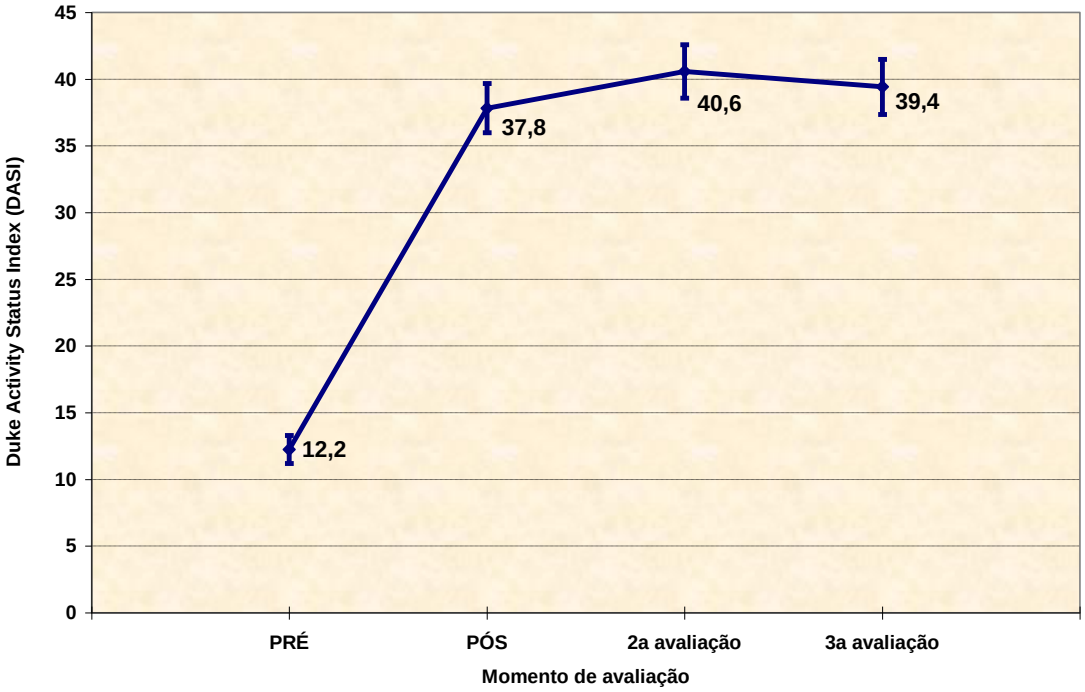
	Avaliação				
CLASSE FUNCIONAL	Pré	1ª pós	2ª pós	3ª pós	**4ª pós**
I	-	46 (82,1%)	41 (73,2%)	39 (69,6%)	**40 (71,4%)**
II	1 (1,8%)	9 (16,1%)	11 (19,6%)	8 (14,3%)	**6 (10,7%)**
III	21 (37,5%)	-	-	-	**-**
IV	34 (60,7%)	1 (1,8%)	-	-	**-**
Média ± dp	**3,6 ± 0,5**	**1,2 ±0,5**	**1,2 ± 0,4**	**1,2 ±0,4**	**1,1 ± 0,3**

DP: Desvio-padrão

4.10 Avaliação da qualidade de vida pelo questionário DASI

O questionário DASI foi aplicado pré e pós-procedimento em 51 pacientes (93%) que tiveram sucesso, 47 pacientes fizeram mais uma avaliação tardia e 41 pacientes fizeram mais duas avaliações com o DASI (além da pré e pós). Após o procedimento, houve melhora significativa no escore de qualidade de vida DASI ($p < 0,001$), que se manteve sem alterações durante o seguimento ($p > 0,9$ para as 2ª e 3ª avaliação pós-RSP) (Gráfico 16). Nas comparações entre pré e pós, observou-se que a grande maioria dos pacientes tiveram valores maiores no pós, alguns com melhora mais significativa que outros. Houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) ao comparar o valor médio pré e pós-procedimento.

Gráfico 16 - Qualidade de vida avaliada pelo questionário DASI antes e após o procedimento – médias ± erros padrão.



4.11 Atividade física avaliada pelo questionário DASI

Os dados também foram analisados considerando o índice DASI e sua correlação empírica com o pico de consumo de oxigênio (VO2) (que é uma variável fisiológica que reflete a capacidade aeróbica de um indivíduo). O consumo de oxigênio máximo (VO2 max) foi transformado em METs e os pacientes distribuídos segundo os METs de trabalho em classe funcional equivalentes (Tabela 12).

Nenhum paciente foi classificado como classe funcional IV segundo este critério, mesmo antes do procedimento. A grande maioria dos pacientes (80,8%) pertencia a classe III pré-RSP. Houve uma melhora significativa na primeira avaliação pós-RSP ($p < 0,001$), de forma que a maioria dos pacientes passaram para as classes I e II e assim permaneceram durante o seguimento. Apenas 2 pacientes continuaram em classe III; 1 desses pacientes foi considerado insucesso, e outro

paciente era um indivíduo idoso e que apresentava outras morbidades clínicas não-cardíacas muito limitantes fisicamente.

Tabela 12 - Estimativa da classe funcional obtida pelo índice DASI e transformada em METs no pré e pós-RSP – total de pacientes (n=52).

	Avaliação			
CLASSE FUNCIONAL A PARTIR DO DASI	Pré	1ª pós	2ª pós	**3ª pós**
I (> 7 Mets)		26 (50,0%)	28 (59,6%)	**23 (56,1%)**
II (> 5 e ≤ 7 Mets)	10 (19,2%)	23 (44,2%)	15 (31,9%)	**16 (39,0%)**
III (≥ 2 e ≤ 5 Mets)	42 (80,8%)	3 (5,8%)	4 (8,5%)	**2 (4,9%)**
IV (< 2 Mets)	-	-	-	**-**
Total	**52**	**52**	**47**	**41**

4.12 Evolução tardia dos pacientes – mortalidade global e cardíaca, e eventos maiores

Os pacientes foram acompanhados desde outubro de 1998 até dezembro de 2013. É importante ressaltar que não houve nenhuma perda de seguimento. Com exceção dos óbitos, todos os pacientes foram contatados na ocasião do término da coleta de dados.

O tempo médio de acompanhamento foi de 7,4 anos (desvio-padrão de 4 anos), com mínimo de 5 dias (óbito ocorrido logo após o procedimento) e máximo de 15 anos. Quando consideramos somente os pacientes que estão vivos, o tempo médio de acompanhamento aumenta para 8 anos (desvio-padrão de 3,8).

Do total de 56 pacientes, 7 foram a óbito, porém apenas 2 (3,5%) de causa cardíaca. (Todas as causas de óbito estão enunciadas na Tabela 13). Considerando todos os óbitos cardíacos e não cardíacos o tempo médio de sobrevida, estimado pelo método de Kaplan-Meier, foi de 13,3 anos (IC 95% 12,2 a 14,5 anos), com expectativa de sobrevida de 96,4% em 1 ano, 87,7% em 5 anos e 81,0% em 12 anos após a RSP. (Foi calculado para 12 anos e não 10 anos por que entre o 5º e 10º ano não houve nenhum óbito) (Gráfico 17).

A curva de sobrevida, considerando somente o evento óbito cardíaco, apresentou um tempo médio estimado pelo método de Kaplan-Meier um pouco maior de 14,5 anos (IC 95% 13,8 a 15,2 anos), com expectativa de sobrevida de 96,4%, lembrando que tivemos somente 2 óbitos cardíacos.

Gráfico 17 - Curva de Kaplan-Meier de mortalidade total (cardíaca e não cardíaca) com seguimento de 100% dos pacientes do estudo.

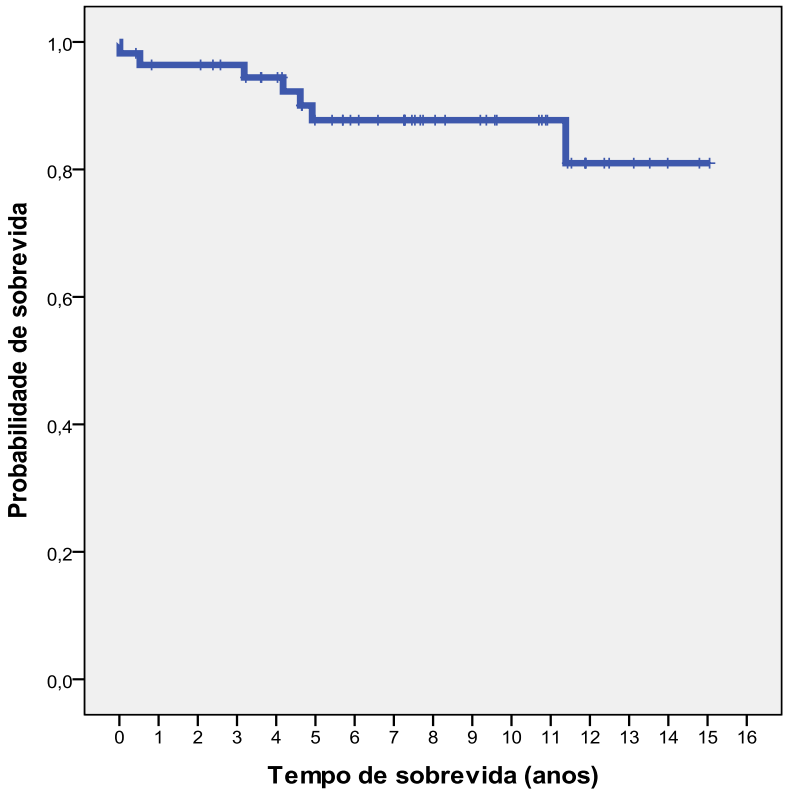


Tabela 13 – Eventos observados ao final do estudo.

Eventos	**n (%)**
Fibrilação atrial	7 (12,5%)
Implante de CDI	3 (5,4%)
Miectomia	3 (5,4%)
Implante de marcapasso	2 (3,6%)
Nova RSP	1 (1,8%)
RM percutânea	1 (1,8%)
Óbitos	7 (12,5%)
Causas do óbito	
Câncer	2
Pós-operatório de cirurgia não cardíaca	1
Acidente (eletrocussão)	1
Choque cardiogênico	1*
Morte súbita	1*
Desconhecida	1

RM=Revascularização Miocárdica, CDI= Cardiodesfibrilador. * Mortes cardíacas.

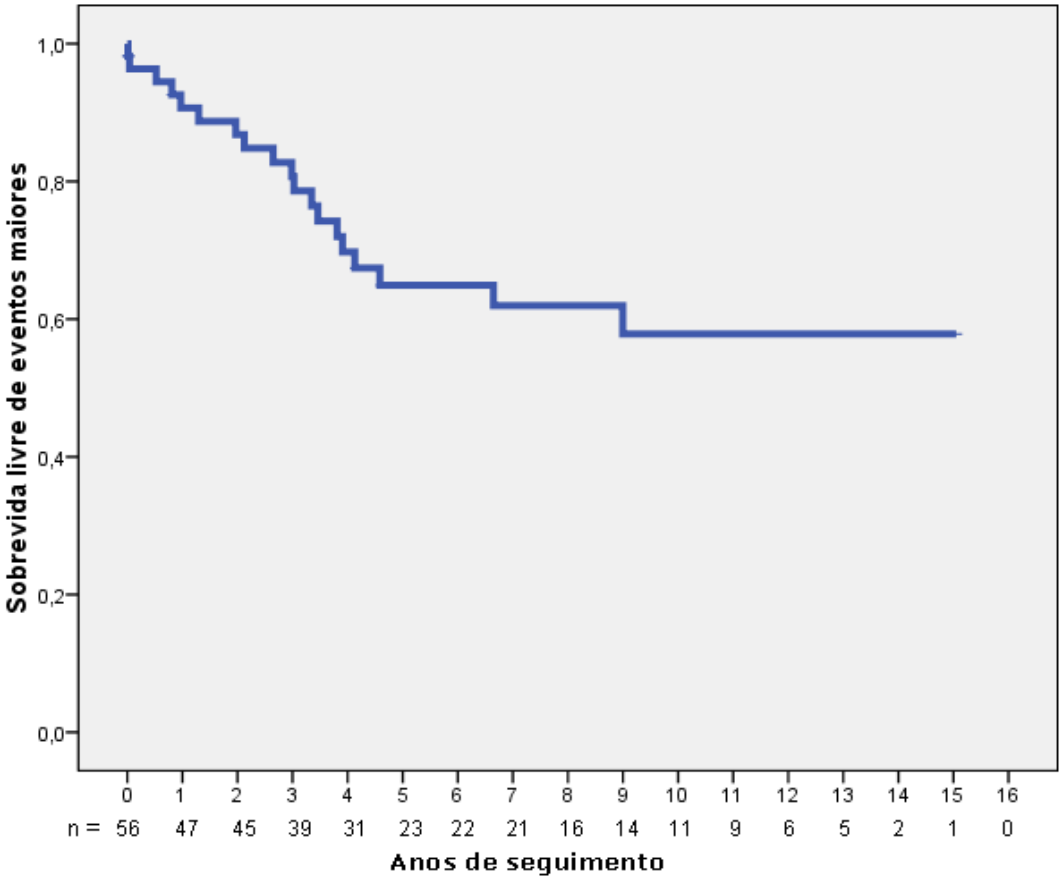
Do total de pacientes, 17 (30,4%) apresentaram eventos maiores não fatais (implante de cardiodesfibrilador ou marcapasso, fibrilação atrial, necessidade de nova alcoolização, miectomia ou revascularização do miocárdio cirúrgica ou percutânea). A identificação dos pacientes que apresentaram eventos, incluindo os óbitos cardíacos, está na Tabela 14.

Tabela 14 - Todos os eventos observados durante o seguimento incluindo óbitos cardíacos.

PROTOCOLO	Sexo	IDADE (anos)	TIPO DE EVENTO	Quando ocorreu o evento (ANOS DE SEGUIMENTO).
9	masculino	48	Nova RSP	2,12
10	masculino	55	Óbito cardíaco	0,52
12	masculino	59	Implante de marcapasso	0,04
16	masculino	44	Fibrilação atrial	8,99
17	masculino	54	Fibrilação atrial	2,98
19	feminino	13	Miectomia	1,97
21	masculino	55	Fibrilação atrial	0,97
22	masculino	53	Óbito cardíaco	0,01
24	feminino	66	RM percutânea	3,46
29	masculino	58	Miectomia	1,3
30	masculino	65	Implante de CDI	3,02
31	feminino	59	Implante de marcapasso	6,65
32	masculino	51	Fibrilação atrial	2,65
39	feminino	35	Miectomia	4,58
40	feminino	61	Implante de CDI	0,81
42	feminino	44	Implante de CDI	3,81
45	masculino	51	Fibrilação Atrial	3,91
46	feminino	58	Fibrilação Atrial	4,13
49	feminino	52	Fibrilação atrial	3,35

As curvas de sobrevida livre de óbito cardíaco e eventos maiores não fatais é apresentada no Gráfico 18. Quando incluímos todos os eventos não fatais e os óbitos cardíacos, a média de sobrevida livre de eventos maiores foi estimado em 10,1 anos (IC95% 8,4 a 11,9 anos), com expectativa de sobrevida de 90,7% em 1 ano, 64,9% em 5 anos e 57,8% em 10 anos após a RSP.

Gráfico 18 - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de eventos maiores (óbito cardíaco, CDI, MP, FA, nova RSP, Miectomia ou RM).



Dos pacientes que apresentaram eventos, 64,7% eram homens, e 7 (12,5%) pacientes apresentaram fibrilação atrial ao final do seguimento. Em total 5 (8,9%) pacientes implantaram marcapasso ou CDI, incluindo o marcapasso indicado imediatamente pós-RSP e 4 durante a evolução tardia em diferentes momentos desde o tratamento intervencionista, que variou entre 8 meses e 79 meses.

Foi realizada uma nova RSP somente em um (1,7%) paciente devido a insucesso do procedimento, e, na segunda tentativa, houve redução total do gradiente em VSVE. Cirurgia de miectomia foi realizada em 3 (5,3%) pacientes, um dos quais tinha sido tratado com RSP quando criança com 13 anos, embora houve uma melhora clínica, ficou com gradiente residual elevado, e foi operado dois anos após a RSP. Nos outros dois pacientes, a cirurgia foi indicada por insucesso da RSP em um paciente que foi operado 5 anos após RSP; no terceiro paciente, foi realizada uma cirurgia de troca valvar aórtica e miectomia dois e meio anos após a RSP.

Na tabela 15 observamos um resumo de todos os resultados tardios ressaltando que após 15 anos de seguimento 81% dos pacientes então em CF I -II (NYHA).

EVOLUÇÃO TARDIA - N = 56	
Pacientes assintomáticos (CF I)	40 (71,4%)
Pacientes Pouco sintomáticos (CF II)	6 (10,7%)
Recidiva	2 (3,4%)
Nova RSP	1 (1,7%)
Miectomia septal	1 (1,7%)
Marca-passo / CDI	4 (7,1%)
Miectomia septal tardia	3 (5,3%)
Fibrilação atrial	7 (12,5%)
Óbitos	7 (12,5%)

Tabela 15: Resumo dos resultados tardios. CF: Classe Funcional; RSP: Redução Septal Percutânea; CDI: Cardiodesfibrilador Implantável.

4.13 Fatores associados à ocorrência de eventos

Foram analisados, entre características clínicas prévias, parâmetros eletrocardiográficos, ecocardiográficos e qualidade de vida (avaliada pelo questionário DASI), quais fatores estariam associados à pior evolução, ou seja, a um maior risco de ocorrência de eventos maiores (CDI, MP, FA, nova RSP, Miectomia,

RM ou óbito cardíaco). Para as variáveis do ECG, ECO e DASI, consideraram-se apenas os exames pré e a primeira avaliação após o procedimento.

Inicialmente, investigou-se o efeito isolado de cada variável por meio de modelos de regressão de Cox simples (análise univariada). As variáveis com $p < 0,20$ na univariada foram: duração do QT corrigido obtido no ECG pós ($p=0,036$) e parâmetros ecocardiográficos observados no pós-imediato (septo interventricular com $p=0,075$, gradiente em repouso com $p=0,020$, gradiente no estresse com $p=0,003$, massa com $p<0,001$, índice de massa com $p=0,076$ e átrio esquerdo com $p=0,143$). Nenhuma variável do ECG e ECO realizados antes do procedimento foi significante. As características clínicas e antecedentes também não se mostraram associados à sobrevida livre de eventos maiores. Como o incremento de uma unidade é pouco significativa para as variáveis consideradas (por exemplo, 1 mm de aumento no septo, 1 ms na duração do QRS, 1 mmHg no gradiente, 1 g na massa ou 1 mm no AE), foram considerados incrementos maiores para facilitar a interpretação das razões de risco (*hazard ratio*).

Para o modelo multivariado (regressão de Cox múltipla), não foi considerado o gradiente em repouso por ser muito correlacionado com o gradiente pós-estresse ($r=0,901$, $p < 0,001$), nem o índice de massa, devido à sua correlação com a massa em gramas ($r=0,743$, $p < 0,001$). Os resultados da análise univariada (para as variáveis selecionadas) e multivariada são apresentados na Tabela 16.

No modelo multivariado final, apenas a duração do QT corrigida e a massa foram estatisticamente significantes. A medida do septo interventricular perdeu a significância, provavelmente devido à sua correlação com a massa ($r=0,472$, $p < 0,001$). O gradiente em estresse, que era significante na univariada, ficou marginalmente significante ($p=0,069$), sugerindo que valores de gradiente mais elevados podem estar associados a um pior prognóstico. Com o intuito apenas de ilustrar o efeito das variáveis sobre a evolução, foram construídas curvas de Kaplan-Meier, considerando a mediana como ponto de corte. É importante ressaltar que, como a amostra é relativamente pequena, há muita instabilidade nos modelos estatísticos e, portanto, esses resultados devem ser analisados com restrições.

Tabela 16 - Fatores associados à sobrevida livre de eventos maiores – resultados da regressão de Cox – apresentadas as variáveis com p < 0,20 na univariada.

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis	HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
Duração do QT corrigida no ECG pós-imediato (incremento de 50ms)	0,576	[0,343; 0,965]	0,036	0,509	[0,291; 0,892]	0,018
Septo interventricular pós – (incremento de 10mm)	2,113	[0,928; 4,182]	0,075	1,308	[0,278; 6,155]	0,734
Gradiente no stress pós (incremento de 10mmHg)	1,161	[1,051; 1,2820]	0,003	1,121	[0,991; 1,267]	0,069
Massa pós (incremento de 50g)	1,679	[1,239; 2,277]	0,001	1,717	[1,153; 2,558]	0,008
Atrio esquerdo pós (incremento de 10mm)	1,684	[0,839; 3,379]	0,143	1,582	[0,637; 3,927]	0,323

HR: *hazard ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

A título de exemplificação incluiremos exemplos de interpretação da razão de chance (*hazard ratio*) segundo os resultados da multivariada.

A cada aumento de 10 mmHg no gradiente de stress no ECO pós, o risco de eventos aumenta em 12,1%. A cada aumento de 50 g na massa do ECO pós, o risco de eventos aumenta em 71,7%.

Chamou a atenção o fato da duração do QTc ter surgido com o efeito ao contrário do esperado, ou seja, quanto maior a duração do QTc menor o risco de eventos. Analisando os ECGs pós-RSP dos pacientes que apresentaram eventos, verificamos que o paciente que foi à óbito 5 dias após a RSP, tinha duração do QTc muito menor que os demais pacientes e também inferior à média de QTc para o total de pacientes (média QTc pós = 490,8). Este paciente tem grande efeito sobre os resultados, principalmente porque apresentou evento logo no início do seguimento, provocando uma queda na curva de sobrevida. Embora o seguimento dos pacientes seja prolongado o número de pacientes é pequeno e qualquer alteração de um paciente em modelos instáveis pode fazer muita diferença, por isso consideramos este resultado um fator confundidor, e refizemos os cálculos excluindo este paciente

da análise. Na nova análise, a duração do QTc deixou de ser significante (p=0,168), e permanecem apenas o gradiente de estresse (HR=1,142, IC 95% 1,007 a 1,295, p=0,039 para incremento de 10 mmHg) e a massa (HR=1,603, IC 95% 1,064 a 2,415, p=0,024 para incremento de 50 g).

4.14 Resultado da análise multivariada ajustada para sexo e idade

Mesmo não sendo estatisticamente significantes na análise univariada, o sexo e a idade foram incluídos como variáveis de controle no modelo multivariado (Tabela 17). Apenas o gradiente no *stress* e a massa foram estatisticamente significantes no modelo final. A medida do septo interventricular perdeu a significância, provavelmente devido à sua correlação com a massa (r=0,472, p < 0,001).

Tabela 17 - Fatores associados à sobrevida livre de eventos maiores – resultados da regressão de Cox apresentadas somente as variáveis sexo, idade e aquelas com p < 0,20 na univariada.

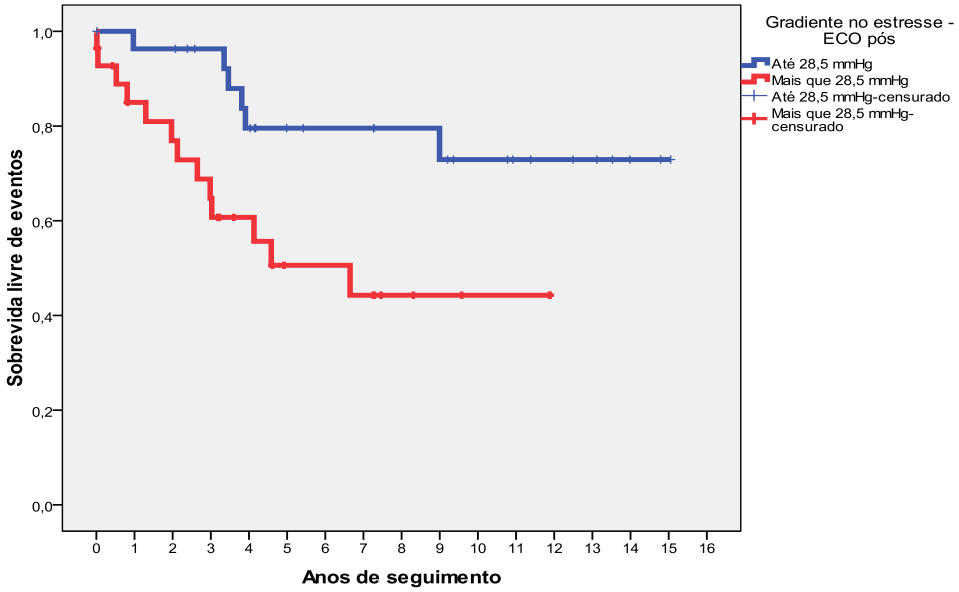
	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis	HR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
Sexo masculino	1,420	[0,571; 3,533]	0,450	1,595	[0,583; 4,363]	0,363
Idade (anos)	0,994	[0,966; 1,023]	0,693	0,998	[0,963; 1,034]	0,907
Duração do QT corrigida no ECG pós-imediato (incremento de 50ms)	0,576	[0,343; 0,965]	0,036	0,509	[0,289; 0,896]	0,019
Septo interventricular pós – (incremento de 10mm	2,113	[0,928; 4,182]	0,075	1,207	[0,230; 6,329]	0,824
Gradiente no *stress* pós (incremento de 10mmHg)	1,161	[1,051; 1,2820]	0,003	1,140	[1,007; 1,290]	0,039
Massa pós (incremento de 50g)	1,679	[1,239; 2,277]	0,001	1,709	[1,163; 2,512]	0,006
Atrio esquerdo pós (incremento de 10mm)	1,684	[0,839; 3,379]	0,143	1,593	[0,637; 3,893]	0,319

HR: *hazard ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

4.15 Curvas de Kaplan-Meier do gradiente ecocardiográfico de estresse pós-RSP

Com o intuito apenas de ilustrar o efeito das variáveis significantes sobre a evolução dos pacientes, foram construídas curvas de Kaplan-Meier, considerando a mediana como ponto de corte, dado que não há ponto de corte estabelecido para estas variáveis (gradiente e massa).

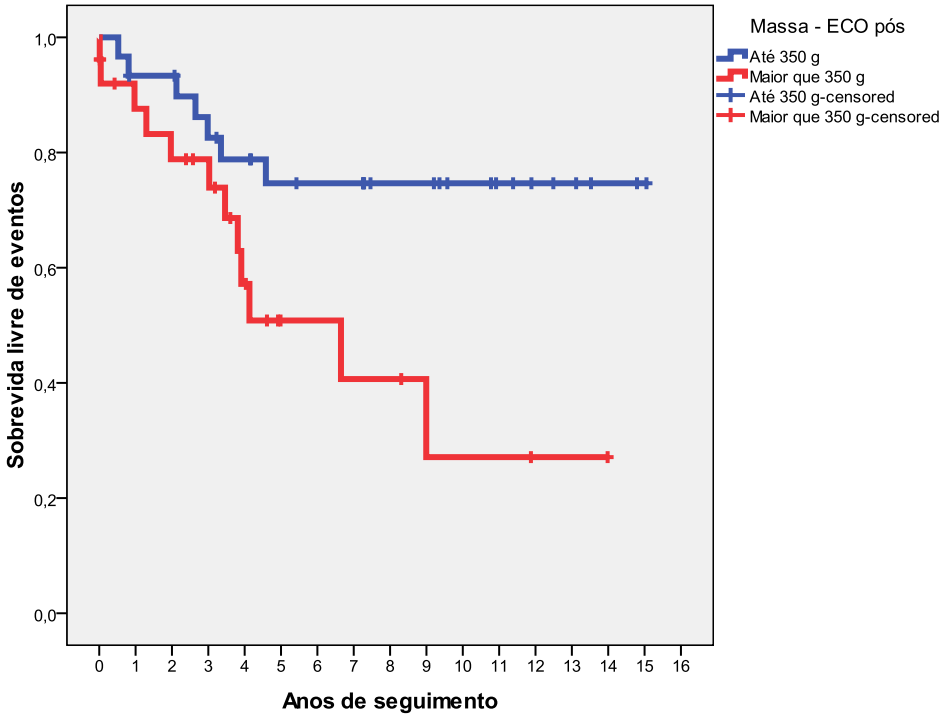
Gráfico 19 - Curvas de Kaplan-Meier do gradiente ecocardiográfico de estresse pós-RSP.



No gráfico acima, observamos que os pacientes que ficaram com maior gradiente pós-RSP tiveram uma pior evolução com relação ao aparecimento de eventos maiores (fibrilação atrial, implante de marcapasso, nova redução septal cirúrgica ou percutânea ou óbito cardíaco) com p=0,03.

A título de exemplificação, elaboramos outro gráfico com relação à massa ventricular. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: os com massa ventricular até 350g e os com massa ventricular maior que 350 g. Houve uma diferença estatisticamente significativa com relação ao aparecimento de eventos. Quanto maior a massa, maior a proporção de eventos (Gráfico 20).

Gráfico 20 - Diferença entre os paciente segundo a massa ventricular.



5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Considerações preliminares sobre mortalidade e qualidade de vida

O trabalho realizado sobre evolução tardia, sem perdas no seguimento, dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomáticos tratados com redução septal percutânea por injeção de álcool, é inédito em nosso país. A maioria das séries publicadas são de pacientes dos Estados unidos[234, 235] ou da Europa[211] e alguns trabalhos desde Ásia e China confirmando a natureza universal desta doença e a resposta similar dos pacientes ao tratamento percutânea de redução septal através do mundo.

Podemos dizer que os principais achados deste estudo foram: 1) baixa taxa de mortalidade imediata e tardia no seguimento prolongado de até 15 anos, que quando anualizada é semelhante à da população geral, 2) melhora importante e significativa na qualidade de vida nos pacientes tratados com RSP, 3) muito baixa incidência de necessidade de marcapasso definitivo imediato que ocorreu em apenas 1 (1,7%) paciente, 4) baixa incidência de síncope nos pacientes tratados com sucesso durante todo o estudo (não houve nenhum caso) e 5) os únicos fatores independentes associados a maior probabilidade de eventos após análise multivariada foram o gradiente ao estresse e a massa ventricular após o tratamento.

Nossos resultados mostraram que a sobrevida dos pacientes pós-redução septal percutânea num seguimento tardio de, em média, 8 ± 4 anos, foi semelhante à da população geral, tendo em conta que os pacientes eram de alto risco para cirurgia de miectomia. Encontramos uma expectativa de sobrevida de 96,4% para o primeiro ano, de 87,7% para 5 anos e de 81,0% para 12 anos de seguimento respectivamente. Sorajja *et al.*[19] encontraram resultados semelhantes em 177 pacientes pós-RSP com um seguimento médio de 5,7 anos, com uma sobrevida de 79,4% (95% - IC 71,6% - 87,3%) aproximada a da população geral de EUA (79%), e análogo (pareada para sexo e idade) os pacientes com CMH obstrutiva sintomáticos operados com miectomia (79,0% - 95% IC 71,4%– 86,7%, p=0,64). O único preditor de sobrevida e

de eventos tardios foi o gradiente residual pós-ablação septal percutânea, inclusive após análise multivariada neste último trabalho. Os autores concluíram que: 1) Após RSP, a sobrevida tardia foi similar à esperada para a população geral e semelhante a encontrada nos pacientes com obstrução operados com miectomia. 2) A RSP oferece um resultado duradouro com relação à melhora dos sintomas na maioria dos pacientes, quando bem selecionados, sem aumento do risco de morte súbita. 3) A magnitude do gradiente residual em VSVE após RSP é um importante determinante de desfechos tardios[19].

Com relação à mortalidade hospitalar, a redução septal percutânea apresenta, após 20 anos, excelentes resultados e semelhantes aos da cirurgia. No artigo de Veselka *et al.*[211], 421 pacientes, de 8 centros europeus tiveram uma mortalidade hospitalar de 0,7%, semelhante à encontrada no registro multicêntrico americano[234] entre 874 pacientes, que foi de 0,7%, e o registro escandinavo[236] também encontrou em 313 pacientes uma mortalidade hospitalar de 0,3%, confirmando a baixa incidência de óbitos nos pacientes tratados com RSP em diversos lugares do mundo.

Em nosso trabalho, tivemos um óbito (1,7%) hospitalar no início da experiência, embora eram pacientes muito graves clinicamente (de alto risco para cirurgia o que aumenta consideravelmente a mortalidade) e com grande heterogeneidade fenotípica. Houve 2 crianças, e 19 pacientes eram idosos ≥ 60 anos, dentre os quais, 8 tinham mais de 70 anos. Oito pacientes (14,2%) tinham sido tratados com procedimentos invasivos prévio a RSP, 4 tinham implantado marcapasso ou CDI, e 4 já tinham sido operados com a cirurgia de Morrow antes da realização da redução septal, mas como os sintomas voltaram foram encaminhados para o tratamento intervencionista. Esta casuística não difere muito da encontrada na literatura[202], inclusive do grupo pioneiro nesta técnica, que mostra grande heterogeneidade e variabilidade do grupo com idades variando entre 17 e 81.

Houve um seguimento de 100% dos pacientes de nosso trabalho e mortalidade total durante os 15 anos de seguimento foi de 7 (12,5%) pacientes que, anualizada representa uma taxa menor a 1% ao ano. O conceito mais importante que deriva deste trabalho é que o tratamento intervencionista da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomática em centros com experiência para realizá-la é um tratamento seguro, e eficaz em reduzir o gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo, de

manter e melhorar os resultados durante a evolução tardia com uma sobrevida semelhante a da população geral.

Observamos uma mudança muito importante na qualidade de vida dos pacientes tratados com sucesso com a técnica de RSP, que passaram de uma condição de lento confinamento em casa sem vida social, a recuperar sua condição física e psicológica para retornar ao trabalho, a sair de casa, e ter uma vida social mais ativa. Entretanto, carecíamos de instrumentos para medir essas observações clínicas, que tentamos sanear com a introdução do questionário DASI (*Duke Activity Status Index*)[216]. Encontramos uma variação positiva e significativa da média do índice DASI de 12,24 ± 7,58 para 37,83 ± 13,25 considerando média e desvio-padrão entre as respostas antes do tratamento e após o tratamento. Isso significa que houve uma melhora no pico de consumo de oxigênio com aumento significativo da tolerância ao exercício por meio do VO_{2max} que passou (média e desvio-padrão) de 14,92 ± 3,22 $mLkg^{-1}min^{-1}$ no pré-RSP para 25,69 ± 5,57 $mLkg^{-1}min^{-1}$ no pós-RSP com p=0,001. Quando consideramos o equivalente metabólico de tarefa ao fazer a conversão de VO_{2max} em METs, encontramos também uma melhora significativa na atividade desempenhada, que foi em média de 7,64 ± 1,72 METs nas avaliações pós-RSP, ou seja, os pacientes tratados com sucesso tiveram na avaliação pós a mesma capacidade de trabalho de um indivíduo normal não atleta que varia entre 7 e 9 METs. Essa melhora nos parâmetros aferidos foi traduzida em uma percepção de melhora na qualidade de vida na maioria dos pacientes que, em geral, teve percepção de benefícios à saúde após o tratamento.

Nossos resultados apresentam semelhanças com um trabalho sobre depressão, ansiedade e qualidade de vida, realizado por Serber *et al.*[237], que analisaram em 22 pacientes, 59% mulheres, com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, o impacto do tratamento com redução septal percutânea, e focaram na perspectiva biopsicossocial com relação à qualidade de vida, estresse provocado por sintomas e limitação da capacidade funcional antes, e após três meses de realizado o tratamento intervencionista. Também os pacientes responderam a diversos questionários autoaplicáveis, entre os quais o de Minnesota. Os pacientes foram seguidos por 3,5 ± 0,85 meses, e foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na diminuição dos escores de depressão de 22 para 14 com p=0,01; de ansiedade de 61

para 54 com p=0,05; e de qualidade de vida em cardiopata de 54 para 28 com p=0,01. Todos os aspectos avaliados tiveram uma melhora dos escores após 3 meses de tratamento, indicando maior satisfação com a vida em geral, otimismo e melhora na qualidade de vida física, e mental após RSP. Algumas das razões para essa melhora foram apontadas. Em primeiro lugar, a condição clínica dos pacientes com obstrução prévia ao tratamento estava muito deteriorada e a diminuição na intensidade dos sintomas foi percebida como melhora importante. Em segundo lugar, ao diminuir os sintomas, os pacientes conseguiam se engajar em maior número de atividades com menores limitações, o que trouxe uma percepção de melhora em geral; e, por último, podemos considerar que o efeito placebo pode ter contribuído com uma parcela da melhora. Entretanto, a melhora de percepção psicológica foi acompanhada por mudanças importantes nos parâmetros hemodinâmicos, ecocardiográficos e na classe funcional desses pacientes.

5.2 Considerações com relação à morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Desde que foi introduzida por Sigwart como tratamento dos pacientes sintomáticos com cardiomiopatia hipertrófica, a redução septal percutânea por injeção de álcool no ramo septal, enfrenta alguma resistência e preocupação com relação à formação de escara no segmento basal do septo interventricular em razão do risco potencial de provocar arritmias malignas e, por conseguinte, maior probabilidade de ocasionar morte súbita[200]. Entretanto, na avaliação de várias revisões sistemáticas comparando terapias de redução septal, as taxas de mortalidade de qualquer causa e de morte súbita após redução septal percutânea foram similares às encontradas para cirurgia de miectomia[238]; e, em alguns estudos, até mais favoráveis para RSP que para cirurgia[239].

Em nosso trabalho, não foi observada síncope ou morte súbita durante o seguimento tardio de até 15 em nenhum dos 51 pacientes tratados com sucesso. Houve uma morte súbita após cinco meses da realização da RSP em um paciente tratado com insucesso, que apresentava síncope a repetição prévia ao tratamento com RSP, mas o paciente recusou qualquer outro tratamento invasivo, incluindo implante

de CDI para prevenção secundária de morte súbita o que terminou acontecendo. A baixa incidência de morte súbita nos pacientes da tese não apresentou uma causa específica na análise estatística, entretanto, alguns autores a atribuem à diminuição do gradiente intraventricular e subsequente remodelamento ventricular à diminuição de arritmias e de morte súbita. Orme *et al.*[240] examinaram 239 pacientes com CMH e história de síncope que foram submetidos à cirurgia de miectomia para diminuir o gradiente em VSVE, com idade média de 48 ± 17 anos, sendo 56% homens, e os compararam, pareados por sexo e idade, a pacientes com CMH que apresentavam síncope, mas que foram tratados clinicamente. O tempo médio de seguimento foi de 4,7 anos (0,8 -11). A taxa de recorrência da síncope foi de 11% para os pacientes no grupo de miectomia e 40% para o grupo clínico (p=0,0001). A presença de gradiente na VSVE, e de síncope recorrente prévio foram identificados como preditores de síncopes recorrentes. A sobrevida livre de toda causa de morte foi superior no grupo da cirurgia que no grupo clínico, com estimativa de sobrevida de 82 ± 4% vs 69 ± 4% respectivamente; p=0,01. Os autores concluíram que a miectomia nos pacientes com CMH e síncope estava associada a uma redução da síncope recorrente e aumento da sobrevida. Ao abolir a obstrução, a miectomia criou as condições para a melhora clínica. Essa ideia também foi abordada por Jensen *et al.*[241] que observaram que, em 77 pacientes com CMH pós-tratamento de RSP, não houve aumento de incidência de morte súbita nem de mortalidade no seguimento de 5 anos. Os resultados analisados são animadores para pacientes que apresentam fatores de risco para morte súbita, e que poderiam se beneficiar com a diminuição da obstrução por técnicas de redução septal percutânea ou cirúrgica.

Mesmo não existindo trabalhos randomizados, largas séries de análise sistemáticas e observacionais na década anterior não mostraram nenhum sinal de aumento de mortalidade com RSP quando comparado à cirurgia[242], e a sobrevida no seguimento tardio é comparável à cirurgia pareados para sexo e idade[19]. Leonardi encontrou baixas taxas de mortalidade total e morte súbita para ambas técnicas de redução septal. Entretanto, após ajustes a razão de chance para o efeito do tratamento sobre causas de morte total e morte súbita foram melhores para o grupo de RSP, embora com seguimento menor[239].

Por outro lado, Ten Cate *et al.* mostrou um panorama diferente em 91 pacientes pós-RSP comparados a 40 pacientes submetidos à cirurgia. O objetivo primário foi óbito cardíaco e morte súbita abortada ou descarga apropriada do CDI. Objetivo secundário foi morte não cardíaca ou outras complicações não fatais. A sobrevida livre do objetivo primário foi de 96%, 86% e 67% para o grupo da RSP contra 100%, 96% e 96% para o grupo de cirurgia com p=0,001. Este trabalho foi criticado por utilizar choques apropriados do CDI como equivalente à sobrevida[243] Jensen[244] mostrou que a taxa de sobrevida aos 10 anos pós-RSP foi de 88% e que a taxa anualizada para morte total e morte súbita foi de 1,2% e 0,5% respectivamente; compatível com a população de base (Dinamarca), diminuindo inclusive os fatores de risco como resposta anormal da pressão arterial ao exercício (de 23 à 9, p=0,001) síncope (de 26 % á 2 %, p=0,001), taquicardia ventricular não sustentada de 23% á 17% p=0,005) e espessura da parede > 30mm (de 7% a 2%, p=0,001). Também houve redução importante do múmero de fatores de risco que coincidiu com a baixa incidência anualizada de morte súbita para 1, 5 e 10 anos foi de 97%, 87%, e 67%, respectivamente (p=0,06).

A redução septal percutânea provocou uma diminuição imediata do gradiente intraventricular significativa em 51 (91%) dos pacientes. Essa diminuição desencadeou uma série de alterações hemodinâmicas que levaram à redução estatisticamente significativa da espessura do septo interventricular, da parede posterior, e da massa e do índice de massa ventricular com p=0,001, que podem espelhar os bons resultados obtidos em nosso trabalho. Mas os benefícios derivados da diminuição da obstrução foram publicados por Ommen *et al* [52] com relação à cirurgia. Eles avaliaram 1.337 pacientes consecutivos com CMH entre 1983 a 2001 e os dividiram os pacientes em três grupos: 1) CMH obstrutiva tratados com miectomia cirúrgica (n=289); 2) CMH obstrutiva não operados em tratamento clínico (n=228); e 3) CMH não obstrutiva em tratamento clínico (n=820). O tempo médio de seguimento foi de 6 ± 6 anos. A sobrevida para 1-, 5-, e 10- anos após cirúrgica de miectomia foi de 98%, 96%, e 83%, respectivamente. Esses valores foram semelhantes à sobrevida da população geral dos Estados Unidos de América pareada para sexo e idade com p=0,2, e dos pacientes com CMH não obstrutiva p=0,8. Entretanto, a sobrevida do pacientes operados foi muito superior à sobrevida dos

pacientes com CMH obstrutiva não operados, 90%, 79%, e 61%, respectivamente para 1,5 e 10 anos, com p=0,001.

5.3 Considerações com relação à técnica de redução septal percutânea

O tratamento proposto por Dr. Sigwart para a CMH obstrutiva e sintomática, apresentou, além de grande controversa, diversos nomes para descrevê-lo: Ablação Septal por Álcool (ASA); Redução Septal Percutânea (RSP); Redução Septal não Cirúrgica (RSNC); Ablação Transcoronária do Septo Hipertrofiado (ATSH); Ablação Percutânea Transcoronária do Septo Miocárdico (APTSM); Redução não Cirúrgica do Septo (RNCS); Redução Septal por Álcool (RSA); Ablação Septal Transcoronária por Etanol (ASTE), e procedimento de Sigwart.

Foi constatado que o gradiente cai um pouco menos com RSP que com cirurgia de Miectomia[19]. Uma das causas apontadas para que isso ocorra é a escolha inapropriada do ramo septal para realizar o procedimento. Conhecer o tamanho e a distribuição dos ramos septais e as estruturas por eles irrigadas é fundamental para o sucesso da RSP. Na literatura pesquisadores tiveram o cuidado de estudar a anatomia do ramo septal para conhecer melhor as fontes de irrigação do septo basal. O grupo da "Mayo Clinic" avaliou a anatomia dos ramos septais de 10 corações intactos, retirados por autopsia, de indivíduos que não tinham insuficiência coronária ou CMH e os compararam a os ramos septais de 8 pacientes com CMH que realizaram o tratamento de RSP[245]. Nos corações, foi identificada a artéria descendente anterior (ADA) e aberta longitudinalmente, localizado o óstio do primeiro ramo perfurante septal (PRS), e injetada, sob pressão, uma solução de bário e gelatina, realizadas radiografias seriadas em projeção oblíqua anterior direita e em corte transversal, e comparadas com as angiografias em projeção oblíqua com angulação cranial. Avaliaram, por análise quantitativa, o diâmetro médio da artéria coronária descendente anterior a nível da origem do PRS; a distância do óstio da ADA até a origem do PRS; o diâmetro máximo do PRS; distância do PRS ao segundo ramo septal e o diâmetro máximo do segundo ramo septal. Os resultado mostrou grande

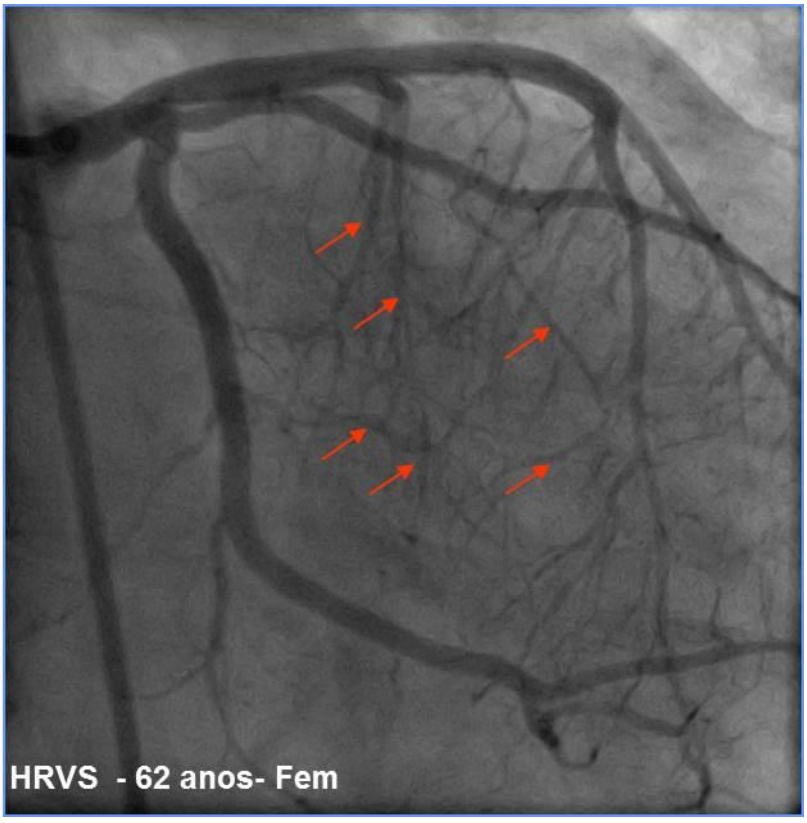
variabilidade de diâmetros de distância da origem do PRS e do segmento do septo irrigado pelo PRS. A grande maioria dos PRS irriga o septo basal, porém de forma incompleta (alguns segmentos). Mesmo utilizando o ecocardiograma na sala de hemodinâmica, é difícil identificar o septal apropriado como no caso relatado por Steggerda *et al.*[246]. Foi escolhido o segundo ramo septal porque o PRS era muito angulado e fino, e o gradiente diminuiu muito pouco, foi cateterizado com muita dificuldade o PRS e, ao insuflar o balão, o gradiente zerou e foi realizada a RSP com sucesso.

O primeiro ramo septal pode nascer de artérias diferentes da ADA, como mostrado no trabalho de Doran *et al.*, semelhante ao encontrado em nossa casuística, em dois paciente em que a septal tinha origem na artéria diagonal e diagonalis respectivamente, enfatizando a importância da escolha do septal apropriado para obter um resultado satisfatório. Outros autores[247] propõem identificar preditores de sucesso da RSP focando na escolha correta do ramo septal e para isso analisaram 113 pacientes pós-RSP. Estabeleceram um critério mais rigoroso para a realização da redução septal percutânea, os pacientes deveriam ficar em classe funcional ≤ 2 ou diminuir pelo menos uma classe funcional, e o gradiente em repouso ser menor ou igual a 30 mmHg e o estimulado maior ou igual a 50 mmHg após 4 meses de seguimento. Encontraram que em 37 (32,7%) pacientes o procedimento, segundo esses critérios, foram considerado insucesso. Identificaram, em uma análise multivariada, que o gradiente residual elevado (c/5 mmHg) e a distância entre o óstio da ADA e oprimeiro ramo septal tratado (c/1 mm) como os preditores de insucesso. Os autores enfatizaram na necessidade da presença de septais anatomicamente favoráveis para o sucesso da RSP.

A técnica também apresentou diversas modificações ao longo desses anos[244] a principal das quais foi a introdução do ecocardiograma dentro da sala de hemodinâmica para guiar o procedimento[248-252] e colaborar na melhor escolha do ramo septal. A utilização de contraste ecocardiográfico permitiu excluir pacientes com ramos septais que irrigassem outras estruturas que não o septo basal almejado. Quando o contraste ecocardiográfico era observado, no ecocardiograma transtorácico, em outras estruturas diferentes do septo basal, evidenciava a presença de circulação colateral e o álcool não era injetado, abortando o procedimento e

diminuindo as complicações do tratamento. Também foi modificada a quantidade de álcool utilizada que foi paulatinamente reduzido para evitar bloqueios atrioventriculares totais[199, 253]. Em um primeiro momento os intervencionistas empregavam entre 3 e 6 mL de álcool por paciente[254], porém tinham alta incidência de bloqueio atrioventricular total, que os levou a utilizar quantidades decrescentes de álcool absoluto a ser injetado no ramo septal. Na nossa casuística houve também uma diminuição do volume de álcool utilizado, porém não pode ser um volume tão pequeno que não provoque o efeito desejado de diminuir a obstrução na VSVE e posteriormente a espessura do septo interventricular. Num estudo randomizado com diferentes doses de álcool injetadas verificou-se que não houve diferenças significativas entre os pacientes tratados com volume menor a 2 mL ou maior a 2 mL[199], com relação a mortalidade, necessidade de marcapasso ou aparecimento de arritmias potencialmente malignas, mostrando que o procedimento foi seguro e eficaz em diminuir o gradiente e melhorar os sintomas. Outros autores mostraram que uma dose baixa menor a 1 mL resultou em pequeno dano miocárdico, porém o gradiente residual permaneceu muito elevado, entretanto uma dose média de 1,4 mL de álcool levou a diminuir o gradiente e provocar pouca elevação dos marcadores de necrose. Existe uma regra empírica de utilizar 1 mL de álcool por cada 1 cm de músculo miocárdio do septo interventricular basal a ser tratado.

Na nossa casuística, foram recusados 5 pacientes por não terem septais apropriadas. Na angiografia do paciente da Figura 12, os ramos septais evidenciaram uma intricada rede de colaterais e, ao injetar o contraste ecocardiográfico ou iodado sonificado na septal escolhida, observamos o tingimento da parede inferior, o procedimento foi abortado e a paciente encaminhada para cirurgia de miectomia com excelente resultado.



FONTE: Paciente do HCor recusado para RSP.

Figura 11 - Cinecoronariografia evidenciando ampla rede de colaterais entre os ramos septais – a RSP não foi realizada. Indicada redução septal cirúrgica.

Outros autores utilizaram contraste ecocardiográfico, nos pacientes com CMH com indicação de RSP, para delinear o território perfundido pela septal escolhida antes da realização da RSP[255]. Estudaram retrospectivamente 47 pacientes tratados por RSP entre 2004 e 2012, analisando as características anatômicas dos ramos septais de forma independente. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo a presença ou ausência de perfusão "extra" (o ramo septal irrigava o septo basal e também outras estruturas distantes), que era visualizada por angiorafia ao injetar contraste intracoronário. Os grupos foram comparados com relação ao tamanho do infarto, novos bloqueios ou alterações do sistema de condução e eventos adversos maiores. Aproximadamente 25% apresentou perfusão "extra", e, desses, 83% comprometia a banda moderadora do ventrículo direito. Não houve diferenças significativas quanto a eventos, apenas o tamanho da primeira perfurante septal foi um preditor de perfusão "extra".

Como evidenciado nos parágrafos anteriores, a escolha do ramo apropriado para a realização do tratamento intervencionista percutâneo da CMHO sintomática continua sendo um desafio que instiga a novas investigações.

5.4 Considerações com relação à morte súbita, indicação de marcapasso e cardiodesfibrilador implantável na cardiomiopatia hipertrófica

No seguimento tardio dos pacientes do estudo, 3 (5,4%) implantaram CDI como prevenção secundária, e 1 (3,6%) paciente marcapasso todos tardiamente. Apenas 1 (1,7%) paciente teve indicação de marcapasso durante o seguimento hospitalar imediato pós-RSP, muito baixa se comparada com outras publicações com taxas próximas a 9 % nas últimas séries[256].

A quantidade de álcool útilizada por paciente durante a RSP, foi em um primeiro momento considerada uma das causas do bom desempenho com baixa incidência de MP definitivo, desde que houve uma diminuição de 4-5 mL no início da experiência para aproximadamente 2 mL. Entretanto a média utilizado por paciente foi de 2,48 ± 0,65 mL que constitui uma dose elevada para os padrões de hoje, embora a dose ideal ainda é desconhecida por que lidamos com grande variabilidade na espessura do septo basal e da configuração do mesmo. O diferencial pode ter sido a forma de injetar álcool que foi realizada muito lentamente, nunca em bolo. Administrando o álcool gradualmente permitiu ao intervencioniosta ter maior control das mudanças elétrica e hemodinâmicas durante o procedimento pudendo interromper ou continuar o procedimento de acordo coma a evolução. Os intervencionistas utilizaram o tempo necessário para injetar álcool a uma velocidade de 0,5 mL por minuto quase gota a gota. A utilização de álcool lenta e gradualmente pode minimizer o efeito tóxico do mesmo reduzindo a indicação de MP definitive após tratamento com RSP nos pacientes do estudo.

A necessidade de marcapasso por bloqueio átrio-ventricular total após tratamento com RSP é uma real complicação do método de redução septal percutânea na maioria dos trabalhos, com uma incidência que hoje varia entre 8-

10%, entretanto, no início da experiência, foi muito mais relevante, atingindo uma proporção de 10 a 30% em alguns centros[257].

Nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, identificar aqueles com alto risco de morte súbita constitui uma verdadeira preocupação da comunidade médica. Diversos esquemas de estratificação de risco[104] para morte súbita foram desenvolvidos visando determinar os pacientes merecedores de tratamento com cardiodesfibrilador – CDI que provou evitar morte súbita[258, 259]. Estudos com ressonância magnética e realce tardio por gadolínio demostraram a presença de fibrose nesses pacientes[260-262]. A ressonância magnética permitiu avaliar as característica fenotípicas da hipertrofia ventricular, identificar a presença de fibrose intersticial ou de substituição e estima se existe associação de fibrose com eventos adversos. Um estudo sistemático realizado por Green *et al.*[263], incluiram 1.063 pacientes com CMH e seguimento médio de 3,1 anos. Os autores encontraram uma associação de eventos (óbito cardíaco, insuficiência cardíaca e qualquer causa de morte) e fibrose miocárdica importante com significância estatística. Em outro trabalho[145], também foi encontrada uma associação entre a presença de escaras/fibrose, identificada por realce tardio por gadolínio na ressonância magnética dos pacientes com CMH, e mortalidade cardíaca ou de qualquer natureza, com taxa de risco de 8,01 para óbito cardíaco e de 5,47 para qualquer causa de óbito.

Provavelmente por estes achados (associação de fibrose com eventos deletérios em CMH, inclusive morte súbita), a escara miocárdica provocada após infarto químico localizada no septo basal foi sempre apontada com potencial arritmogênico e possibilidade de maior probabilidade de provocar morte súbita nesses pacientes, e, até hoje, gera dúvidas na comunidade médica, que resiste indicar este método alternativo de tratamento nos pacientes muito sintomáticos[104].

A fibrose gerada pela RSP apresenta características diferentes, é compacta por necrose de coagulação[203], não deixa tecido viável no interior do segmento necrosado. Na necrose provocada por infarto agudo do miocárdio por aterosclerose, existem células viáveis ou atordoadas entremeadas à fibrose e que pode permitir a formação de circuitos elétricos por reentrada, gerando as temidas arritmias. Houve muito empenho para determinar se realmente a escara provocada pela toxicidade do álcool teria potencial arritmogênico. Entretanto, até hoje, não existe nenhum trabalho

que comprove a relação causa/efeito entre a escara provocada pelo álcool e o aumento de incidência de morte súbita ou arritmias, exceto casos isolados anedóticos, por outro lado, nos trabalhos realizados, o que foi encontrado mostrou o contrário, sugerindo que a RSP não é pró-arritmogênica[213].

Coucco *et al.*[213] estudaram 123 pacientes tratados com RSP que implantaram CDI como prevenção primária de morte súbita, com base nos fatores de risco comumente aceitos. Foram deflagrados 9 choques apropriados em 2,9 anos de seguimento em média, em pacientes com fatores de risco para MS de 1,5 ± 0,9 (média ± desvio-padrão). Utilizando a curva de análise de sobrevida de Kaplan-Meier, a taxa de eventos anualizada estimada foi de 2,8 no seguimento de 3 anos. A taxa anual de deflagração apropriada de CDI em pacientes com CMH tratados com RSP foi baixa, menor que as taxas observadas em outros trabalhos nos pacientes com CMH com CDI como prevenção primária. Os fatores de risco para MS não diferenciaram os pacientes que receberam e os que não receberam choques apropriados. Os autores concluíram que o trabalho sugeriu que a RSP não foi pró-arritmogénica e que os fatores de risco tradicionais para MS não predizem a ocorrência de choques do CDI.

Outro interessante trabalho sistemático[239] comparou pacientes com CMH obstrutiva tratados com RSP e cirurgia de miectomia. Foram incluídos 19 trabalhos para RSP com 2.207 pacientes e 8 trabalhos de miectomia com 1.887 pacientes. A média de seguimento foi menor para RSP que para miectomia (51 *versus* 1.266 pacientes-ano; $P < 0,001$). A taxa não ajustada para toda causa de morte e para morte súbita foi semelhante nos dois grupos, lembrando que os pacientes tratados com RSP eram mais idosos e que também tinham uma hipertrofia discretamente inferior (21 mm *vs* 23 mm com $P < 0,001$) que os tratados de miectomia. Após ajustes para as características de base, o efeito do risco do tratamento para eventos continuaram baixos e foram menores nos pacientes tratados com RSP.

Na década de 1990, houve entusiasmo com a indicação de marcapasso de dupla câmara como tratamento dos pacientes sintomáticos com CMH em ausência de doença do sistema de condução. O objetivo era alterar a sequência de ativação ventricular e diminuir os sintomas ao reduzir o gradiente. Os resultados mostraram uma redução do gradiente entre 20-40%, porém com grande variabilidade

individual[180, 181]. Entretanto, este interesse cessou abruptamente, principalmente nos Estados Unidos de América, após a publicação de vários trabalhos[182], 2 dos quais randomizados[183, 185], que mostraram que, na verdade, a diminuição do gradiente era imprevisível e apenas modesta, o beneficio pequeno e que o resultado se devia provavelmente ao efeito placebo[184, 185]. Na última diretriz americana de Cardiomiopatia Hipertrófica[36], o marcapasso de dupla câmara ficou reservado para pacientes maiores de 65 anos de idade para aliviar sintomas provocados pela obstrução com contraindicação para terapias de redução septal ou em pacientes com comorbidades que apresentem risco elevado para a realização de redução septal cirúrgica ou percutânea, ou (Classe IIa) nos pacientes que já tiverem implantado um marcapasso por outra indicação diferente da hemodinâmica. Classe III: O implante de marcapasso não deve ser a primeira opção terapêutica nos pacientes com CMH obstrutiva sintomáticos e refratários a medicamentos quando candidatos a redução septal[184].

Implantar marcapasso de dupla câmara em pacientes jovens, como os acometidos por CMH, implica em longos períodos de estimulação artificial com consequências desconhecidas para ativação artificial tão prolongada, como o caso apresentado pelo Dr. Maron BJ[187].

Em nossa casuística tivemos apenas um 1 (1,7%) paciente com indicação de marcapasso imediato provocado pelo tratamento percutâneo, muito baixa se comparada com com a literatura[211,262].

Nos 4 pacientes que implantaram marcapasso (1) ou CDI (3) como tratamento prévio da RSP, os sintomas voltaram encontrando-se em classe funcional III/IV da NYHA, extremamente limitados fisicamente. Após a RSP, houve uma mudança expressiva na qualidade de vida desses pacientes que voltaram a suas atividades laborais, recreativas e sociais, inclusive a viajar ao exterior, em classe funcional I, impensado antes da RSP.

Entretanto, alterações do sistema de condução fazem parte desta doença. Em um interessante trabalho, Valeska[264] analisa, retrospectivamente, 167 pacientes de um registro, tratados com RSP, nos quais foi implantado marcapasso em 17 (10%) pacientes, e os compara com os pacientes sem marcapasso. Não encontraram diferença estatisticamente significante entre os grupos com relação à sobrevida tardia

de 4,7 anos, diminuição do gradiente e classe funcional na última avaliação. Ressalta que dois terços dos pacientes com marcapasso definitivo recobraram a condução átrio-ventricular no seguimento tardio.

O implante de CDI em CMH é para prevenção primária de morte súbita na maioria (80%) dos casos segundo literatura médica[152]. Em geral, existe uma taxa de deflagração apropriada do CDI que varia entre 3,8 e 6,8 ao ano, restaurando o ritmo sinusal nos pacientes com CMH. O tempo médio para a deflagração do primeiro choque é maior nos pacientes com CMH (3,2 anos) que nos pacientes com cardiomiopatia isquêmica no estudo MADIT, que foi < 2 anos. O maior problema nesse tipo de dispositivos são as complicações, que incluem deflagração inapropriada e as relacionadas à cirurgia e ao material utilizado, como eletrodos, etc. A grande maioria dos pacientes com CMH candidatos a receber um CDI é jovem e o risco é cumulativo durante anos o que pode piorar a qualidade de vida e diminuir o beneficio esperado da indicação do CDI. A presença de fibrilação atrial aumenta o risco de choques inapropriados.

Em um trabalho sobre riscos e benefícios do CDI em seguimento tardio dos pacientes com CMH, O'Mahony[265] informou que houve um aumento da mortalidade cardiovascular e que os pacientes foram expostos a choques inapropriados e a complicações frequentes. Esta impressão foi compartida por Brady[266] num editorial em que expõe a dificuldade de tratar arritmias potencialmente malignas que poderiam levar à morte súbita com CDI. O autor considera que o tratamento com CDI dos pacientes com CMH não é benigna e pode estar associada a uma mortalidade semelhante à da cirurgia de miectomia. Propõe: melhorar os escores de risco existentes ou criar novos modelos para identificar os pacientes vulneráveis, entender melhor os mecanismos das arritmias para propor terapêuticas mais eficazes e buscar formas de deter a doença com medicamentos como os observados ao utilizar inibidores da enzima de conversão (IECA)[267]. O autor enfatiza que pode passar bastante tempo para atingir esse nível de conhecimento, entretanto, devemos redobrar esforços para diminuir as complicações do CDI, melhorar a técnica dos implantes, a qualidade do material utilizado nos eletrodos, que sejam mais duráveis, diminuir, se possível, o número de eletrodos utilizados por paciente, corrigir a programação do marcapasso e, com isso, diminuir

os choques inapropriados. Evitar o aparecimento de fibrilação atrial, com medicamentos e até com ablação atrial (existe pouca experiência em CMH), e utilizar de novas tecnologias, como os CDI subcutâneos sem necessidade de eletrodos [268, 269].

5.5 Considerações sobre o tratamento de redução septal cirúrgica e percutânea – comparações

Nos pacientes com CMH, a obstrução dinâmica é uma importante característica fisiopatológica da doença, e um preditor de piora clínica e maior mortalidade cardiovascular[17]. Os pacientes com obstrução importante e sintomas limitantes refratários ao tratamento clínico medicamentoso são candidatos a tratamentos de redução septal cirurgia por miectomia ou percutânea por RSP.

A cirurgia de miectomia constitui o padrão ouro de tratamento. Os resultados cirúrgicos são excelentes em centros terciários com razoável volume e médicos bem treinados. Desde que foi introduzida, os resultados da técnica de redução septal percutânea foram comparados com os resultados da cirurgia. Alam *et al.*[210] realizou um estudo sistemático incluindo 2.959 pacientes, e concluíram que a RSP era efetiva em reduzir a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo imediatamente e diminuir os sintomas num seguimento médio.

Em 2009 tinham sido realizadas 5.000 procedimentos intervencionistas contra 3.000-4.000 cirurgias de miectomia. Paradoxalmente, houve um aumento do número de indicações de cirurgia de miectomia após a introdução da RSP como tratamento alternativo, provavelmente pelo reconhecimento de que a presença de obstrução dinâmica era um fator determinante e de mal prognóstico e estava presente em mais de 70% dos pacientes. Começaram a surgir trabalhos sistemáticos comparando cirurgia de miectomia e RSP. Argawal *et al.*[270] incluiram 12 publicações de 8 instituições nas quais ambos procedimentos eram realizados, e dividiu os pacientes em dois grupos comparando 326 pacientes do grupo de CM com 380 no grupo RSP. Não encontrou diferenças significativas na mortalidade, classe funcional (NYHA), arritmias ventriculares, taxa de reintervenção e insuficiência mitral entre os dois

métodos. Ressaltou que o gradiente residual pós-RSP foi baixo, porém significativamente maior que o da cirurgia, e houve maior necessidade de implantar marcapasso definitivo e proporção maior de bloqueio do ramo direito no grupo de RSP. Leonardi *et al.*[239] incluíram 1.887 pacientes que foram tratados com miectomia e 2.153, com RSP. A análise desse trabalho com relação à mortalidade e à melhora sintomática e do gradiente foi semelhante ao anterior. Em outro trabalho, Sorajja *et al.*[19] compararam 177 pacientes pós-RSP com 177 pacientes pareados para sexo e idade, que realizaram CM em um único centro. A sobrevida estimada para 8 anos foi 79% *versus* 79%, e o mais importante: não houve risco aumentado de morte súbita nos pacientes pós-RSP, o gradiente residual maior foi o único preditor independente de mortalidade de qualquer causa e de reintervenção nesse grupo de pacientes.

Não existem, até o momento, trabalhos randomizados comparando ambos os tratamentos. Foi proposto realizar um estudo randomizado entre as duas técnicas para determinar se são equivalentes, entretanto, este desejo encontra muitas dificuldades teóricas para sua concretização e muitos autores se preguntam se algum dia poderá ser realizado um estudo randomizado com adequado poder estatístico. Com base em outros estudos randomizados em coronariopatia, seriam necessários 30.000 candidatos para conseguir incluir entre 500 e 600 pacientes em cada grupo[36, 271].

Não são tratamentos que deveriam competir entre si, são técnicas diferentes que tentam resolver os complexos problemas que esta doença com grande heterogeneidade clínica, fenotípica e anatómica apresenta. A cirurgia tem experiência acumulada dos últimos 50 anos de utilização e constitui o padrão-ouro de tratamento intervencionista. No entanto, existem cada vez menos centros que tenham cirurgiões experientes em realizá-la, tanto que o Dr. Maron[272] apelou para que a cirurgia de miectomia septal volte a ser realizada em alguns centros da Europa[273].

6 LIMITAÇÕES

6 LIMITAÇÕES

Nossa amostra está constituída por um grupo relativamente pequeno de pacientes o que diminui o poder estatístico das conclusões.

A redução septal percutânea é uma técnica relativamente nova e no início não conhecíamos todos os benefícios e limitações que foram publicados ao longo do estudo.

Devido ao Brasil ser um país muito vasto tivemos dificuldade de comunicação e de deslocamento dos pacientes para São Paulo o que atrasou o desenvolvimento da tese.

Faltou análise de maior número de variáveis ecocardiográficas que poderia ter enriquecido mais os resultados da tese.

O instrumento de avaliação DASI, é um questionário autoaplicável, o paciente responde sem interferências de médicos ou enfermeiros o que pode trazer interpretações errôneas das questões.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cardiomiopatia hipertrófica é a mais comum das doenças cardíacas transmitidas geneticamente. Aproximadamente, 70% dos pacientes apresentam obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo em repouso ou estimulada por exercício ou manobra de Valsalva. A presença de obstrução em repouso em pacientes sintomáticos apresentam uma pior evolução e entre 10% e 15% são refratários ao tratamento clínico medicamentoso. Nesses casos, devemos optar por tratamentos de redução septal cirúrgica ou percutânea. A cirurgia apresenta uma experiência acumulada de mais de 50 anos e, durante 40 anos, foi considerado o tratamento padrão-ouro para pacientes gravemente acometidos pela doença em classe funcional III e IV da NYHA, para aliviar os sintomas e melhor a qualidade de vida.

Nos últimos 20 anos, foi introduzida uma técnica intervencionista de redução septal, a redução septal percutânea por injeção de álcool no primeiro ramo septal da artéria descendente anterior, com o objetivo de provocar um infarto controlado e localizado no septo basal, para, assim, diminuir a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo e melhorar os sintomas. Esta técnica trouxe um renovado interesse no estudo da doença e após duas décadas a redução septal percutânea se firmou como uma opção viável de tratamento, e, em algumas situações, constitui o tratamento preferencial, especialmente nos pacientes idosos e considerados de alto risco para cirurgia de miectomia ou em aqueles que são candidatos para ambos procedimentos, mas preferem uma opção menos invasiva.

Nossos resultados foram consistentes em demonstrar uma sobrevida após a RSP de 87,7% aos 10 anos e 81% aos 12 anos de seguimento, comparável com a população geral. Não houve aumento de morte súbita e os resultados se mantiveram durante o seguimento prolongado, e, 60% dos pacientes após 12 anos de seguimento não apresentou nenhum evento maior não fatal (fibrilação atrial, necessidade de reintervenção, marcapasso ou CDI, síncope). Os pacientes tiveram uma mudança radical em qualidade de vida e alguns autores sugerem que as terapias de redução

septal poderiam impactar na história natural destes doentes muito sintomáticos com obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo.

A maior complicação da técnica percutânea de redução septal é o aparecimento de bloqueio átrio-ventricular total com necessidade de implante de marcapasso que foi muito baixa em nossa casuística com 1,7% diferente da encontrada na literatura com uma incidência de 6-10% e 8% em centros de referência.

A cirurgia de miectomia continua sendo o padrão-ouro no tratamento de cardiomiopatia hipertrófica obstructiva sintomática e refratária nos pacientes jovens, entretanto a redução septal percutânea apresentou resultados semelhantes no seguimento a curto e médio prazo e após 20 anos de utilização também a longo prazo.

Com o avanço da tecnologia e novas modalidades de imagem a redução septal pode se tornar mais segura e precissa, diminuindo as complicações. A técnica que conhecemos continua evoluindo e estão sendo utilizados outros elementos para fechar o ramo septal, que pode ser embolizado com partículas de álcool polivinílico[274], partículas de esponja de gelatina absorvível, cola de cianocrilato e espirais que mostraram ser menos agressivos que o álcool. Esperamos também avanços na engenharia genética, que possa orientar na pesquisa de novos fármacos que detenham a progressão da hipertrofia.

Faço minhas as palavras dos doutores Barry Maron e Braunwald que são referências em cardiomiopatia hipertrófica mundialmente conhecidas, e acreditam que hoje a doença evoluiu e pode ser considerada uma doença tratável. Primeiro com medicamentos, quando se esgotam os recursos farmacológicos e o paciente apresenta sintomas e obstrução onde podemos intervir com técnicas de redução septal cirúrgica ou percutâneas; e se o paciente apresenta síncope ou alterações de ritmo temos à disposição o marcapasso ou CDI, e, quando nenhuma dessas opções resolveram o problema, ainda podemos indicar o transplante cardíaco. Todos esses avanços permitiram aos pacientes melhorar a qualidade de vida e atingir idades avançadas impensado em um passado recente.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo da evolução tardia dos pacientes com cardiomiopatia hipertóficos sintomáticos e refratários ao tratamento médico que foram submetidos a redução septal percutânea permitem as seguintes conclusões:

Objetivos primários

1- A sobrevida global foi elevada (96,4%, 87,7% 81,0%) para 1, 5 e 12 anos de seguimento respectivamente num seguimento prolongado de 15 anos.

2- Houve melhora significativa da qualidade de vida aferida pelas respostas ao questionário DASI entre antes e após ao tratamento de redução septal percutânea e pela classe funcional da NYHA na maioria dos pacientes.

Objetivos secundários

Os eventos maiores encontrados na evolução tardia de até 15 anos foram:

3- Baixa mortalidade cardíaca.
4- Baixa incidência de síncope ou morte súbita.
5- Incidência de arritmias ventriculares complexas em 30,9%.
6- Fibrilação atrial em 12% dos pacientes.
4- Muito baixa incidência de necessidade de marcapasso imediato (1,7%) e tardia incluindo cardiodesfibrilador implantável 4 (7,1%).
5- Baixa incidência de reintervenção tanto por nova RSP ou miectomia.
6- Poucas complicações técnicas do tratamento intervencionista durante o período hospitalar e tardio.

Alterações encontradas no eletrocardiograma:

7- Muito baixa taxa de marcapasso definitivo pós-RSP.

8- Excesso de bloqueio de ramo direito, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e de bloqueio divisional anterior esquerdo pós redução septal percutânea.

Alterações encontradas no ecocardiograma:

9- Queda significativa e imediata do gradiente em via de saída do ventrículo esquerdo, que continua diminuindo na evolução tardia até um ano pós.

10- Diminuição significativa e progressiva através do tempo do septo interventricular, parede posterior, massa ventricular e índice de massa e da insuficiência mitral, com exceção do átrio esquerdo que não se modificou significativamente durante o processo de remodelamento pós redução septal percutânea.

Alterações encontradas no Holter 24h:

11- A maioria dos pacientes permaneceu em ritmo sinusal (> 80%).
12- Pacientes sem nenhuma arritmia somaram 47,6%.
13- Foi observada taquicardia ventricular não sustentada em 30,9% dos pacientes a maioria assintomática.

9 ANEXOS

ANEXO A - Formulário de consentimento do paciente ou responsável.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome:.....Sexo:.....

RG: .....CPF: .....Data Nascimento: .....Idade: .....

Endereço: ....., nº: ....., Bairro: ....., Cidade: .....,

CEP:....., Telefone 1 ( )..... / Telefone 2 (.....).....

Telefone 3 (.....)..... / Telefone 4 (.....).....

Responsável.....Parentesco.....

RG..... CPF: .....Data Nascimento...../...../.....Idade.....

Nº de randomização: ..... Iniciais no estudo:.....

DADOS SOBRE O ESTUDO
Título: PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA, TRATADOS COM REDUÇÃO SEPTAL PERCUTANEA POS-INJEÇAO DE ALCOOL NOS RAMOS SEPTAIS. ANALISE DA EVOLUÇAO TARDIA DE 1 A 12 ANOS.
INVESTIGADOR: Silvia Judith Fortunato de Cano - CRM: 63.019, Médica Cardiologista do Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio – São Paulo.

Aprovado pela comissão de Ética e Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em _____.

EXPLICAÇÕES AO PACIENTE

OBJETIVO

O senhor (a) participara de um estudo que procura analisar o resultado tardio do tratamento previamente realizado para O alivio dos sintomas da Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva, através de cateterismo cardíaco. O senhor (a) será submetido a novos exames de rotina, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e no Hospital do Coração, específicos para este fim.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

O senhor (a) realizara 1 (um) Eletrocardiograma de 12 derivações, 1 (um) Ecocardiograma com color doppler e 1 (um) Holter de 24h, após pelo menos 1 (um) ano da realização do procedimento por cateterismo.

RISCOS E DESCONFORTOS

(continua)

ANEXO A (*continuação)*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

Este estudo trata-se de procedimentos não invasivos e responder a um questionário.
O Eletrocardiograma não apresenta praticamente nenhum risco e desconforto.
O Ecocardiograma será realizado deitado conforme protocolo. O senhor (a) poderá sentir desconforto decorrente da pressão do transdutor do ecocardiograma no tórax.
Na realização do eletrocardiograma dinâmico pelo sistema de Holter 24h, o senhor (a) levará consigo o aparelho de gravação dos batimentos cardíacos amarrado na cintura com um cinto comum. Eletrodos serão posicionados no peito e conectados no aparelho de gravação. O maior desconforto é na hora de dormir.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Este trabalho se propõe trazer novas informações sobre a evolução tardia do tratamento percutâneo da Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva que o senhor (a) é portador. Sua participação permitirá uma melhor compreensão da evolução tardia do tratamento percutâneo, permitindo aprimorar a técnica do procedimento.

CONFIDENCIALIDADE

Sua identidade será mantida em sigilo em qualquer circunstância. O senhor (a) está autorizando que os resultados do seu estudo sejam publicados em revistas, debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas, porém, seu nome não será revelado. Seu médico será informado dos resultados deste estudo.

NOVOS ACHADOS

O senhor (a) será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo e que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do mesmo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento, sem necessidade de explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que o senhor (a) receberá.

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

Os exames deste estudo serão fornecidos sem nenhum custo.
Em caso de dúvida relacionada qualquer tópico da pesquisa pode ser esclarecido, em forma direta com o próprio pesquisador ou seu auxiliar nos telefones: (11) 3885-3670 / 3885-1520 / 9951-8440.
Ao assinar este termo, o senhor (a) não abre mão de nenhum direito legal.
As reações adversas não são aplicáveis a este estudo devido a, como mencionado anteriormente, no item "riscos e benefícios", se tratar de procedimentos não invasivos.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

A investigadora, Silvia Judith Fortunato de Cano, irá responder qualquer dúvida que o senhor (a) possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos como participante deste estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, lhe fornecerá esclarecimentos no tel.: 5085-6040.
Uma cópia deste termo será entregue ao senhor (a).

(continua)

ANEXO A (*continuação)*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos, bem como os benefícios decorrentes. As alternativas terapêuticas deste estudo também foram esclarecidas.

Concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo.

_____ _____/_____/_____ ____ :____h
. Data Hora
Assinatura do Paciente

_____ _____/_____/_____ ____ :____h
. Data Hora
Assinatura do Representante Legal

_____ _____/_____/_____ ____ :____h
. Data Hora
Testemunha

_____ _____/_____/_____ ____ :____h
. Data Hora
Assinatura do Investigador

Fontes
1. Portal do Coração – Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

ANEXO B

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

À
Dra. Silvia Judith Fortunato de Cano
Investigadora Principal
Dr.J. Eduardo Moraes Rego Sousa
Orientador
Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 3855
(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Projeto de Pesquisa/ Tese de Doutorado: "Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva, tratados com redução septal percutânea pós-injeção de álcool nos ramos septais. Análise da evolução tardia de 1 a 12 anos".

Referente: Emenda/ TCLE

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia diante de suas atribuições analisou e aprovou em reunião ordinaria a Emenda ao protocolo de pesquisa supracitado, onde nos foi apresentado modificações no parágrafo 6 "material e método", a divisão em grupos de acordo ao gradiente não será realizada, o motivo é obter maior precisão estatística devido ao pequeno número de pacientes incluídos; foi modificado o parágrafo 12 "avaliação ecodopplercardiográfica", serão excluídos da avaliação tardia, o motivo é a impossibilidade da realização do estudo cicloergométrido em todos os pacientes, por causas diversas, como idade avançada, problemas ortopédicos surgidos posteriormente; foi modificado o parágrafo 13 "eletrocardiografia ambulatorial de 48h", sendo alterado para 24h, devido aos pacientes não ter disposição para permanecer mais tempo na cidade, e logística do setor; foi introduzido o questionário de qualidade de vida, permitindo uma avaliação mais objetiva com um instrumento validade em pesquisa e a nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devidamente adequado as modificações.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 56075

São Paulo, 20 de março de 2012.

ANEXO C

Hospital do Coração HCor Associação do Sanatório Sírio

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/Hcor

ANUÊNCIA DA ÁREA ENVOLVIDA

Área / Setor: Cardiopediatria

Título do Projeto: "Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva, Tratados com Redução Septal Percutânea, Pós-Injeção de Álcool no Ramo Septal. Análise da Evolução de 1 a 12 anos."

Pesquisador (es):

Silvia Judith Fortunato de Cano

DE ACORDO DO SETOR / ÁREA RESPONSÁVEL

☑ De Acordo ☐ Não De Acordo

Observações:

Carimbo e Assinatura do responsável

Ieda B. Jatene
CPF: 01466278-40
CRM: 35968
Data: 12/06/13

ANEXO D

São Paulo, 29 de maio de 2013

Protocolo de Entrega do Termo de Anuência

A/C Chefia Médica da Cardiopatia Congênita – **Dra Ieda Jatene**

Eu, Ana Cristina Lourenço

Declaro que recebi o **Termo de Anuência**, para ser assinado pela Dra Ieda Jatene, para realização da Pesquisa Clínica: ***"Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva, Tratados com Redução Septal Percutânea, Pós- Injeção de Álcool no Ramo Septal. Análise da Evolução de 1 a 12 anos."*** Realizado pela Pesquisadora Principal: **Dra Silvia Judith Fortunato de Cano.**

Ana Cristina Lourenço
11/06/13

Assinatura

ANEXO E

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA TRATADOS COM REDUÇÃO SEPTAL PERCUTÂNEA,
PÓS-INJEÇÃO DE ÁLCOOL NO RAMO SEPTAL.
ANÁLISE DA EVOLUÇÃO TARDIA DE 1 A 12 ANOS.

Pesquisador: Silvia Cano
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 15067713.3.0000.5462
Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 286.339
Data da Relatoria: 16/04/2013

Apresentação do Projeto:
Estudo observacional de pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva em classe funcional III / IV da (NYHA)tratados com Redução septal percutânea por injeção de
álcool absoluto num ramo septal da artéria descendente anterior acompanhados clinicamente desde Outubro de 1998 até novembro de 2012.
Estudar as mudanças ocorridas no ECG, Ecocardiograma e Holter dos 54 pacientes incluídos nesse período com este tratamento específico.

Objetivo da Pesquisa:
Avaliar o impacto do tratamento sobre: mortalidade e eventos maiores (Síncope- Infarto Agudo do Miocárdio Acidente Vascular Encefálico,Arritmias Complexas) imediato e tardio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Não haverá nenhum risco para o paciente, por se tratar de uma pesquisa observacional.
Confirmar a evolução tardia dos pacientes com CMH obstrutiva tratados com RSP, traz sucesso imediato, com queda importante do gradiente no período hospitalar, com significativa melhora dos sintomas.

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo
Bairro: Paraíso **CEP:** 04.004-030
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3886-4688 **Fax:** (11)3886-4689 **E-mail:** etica.pesquisa@hcor.com.br

(continua)

ANEXO E *(continuação)*

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS

Continuação do Parecer: 286.339

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Conforme citado na emenda postada no dia 08/04/2013 pela pesquisadora, totalizam 54 pacientes com avaliação através de ECG, ecocardiograma com doppler e holter 24 horas, sendo substituido Ecocardiografia de esforço por um questionário auto aplicável para avaliar a capacidade funcional e qualidade de vida antes, um ano após ao tratamento e nos anos subsequentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Sem considerações.

Recomendações:
Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
A autora informou que será realizado somente revisão de prontuário no Hospital do Coração, que é a instituição coparticipante.

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
Solicita-se que seja encaminhado ao CEP HCor, Termo de Anuência assinado pela chefia do setor de cardiopediatria.

SAO PAULO, 28 de Maio de 2013

Assinador por:
Sergio Domingos Vieira
(Coordenador)

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo
Bairro: Paraiso **CEP:** 04.004-030
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3886-4688 **Fax:** (11)3886-4689 **E-mail:** etica.pesquisa@hcor.com.br

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. Guys Hosp Rep. 1957;106(4):221-38.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. Br Heart J. 1958 Jan;20(1):1-8.
3. Coats CJ, Hollman A. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history. Heart. 2008 Oct;94(10):1258-63.
4. Bercu BA, Diettert GA, Danforth WH, Pund EE, Jr., Ahlvin RC, Belliveau RR. Pseudoaortic stenosis produced by ventricular hypertrophy. Am J Med. 1958 Nov;25(5):814-8.
5. Morrow AG, Braunwald E. Functional aortic stenosis; a malformation characterized by resistance to left ventricular outflow without anatomic obstruction. Circulation. 1959 Aug;20(2):181-9.
6. Brent LB, Aburano A, Fisher DL, Moran TJ, Myers JD, Taylor WJ. Familial muscular subaortic stenosis: an unrecognized form of "idiopathic heart diseases," with clinical and autopsy observations. Circulation. 1960 Feb;21:167-80.
7. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Jr., Morrow AG. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. I. A Description of the Disease Based Upon an Analysis of 64 Patients. Circulation. 1964 Nov;30:SUPPL 4:3-119.
8. Finocchiaro G, Knowles JW, Pavlovic A, Perez M, Magavern E, Sinagra G, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013 Oct 4.
9. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. Br Heart J. 1980 Oct;44(4):433-43.
10. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2000 Jan;35(1):36-44.
11. Factor SM, Butany J, Sole MJ, Wigle ED, Williams WC, Rojkind M. Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1991 May;17(6):1343-51.
12. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. Am Heart J. 2005 Jun;149(6):1099-105.
13. Frey N, Luedde M, Katus HA. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol. 2012 Feb;9(2):91-100.
14. Braunwald E, Brockenbrough EC, Morrow AG. Hypertrophic subaortic stenosis--a broadened concept. Circulation. 1962 Aug;26:161-5.
15. Jacoby DL, DePasquale EC, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis, risk stratification and treatment. CMAJ. 2013 Feb 5;185(2):127-34.
16. Sen-Chowdhry S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Insights and challenges in hypertrophic cardiomyopathy, 2012. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2012 Sep;23(3):174-85.

17. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation. 2006 Nov 21;114(21):2232-9.
18. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 1995 Jul 22;346(8969):211-4.
19. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Jr., Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2012 Nov 13;126(20):2374-80.
20. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation. 2013 Jul 16;128(3):209-16.
21. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 14;54(3):229-33.
22. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2010 Sep;31(17):2111-23.
23. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 2;46(3):480-7.
24. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 2013 Jan 19;381(9862):242-55.
25. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. J Am Coll Cardiol. 1999 May;33(6):1590-5.
26. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. Am J Cardiol. 1987 Jan 1;59(1):183-4.
27. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. Am J Med. 2004 Jan 1;116(1):14-8.
28. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med. 2003 Apr 24;348(17):1639-46.
29. Ward D. Risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2009 Mar;95(5):421; author reply
30. Elliott P, McKenna W. The science of uncertainty and the art of probability: syncope and its consequences in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2009 Apr 7;119(13):1697-9.
31. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. Am J Cardiol. 1979 Jun;43(6):1242-4.
32. Criley JM, Siegel RJ. Has 'obstruction' hindered our understanding of hypertrophic cardiomyopathy? Circulation. 1985 Dec;72(6):1148-54.
33. Wigle ED, Heimbecker RO, Gunton RW. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. Circulation. 1962 Sep;26:325-40.

34. Ross J, Jr., Braunwald E, Gault JH, Mason DT, Morrow AG. The mechanism of the intraventricular pressure gradient in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Circulation. 1966 Oct;34(4):558-78.
35. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buros J, Gibson CM, Olivotto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 14;54(3):220-8.
36. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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 Dec 13;58(25):e212-60.
37. Kato TS, Izawa H, Komamura K, Noda A, Asano H, Nagata K, et al. Heterogeneity of regional systolic function detected by tissue Doppler imaging is linked to impaired global left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2008 Oct;94(10):1302-6.
38. Ganame J, Mertens L, Eidem BW, Claus P, D'Hooge J, Havemann LM, et al. Regional myocardial deformation in children with hypertrophic cardiomyopathy: morphological and clinical correlations. Eur Heart J. 2007 Dec;28(23):2886-94.
39. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA. 2002 Mar 13;287(10):1308-20.
40. Efthimiadis GK, Meditskou S, Giannakoulas G, Parcharidou D, Styliadis I, Mochlas S, et al. Normal systolic function in hypertrophic cardiomyopathy: reality or myth? Eur Heart J. 2008 Apr;29(7):948; author reply 9.
41. Faber L, Prinz C, Welge D, Hering D, Butz T, Oldenburg O, et al. Peak systolic longitudinal strain of the lateral left ventricular wall improves after septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a follow-up study using speckle tracking echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2011 Mar;27(3):325-33.
42. Betocchi S, Lombardi R. Clinical significance of diastolic dysfunction and effect of therapeutic interventions. In: Maron BJ, editor. Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. Minnesota: Blackwell Futura; 2004. p. 147-57.
43. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008 Oct;29(19):2388-442.
44. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol. 1993 Jul;22(1):318-25.
45. Wigle E, Wilansky S. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Heart Failure. 1987;3:82-93.

46. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1990 Mar 15;15(4):808-13.
47. Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Interpretation of left ventricular diastolic dysfunction in children with cardiomyopathy by echocardiography: problems and limitations. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Mar 1;6(2):254-61.
48. Musat D, Sherrid MV. Pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy determines its medical treatment. Anadolu Kardiyol Derg. 2006 Dec;6 Suppl 2:9-17.
49. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2003 Nov 5;42(9):1687-713.
50. Nishimura RA, Ommen SR. Hypertrophic cardiomyopathy: the search for obstruction. Circulation. 2006 Nov 21;114(21):2200-2.
51. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. Circulation. 2000 Aug 22;102(8):858-64.
52. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 2;46(3):470-6.
53. de la Morena G, Caro C, Saura D, Marin F, Gimeno JR, Gonzalez J, et al. Exercise eco-Doppler in hypertrophic cardiomyopathy patients. Determinant factors of exercise intolerance. Rev Esp Cardiol. 2013 Feb;66(2):98-103.
54. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2003 Jan 23;348(4):295-303.
55. Dimitrow PP, Plazak W, Pieniazek P, Podolec P. Variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2009 Oct;32(10):598-9.
56. Cheng TO. Mechanisms of variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2010 Nov 19;145(2):169-71.
57. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2009 Jul;32(7):397-402.
58. Maron BJ. Commentary and re-appraisal: surgical septal myectomy vs. alcohol ablation: after a decade of controversy and mismatch between clinical practice and guidelines. Prog Cardiovasc Dis. 2012 May-Jun;54(6):523-8.
59. Maron MS, Olivotto I, Maron BJ, Prasad SK, Cecchi F, Udelson JE, et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009 Aug 25;54(9):866-75.
60. Tian T, Wang YL, Wang JZ, Sun K, Zou YB, Zhang WL, et al. Myocardial Bridging as a Common Phenotype of Hypertrophic Cardiomyopathy Has No Effect on Its Prognosis. Am J Med Sci. 2013 Nov 21.
61. Tome-Esteban MT, Ashworth M. Hypertrophic cardiomyopathy and acute myocardial necrosis with normal coronary arteries. Heart. 2008 Oct;94(10):1357.

62. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1986 Sep;8(3):545-57.
63. Cecchi F, Sgalambro A, Baldi M, Sotgia B, Antoniucci D, Camici PG, et al. Microvascular dysfunction, myocardial ischemia, and progression to heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Transl Res. 2009 Dec;2(4):452-61.
64. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med. 2007 Feb 22;356(8):830-40.
65. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. Circulation. 2007 May 8;115(18):2418-25.
66. Hoey ET, Teoh JK, Das I, Ganeshan A, Simpson H, Watkin RW. The emerging role of cardiovascular MRI for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. Clin Radiol. 2014 Jan 9.
67. Timmer SA, Knaapen P. Coronary microvascular function, myocardial metabolism, and energetics in hypertrophic cardiomyopathy: insights from positron emission tomography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013 Feb;14(2):95-101.
68. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2013 May;6(5):587-96.
69. Zhao L, Ma X, Delano MC, Jiang T, Zhang C, Liu Y, et al. Assessment of myocardial fibrosis and coronary arteries in hypertrophic cardiomyopathy using combined arterial and delayed enhanced CT: comparison with MR and coronary angiography. Eur Radiol. 2013 Apr;23(4):1034-43.
70. Nambi V, Buergler JM, Lakkis NM, Franklin J, Spencer WH, 3rd, Nagueh SF. Effectiveness of percutaneous intervention for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and coronary artery disease. Am J Cardiol. 2005 Aug 15;96(4):580-1.
71. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. Circulation. 2003 Nov 11;108(19):2342-8.
72. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell. 1990 Sep 7;62(5):999-1006.
73. Force T, Bonow RO, Houser SR, Solaro RJ, Hershberger RE, Adhikari B, et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation. 2010 Sep 14;122(11):1130-3.
74. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. Biomark Med. 2013 Aug;7(4):505-16.
75. Medicine. ACoS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 6ª ed. Medicine. ACoS, editor: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
76. Fananapazir L, Epstein ND. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and

identical beta-myosin heavy chain gene mutations. Circulation. 1994 Jan;89(1):22-32.
77. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 1992 Apr 23;326(17):1108-14.
78. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. Nat Genet. 1996 May;13(1):63-9.
79. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. Mayo Clin Proc. 2006 Apr;81(4):459-67.
80. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet. 1995 Dec;11(4):434-7.
81. Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. J Am Coll Cardiol. 1986 Jun;7(6):1370-8.
82. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. Cell. 1994 Jun 3;77(5):701-12.
83. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet. 1997 Aug;16(4):379-82.
84. Landstrom AP, Parvatiyar MS, Pinto JR, Marquardt ML, Bos JM, Tester DJ, et al. Molecular and functional characterization of novel hypertrophic cardiomyopathy susceptibility mutations in TNNC1-encoded troponin C. J Mol Cell Cardiol. 2008 Aug;45(2):281-8.
85. Olson TM, Karst ML, Whitby FG, Driscoll DJ. Myosin light chain mutation causes autosomal recessive cardiomyopathy with mid-cavitary hypertrophy and restrictive physiology. Circulation. 2002 May 21;105(20):2337-40.
86. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest. 1999 May 15;103(10):R39-43.
87. Craig R, Lee KH, Mun JY, Torre I, Luther PK. Structure, sarcomeric organization, and thin filament binding of cardiac myosin-binding protein-C. Pflugers Arch. 2014 Mar;466(3):425-31.
88. Wang L, Seidman JG, Seidman CE. Narrative review: harnessing molecular genetics for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Ann Intern Med. 2010 Apr 20;152(8):513-20, W181.
89. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. J Med Genet. 2005 Oct;42(10):e59.
90. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 6;55(14):1444-53.

91. Liu W, Hu D, Zhu T, Ma Z, Yang J, Xie W, et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013 Aug 15;112(4):585-9.
92. Alpert NR, Mohiddin SA, Tripodi D, Jacobson-Hatzell J, Vaughn-Whitley K, Brosseau C, et al. Molecular and phenotypic effects of heterozygous, homozygous, and compound heterozygote myosin heavy-chain mutations. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Mar;288(3):H1097-102.
93. Tsoutsman T, Kelly M, Ng DC, Tan JE, Tu E, Lam L, et al. Severe heart failure and early mortality in a double-mutation mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2008 Apr 8;117(14):1820-31.
94. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? Circ Cardiovasc Genet. 2009 Apr;2(2):182-90.
95. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Mar;5(3):158-68.
96. Hershberger RE, Pinto JR, Parks SB, Kushner JD, Li D, Ludwigsen S, et al. Clinical and functional characterization of TNNT2 mutations identified in patients with dilated cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2009 Aug;2(4):306-13.
97. Pinto JR, Parvatiyar MS, Jones MA, Liang J, Potter JD. A troponin T mutation that causes infantile restrictive cardiomyopathy increases Ca2+ sensitivity of force development and impairs the inhibitory properties of troponin. J Biol Chem. 2008 Jan 25;283(4):2156-66.
98. Luedde M, Ehlermann P, Weichenhan D, Will R, Zeller R, Rupp S, et al. Severe familial left ventricular non-compaction cardiomyopathy due to a novel troponin T (TNNT2) mutation. Cardiovasc Res. 2010 Jun 1;86(3):452-60.
99. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, Andersen PS, Diness B, Axelsson A, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. Circulation. 2013 Jan 1;127(1):48-54.
100. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 14;54(3):201-11.
101. Marsiglia JD, Credidio FL, de Oliveira TG, Reis RF, Antunes Mde O, de Araujo AQ, et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J. 2013 Oct;166(4):775-82.
102. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. Heart. 2013 Dec;99(24):1800-11.
103. Ho CY. Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2010 Dec 7;122(23):2430-40; discussion 40.
104. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011 Dec 13;124(24):2761-96.
105. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 21;60(8):705-15.

106. Rowin EJ, Maron MS. The ever expanding spectrum of phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013 Aug 1;112(3):463-4.
107. Yingchoncharoen T, Tang WW. Recent advances in hypertrophic cardiomyopathy. F1000Prime Rep. 2014;6:12.
108. Vengoechea J, McKelvey KD, Jr. Genetics and cardiovascular disease: the impact of molecular diagnosis. J Ark Med Soc. 2013 Apr;109(11):230-2.
109. Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2006 Dec 1;98(11):1507-11.
110. Efthimiadis GK, Parcharidou D, Pagourelias ED, Meditskou S, Spanos G, Hadjimiltiades S, et al. Prevalence and clinical outcomes of incidentally diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2010 May 15;105(10):1445-50.
111. Rose AG. Evaluation of pathological criteria for diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Histopathology. 1984 May;8(3):395-406.
112. Patane S, Marte F, Portaro A. Revelation of an obstructive hypertrophic cardiomyopathy in an elderly patient. Int J Cardiol. 2010 Nov 19;145(2):e41-3.
113. Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow R. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, Seventh Edition. 7 ed. Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow R, editors. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005.
114. Elmariah S, Fifer MA. Medical, surgical and interventional management of hypertrophic cardiomyopathy with obstruction. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2012 Dec;14(6):665-78.
115. Maron BJ, Braunwald E. Evolution of hypertrophic cardiomyopathy to a contemporary treatable disease. Circulation. 2012 Sep 25;126(13):1640-4.
116. Ingham RE, Mason JW, Rossen RM, Goodman DJ, Harrison DC. Electrophysiologic findings in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Am J Cardiol. 1978 May 1;41(5):811-6.
117. Levis JT. ECG diagnosis: apical hypertrophic cardiomyopathy. Perm J. 2013 Spring;17(2):84.
118. McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: exercise and 48 hour ambulatory electrocardiographic assessment with and without beta adrenergic blocking therapy. Am J Cardiol. 1980 Jan;45(1):1-5.
119. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1988 Jan;11(1):147-53.
120. 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 Nov 20;104(21):2517-24.
121. Riera AR, de Cano SJ, Cano MN, Gimenez VM, de Padua Fleury Neto LA, Sousa JE. Vector electrocardiographic alterations after percutaneous septal ablation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Possible anatomic causes. Arq Bras Cardiol. 2002 Nov;79(5):466-75.
122. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2001 Oct;6(4):277-9.
123. Perez-Riera AR, de Lucca AA, Barbosa-Barros R, Yanowitz FG, de Cano SF, Cano MN, et al. Value of electro-vectorcardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013 Jul;18(4):311-26.

124. Glasscock WR. Historical perspective on Holter monitoring. J Am Coll Cardiol. 1991 Oct;18(4):1147.
125. Norman J. Holter and Holter electrocardiography. Med Instrum. 1978 Nov-Dec;12(6):318-9.
126. Barold SS. Norman J. "Jeff" Holter-"Father" of ambulatory ECG monitoring. J Interv Card Electrophysiol. 2005 Nov;14(2):117-8.
127. 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(5):452-9.
128. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA. 1996 Jul 17;276(3):199-204.
129. Elliott P, Spirito P. Prevention of hypertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice. Heart. 2008 Oct;94(10):1269-75.
130. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA. 2006 Oct 4;296(13):1593-601.
131. Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA. Incidence of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes. Circulation. 2011 Apr 19;123(15):1594-600.
132. O'Mahony C, Lambiase PD, Rahman SM, Cardona M, Calcagnino M, Quarta G, et al. The relation of ventricular arrhythmia electrophysiological characteristics to cardiac phenotype and circadian patterns in hypertrophic cardiomyopathy. Europace. 2012 May;14(5):724-33.
133. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2009 Apr 7;119(13):1703-10.
134. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. J Am Coll Cardiol. 1995 Dec;26(7):1699-708.
135. Cano S, Cano MN, Pinheiro Jr J. Progressive Ventricular Remoldeling After Alcohol Septal Ablation in Severely Symptomatic Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy, Fact or Mith? Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular. 2009;22:36-45.
136. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2002 Mar 26;105(12):1407-11.
137. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac Findings in Noonan Syndrome on Long-term Follow-up. Congenit Heart Dis. 2013 Jun 10.
138. Agarwal P, Philip R, Gutch M, Gupta KK. The other side of Turner's: Noonan's syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Sep;17(5):794-8.
139. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2006 Dec 19;48(12):2410-22.
140. Losi MA, Betocchi S, Barbati G, Parisi V, Tocchetti CG, Pastore F, et al. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2009 Jan;22(1):76-81.

141. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivotto I, et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. Cardiovasc Ultrasound. 2010;8:7.
142. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. JACC Cardiovasc Imaging. 2008 Nov;1(6):787-800.
143. Le VV, Perez MV, Wheeler MT, Myers J, Schnittger I, Ashley EA. Mechanisms of exercise intolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J. 2009 Sep;158(3):e27-34.
144. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2005 Aug 9;112(6):855-61.
145. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010 Sep 7;56(11):875-87.
146. Hombach V, Merkle N, Bernhard P, Rasche V, Rottbauer W. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010. Cardiol J. 2010;17(6):549-57.
147. Ghersin E, Soto V, Heldman AW. Multidetector computerized tomography can guide and document alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation. 2011 Jan 18;123(2):e5-7.
148. Deux JF, Potet J, Lim P, Teiger E, Mayer J, Bensaid A, et al. Is multidetector computed tomography a suitable alternative to MR imaging for the assessment of myocardial necrosis after alcohol septal ablation? Int J Cardiol. 2013 Apr 15;164(3):306-11.
149. 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 Jan;29(1):191-7.
150. Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes: practical challenges and diagnostic dilemmas. J Am Coll Cardiol. 2013 Mar 12;61(10):1027-40.
151. Kansal MM, Mookadam F, Tajik AJ. Drink more, and eat less: advice in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2010 Nov 1;106(9):1313-6.
152. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, Willems R, Jordaens LJ, Theuns DA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. Am Heart J. 2013 Sep;166(3):496-502.
153. Cabrera-Bueno F, Garcia-Pinilla JM, Gomez-Doblas JJ, Montiel-Trujillo A, Rodriguez-Bailon I, de Teresa-Galvan E. Beta-blocker therapy for dynamic left ventricular outflow tract obstruction induced by exercise. Int J Cardiol. 2007 Apr 25;117(2):222-6.
154. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. Am J Med. 2004 Jan 1;116(1):63-5.
155. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2008 Jan 22;117(3):429-39.

156. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1998 Jan 6-13;97(1):41-7.
157. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, et al. beta Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2012 Sep 1;110(5):715-9.
158. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW. Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. Circulation. 1968 Nov;38(5):846-58.
159. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. Br Heart J. 1970 Nov;32(6):804-11.
160. Thompson DS, Naqvi N, Juul SM, Swanton RH, Coltart DJ, Jenkins BS, et al. Effects of propranolol on myocardial oxygen consumption, substrate extraction, and haemodynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Br Heart J. 1980 Nov;44(5):488-98.
161. Marian AJ. Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Tex Heart Inst J. 2009;36(3):194-204.
162. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1724-33.
163. Doiuchi J, Hamada M, Ochi T, Ito T, Kokubu T. Adverse effects of atrial fibrillation and syncope induced by calcium-channel blockers in hypertrophic cardiomyopathy. Clin Cardiol. 1985 Mar;8(3):176-9.
164. Pollick C. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. II. Noninvasive assessment after oral administration. Am J Cardiol. 1988 Dec 1;62(17):1252-5.
165. Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. Am J Cardiol. 1988 Dec 1;62(17):1248-51.
166. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):1251-8.
167. Kajimoto K, Imai T, Minami Y, Kasanuki H. Comparison of acute reduction in left ventricular outflow tract pressure gradient in obstructive hypertrophic cardiomyopathy by disopyramide versus pilsicainide versus cibenzoline. Am J Cardiol. 2010 Nov 1;106(9):1307-12.
168. Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. Circulation. 2010 Aug 17;122(7):717-28, 18 p following 28.
169. Shivu GN, Abozguia K, Phan TT, Ahmed I, Henning A, Frenneaux M. (31)P magnetic resonance spectroscopy to measure in vivo cardiac energetics in normal myocardium and hypertrophic cardiomyopathy: Experiences at 3T. Eur J Radiol. 2010 Feb;73(2):255-9.
170. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2010 Oct 19;122(16):1562-9.

171. Tomberli B, Girolami F, Coppini R, Ferrantini C, Rossi A, Cecchi F, et al. [Management of refractory symptoms in hypertrophic cardiomyopathy with restrictive pathophysiology: novel perspectives for ranolazine]. G Ital Cardiol (Rome). 2012 Apr;13(4):297-303.
172. Geske JB, Konecny T, Ommen SR, Nishimura RA, Sorajja P, Schaff HV, et al. Surgical myectomy improves pulmonary hypertension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2013 Dec 13.
173. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2005 Apr 26;111(16):2033-41.
174. Sousa JE, Zerbiniede J, Jatene AD, Fontes VF, Magalhaes HM, Camposfilho CM. Transaortic Infundibulectomy for Hypertrophic Subaortic Stenosis. Am J Cardiol. 1965 Jun;15:801-8.
175. Sado DM, Flett AS, McGregor CG, Pantazis AA, Elliott PM, Moon JC. Myectomy plus Alfieri technique for outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2010 Aug 31;122(9):938-9.
176. Agarwal S, Puri S, Wang H. Alcohol Septal Ablation in a Patient with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Case Report and Review of Literature. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013 Aug 28.
177. Brown ML, Schaff HV. Surgical management of hypertrophic cardiomyopathy in 2007: what is new? World J Surg. 2008 Mar;32(3):350-4.
178. Fann JI. Historical perspectives of The American Association for Thoracic Surgery: Frank S. Dolley (1884-1961). J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Jan;147(1):1-3.
179. Gutermann H, Pettinari M, Van Kerrebroeck C, Vander Laenen M, Engelen K, Fret T, et al. Myectomy and mitral repair through the left atrium in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: The preferred approach for contemporary surgical candidates? J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Aug 26.
180. Megevand A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. Am J Cardiol. 2005 Apr 15;95(8):991-3.
181. Nowinski K, Wecke L, Gadler F, Linde C, Bergfeldt L. Pacing-induced electrophysiological remodeling in hypertrophic obstructive cardiomyopathy--observations on cardiac memory. Pacing Clin Electrophysiol. 2005 Jun;28(6):561-7.
182. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1999 Mar 15;83(6):903-7.
183. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). Circulation. 1999 Jun 8;99(22):2927-33.
184. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. Eur Heart J. 1997 Aug;18(8):1249-56.

185. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. J Am Coll Cardiol. 1997 Feb;29(2):435-41.
186. Braunwald E, Maron BJ. Eugene Braunwald, MD and the early years of hypertrophic cardiomyopathy: a conversation with Dr. Barry J. Maron. Am J Cardiol. 2012 Jun 1;109(11):1539-47.
187. Maron BJ, Josephson ME. Long-term consequences of the right ventricular pacing mania of the 1990s for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2014 Jan 1;113(1):191-2.
188. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. J Am Coll Cardiol. 1999 Jul;34(1):191-6.
189. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000 Jun 15;342(24):1778-85.
190. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. JAMA. 2007 Jul 25;298(4):405-12.
191. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. Eur Heart J. 2010 Dec;31(24):3084-93.
192. McKeown PP, Muir AR. Risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy: contemporary guidelines hampered by insufficient evidence. Heart. 2013 Apr;99(8):511-3.
193. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2013 Apr;99(8):534-41.
194. Arteaga E. Cardiodesfibrilador implantável na prevenção de morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica [Professor livre docente]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011.
195. Almaas VM, Haugaa KH, Strom EH, Scott H, Dahl CP, Leren TP, et al. Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias, and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Europace. 2013 Sep;15(9):1319-27.
196. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. Circ Heart Fail. 2012 Sep 1;5(5):552-9.
197. Braunwald E. Induced septal infarction: a new therapeutic strategy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation. 1997 Apr 15;95(8):1981-2.
198. Veselka J, Zemanek D, Tomasov P, Duchonova R, Linhartova K. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: ultra-low dose of alcohol (1 ml) is still effective. Heart Vessels. 2009 Jan;24(1):27-31.

199. Veselka J, Tomasov P, Zemanek D. Long-term effects of varying alcohol dosing in percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized study with a follow-up up to 11 years. Can J Cardiol. 2011 Nov-Dec;27(6):763-7.
200. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2008 Jul 8;118(2):131-9.
201. Kwon DH, Kapadia SR, Tuzcu EM, Halley CM, Gorodeski EZ, Curtin RJ, et al. Long-term outcomes in high-risk symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing alcohol septal ablation. JACC Cardiovasc Interv. 2008 Aug;1(4):432-8.
202. Lyne JC, Kilpatrick T, Duncan A, Knight CJ, Sigwart U, Fox KM. Long-term follow-up of the first patients to undergo transcatheter alcohol septal ablation. Cardiology. 2010;116(3):168-73.
203. Baggish AL, Smith RN, Palacios I, Vlahakes GJ, Yoerger DM, Picard MH, et al. Pathological effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Heart. 2006 Dec;92(12):1773-8.
204. Timmer SA, Knaapen P, Germans T, Dijkmans PA, Lubberink M, Ten Berg JM, et al. Effects of alcohol septal ablation on coronary microvascular function and myocardial energetics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 Jul;301(1):H129-37.
205. Yoerger DM, Picard MH, Palacios IF, Vlahakes GJ, Lowry PA, Fifer MA. Time course of pressure gradient response after first alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2006 May 15;97(10):1511-4.
206. Seggewiss H, Rigopoulos A. [Septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy: current status]. Rev Esp Cardiol. 2003 Dec;56(12):1153-9.
207. Cano MN, Cano SJF, Sousa AGMR, Sousa JE. Tratamiento intervencionista de la cardiomiopatia hipertrofica obstructiva. In: Sousa AGMR, editor. Intervenciones cardiovasculares SOLACI. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. p. 617-28.
208. van Dockum WG, Beek AM, ten Cate FJ, ten Berg JM, Bondarenko O, Gotte MJ, et al. Early onset and progression of left ventricular remodeling after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation. 2005 May 17;111(19):2503-8.
209. McCann GP, Van Dockum WG, Beek AM, Nijveldt R, Ten Cate FJ, Ten Berg JM, et al. Extent of myocardial infarction and reverse remodeling assessed by cardiac magnetic resonance in patients with and without right bundle branch block following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2007 Feb 15;99(4):563-7.
210. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. J Interv Cardiol. 2006 Aug;19(4):319-27.
211. Veselka J, Lawrenz T, Stellbrink C, Zemanek D, Branny M, Januska J, et al. Low incidence of procedure-related major adverse cardiac events after alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2013 Nov;29(11):1415-21.

212. Sigwart U. Catheter treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: for seniors only? Circulation. 2008 Jul 8;118(2):107-8.
213. Cuoco FA, Spencer WH, 3rd, Fernandes VL, Nielsen CD, Nagueh S, Sturdivant JL, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden death after alcohol septal ablation of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2008 Nov 18;52(21):1718-23.
214. Galbraith JK. Economics and the Quality of Life. Science. 1964 Jul 10;145(3628):117-23.
215. Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elinson J. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. Am J Cardiol. 1984 Oct 1;54(7):908-13.
216. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol. 1989 Sep 15;64(10):651-4.
217. Parissis JT, Nikolaou M, Birmpa D, Farmakis D, Paraskevaidis I, Bistola V, et al. Clinical and prognostic value of Duke's Activity Status Index along with plasma B-type natriuretic peptide levels in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2009 Jan 1;103(1):73-5.
218. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. Circulation. 1981 Dec;64(6):1227-34.
219. Fox SM, 3rd, Naughton JP, Gorman PA. Physical activity and cardiovascular health. 3. The exercise prescription: frequency and type of activity. Mod Concepts Cardiovasc Dis. 1972 Jun;41(6):25-30.
220. Franzen E. Avaliação da qualidade de vida em cardiopatia isquêmica : validação de instrumentos para uma população brasileira. [Mestrado]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.; 2005.
221. Maranhao Neto Gde A, Lourenco PM, Farinatti Pde T. [Prediction of aerobic fitness without stress testing and applicability to epidemiological studies: a systematic review]. Cad Saude Publica. 2004 Jan-Feb;20(1):48-56.
222. Sztejfman M, Nau G, Candiello A, Albertal M, Padilla L. Gradientes Intraventriculares e Qualidade de Vida no acompanhamento a Longo Prazo da redução não-cirúrgica do septo intraventricular na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2010 Aug;18(2):193-8.
223. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar 13;49(10):1109-27.
224. [IV Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Treatment of Acute Myocardial Infarction with ST-segment elevation]. Arq Bras Cardiol. 2009;93(6 Suppl 2):e179-264.
225. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American

Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18(12):1440-63.

226. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 10;50(2):187-204.

227. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation. 2003 Sep 2;108(9):1146-62.

228. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. J Am Coll Cardiol. 2006 Jun 6;47(11):2343-55.

229. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation. 1978 Dec;58(6):1072-83.

230. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr. 1989 Sep-Oct;2(5):358-67.

231. [II Guidelines on Ergometric Tests of the Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol. 2002 May;78 Suppl 2:1-17.

232. Woo A, Rakowski H. Does myectomy convey survival benefit in hypertrophic cardiomyopathy? Heart Fail Clin. 2007 Jul;3(3):275-88.

233. van Dockum WG, Knaapen P, Hofman MB, Kuijer JP, ten Cate FJ, ten Berg JM, et al. Impact of alcohol septal ablation on left anterior descending coronary artery blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2009 Jun;25(5):511-8.

234. Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, Smith KM, Wang A, Bach RG, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry. J Am Coll Cardiol. 2011 Nov 22;58(22):2322-8.
235. Fernandes VL, Nagueh SF, Wang W, Roberts R, Spencer WH, 3rd. A prospective follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy--the Baylor experience (1996-2002). Clin Cardiol. 2005 Mar;28(3):124-30.
236. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, Hansen PR, Havndrup O, Aakhus S, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. Circ Cardiovasc Interv. 2011 Jun;4(3):256-65.
237. Serber ER, Sears SF, Nielsen CD, Spencer WH, 3rd, Smith KM. Depression, anxiety, and quality of life in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy three months after alcohol septal ablation. Am J Cardiol. 2007 Nov 15;100(10):1592-7.
238. Naidu SS. Survival and pacemaker risk after alcohol septal ablation: informing the choice of invasive therapy for hypertrophic cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2013 Nov;29(11):1369-70.
239. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. Circ Cardiovasc Interv. 2010 Apr;3(2):97-104.
240. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. Am J Cardiol. 2013 Feb 1;111(3):388-92.
241. Jensen MK, Havndrup O, Hassager C, Helqvist S, Kelbaek H, Jorgensen E, et al. Survival and sudden cardiac death after septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Scand Cardiovasc J. 2011 Jun;45(3):153-60.
242. Heldman AW, Wu KC, Abraham TP, Cameron DE. Myectomy or alcohol septal ablation surgery and percutaneous intervention go another round. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 23;49(3):358-60.
243. ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. Circ Heart Fail. 2010 May;3(3):362-9.
244. Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, van Buuren F, Bitter T, Faber L, et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. Heart. 2013 Jul;99(14):1012-7.
245. Singh M, Edwards WD, Holmes DR, Jr., Tajil AJ, Nishimura RA. Anatomy of the first septal perforating artery: a study with implications for ablation therapy for hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2001 Aug;76(8):799-802.
246. Steggerda RC, Balt JC, Ten Berg JM. Optimal gradient reduction after alcohol septal ablation: a case report with anatomical and practical determinants. Neth Heart J. 2011 Jun;19(6):301-3.

247. Steggerda RC, Balt JC, Damman K, van den Berg MP, Ten Berg JM. Predictors of outcome after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Special interest for the septal coronary anatomy. Neth Heart J. 2013 Nov;21(11):504-9.
248. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. Circulation. 1998 Dec 1;98(22):2415-21.
249. Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring. J Am Soc Echocardiogr. 2000 Dec;13(12):1074-9.
250. Seggewiss H, Faber L, Ziemssen P, Gleichmann U. [One-year follow-up after echocardiographically-guided percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. Dtsch Med Wochenschr. 2001 Apr 12;126(15):424-30.
251. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. Eur J Echocardiogr. 2004 Oct;5(5):347-55.
252. Moya Mur JL, Salido Tahoces L, Mestre Barcelo JL, Fernandez Golfin C, Zamorano Gomez JL. Three-dimensional contrast echocardiography-guided alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014 Feb;15(2):226.
253. Aqel R, Hage FG, AlJaroudi W, Lawson D, Sweeney A, Hansalia S, et al. How much alcohol should we infuse in the coronary artery of hypertrophic cardiomyopathy patients? J Invasive Cardiol. 2010 Jan;22(1):22-6.
254. Kuhn HJ. The history of alcohol septal ablation. Cardiovasc Revasc Med. 2010 Oct-Dec;11(4):260-1.
255. Wallace EL, Thompson JJ, Faulkner MW, Gurley JC, Smith MD. Septal perforator anatomy and variability of perfusion bed by myocardial contrast echocardiography: a study of hypertrophic cardiomyopathy patients undergoing alcohol septal ablation. J Interv Cardiol. 2013 Dec;26(6):604-12.
256. Veselka J. Historical milestones and progress in the research on alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2014 Jan;30(1):46-51.
257. Khouzam RN, Naidu SS. Current status and future perspectives on alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Curr Cardiol Rep. 2014 May;16(5):478.
258. Woo A, Monakier D, Harris L, Hill A, Shah P, Wigle ED, et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2007 Sep;93(9):1044-5.
259. Begley DA, Mohiddin SA, Tripodi D, Winkler JB, Fananapazir L. Efficacy of implantable cardioverter defibrillator therapy for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol. 2003 Sep;26(9):1887-96.
260. Almaas VM, Haugaa KH, Strom EH, Scott H, Smith HJ, Dahl CP, et al. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2014 Apr;100(8):631-8.

261. Chen X, Zhao S, Zhao T, Lu M, Yin G, Jiang S, et al. T-wave inversions related to left ventricular basal hypertrophy and myocardial fibrosis in non-apical hypertrophic cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. Eur J Radiol. 2014 Feb;83(2):297-302.
262. Prinz C, Farr M, Laser KT, Esdorn H, Piper C, Horstkotte D, et al. Determining the role of fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013 Apr;11(4):495-504.
263. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2012 Apr;5(4):370-7.
264. Veselka J, Krejci J, Tomasov P, Durdil V, Riedlbauchova L, Honek J, et al. Outcome of patients after alcohol septal ablation with permanent pacemaker implanted for periprocedural complete heart block. Int J Cardiol. 2014 Feb 1;171(2):e37-8.
265. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2012 Jan;98(2):116-25.
266. Brady PA. Surviving hypertrophic cardiomyopathy: counting the cost of implantable cardioverter defibrillator therapy to prevent sudden death. Heart. 2012 Jan;98(2):97-8.
267. Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, O'Callaghan C, Lowry PA, Yannekis G, et al. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2013 Dec;1(6):480-7.
268. Gold MR, Weiss R, Theuns DA, Smith W, Leon A, Knight BP, et al. Use of a discrimination algorithm to reduce inappropriate shocks with a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. Heart Rhythm. 2014 Apr 13.
269. Majithia A, Estes NA, 3rd, Weinstock J. Advances in sudden death prevention: the emerging role of a fully subcutaneous defibrillator. Am J Med. 2014 Mar;127(3):188-94.
270. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(8):823-34.
271. Olivotto I, Ommen SR, Maron MS, Cecchi F, Maron BJ. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial? J Am Coll Cardiol. 2007 Aug 28;50(9):831-4.
272. Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA. Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. Eur Heart J. 2011 May;32(9):1055-8.
273. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 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 Aug 29.
274. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, et al. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive

cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. J Endovasc Ther. 2004 Dec;11(6):705-11.