

KELVIN HENRIQUE VILALVA

A deflexão intrinsecoide como preditor de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Prof. Dr^a. Luciana Vidal Armaganijan

São Paulo

2022

KELVIN HENRIQUE VILALVA

A deflexão intrinsecoide como preditor de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Prof. Dr^a. Luciana Vidal Armaganijan

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Vilalva, Kelvin Henrique

A deflexão intrinsecoide como preditor de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica / Kelvin Henrique Vilalva – São Paulo, 2022.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Vidal Armaganijan

Descritores: 1. Cardiomiopatia Hipertrófica. 2. Arritmias Cardíacas. 3. Eletrofisiologia/métodos. 3. Desfibriladores Implantáveis. 4. Morte Súbita Cardíaca.

USP/IDPC/Biblioteca/41/22

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas bênçãos diárias que me permitiram alcançar meus sonhos e objetivos,

À minha família, enquanto alicerce e base em todos os momentos,

À minha orientadora, professora Dr^a Luciana Vidal Armaganijan, a quem tenho como exemplo profissional, pelos ensinamentos diários, por todo incentivo e dedicação neste trabalho,

Ao Dr. Dalmo Antônio Ribeiro Moreira e à Dra. Edileide de Barros Correia, por todo incentivo ao projeto e à pesquisa científica,

Aos amigos e à minha turma de residência em cardiologia, por todo companheirismo e apoio,

A todos os pacientes que posso acompanhar em minha carreira profissional, que diariamente me proporcionam grandes ensinamentos de vida e em medicina, inspirando-me à busca constante por novos conhecimentos,

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, onde realizei minha residência médica, pela oportunidade de integrar este programa de mestrado.

RESUMO

Vilalva, K.H. **A deflexão intrinsecoide como preditor de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica.** [Dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Morte súbita cardíaca (MSC) por arritmias ventriculares malignas (AVM) em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) ocorre em até 0,9%/ ano. Identificar fatores preditores de risco para tal evento é de suma importância, considerando a indicação de cardiodesfibrilador implantável (CDI) nos pacientes com mais elevado risco. A deflexão intrinsecoide (DI) medida no eletrocardiograma demonstrou, em alguns estudos, correlação com desfechos cardiovasculares, porém, a literatura é escassa na análise de tal parâmetro em pacientes com CMH. **Objetivos e métodos:** Este foi um estudo do tipo coorte retrospectiva, que incluiu pacientes com CMH e portadores de CDI seguidos em hospital terciário. Analisaram-se parâmetros clínicos e ecocardiográficos, além da medida da DI nas derivações V5 ou V6. **Resultados:** 180 pacientes foram incluídos na análise, divididos em 2 grupos: grupo I (N=55) – pacientes cujo CDI foi indicado para prevenção secundária e/ou que apresentaram AVM durante o seguimento (com ou sem terapia pelo CDI) e grupo II (N=125) – pacientes cuja indicação do CDI se deu por prevenção primária e que não apresentaram terapia pelo dispositivo durante o seguimento clínico. No grupo I, observaram-se maiores valores de: *HCM-Risk SCD* ($13,5 \pm 3,92$ vs $6,47 \pm 2,76$ - $p < 0,001$), espessura do septo ($25,5 \pm 4,63$ mm vs $22,4 \pm 4,70$ mm – $p < 0,001$) e DI em V5 ou V6 ($77,1 \pm 15,4$ vs $40,5 \pm 10,8$ – $p < 0,001$). Na análise multivariada, a medida da DI e a ocorrência de taquicardia ventricular não sustentada no Holter de 24 horas foram os fatores que melhor se correlacionaram com a ocorrência de AVM. A análise da curva ROC mostrou como ponto de corte com melhores sensibilidade e especificidade o valor de 58 ms para a DI em V5 ou V6. **Conclusão:** DI prolongada constituiu fator preditor independente para ocorrência de AVM e, portanto, para maior risco de MSC, em pacientes com CMH. A inclusão de tal parâmetro na estratificação de risco pode auxiliar na melhor indicação de CDI aos pacientes sob maior risco.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica, Arritmias Cardíacas, Eletrocardiografia / métodos, Eletrofisiologia, Cardiodesfibrilador Implantável, Morte Súbita Cardíaca

ABSTRACT

Vilalva, K.H. **Intrinsicoid deflection as a risk predictor for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy.**[Dissertation]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2022

Introduction: Sudden cardiac death (SCD) and malignant ventricular arrhythmias (MVA) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) occurs in up to 0.9%/year. Identifying risk predictors for such an event is of paramount importance, considering the indication of implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in patients at higher risk. The intrinsicoid deflection (ID) measured on the electrocardiogram showed a correlation with cardiovascular outcomes in some studies, but the literature is scarce in the analysis of this parameter in patients with HCM. **Objectives and methods:** In this retrospective cohort of patients with HCM and ICD followed in a tertiary hospital, clinical and echocardiographic parameters were analyzed, in addition to the measurement of ID on the 12-lead ECG. **Results:** 180 patients were included in the analysis and divided into 2 groups: group I (N=55) – patients in whom ICD was indicated for secondary prevention and/or presented MVA (with or without ICD therapy) during the follow up period and group II (N=125) – patients in whom ICD was indicated for primary prevention and did not present device therapy during the follow up. Group I presented higher values of *HCM-Risk SCD* (13.5 ± 3.92 vs 6.47 ± 2.76 - $p < 0.001$), septum thickness (25.5 ± 4.63 mm vs 22.4 ± 4.70 mm - $p < 0.001$) and ID in V5 or V6 (77.1 ± 15.4 vs 40.5 ± 10.8 - $p < 0.001$). In the multivariate analysis, ID and the occurrence of non-sustained ventricular tachycardia on the 24-hour Holter monitoring were the factors that best correlated with the occurrence of MVA. ROC curve analysis showed a cutoff value with better sensitivity and specificity of 58 ms for the ID in V5 or V6. **Conclusion:** Prolonged ID constituted an independent predictor factor for the occurrence of MVA and, therefore, for a higher risk of SCD, in patients with HCM. The inclusion of this parameter in the risk stratification may help to better indicate ICD implant to patients at higher risk.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy, Cardiac Arrhythmias, Electrocardiography / methods, Electrophysiology, Implantable Cardioverter-Defibrillator, Sudden Cardiac Death

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

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

Pestana MC, Dziabas MCC, Garcia EM, Santos MF dos, Nascimento MM, Cardoso SC. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) [Internet]. 3. ed. rev. Funaro VMB de O, organizador. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas; 2016.

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS, FLUXOGRAMAS E GRÁFICOS	11
1. INTRODUÇÃO	12
1.1 CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA	12
1.2 BASES GENÉTICAS	13
1.3 FISIOPATOLOGIA	14
1.4 MORTE SÚBITA CARDÍACA	16
1.5 PREVENÇÃO DE MSC	17
1.6 ELETROCARDIOGRAMA NA CMH	20
1.7 DEFLEXÃO INTRINSECOIDE	21
2. OBJETIVOS	26
3. MÉTODOS	27
3.1 TIPO DE ESTUDO	27
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
3.4 DIVISÃO DE GRUPOS	28
3.5 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	29
3.6 ANÁLISE ELETROCARDIOGRÁFICA	30
3.7 ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA E POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	31
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.9 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR.....	32
4. RESULTADOS	32
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÕES	43
7. REFERÊNCIAS	44
8. ANEXOS	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS:

- AE** - Átrio Esquerdo
ATP - Terapia Antitaciquardia (*Anti-tachycardia pacing*)
AVM - Arritmias Ventriculares Malignas
BRD - Bloqueio de Ramo Direito
BRE - Bloqueio de Ramo Esquerdo
CDI - Cardiodesfibrilador Implantável
CMH - Cardiomiopatia Hipertrófica
DAC – Doença arterial coronariana
DAVD – Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito
DDFVE - Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo
DI - Deflexão Intrínsecoide
DLP – Dislipidemia
DM – Diabetes Mellitus
DRC – Doença renal crônica
FA - Fibrilação Atrial
FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FV - Fibrilação Ventricular
HVE - Hipertrofia Ventricular Esquerda
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
IC - Insuficiência Cardíaca
MSA - Movimento Sistólico Anterior
MSC - Morte Súbita Cardíaca
PCR - Parada Cardiorrespiratória
RMC - Ressonância Magnética Cardíaca
TAV - Tempo de Ativação Ventricular
TV - Taquicardia Ventricular
TVNS - Taquicardia Ventricular Não-Sustentada
VE - Ventrículo Esquerdo
VoIAE - Volume do Átrio Esquerdo
VSVE - Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mutações mais prevalentes na CMH.

Figura 2 – Patologia da CMH.

Figura 3 – Das mutações à expressão clínica fenotípica da doença.

Figura 4 – Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na MSC e ocorrência de AVM.

Figura 5 – Fatores associados à ocorrência de MSC.

Figura 6 – Comparação entre as diretrizes americanas e europeias quanto à indicação de CDI para prevenção primária de MSC em pacientes com CMH.

Figura 7 – Medida da deflexão intrinsecoide.

Figura 8 – Risco multivariável de desenvolver insuficiência cardíaca x tempo da Deflexão Intrinsecoide.

Figura 9 – Relação entre hipertrofia ventricular e ocorrência de MSC

Figura 10 – Medida da deflexão intrinsecoide, do início do complexo QRS ao pico da onda R na derivação V5. Neste caso, obteve-se a medida de 1,5 mm (60 ms). Utilizado software *CardioCalipers®*, versão 3.3.

Figura 11 – Gráfico comparativo entre os grupos para as variáveis com diferença estatisticamente significativa

Figura 12 - Boxplot comparativo entre os grupos para as variáveis HCM-Risk-SCD, Septo (mm), DDFVE (mm) e DI em V5 ou V6 (ms).

Figura 13 – Curva ROC para DI

LISTA DE TABELAS, FLUXOGRAMAS E GRÁFICOS

Fluxograma 1 – Desenho do estudo e divisão de subgrupos

Fluxograma 2 – Pacientes incluídos no estudo

Tabela 1 – Perfil da população estudada (N=180 pacientes): características gerais, comorbidades, medicações em uso, fatores de risco para MSC e parâmetros ecocardiográficos.

Tabela 2 – Comparação entre os grupos nas variáveis categóricas (teste Qui-Quadrado).

Tabela 3 - Comparação entre os grupos nas variáveis numéricas (teste t de Student)

Tabela 4 – Regressão Logística Múltipla para avaliar os fatores associados à ocorrência de AVM

Tabela 5 – Acurácia da DI para predição de risco para MSC

1. Introdução

1.1 Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença de origem genética, monogênica e com herança autossômica dominante, que se caracteriza por hipertrofia miocárdica, na ausência de outras condições sistêmicas, metabólicas ou cardíacas como valvopatias, hipertensão arterial sistêmica, remodelamento secundário ao treinamento físico (“coração de atleta”) ou doenças de depósito (por exemplo, amiloidose cardíaca ou doença de Fabry). (1,2)

A prevalência da CHM varia de 1 caso a cada 200 - 500 indivíduos. Estima-se que, mundialmente, a doença afete aproximadamente 20 milhões de pessoas. Apesar de considerada a forma isolada mais comum de doença cardíaca hereditária, a taxa de subdiagnósticos é significativa, principalmente entre mulheres e negros. (1-6)

Os primeiros relatos de caso datam do século XIX, quando autores franceses e alemães descreveram hipertrofias ventriculares cujas características e apresentações clínicas poderiam corresponder à CMH. Já nesta época, diversas hipóteses fisiopatológicas foram propostas para os achados observados em necropsias, incluindo o conceito de gradiente intraventricular e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VE). Por alguns anos, a doença fora denominada estenose subaórtica hipertrófica idiopática. Porém, atualmente, a nomenclatura mais recomendada internacionalmente é CMH (com ou sem obstrução do trato de saída do ventrículo). (7-11)

No século XX, documentou-se associação entre a ocorrência de morte súbita cardíaca (MSC) e a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), sendo de 1944 a suposta primeira série de casos, publicada por Levy e von Glahn. Os dez pacientes avaliados por tais autores tinham em comum: presença de acentuada hipertrofia cardíaca, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC), além da ocorrência frequente de arritmias, sendo que 3 deles apresentaram MSC. (12)

1.2 Bases genéticas

O caráter genético e familiar da CMH foi proposto somente em meados do século XX, sendo a doença inicialmente chamada de “cardiomegalia familiar” por Evans em 1949. Em 1957, o patologista Teare descreveu uma série de nove casos clínicos (dentre os quais dois eram irmãos e oito morreram subitamente). Todos os pacientes apresentavam hipertrofia do septo interventricular, desarranjo arquitetural e fibrose intersticial (à análise histológica). Em 1961, Pare e cols. estudaram seis gerações de uma mesma família acometida por CMH e constataram que a transmissão seguia um padrão mendeliano autossômico dominante. (13-16)

Entretanto, em que pese as associações e estudos observacionais sobre o caráter genético da doença, somente em 1990 tornou-se evidente a base molecular para a CMH, quando C. Seidman e JG Seidman descreveram uma mutação em um gene do cromossomo 14 que codificava a proteína β miosina cardíaca. Nos anos subsequentes, mais de 1500 mutações em diferentes outros genes foram descritas, sendo encontradas em até metade dos pacientes com CMH. Atualmente, sabe-se que tais mutações podem ocorrer em genes que codificam proteínas sarcoméricas, do disco Z ou moduladoras do cálcio intracelular. As mutações mais comumente encontradas são: β miosina de cadeia pesada (MYH7), proteína C ligada à miosina (MYBPC3) e troponina T (TNNT2) – **figura 1.** (2, 17-19)

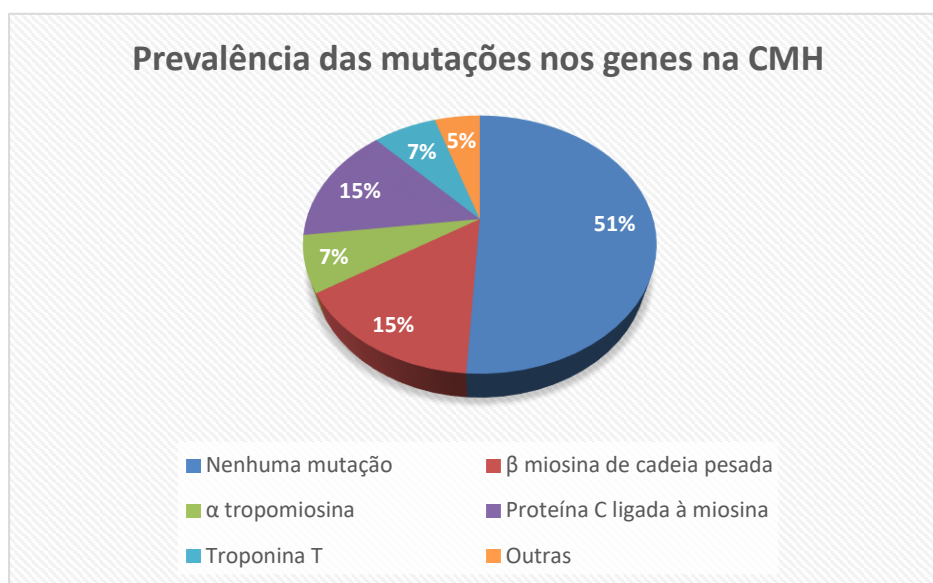


Figura 1 – Mutações mais prevalentes na CMH. Adaptado de *Maron BJ et al (2)*

1.3 Fisiopatologia

As diferentes alterações genéticas na CMH levam às variadas expressões fenotípicas da doença, com distintos graus de hipertrofia e fibrose, além de notável heterogeneidade clínica e prognóstica. Histologicamente, ocorre importante desorganização estrutural dos cardiomiócitos hipertróficos, com perda do alinhamento tissular em paralelo. O desenvolvimento de fibrose (aumento do tecido conectivo intersticial) pode ocorrer de maneira difusa ou localizada, constituindo importante substrato arritmogênico. Há também eminente desbalanço (*mismatch*) entre a oferta de fluxo sanguíneo e o consumo miocárdico (associado à hipertrofia ventricular) o que, por sua vez, resulta em menor limiar isquêmico e diferentes graus de angina. Em até 2/3 dos casos, a hipertrofia pode ser assimétrica, sendo o septo interventricular e a parede lateral do VE os segmentos mais comumente afetados. (5,6,20)

Todas as alterações descritas acima justificam uma série de eventos fisiopatológicos responsáveis pelas manifestações clínicas da doença. A desorganização estrutural, os diversos graus de isquemia e a fibrose intersticial levam a alterações de relaxamento miocárdico e redução da complacência ventricular, cursando, em última instância, com disfunção diastólica e insuficiência cardíaca. Em fases mais tardias da CMH pode ocorrer também queda da fração de ejeção do VE (FEVE). A hipertrofia na região septal, associada a anormalidades estruturais e ao movimento sistólico do folheto anterior da valva mitral (MSA), pode resultar em gradientes de pressão na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE). O fluxo sanguíneo em alta velocidade na VSVE promove, por efeito Venturi, deslocamento do folheto anterior da valva mitral em direção ao septo interventricular. Esse fenótipo é conhecido como a forma obstrutiva da doença, e pode ocorrer em até 30 % dos casos, sendo definido pela presença de um gradiente (ao repouso) na VSVE > 30 mmHg (**figuras 2 e 3**). (4, 21-23)

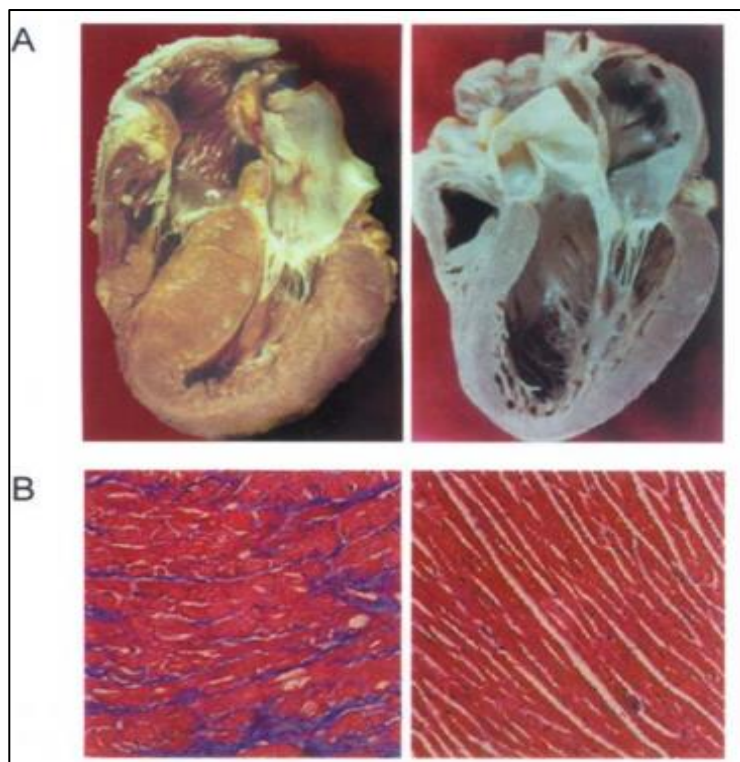


Figura 2: Patologia da CMH. **A:** Importante hipertrofia assimétrica ventricular esquerda, com redução do tamanho da cavidade do ventrículo esquerdo, em comparação a um coração estruturalmente normal à direita da imagem. **B:** histopatologia – coloração com tricromo de Masson evidenciando relevante desorganização arquitetural e fibrose intersticial na CMH no painel à esquerda, em comparação a um padrão histológico normal à direita. Fonte: Adaptado de Chung e cols (22)

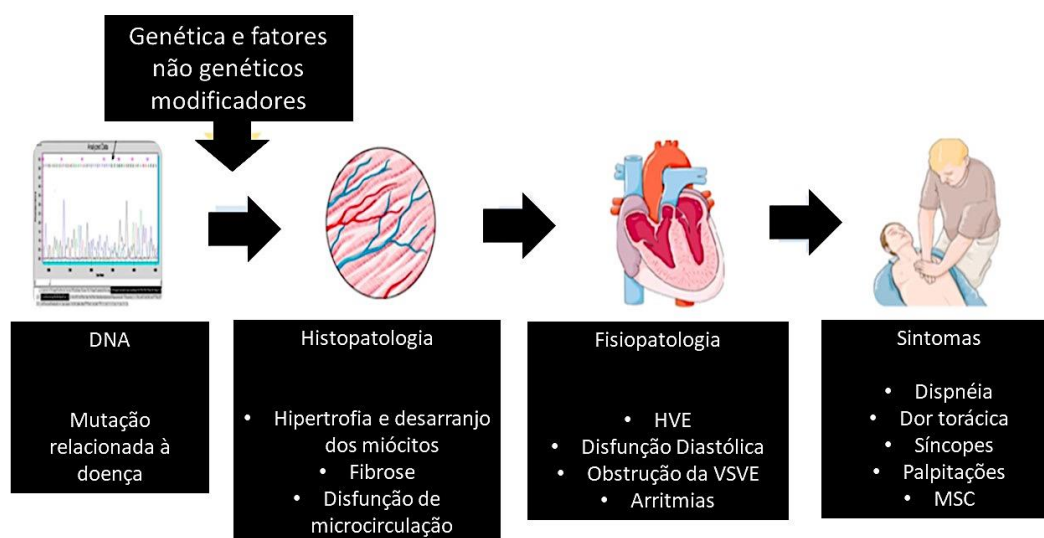


Figura 3: Das mutações à expressão clínica fenotípica da doença. Fonte: Adaptado de Popa-Fotea e cols. (23) . Legenda: HVE – Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo, VSVE – Via de Saída do Ventrículo Esquerdo, MSC – Morte Súbita Cardíaca

1.4 Morte súbita cardíaca

A MSC é a complicação mais temida da CMH, podendo ocorrer em pacientes com ou sem o fenótipo obstrutivo da doença. A incidência de MSC em grandes estudos epidemiológicos com portadores de CMH foi de 0,6 a 0,9%/ano. Ocorre principalmente em jovens e atletas, podendo ser a primeira manifestação clínica em alguns casos e resultar em desfechos catastróficos como acidentes automobilísticos, traumas graves e óbito. (23,24)

As arritmias ventriculares constituem a principal causa de MSC em portadores de CMH. Assim, justifica-se a importância da avaliação precoce dos fatores de risco que estratifiquem os pacientes mais propensos à ocorrência de arritmias ventriculares malignas (AVM), tais como taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação ventricular (FV). Tal subgrupo beneficia-se do cardiodesfibrilador implantável (CDI), dispositivo capaz de identificar arritmias e tratá-las por meio de terapias elétricas previamente programadas. (24-26)

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na MSC e ocorrência de arritmias ventriculares incluem a fibrose intersticial, o desarranjo arquitetural, a doença microvascular, o baixo limiar isquêmico e o fluxo intracelular de cálcio anormal nos miócitos – **figura 4**.

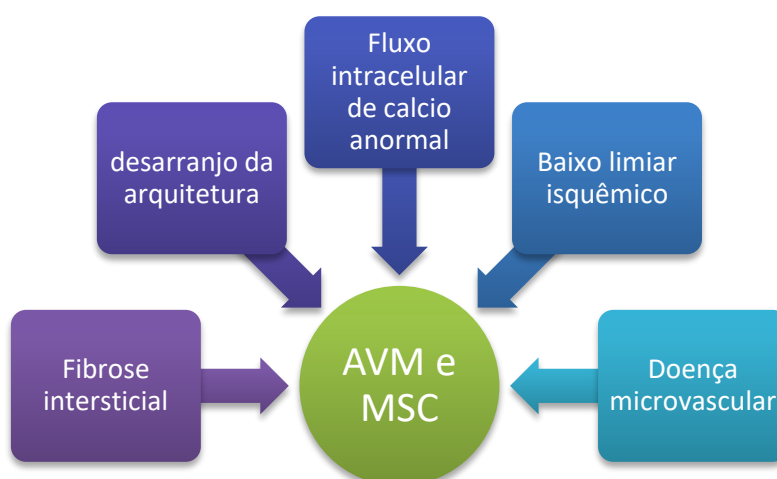


Figura 4 - Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na MSC e ocorrência de AVM. Fonte: arquivo do próprio autor. Legenda: AVM – Arritmias Ventriculares Malignas; MSC – Morte Súbita Cardíaca.

Os principais gatilhos observados para eventos arrítmicos são: atividade física, isquemia miocárdica e taquicardia. Portanto, a MSC é o resultado da interação entre fatores predisponentes, alterações anatômicas estruturais (substratos) e gatilhos (*triggers*), podendo sofrer também influência da obstrução ventricular e das respostas vasculares periféricas anormais - **figura 5**. (27-33)

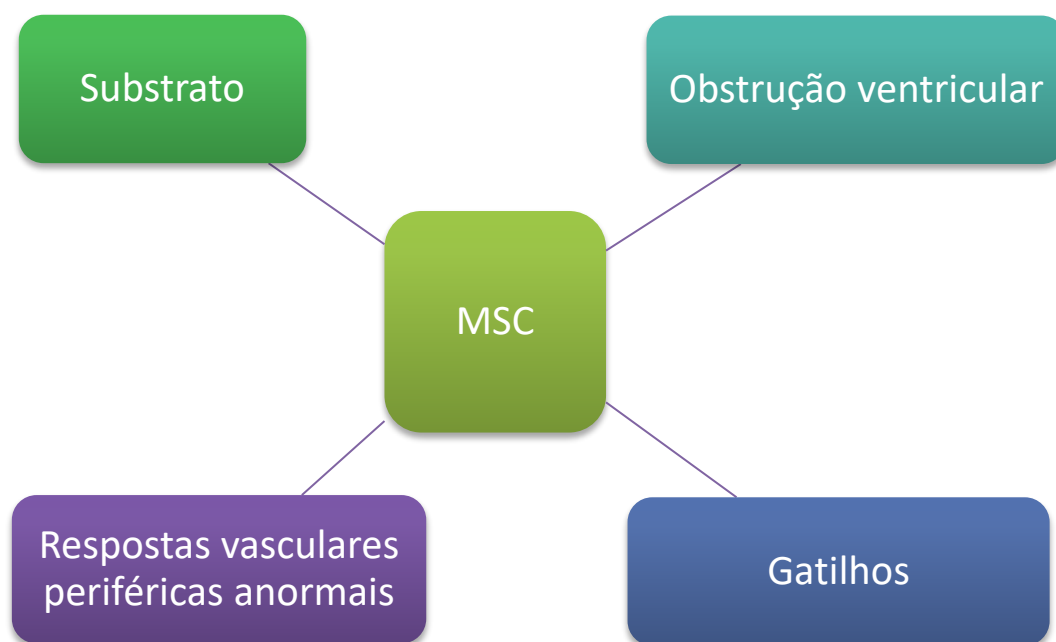


Figura 5 – Fatores associados à ocorrência de MSC. Fonte: Arquivo do próprio autor. Legenda: MSC – Morte Súbita Cardíaca

Os principais fatores e marcadores de risco apontados pelas diretrizes internacionais para ocorrência de MSC são: síncope inexplicada, história familiar ou pessoal de MSC abortada, HVE ≥ 30 mm, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) múltipla ou repetitiva, aneurisma apical de VE, extensa área de realce tardio na ressonância magnética cardíaca (RMC) e FEVE inferior a 50%. (5, 6, 34)

1.5 Prevenção de MSC

Além da restrição ao exercício físico, especialmente nas atividades competitivas e de alta intensidade, pacientes com CMH devem ser avaliados quanto aos fatores de risco e probabilidade de MSC. As últimas diretrizes americanas para diagnóstico e

tratamento de pacientes com CMH (publicadas em 2020) recomendam estratificar o risco de MSC à avaliação inicial, isto é, ao diagnóstico, e repetir periodicamente a cada 1 a 2 anos. (5) As diretrizes europeias para diagnóstico e manejo de CMH reconhecem, por sua vez, a estratificação do risco de MSC como parte do cuidado integral a estes pacientes. (6)

Não há estudos randomizados que dêem suporte ao uso de antiarrítmicos para prevenção de arritmias, sendo este um consenso entre as duas diretrizes (americana e europeia). (5, 6, 34)

No que diz respeito à prevenção secundária, isto é, pacientes com histórico de parada cardiorrespiratória (PCR) ou TV sustentada, há consenso entre as principais diretrizes internacionais quanto à indicação classe I para o implante de CDI nestes casos, desde que a expectativa de vida do paciente seja superior a 1 ano.

As divergências surgem, portanto, na prevenção primária, com métodos distintos de abordagem propostos pelas entidades mundiais. As diretrizes americanas recomendam a utilização de um fluxograma/ algoritmo com base nos múltiplos fatores de risco individuais. (5) Já as diretrizes europeias, publicadas em 2014, propõem a aplicação de uma calculadora de risco (*HCM – Risk SCD*), na qual as seguintes variáveis são avaliadas: idade, espessura da maior parede do VE, diâmetro do átrio esquerdo, gradiente máximo na VSVE, história de MSC em parentes de primeiro grau, TVNS e antecedente de síncope não explicada. (6)

O'Mahony e cols. propuseram o *HCM-Risk SCD* como modelo de predição de risco após avaliação de 3675 pacientes, em estudo multicêntrico e retrospectivo. (35) Esse modelo estima o risco individual em um período de 5 anos. Nessa abordagem, os pacientes são classificados em 3 categorias de risco, a depender da probabilidade calculada: > 6% - alto risco, < 4% - baixo risco, entre 4 e 6% - risco intermediário. Enquanto no baixo risco o CDI geralmente não é indicado, no intermediário ele pode ser considerado e no alto risco ele é, de fato, indicado com maior benefício. O *HCM-Risk SCD* não deve ser aplicado em pacientes abaixo dos 16 anos, atletas de elite e indivíduos com doenças infiltrativas/ metabólicas, além de alguns tipos de síndromes genéticas (como síndrome de Noonan), pois tais subgrupos não foram contemplados pelos estudos clínicos. Além disso, sabe-se que a espessura máxima da parede do VE não tem uma relação linear com o risco, de modo que o *HCM-Risk SCD* tende a falhar nesses

casos, apresentando limitada acurácia na estratificação desses subgrupos, já que poderia subestimar o risco em pacientes com hipertrofias mais relevantes. (6)

A **figura 6** mostra a comparação entre as principais diretrizes internacionais quanto à indicação de CDI na prevenção primária.

Diretriz Americana (2020)	Diretriz Europeia (2014)
<ul style="list-style-type: none"> •IIa: pelo menos 1 dos seguintes fatores de risco maior - história familiar de morte súbita, HVE \geq 30 mm, síncope inexplicada, aneurisma apical, FE \leq 50 % •IIb: Em pacientes selecionados, sem os fatores de risco maior, porém, com TVNS ou extenso realce tardio por gadolínio na RMC •III: CMH sem fatores de risco 	<ul style="list-style-type: none"> •IIa: <i>HCM-Risk SCD</i> \geq 6 % •IIb: <i>HCM-Risk SCD</i> 4 - 6 % •III: <i>HCM-Risk SCD</i> < 4 % sem outros complicadores prognósticos •Variáveis do <i>HCM-Risk SCD</i>: idade, espessura da maior parede do ventrículo, diâmetro do átrio esquerdo, gradiente máximo na via de saída do VE, história de MSC em parentes de primeiro grau, TVNS e antecedente de síncope não explicada.

Figura 6 – Comparação entre as diretrizes americanas e europeias quanto à indicação de CDI para prevenção primária de MSC em pacientes com CMH. Fonte: arquivo do próprio autor. Legenda: HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda; FE – Fração de Ejeção; TVNS – Taquicardia Ventricular Não Sustentada; RMC – Ressonância Magnética Cardíaca; MSC – Morte Súbita Cardíaca; VE – Ventrículo Esquerdo. (5-6)

Uma das limitações do uso isolado do *HCM-Risk SCD* consiste na não inclusão de fatores de risco emergentes, como a presença de aneurisma apical, realce tardio na RNM e disfunção sistólica. O impacto desses fatores no risco de arritmias permanece ainda incerto e mais estudos são necessários nesse sentido. As diretrizes internacionais são também divergentes quanto à idade de corte a ser considerada como fator de risco para antecedente de MS familiar em parente de primeiro grau: enquanto as diretrizes

americanas utilizam o corte de 50 anos, a sociedade europeia de cardiologia recomenda o corte de 40 anos. (5, 6)

Ainda que alguns estudos comprovem que as estratégias atuais de estratificação de MSC possuem boa acurácia na identificação de pacientes sob alto risco de evento arritmico, há importantes limitações destes métodos e o aprimoramento constante dos escores e algoritmos multiparamétricos preditores de risco faz-se necessário. Identificar fatores clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos e em outros exames específicos (como o Holter de 24 horas) pode fornecer dados e subsídios para tomada de decisão quanto à indicação ou não de CDI em pacientes portadores de CMH. (36, 37)

Além dos custos ao paciente e aos sistemas de saúde com o implante do CDI, é importante ponderar os aspectos práticos tais como o risco de choques inapropriados, complicações inerentes ao procedimento cirúrgico, além de implicações sociais e ocupacionais. Dessa forma, reveste-se ainda de maior importância a identificação dos pacientes que, de fato, têm melhores relações risco x benefício na indicação do dispositivo. (6)

1.6 Eletrocardiograma na CMH

Um estudo italiano publicado em 2016 por Biagini e cols. avaliou 1004 pacientes com CMH em uma coorte multicêntrica (sendo 64% homens, com média de idade de 50 ± 16 anos). Este trabalho identificou os seguintes fatores preditores independentes para MSC ou desfechos substitutos (como terapia apropriada por CDI): síncope inexplicada (HR 2.5, IC 95% 1.4 – 4.5, $p=0.003$); FEVE < 50% (HR 3.5, IC 95% 1.9 – 6.7, $p=0.0001$); TVNS (HR 1.7, IC 95% 1.1 – 2.6, $p=0.027$), padrão de elevação do segmento ST no ECG (HR 2.3, IC 95% 1.4 – 3.8, $p=0.001$); duração do QRS ≥ 120 ms (HR 1.8, IC 95% 1.1 – 3.0, $p=0.033$) e baixa voltagem do complexo QRS (HR 2.3, IC 95% 1.01 – 5.1, $p=0,048$). Assim, os autores propuseram uma detalhada análise eletrocardiográfica (qualitativa e quantitativa) como ferramenta promissora a ser integrada aos escores de risco atuais para discriminar os pacientes com CMH e maior risco para AVM e MSC. (38)

Ainda na avaliação eletrocardiográfica de pacientes com CMH, em 2015 foi publicado por Debonnaire e cols. um estudo envolvendo 195 pacientes, que mostrou a

fragmentação do complexo QRS em mais de 3 territórios (inferior, lateral, septal e/ ou anterior) (β 4.5, $p = 0.020$, 95%CI 1.41-14.1) como preditor independente para taquiarritmias ventriculares ou MSC. De modo análogo, o intervalo QTc ≥ 460 ms (β 2.7, $p = 0.037$, 95%CI 1.12-6.33), determinado pela fórmula de Bazett, também esteve independentemente correlacionado ao desfecho primário. (39)

1.7 Deflexão Intrinsecoide

A deflexão intrinsecoide (DI), também denominada tempo de pico da onda R ou tempo de ativação ventricular (TAV), é definida como a medida (em milissegundos) entre o início do complexo QRS até o pico da onda R ou R'. Tal parâmetro é obtido por mensurações a partir do eletrocardiograma (ECG) de superfície em derivações específicas – **figura 7**. (40, 41, 43)

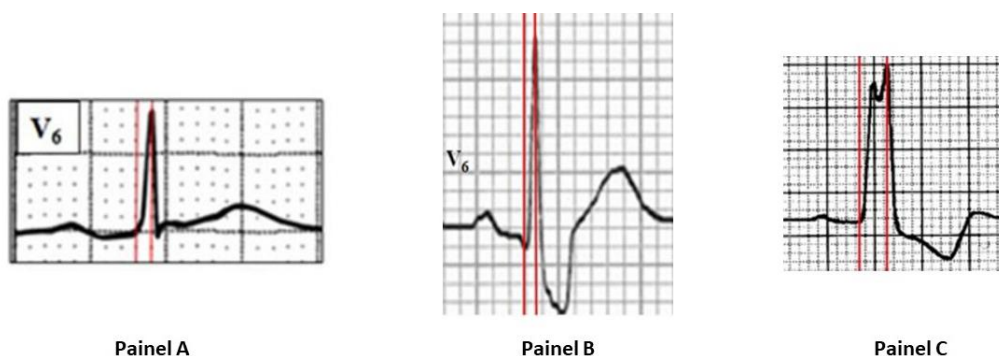


Figura 7 – Medida da deflexão intrinsecoide. **Painel A** – medida em V6 (neste caso: 40 ms). **Painel B** – medida no BRD em V6 (neste caso: 40 ms). **Painel C** – medida no BRE em V5 (neste caso: 120 ms). Legenda: BRD – bloqueio de ramo direito. BRE – bloqueio de ramo esquerdo. Adaptado de Pérez-Rier e cols (43).

O termo intrinsecoide foi cunhado em 1930 por MacLeod e cols. para diferenciar do conceito até então existente de deflexão intrínseca criado por Thomas Lewis em 1914. Enquanto Lewis trabalhava com eletrodos implantados diretamente no pericárdio de corações de cães, MacLeod e cols. estudaram o eletrocardiograma de superfície em humanos. Conseqüentemente, a transição de uma deflexão positiva era menos abrupta no ECG de superfície. Em última instância, a DI avalia a transmissão do impulso elétrico

pelas fibras de Purkinje, do endocárdio para o epicárdio, em direção ao eletrodo de superfície. (41)

Quando avaliada nas derivações precordiais V1 ou V2, a DI representa o ventrículo direito (VD), enquanto que V5 e V6 representam o ventrículo esquerdo, predominantemente as paredes lateral e anterior. Em algumas referências, os valores definidos como limites superiores da normalidade na DI do VD e VE são de 35 ms e 45 ms, respectivamente. (42, 43)

A deflexão intrinsecoide emergiu como importante marcador eletrocardiográfico, com elevada relevância clínica. Em diversas situações, a avaliação da DI se mostrou útil, com implicações tanto diagnósticas como prognósticas. Estudos prévios mostram o prolongamento da DI associado a diversos desfechos como hipertrofia ventricular, remodelamento cardíaco, MSC e IC. O mecanismo exato pelo qual ocorre este atraso na DI ainda permanece incerto, porém, alguns estudos em modelos animais sugerem alterações no cálcio e potássio, além de mudanças na matriz extracelular. (44, 45)

Em patologias que cursam com sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo, tais como insuficiência mitral, regurgitação aórtica e algumas cardiopatias congênitas, ocorre HVE de padrão excêntrico, além de sobrecarga diastólica. Conseqüentemente, há aumento da massa ventricular esquerda, ainda que a espessura parietal esteja preservada. Nestas situações, o intervalo de tempo do início do QRS ao pico da onda R ≥ 50 ms (em V5 e V6) é um critério para HVE por sobrecarga diastólica. Por outro lado, em casos de HVE concêntrica, além de depressão do segmento ST e inversão de ondas T em derivações anterolaterais, a DI é menor, com valores normais, medidos em V5 e V6, abaixo de 50 ms. (43)

Em trabalho conduzido por Boles e cols., 90 pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) de diagnóstico recente e sem tratamento foram submetidos a avaliação por meio de ECG e ecocardiografia transtorácica bidimensional. Naqueles com disfunção diastólica (DD), observou-se DI prolongada (46.3 ± 0.4 vs. 39.6 ± 0.3 ms, $P < 0.01$). Ademais, correlações entre DI e Doppler tecidual com análise de onda e' ($r = -0.53$, $P < 0.0001$), Doppler transmitral (relação E/A) ($r = -0.32$, $P = 0.001$) e relação E/e' ($r = 0.44$, $P < 0.0001$) foram reportadas. (46, 47)

No bloqueio de ramo direito (BRD), a DI é prolongada (≥ 50 ms) nas derivações V1-V2 e normal nas derivações precordiais esquerdas (V5 e V6). Já no bloqueio de ramo esquerdo (BRE), ocorre o oposto: DI ≥ 60 ms em V5 e V6 porém normal de V1 a V3. (48)

Na doença renal crônica (DRC), as complicações cardiovasculares constituem as principais causas de morte. Kalçik e cols. estudaram pacientes com fatores de risco semelhantes divididos em 2 grupos: 66 pacientes portadores de DRC (23 mulheres, idade média de 57.2 ± 12.8 anos) e 72 sem DRC que constituíram o grupo controle (37 mulheres, idade média de 55.3 ± 10.1 anos). A DI (33.8 ± 5.3 vs. 27.3 ± 4.9 ; $p < 0.001$), a massa do VE (197.1 ± 75.5 vs. 158.9 ± 59.3 ; $p < 0.001$) e o índice de massa indexado (116.2 ± 37.9 vs. 85.5 ± 28.1 ; $p < 0.001$) foram significativamente maiores nos pacientes com DRC. Assim, a DI poderia ser um marcador de remodelamento ventricular neste grupo de pacientes e, conseqüentemente, um estratificador adicional de risco cardiovascular. (49)

No cenário da insuficiência cardíaca, O'Neal e cols. seguiram um total de 6394 pacientes sem doença cardiovascular aparente ou distúrbio de condução ventricular (QRS ≥ 120 ms) provenientes do estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*). A média de idade foi de 62 ± 10 anos, sendo 54% mulheres. Em um período de 11,2 anos, um total de 217 pacientes (3,4%) desenvolveram IC. Observou-se que cada 10 ms de aumento na DI estava associado a risco aumentado para IC (HR: 1.42, IC 95%: 1.15 – 1.74). Os resultados permaneceram semelhantes após ajuste para idade, sexo e etnia. Assim, este estudo sugeriu que o atraso na DI seria capaz de estratificar e identificar os indivíduos sob risco para desenvolvimento de IC antes que distúrbios de condução ventricular maiores (como BRE) fossem evidentes - **figura 8** (50)

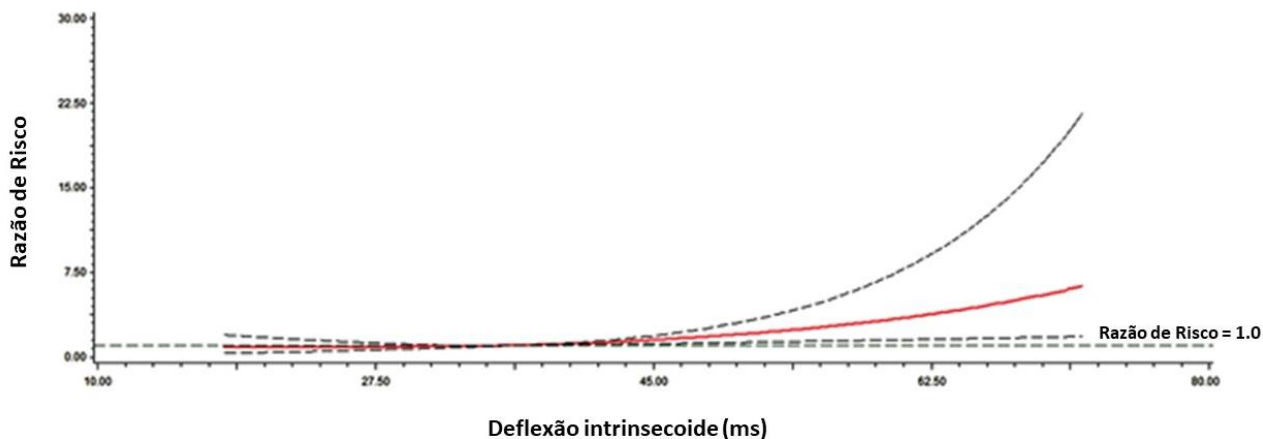


Figura 8 – Risco multivariável de desenvolver insuficiência cardíaca x tempo da Deflexão Intrinsecoide. Fonte: Adaptado de O'Neal e cols. (48)

Um estudo prospectivo realizado por Darouian e cols., publicado em 2016, associou o prolongamento da DI com a ocorrência de PCR. Utilizando um banco de dados do estado americano de Oregon, 272 pacientes com PCR foram comparados a um grupo controle de 351 casos. O grupo de pacientes com PCR apresentou maior incidência de prolongamento da DI (definido por uma medida $\geq 0,05$ s), em relação ao grupo controle (28,3% vs. 17,1%, $p=0,001$). Em análise multivariada, o prolongamento da DI mostrou-se como fator preditor independente para ocorrência de PCR súbita (OR 1.82; IC 95% 1.12–2.97; $P=0,016$). Porém, houve baixa correlação da DI prolongada com a presença de HVE no ecocardiograma. Os autores do estudo concluíram que o prolongamento da DI representaria um indicador de remodelamento elétrico miocárdio adverso, associado ou não à presença de HVE e aumento de massa ventricular. (51)

Sabe-se que portadores de CMH apresentam prolongamento da DI nas derivações correspondentes aos segmentos miocárdicos afetados. Um estudo mexicano retrospectivo conduzido por Maldonado e cols. avaliou 24 crianças, com idades entre 1 mês e 17 anos (idade média de 6 anos), sendo 15 meninas. O fenótipo da CMH era anterossseptal em 15 pacientes, posterolateral em 5 casos e global/ concêntrico em 4 crianças. A alteração eletrocardiográfica mais comumente observada foi o tempo prolongado da DI nas derivações correspondentes ao local de hipertrofia ventricular. A

DI encontrava-se acima do valor de normalidade em 80 % dos pacientes com hipertrofia anterossseptal, 100% dos com hipertrofia posterolateral e 100% na HVE global. (52)

A magnitude da HVE já foi demonstrada em trabalhos prévios como importante fator relacionado à ocorrência de MSC nos pacientes com CMH. Spirito e cols. avaliaram 480 pacientes (idades variando de 1 a 89 anos e mediana de 47 anos), divididos em 5 grupos conforme seu grau de hipertrofia (medida na maior parede): 15 mm ou menos, 16 a 19 mm, 20 a 24 mm, 25 a 29 mm e 30 mm ou mais. Os pacientes foram seguidos por um período médio de 6,5 anos e foi observada relação direta entre o risco de MSC e a espessura de parede. O risco de MSC variou de 0 por 1000 pessoas-ano (IC 95% 0 – 14,4) para uma espessura de parede igual ou inferior a 15 mm até 18,2 por 1000 pessoas-ano (IC 95% 7.3 – 37.6) para espessura de parede maior ou igual a 30 mm, conforme mostrado na figura 9. (53)

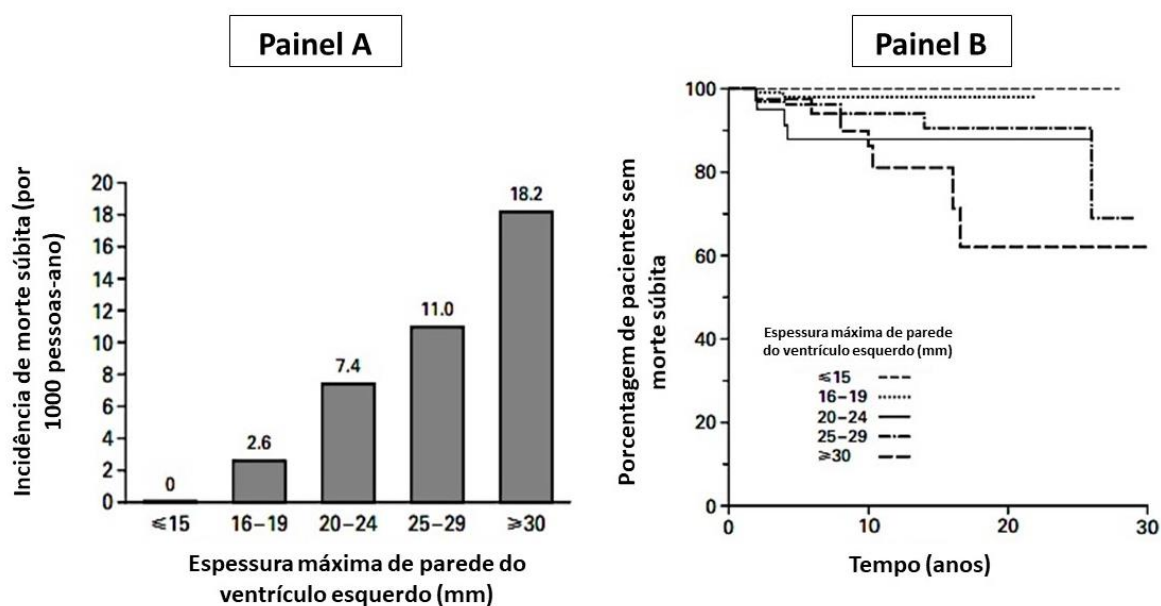


Figura 9 – Relação entre hipertrofia ventricular e ocorrência de MSC. **Painel A:** Relação entre a espessura (em mm) ventricular e a incidência de MSC em 480 pacientes com CMH. A incidência de tal desfecho aumenta progressivamente e em relação direta com a espessura miocárdica ($p=0.001$). **Painel B:** curva de Kaplan-Meier mostrando a proporção de pacientes livres do desfecho (ocorrência de MSC), de acordo com a magnitude da hipertrofia ventricular (em mm). Adaptado de Spirito e cols (53)

Recentemente publicado, o estudo realizado na Itália por Francia e cols. avaliou 344 pacientes com diagnóstico de CMH, acompanhados por 108 ± 73 meses. O desfecho utilizado foi uma combinação de MSC, PCR ressuscitada ou intervenção (terapia) apropriada pelo CDI. O grupo PCR foi composto por 2 pacientes cujo CDI foi indicado para prevenção secundária e 23 pacientes que apresentaram o desfecho composto durante o período de seguimento. O prolongamento da DI ≥ 50 ms nas derivações eletrocardiográficas laterais (DI e aVL) associou-se à ocorrência de PCR na análise multivariada após a correção para o grau de hipertrofia ventricular e doença cardíaca avançada (FEVE reduzida) – (HR: 2.86; IC 95%: 1.14 – 7.13; $p=0.02$). Esse foi o primeiro e único estudo que sugeriu o importante valor prognóstico que esta ferramenta eletrocardiográfica pode representar em pacientes com CMH. (54)

Em suma, a literatura é escassa e carece de mais dados quanto ao valor da DI na estratificação de risco de MSC e AVM no grupo de pacientes com CMH.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário:

Avaliar a associação entre a deflexão intrinsecoide medida no eletrocardiograma de 12 derivações e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica e cardiodesfibrilador implantável.

2.2 Objetivos secundários:

Avaliar a associação entre dados clínicos e de exames subsidiários (ecocardiograma, Holter de 24 horas e ressonância magnética cardíaca) e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica e cardiodesfibrilador implantável.

3. Métodos

3.1 - Tipo de estudo

Trata-se de estudo do tipo coorte retrospectiva, no qual foram estudados pacientes com diagnóstico de CMH e portadores de CDI, em seguimento ambulatorial no Setor de Miocardiopatias, na Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas ou no Setor de Marcapasso e Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), em São Paulo. Aqueles que preencheram os critérios de inclusão predeterminados e não possuíam quaisquer dos critérios de exclusão propostos integraram a amostra do estudo.

Tal projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Operacional da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – CODIP (**Anexo A**). Os termos de consentimento Livre e Esclarecido foram devidamente aplicados e preenchidos (**Anexo B**).

O protocolo nº 5161 desse projeto de pesquisa foi devidamente submetido (via plataforma Brasil) e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (**Anexo C**), estando de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 da CNS.

3.2 - Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes:

- Maiores de 18 anos
- De ambos os gêneros
- Com diagnóstico de CMH
- Portadores de CDI
- Em seguimento ambulatorial no setor de Miocardiopatias, na Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas ou no setor de Marcapasso e Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

3.3 - Critérios de Exclusão

Constituíram critérios de exclusão do estudo:

- Portadores de outras cardiopatias, tais como como doença de Chagas, cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), doenças de depósito (como doença de Fabry ou amiloidose cardíaca) e doença arterial coronariana (DAC). DAC foi definida se antecedente de infarto agudo do miocárdio e/ou angioplastia coronária prévia e/ou cirurgia de revascularização miocárdica prévia e/ou teste funcional com evidência de isquemia (cintilografia de perfusão miocárdica ou ecocardiograma sob estresse) e/ou cinecoronariografia com lesão maior ou igual a 70%.
- Portadores de canalopatias tais como síndrome de Brugada, síndrome do QT curto, síndrome do QT longo e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.
- Ausência de ECG de 12 derivações interpretável e/ou disponível em prontuário.

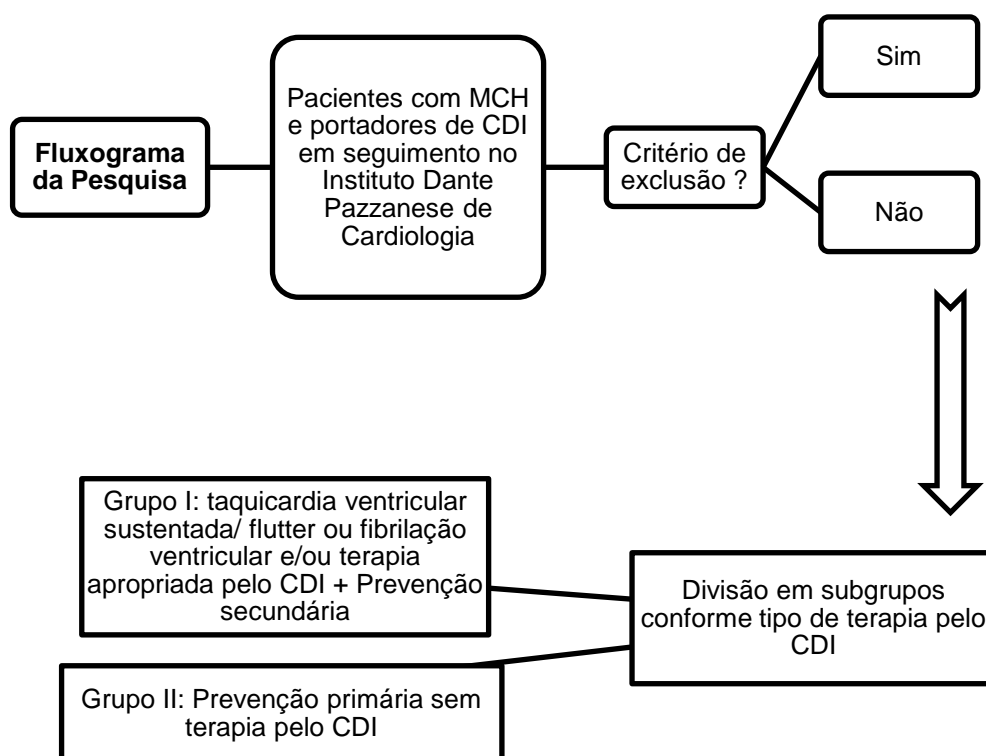
3.4 - Divisão de Grupos

Os pacientes incluídos no estudo foram subdivididos em dois grupos, conforme ilustrado no **fluxograma 1**:

- **Grupo I:** Pacientes que apresentaram eventos arrítmicos ventriculares graves, representados por terapia apropriada pelo CDI [choque ou terapia antitaquicardia (ATP) por TV sustentada e/ ou FV] durante todo o período de seguimento, além de pacientes cuja indicação do CDI se deu por prevenção secundária. Nesse grupo também foram incluídos pacientes que apresentaram AVM sustentadas abaixo da zona de detecção/ terapia do dispositivo. Nos casos nos quais não houve terapia pelo dispositivo (abaixo da zona de detecção ou falha de detecção pelo CDI), foi considerada taquicardia ventricular sustentada aquela originada no ventrículo com duração superior a 30 segundos e/ou associada a instabilidade clínica e/ou hemodinâmica.

- **Grupo II:** Implante de CDI para prevenção primária sem terapia apropriada pelo CDI (choque ou ATP) durante todo o período de seguimento clínico.

A inclusão de pacientes com CDI em ambos os grupos se deu pelo fato de se obter de maneira concreta a monitorização do ritmo cardíaco que permitisse caracterizar a gravidade dos pacientes do estudo.



Fluxograma 1 – Desenho do estudo e divisão de subgrupos. Fonte: Arquivo do próprio autor.

3.5 - Dados epidemiológicos

Informações clínicas e epidemiológicas (incluindo comorbidades, fatores de risco cardiovascular, sintomas referidos pelo paciente em consultas médicas e medicamentos em uso) foram obtidas e analisadas.

Fatores que motivaram a indicação do implante de CDI, como síncope inexplicada, TVNS no Holter de 24 horas e história familiar de MSC, foram avaliados. Conforme definido pela diretriz europeia de 2014, história familiar de MSC foi considerada em duas situações: se um ou mais parentes de primeiro grau apresentaram morte súbita antes dos 40 anos de idade (com ou sem o diagnóstico de CMH) ou se MSC ocorreu em parente de primeiro grau com diagnóstico estabelecido de CMH, independentemente da idade do evento. O *HCM-Risk SCD* foi calculado nos pacientes cuja indicação do CDI se deu por prevenção primária utilizando-se a calculadora disponível em <https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>. (6, 35)

3.6 - Análise Eletrocardiográfica

Para análise eletrocardiográfica, utilizou-se o software CardioCalipers®, versão 3.3. A DI foi medida nas derivações V5 ou V6, entre o início do complexo QRS e o pico da onda R, em milímetros. Em seguida, converteu-se para o valor em milissegundos, tendo como base a relação de 1 mm: 40 ms – **figura 10**.

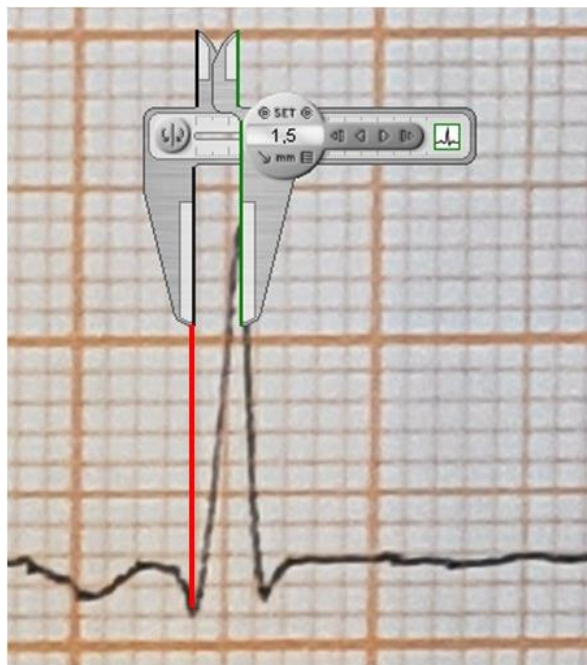


Figura 10 – Medida da deflexão intrínseca, do início do complexo QRS ao pico da onda R na derivação V5. Neste caso, obteve-se a medida de 1,5 mm (60 ms). Utilizado software *CardioCalipers*®, versão 3.3. Fonte: arquivo do próprio autor.

3.7 - Análise Ecocardiográfica e por Ressonância Magnética

Os seguintes dados ecocardiográficos foram obtidos a partir dos laudos de ecocardiograma transtorácico contidos em prontuário: volume do átrio esquerdo (Vol AE), espessura do septo, espessura da parede posterior, relação septo/ parede posterior, espessura da maior parede do VE, FEVE, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), gradiente de repouso e grau de disfunção diastólica.

Informações como presença de realce tardio, porcentagem de massa (grau de fibrose) e espessura miocárdica em exame de ressonância magnética cardíaca (RMC) foram obtidas quando disponíveis em prontuário médico.

3.8 - Análise estatística

Considerando uma incidência de arritmias ventriculares de 30% em pacientes portadores de CMH, conforme dados reportados na literatura, e nível de significância de 5%, a amostra do estudo atual, constituída por 180 pacientes, confere um erro de 6,7%. (55)

A análise exploratória dos dados foi realizada por meio de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). Os grupos foram comparados utilizando-se os testes t de Student ou Qui-Quadrado.

A curva ROC foi usada para encontrar o ponto de corte da deflexão intrínseca para prever maior ocorrência de AVM. A acurácia dos pontos de corte encontrados foi avaliada por medidas de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo.

As variáveis numéricas estudadas não apresentaram distribuição normal, testada pelo teste de Shapiro Wilk, porém, mesmo assim usou-se o teste paramétrico t de Student para comparar os dois grupos, se valendo do Teorema Central do Limite que garante que, para amostras suficientemente grandes, a média tem distribuição normal.

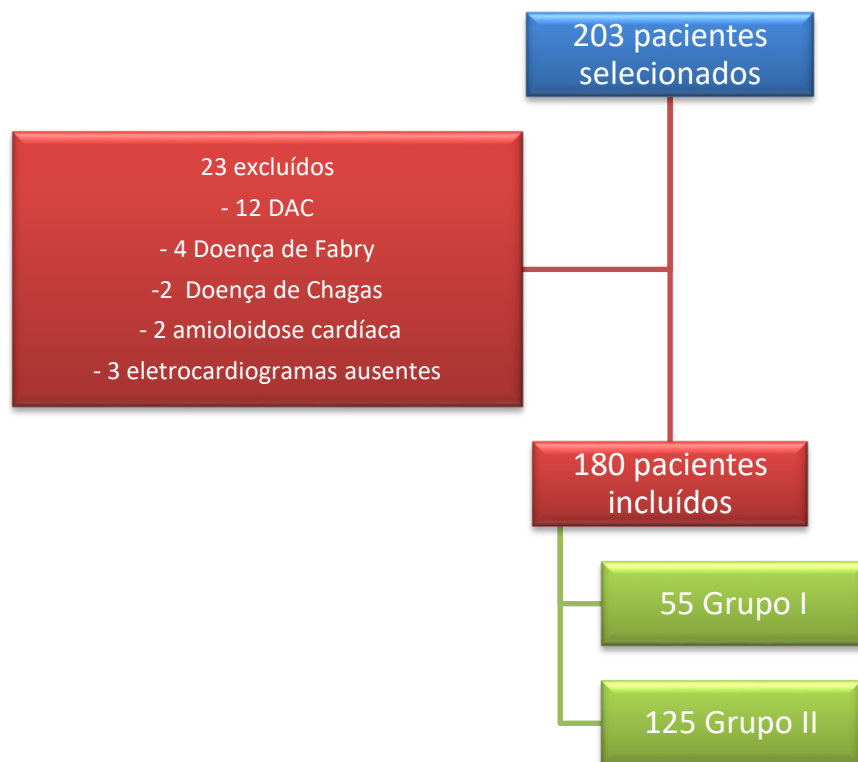
Os fatores que influenciaram conjuntamente a ocorrência de AVM, na análise multivariada, foram avaliados por meio da Regressão Logística Múltipla. O programa estatístico utilizado foi o R versão 4.1.0. Copyright (C) 2021 - *The R Foundation for Statistical Computing*.

3.9 – Concordância interobservador

Dois observadores realizaram as medidas eletrocardiográficas independentes em 30% da amostra. Alta concordância foi obtida entre os observadores (Coeficiente de Correlação Intraclassa = 0,975, $IC_{95\%}(ICC) = (0,946; 0,988)$).

4. Resultados

Duzentos e três pacientes consecutivos foram selecionados. Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 deles foram excluídos pelos seguintes motivos: DAC (n=12), doença de Fabry (n=4), doença de Chagas (n=2), amiloidose cardíaca (n=2) e eletrocardiograma não disponível em prontuário (n=3), totalizando 180 pacientes (55 no grupo I e 125 no grupo II) (**fluxograma 2**). A média da idade na amostra geral foi de $51,3 \pm 12,9$ anos, sendo 50% dos pacientes do sexo masculino. O tempo médio de seguimento dos pacientes (desde o implante do CDI até sua inclusão no estudo) foi de $117,8 \pm 28,9$ meses.



Fluxograma 2 – Pacientes incluídos no estudo. Legenda: DAC – doença arterial coronariana. *Fonte: Arquivo do próprio autor.*

Dentre os diferentes fenótipos, o padrão septal assimétrico foi observado em 77,7 % dos casos, sendo a forma obstrutiva evidenciada em 87 pacientes (48,3% da amostra). Na amostra geral, 11,6% corresponderam a prevenção secundária e 88,4% a prevenção primária. As prevalências de HAS e diabetes mellitus foram de 33,8% e 14,5%, respectivamente. Fibrilação e/ou flutter atrial ocorreu em 35% dos pacientes; 95,2% destes estavam em uso de anticoagulação oral. Nos outros 4,8%, anticoagulação não foi iniciada por elevado risco de sangramento em 2 pacientes e, em 1 caso, a mesma foi suspensa por sangramento digestivo significativo.

Em relação ao tratamento medicamentoso, 95,5% estavam em uso de betabloqueador. Amiodarona, diurético de alça e diurético tiazídico ou espironolactona foram utilizados por 37,7%, 18,8% e 40%, respectivamente. A **tabela 1** apresenta as características da população estudada.

CARACTERÍSTICAS GERAIS	
IDADE (anos)	51,3 ± 12,9
IDADE IMPLANTE CDI (anos)	41,4 ± 12,6
HOMENS	N=90 (50%)
FORMA SEPTAL ASSIMÉTRICA	N=140 (77,7%)
OBSTRUÇÃO DE VIA DE SAÍDA DO VE	N=87 (48,3%)
PREVENÇÃO PRIMÁRIA	N=159 (88,4%)
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA	N=21 (11,6%)
TEMPO DE SEGUIMENTO (meses)	117,8 ± 28,9
COMORBIDADES	
HAS	N=61 (33,8%)
DIABETES MELLITUS	N=26 (14,4%)
DISLIPIDEMIA	N=70 (38,8%)
DOENÇA RENAL CRÔNICA	N=15 (8,3%)
TABAGISMO ATUAL OU PRÉVIO	N=31 (16,6%)
FA/ FLUTTER ATRIAL	N=63 (35%)
MEDICAÇÕES	
BETABLOQUEADOR	N=172 (95,5%)
AMIODARONA	N=68 (37,7%)
DIURÉTICO DE ALÇA	N=34 (18,8%)
TIAZÍDICO OU ESPIRONOLACTONA	N=73 (40%)
ANTICOAGULAÇÃO ORAL	N=60 (33,3%)
VERAPAMIL/ DILTIAZEM	N=36 (20%)
FATORES DE RISCO PARA MSC	
SÍNCOPE	N=81 (45%)
SEPTO > 30 MM	N=38 (21,1%)

MSC FAMILIAR < 40 ANOS	N=66 (36,3%)
TVNS	N=121 (67,2%)
PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	
DIÂMETRO DO ÁTRIO ESQUERDO (MM)	44,2 ± 5,3
SEPTO (MM)	23,3 ± 4,02
PAREDE POSTERIOR (MM)	12,1 ± 1,9
RELAÇÃO SEPTO/ PAREDE POSTERIOR	2,02 ± 0,48
ESPESSURA DE MAIOR PAREDE (MM)	23,3 ± 4,03
FEVE (%)	68 ± 6,01
DDFVE (MM)	44,6 ± 5,3
GRADIENTE MÉDIO (MMHG)	36,5 ± 34,2

Tabela 1 – Perfil da população estudada (N=180 pacientes): características gerais, comorbidades, medicações em uso, fatores de risco para MSC e parâmetros ecocardiográficos. Legenda: CDI – cardiodesfibrilador implantável, VE – ventrículo esquerdo, HAS – hipertensão arterial sistêmica, FA – fibrilação atrial, MSC – morte súbita cardíaca, TVNS – taquicardia ventricular não sustentada, FE – fração de ejeção, DDFVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.

Os grupos estudados foram semelhantes quanto às características basais e terapia farmacológica. Quanto aos sintomas, síncope ocorreu em 81 pacientes, sendo mais incidente no grupo I (60% vs 32%, $p=0,001$). Queixas como dispneia, dor torácica e palpitações não foram diferentes entre os grupos. Casos assintomáticos também tiveram distribuição semelhante entre os grupos. A idade média de implante do CDI foi de $41,4 \pm 12,6$ anos, sem diferença entre os grupos. Dentre os pacientes do grupo I, em 22 (40%) a indicação do CDI se deu por prevenção secundária.

A **tabela 2** mostra a comparação entre os grupos nas variáveis categóricas. PCR prévia (p -valor $<0,001$), síncope (p -valor = 0,001), MSC familiar < 40 anos (p -valor=0,005) e TVNS (p -valor=0,001) foram significativamente mais prevalentes no grupo I. Na **figura 11** tem-se a representação em gráfico de barras destas variáveis categóricas em ambos os grupos.

Variável	Terapia		p-valor
	Grupo I (N=55)	Grupo II (N=125)	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Sexo masculino	29 (52.7%)	61 (48.8%)	0.746
Fenótipo			0.365
Septal assimétrico	43 (78.2%)	97 (77.6%)	
Apical	2 (3.64%)	9 (7.20%)	
Concêntrico	5 (9.09%)	5 (4.00%)	
Medioventricular	4 (7.27%)	14 (11.2%)	
Lateral isolado	1 (1.82%)	0 (0.00%)	
HAS	21 (38.2%)	40 (32.0%)	0.525
DM	9 (16.4%)	17 (13.6%)	0.798
DLP	21 (38.2%)	49 (39.2%)	1.000
DRC	4 (7.27%)	11 (8.80%)	1.000
Tabagismo atual ou prévio	11 (20.0%)	20 (16.0%)	0.660
FA ou flutter atrial	19 (34.5%)	44 (35.2%)	1.000
PCR prévia	22 (40.0%)	0 (0.00%)	<0.001
MEDICAMENTOS			
Betabloqueador	52 (94.5%)	120 (96.0%)	0.702
Amiodarona	25 (45.5%)	43 (34.4%)	0.214
Bloqueador de canal de cálcio	7 (12.7%)	29 (23.2%)	0.157
Estatina	20 (36.4%)	52 (41.6%)	0.620
IECA ou BRA	22 (40.0%)	35 (28.0%)	0.156
Diurético de alça	15 (27.3%)	19 (15.2%)	0.089
Tiazídico/espironolactona	24 (43.6%)	49 (39.2%)	0.694
Anticoagulação oral	22 (40.0%)	38 (30.4%)	0.277
SINTOMAS			
Dispneia	28 (50.9%)	80 (64.0%)	0.137
Dor torácica	3 (5.45%)	10 (8.00%)	0.757
Síncope	33 (60.0%)	40 (32.0%)	0.001
Palpitações	22 (40.0%)	53 (42.4%)	0.891
Ausentes	5 (9.09%)	19 (15.2%)	0.383
MOTIVO PARA IMPLANTE CDI			
Septo ≥ 30mm	11 (20.0%)	27 (21.6%)	0.965
MSC familiar < 40 anos	29 (52.7%)	37 (29.6%)	0.005
TVNS	47 (85.5%)	74 (59.2%)	0.001
Prevenção primária	34 (60.0%)	125 (100%)	
Prevenção secundária	22 (40.0%)	0 (0.00%)	
OUTROS			
Forma obstrutiva	31 (56.4%)	59 (48.4%)	0.410
Disfunção diastólica			0.744
Grau I	32 (58.2%)	80 (64.0%)	
Grau II	19 (34.5%)	38 (30.4%)	
Grau III	4 (7.27%)	7 (5.60%)	
Realce tardio presente na RMC	15 (88.2%)	54 (94.7%)	0.323

Tabela 2 – Comparação entre os grupos nas variáveis categóricas (teste Qui-Quadrado). Legenda: HAS – hipertensão arterial sistêmica, DM – diabetes mellitus, DLP

– dislipidemia, DRC – doença renal crônica, FA – fibrilação atrial, PCR – parada cardiorrespiratória, IECA – inibidor de enzima conversora de angiotensina, BRA – bloqueador do receptor de Angiotensina , MSC – morte súbita cardíaca, TVNS – taquicardia ventricular não sustentada, RMC – ressonância magnética cardíaca.

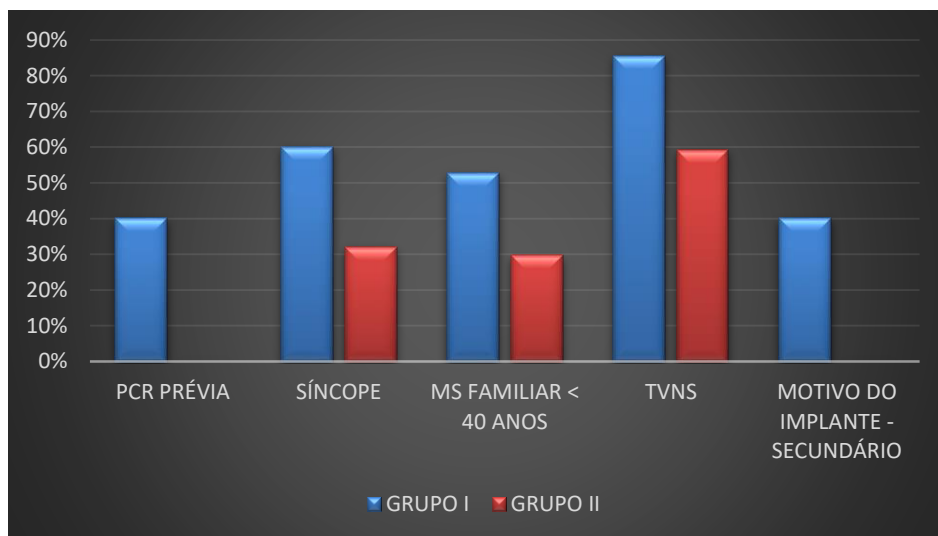


Figura 11 – Gráfico comparativo entre os grupos para as variáveis com diferença estatisticamente significativa.

Com relação às variáveis numéricas, o *HCM-Risk SCD* calculado foi de $13,5 \pm 3,92$ no grupo I e $6,47 \pm 2,76\%$ no grupo II ($p < 0,001$). No grupo I, observou-se maiores espessuras de septo ($25,5 \pm 4,63$ mm vs $22,4 \pm 4,70$ mm – $p < 0,001$) e DDFVE ($46,8 \pm 7,47$ mm vs $43,6 \pm 6,76$ mm – $p = 0,008$) ao ecocardiograma transtorácico. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no diâmetro do átrio esquerdo, na FEVE e nos gradientes obtidos na VSVE. A deflexão intrinsecoide nas derivações V5 ou V6 mostrou-se maior no grupo I em relação ao grupo II ($77,1 \pm 15,4$ vs $40,5 \pm 10,8$ – $p < 0,001$).

A **tabela 3** ilustra a comparação entre os grupos estudados quanto às variáveis numéricas.

Variável	Terapia				p-valor
	GRUPO I (N=55)		GRUPO II (N=125)		
	Média (D.P.)	Mediana [Mín; Máx]	Média (D.P.)	Mediana [Mín; Máx]	
Idade (anos)	52.9 (15.2)	52.0 [21.0;86.0]	50.6 (15.7)	52.0 [18.0;82.0]	0.344
<i>HCM-Risk SCD</i>	13.5 (3.92)	13.1 [6.53;21.8]	6.47 (2.76)	6.01 [2.23;14.6]	<0.001
Idade do implante	42.3 (15.2)	44.0 [12.0;76.0]	41.1 (15.3)	43.0 [12.0;72.0]	0.633
Diâmetro AE (mm)	45.6 (6.67)	45.0 [29.0;63.0]	43.7 (7.57)	44.0 [22.0;67.0]	0.093
Septo (mm)	25.5 (4.63)	26.0 [15.0;34.0]	22.4 (4.70)	22.0 [13.0;39.0]	<0.001
Parede posterior (mm)	12.0 (2.85)	12.0 [7.00;22.0]	12.3 (3.54)	12.0 [7.00;32.0]	0.614
Septo/Parede posterior	2.23 (0.66)	2.18 [1.00;3.75]	1.94 (0.62)	1.83 [0.78;5.57]	0.005
Espessura maior parede (mm)	25.4 (4.77)	25.0 [15.0;34.0]	22.4 (4.70)	22.0 [13.0;39.0]	<0.001
FEVE (%)	68.2 (7.70)	71.0 [40.0;82.0]	69.3 (9.01)	70.0 [12.0;89.0]	0.391
DDFVE (mm)	46.8 (7.47)	47.0 [32.0;73.0]	43.6 (6.76)	44.0 [18.0;61.0]	0.008
Gradiente VSVE	33.6 (42.8)	17.0 [0.00;187]	37.8 (41.3)	26.0 [0.00;176]	0.543
% realce	35.3 (20.0)	28.0 [20.0;58.0]	18.6 (14.1)	20.0 [0.01;55.0]	0.284
DI em v5 ou v6	77.1 (15.4)	76.0 [48.0;108]	40.5 (10.8)	40.0 [20.0;80.0]	<0.001

Tabela 3 - Comparação entre os grupos nas variáveis numéricas (teste t de Student).

Legenda: AE – átrio esquerdo, FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo, DDFVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, VSVE – via de saída do ventrículo esquerdo, DI – deflexão intrínseca,

A **Figura 12** ilustra os boxplots comparativos entre os grupos das variáveis: *HCM-Risk-SCD*, *Risk SCD*, espessura do septo, DDFVE, DI em V5 ou V6.

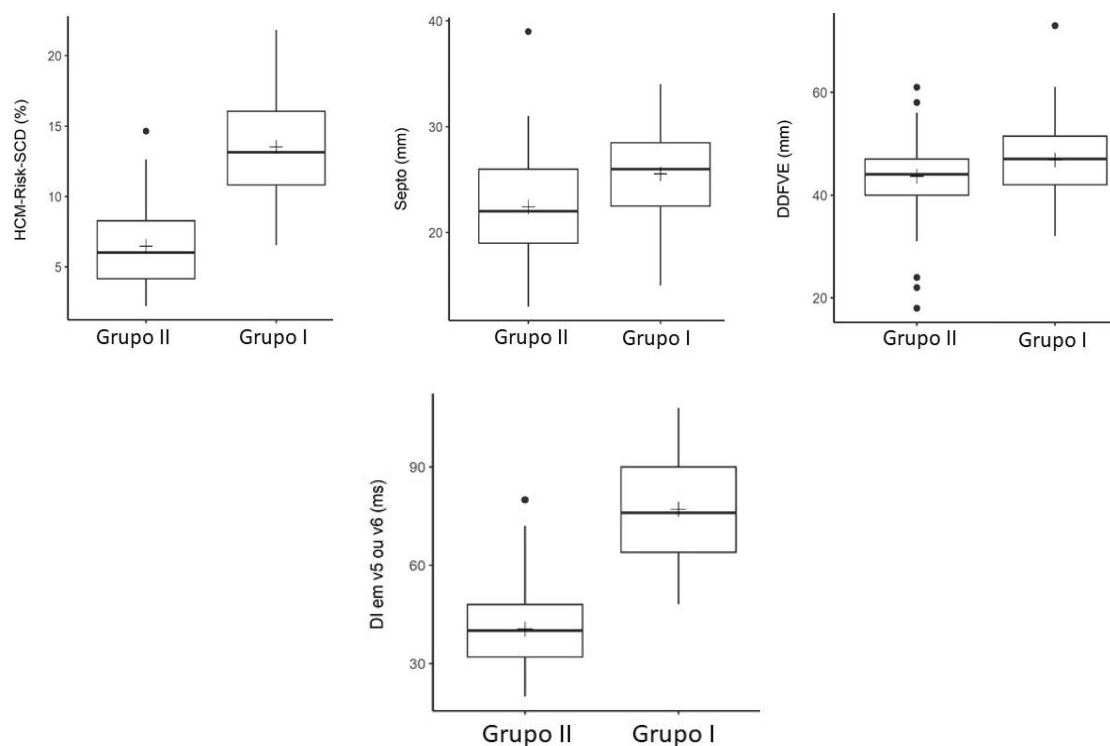


Figura 12 - Boxplot comparativo entre os grupos para as variáveis *HCM-Risk-SCD*, *Septo* (mm), *DDFVE* (mm) e *DI em V5 ou V6* (ms).

A **tabela 4** apresenta o resultado da regressão logística múltipla. A DI em V5 ou V6 e a ocorrência de TVNS no Holter de 24 horas foram os fatores que melhor explicaram a chance de AVM. O aumento de 5 milissegundos na DI em v5 ou V6 elevou a chance de AVM em 3,87 vezes. Já a ocorrência de TVNS aumentou a chance de tal desfecho em 6,27 vezes.

Fator	OR	IC _{95%} (OR)	p-valor
DI em V5 ou V6 (aumento de 5 ms)	3.87	2.47 – 7.56	<0.001
TVNS	6.27	1.22 – 44.5	<0.001

Tabela 4 – Regressão logística múltipla para avaliar os fatores associados à ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes com CMH e CDI

A **tabela 5** e **figura 13** apresentam a curva ROC com os pontos de cortes que maximizam a combinação de sensibilidade e especificidade para DI em v5 ou v6.

Variável	ASC	IC	Ponto de corte	S	E	VPP	VPN
DI em v5 ou v6	0.977	(0.960-0.995)	58	92.7%	93.6%	86.4%	96.7%

Tabela 5 – Acurácia da DI para predição de arritmias ventriculares malignas em pacientes com CMH e CDI. Legenda: DI – deflexão intrinsecoide, ASC – área sob a curva, IC – intervalo de confiança, S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo

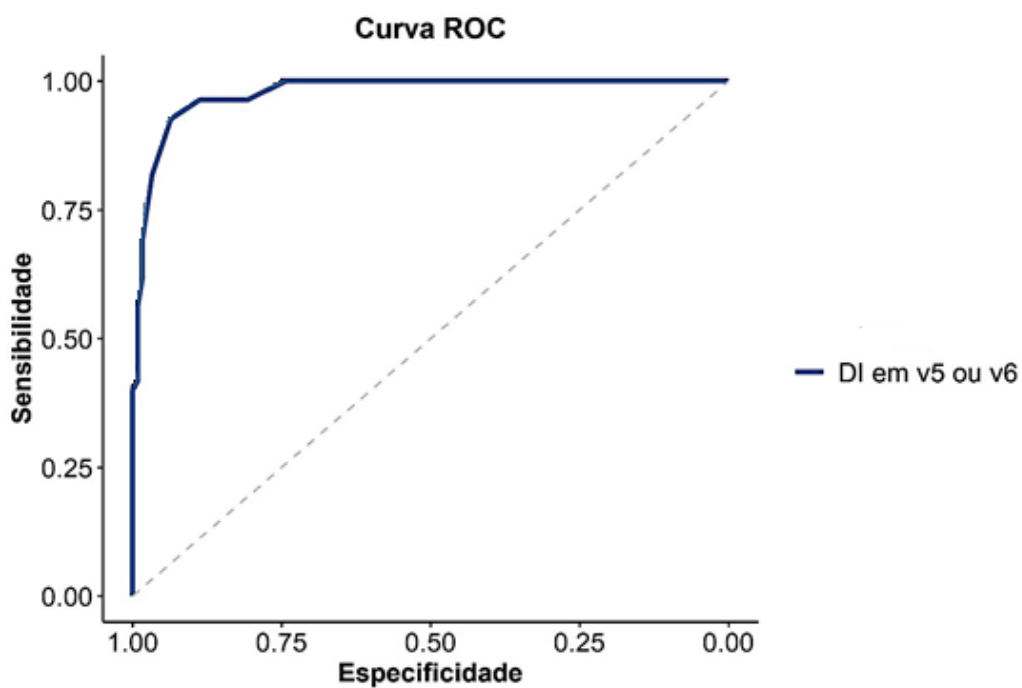


Figura 13 – Curva ROC para DI. Legenda: DI – deflexão intrinsecoide.

5. Discussão

Esse estudo demonstrou que a DI é uma variável eletrocardiográfica útil e de elevada acurácia, sendo um fator de risco independente para identificar pacientes portadores de CMH com risco para morte súbita. Observou-se que pacientes com arritmias ventriculares malignas ou que receberam choques apropriados pelo CDI, apresentavam a DI mais prolongada nas derivações V5 ou V6 em relação àqueles sem arritmias.

A MSC ocorre em até 0,9% ao ano dentre os portadores de CMH, conforme dados de estudos epidemiológicos reportados na literatura. Diversos são os mecanismos fisiopatológicos e gatilhos implicados nesta associação. Ressalta-se que a MSC pode ser a primeira manifestação clínica da doença e o acometimento de grupos predominantemente jovens ou atletas implica em potenciais desfechos clínicos catastróficos (24).

Diante do exposto, justifica-se a necessidade de um processo de estratificação de risco para identificar aqueles pacientes mais propensos à ocorrência de arritmias ventriculares malignas e que, portanto, teriam maior benefício do uso de CDI enquanto terapia elétrica para MSC. Ainda que diversos algoritmos e o *HCM-Risk SCD* estejam contemplados nas diretrizes internacionais para tal avaliação, reconhece-se a limitação destes métodos. Assim, o uso de ferramentas adicionais, como a avaliação de variáveis eletrocardiográficas, poderia conferir dados consistentes à estratificação de risco e auxiliar na tomada de decisão quanto ao manejo destes pacientes. Sob esta perspectiva, a literatura carece de grandes estudos envolvendo a avaliação eletrocardiográfica em pacientes com CMH. Uma variável passível de avaliação neste cenário é a deflexão intrinsecoide que, em diversos contextos clínicos, mostrou-se associada a desfechos cardiovasculares.

Num estudo publicado em 2016 por Darounian e cols., o prolongamento da DI foi um preditor independente de risco para ocorrência de PCR. Este trabalho incluiu pacientes com diversas patologias e utilizou como ponto de corte para definir atraso na DI o valor de 50 ms. Porém, a principal causa para PCR foi doença arterial coronária nesta amostra, não podendo-se, até então, extrapolar os dados para os pacientes portadores de CMH. (51)

Nesse sentido, o recente estudo italiano publicado por Francia e cols. analisou 344 pacientes com CMH e pautou-se de metodologia semelhante a que foi aplicada neste trabalho, na qual elencou-se um grupo composto que envolvia combinação de MSC, PCR ressuscitada ou terapia pelo CDI. Como resultado, observou-se associação entre o prolongamento da DI (acima de 50 ms) e a ocorrência de PCR. Entretanto, tal ocorrência se deu em derivações laterais (DI e aVL). Nas derivações inferiores e em V5 V6 observou-se tendência, porém, sem diferença estatística. No presente trabalho observou-se que em V5 ou V6 (derivações precordiais), o prolongamento da DI estava associado ao desfecho elencado. Derivações do plano frontal não foram avaliadas em nosso estudo. Por fim, no estudo italiano, os pacientes foram classificados como tendo ou não prolongamento da DI e não foi avaliada a acurácia deste parâmetro na predição de eventos, além de não definir um ponto de corte a partir do qual o risco se eleva significativamente. No presente trabalho, encontrou-se como ponto de corte de melhor acurácia para predição de eventos o valor de 58 ms para a DI, achado que corrobora a conclusão do estudo italiano.

Na análise multivariada, a ocorrência de TVNS no Holter também constituiu preditor independente para AVM. Outros fatores que se associaram ao desfecho desfavorável neste trabalho foram passado de síncope inexplicada e história familiar de MSC, embora não tenham constituído preditores independentes na análise multivariada. De fato, esses achados vão de encontro aos fatores de risco classicamente recomendados pelas diretrizes internacionais, estando também presentes no *HCM-Risk-SCD*, proposto no estudo de O'Mahony e cols. (5, 6, 35).

Os mecanismos pelos quais a DI estaria prolongada em pacientes com CMH ainda não estão estabelecidos mas algumas hipóteses podem ser aventadas. A DI corresponde ao tempo de ativação septal e parede ventricular até a região onde se encontra o eletrodo explorador. Assim, o retardo na ativação dessas regiões explicaria o prolongamento dessa variável. Pacientes com CMH podem apresentar retardo na ativação ventricular secundariamente à fibrose e à deposição de tecido colágeno entremeado às fibras musculares miocárdicas, um achado frequente em casos de hipertrofias ventriculares (56, 57).

Além disso, alguns estudos indicam que o tempo de ativação ventricular mais longo poderia ocorrer secundariamente ao remodelamento da matriz extracelular antes mesmo que a hipertrofia septal e ventricular se estabelecesse (58).

Todas essas condições são potencialmente arritmogênicas e seriam retratadas eletrocardiograficamente pela DI prolongada. Vale ressaltar que esse achado pode até mesmo preceder o remodelamento anatômico observado por meio de métodos de imagem como o ecocardiograma ou a ressonância magnética cardíaca, o que torna essa variável eletrocardiográfica muito útil na avaliação de risco desses pacientes. O eletrocardiograma é uma ferramenta auxiliar importante para o raciocínio clínico, estando largamente disponível na prática clínica, além de ser um método de fácil realização cuja relação custo benefício é altamente favorável.

Dentre as limitações deste estudo, ressalta-se, primeiramente, o fato de ser unicêntrico, observacional e retrospectivo. Além disso, utilizou-se a ocorrência de arritmias ventriculares malignas como desfecho substituto à mortalidade. Outro potencial fator confundidor seria um possível viés de seleção, tendo em vista a elevada proporção de terapias apresentadas nos pacientes avaliados, discordante dos dados da literatura. Isso poderia ser explicado pois o centro onde o estudo foi conduzido é referência (nível terciário), para onde são encaminhados os pacientes mais complexos e potencialmente mais graves. Não foi avaliada a custo-efetividade do implante de CDI no centro estudado, bem como as possíveis complicações apresentadas pelos pacientes (como infecções, endocardite infecciosa por presença do dispositivo ou ocorrência de sangramentos), fatores estes que precisam ser considerados na indicação de CDI.

Assim, o prolongamento da duração da DI, em pacientes portadores de CMH e CDI, constituiu um fator preditor independente para ocorrência de arritmias ventriculares malignas, discernindo entre os grupos estudados, os pacientes mais propensos à ocorrência de MSC. A análise dessa variável eletrocardiográfica emerge, portanto, como importante ferramenta prática e que pode ser incorporada como fator adicional aos escores e parâmetros tradicionais, auxiliando o médico na condução destes casos (54). A utilização da DI deve ser estendida a pacientes com CMH nos quais se discute a indicação do implante do CDI para prevenção primária para validar seu emprego na prática clínica como estratificador de risco para MSC, por meio de estudos prospectivos.

6. Conclusões

- ✓ O prologamento de DI em pacientes portadores de CMH e CDI constituiu fator preditor independente para ocorrência de arritmias ventriculares malignas, discernindo entre os grupos estudados, os pacientes mais propensos à ocorrência de MSC.

- ✓ O ponto de corte para a DI, definido a partir da curva ROC, com melhores valores de sensibilidade e especificidade foi de 58 ms.

- ✓ O aumento de 5 milissegundos na DI em V5 ou V6 elevou a chance de AVM em 3,87 vezes. Já a ocorrência de TVNS aumentou a chance de tal desfecho em 6,27 vezes.

- ✓ TVNS ao Holter também constituiu fator preditor independente para AVM.

Referências Bibliográficas

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1249-54.
2. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 705-1.
3. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2871-86.
4. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):655-668. doi: 10.1056/NEJMra1710575. PMID: 30110588.
5. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 22 de dezembro de 2020;142(25):e558–631.
6. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 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 Oct 14;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173338.
7. Vulpian A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique. *Arch Pathol*. 1868;3:456–7.
8. Liouville H. Rétrécissement cardiaque sous aortique. *Gazette Med Paris*. 1869;24:161–3.
9. Hallopeau M. Rétrécissement ventriculo-aortique. *Gazette Med Paris*. 1869;24:683–4.
10. Schmincke A. Ueber linkseitige muskulose conustenosen. *Dtsch Med Wochenschr*. 1907;33:2082–5.
11. Whittle CH. "Idiopathic" hypertrophy of the heart in a young man. *Lancet*. 1929;216:1354–5.
12. Levy RL, von Glahn WC. Cardiac hypertrophy of unknown cause. A study of the clinical and pathologic features in ten adults. *Am Heart J*. 1944;28:714–41.
13. Evans W. Familial cardiomegaly. *Br Heart J*. 1949;11:68–82.
14. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1–8.
15. Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: the early years. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009;2(4):341–8.

16. Pare JAP, Fraser RG, Pirozynski WJ, Shanks JA, Stubington D. Hereditary cardiovascular dysplasia: a form of familial cardiomyopathy. *Am J Med.* 1961;31:37–62.
17. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res.* 2011;108:732–50.
18. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 1990;62(5): 999–1006.
19. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershenberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace.* 2011;13:1077–109.).
20. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Circ Res.* 2017;121:749–70.
21. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A CFR. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(3):212–9.
22. CHUNG, MW., TSOUTSMAN, T. & SEMSARIAN, C. Hypertrophic cardiomyopathy: from gene defect to clinical disease. *Cell Res* 13, 9–20 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290146>.
23. Popa-Fotea NM, Micheu MM, Bataila V, Scafa-Udriste A, Dorobantu L, Scarlatescu AI, et al. Exploring the Continuum of Hypertrophic Cardiomyopathy—From DNA to Clinical Expression. *Medicina* [Internet] 2019;55(6):299. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55060299>.
24. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA.* 1999;281:65–655.
25. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2006;92:785–91.
26. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation.* 2000;102:858–64.
27. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart.* 2015;101(17):1406–11.
28. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, Selvanayagam JB, Neubauer S, Watkins H. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2007;115:2418–25.
29. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;349:1027–35.

30. Tsoutsman T, Lam L, Semsarian C. Genes, calcium and modifying factors in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:139–45.
31. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1933–41.
32. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295–303.
33. Olivotto I, Maron BJ, Monteregeggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2044–51.
34. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 25 de setembro de 2018;138(13):e272–391.
35. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–2020.
36. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter–defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.
37. 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 metaanalysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 552-9.
38. Biagini E, Pazzi C, Olivotto I, Musumeci B, Limongelli G, Boriani G, Pacileo G, Mastromarino V, Bacchi Reggiani ML, Lorenzini M, Lai F, Berardini A, Mingardi F, Rosmini S, Resciniti E, Borghi C, Autore C, Cecchi F, Rapezzi C. Usefulness of Electrocardiographic Patterns at Presentation to Predict Long-term Risk of Cardiac Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016 Aug 1;118(3):432-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.05.023. Epub 2016 May 15. PMID: 27289293.
39. Debonnaire, Philippe et al. “QRS Fragmentation and QTc Duration Relate to Malignant Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Cardiac Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy.” *Journal of cardiovascular electrophysiology* vol. 26,5 (2015): 547-55. doi:10.1111/jce.12629.
40. Baltazar, R. F., & Ovid Technologies, Inc. (2009). *Basic and bedside electrocardiography*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
41. MacLeod AG, Wilson FN, Barker PS. The Form of the Electrocardiogram. I. Intrinsicoid Electrocardiographic Deflections in Animals and Man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1930;27(6):586-587.

42. WADA T. Left ventricular activation time in normal men. *Circulation*. 1959 Jun;19(6):868-72. doi: 10.1161/01.cir.19.6.868. PMID: 13663177.
43. Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, Nikus KC, Baranchuk A. R-Peak Time: An Electrocardiographic Parameter with Multiple Clinical Applications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 Jan;21(1):10-9. doi: 10.1111/anec.12323. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26523751; PMCID: PMC6931847.
44. Kowey, P. R., Friechling, T. D., Sewter, J., Wu, Y., Sokil, A., Paul, J., & Nocella, J. (1991). Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade. *Circulation*, 83(6), 2067–2075.
45. McIntosh, M. A., Cobbe, S. M., Kane, K. A., & Rankin, A. C. (1998). Action potential prolongation and potassium currents in left-ventricular myocytes isolated from hypertrophied rabbit hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 30(1), 43–53.
46. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O’Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:736–760.
47. Boles U, Almontaser I, Brown A, Murphy RR, Mahmud A, Feely J. Ventricular activation time as a marker for diastolic dysfunction in early hypertension. *Am J Hypertens*. 2010 Jul;23(7):781-5. doi: 10.1038/ajh.2010.58. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339351.
48. Surawicz B, Knilans TK. *Chou’s Electrocardiography in Clinical Practice: Adult and Pediatric*, 5th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001, pp. 44–74.
49. Kalçık M, Yetim M, Doğan T, Eser B, Doğan İ, Bekar L, Çelik O, Karavelioğlu Y. The relationship between R wave peak time and left ventricular mass index in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2019 Nov;51(11):2045-2053. doi: 0.1007/s11255-019-02297-w. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31571157.
50. O’Neal, Wesley T et al. “Electrocardiographic Time to Intrinsicoid Deflection and Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.” *Clinical cardiology* vol. 39,9 (2016): 531-6. doi:10.1002/clc.22561.
51. Darouian, N., Narayanan, K., Aro, A. L., Reinier, K., Uy-Evanado, A., Teodorescu, C., Gunson, K., Jui, J., & Chugh, S. S. (2016). Delayed intrinsicoid deflection of the QRS complex is associated with sudden cardiac arrest. *Heart rhythm*, 13(4), 927–932. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.022>.
52. Maldonado Tapia B, Calderón Colmenero J, de Micheli A, Rijlaarsdam M, Casanova Garcés JM, Attie F, Buendia A. Aspectos electrocardiográficos y ecocardiográficos de la miocardiopatía hipertrófica en edad pediátrica [Electrocardiography and echocardiography aspects of hypertrophic cardiomyopathy in pediatrics]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 2000 May-Jun;70(3):247-60. Spanish. PMID: 10959455.
53. Spirito, P et al. “Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy.” *The New England journal of medicine* vol. 342,24 (2000): 1778-85. doi:10.1056/NEJM200006153422403.

54. Francia, Pietro et al. "Relation of delayed intrinsicoid deflection of the QRS complex to sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy." *International journal of cardiology*, S0167-5273(22)01017-8. 30 Jun. 2022, doi:10.1016/j.ijcard.2022.06.066.
55. Medeiros Pde T, Martinelli Filho M, Arteaga E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of arrhythmic events in patients at risk for sudden cardiac death. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):649-657. doi:10.1590/s0066-782x2006001800016.
56. Bacharova, Ljuba et al. "Effect of changes in left ventricular anatomy and conduction velocity on the QRS voltage and morphology in left ventricular hypertrophy: a model study." *Journal of electrocardiology* vol. 43,3 (2010): 200-8.
57. R. Wolk, Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy, *EP Europace*, Volume 2, Issue 3, July 2000, Pages 216–223, <https://doi.org/10.1053/eupc.2000.0110>
58. Ho, Carolyn Y et al. "Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy." *The New England journal of medicine* vol. 363,6 (2010): 552-63. doi:10.1056/NEJMoa1002659

ANEXO A - Carta de aprovação do projeto de mestrado pela Comissão Operacional da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (CODIP - IDPC)



PARECER DA COMISSÃO OPERACIONAL DA DIVISÃO DE PESQUISA DO INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA (CODIP- IDPC)

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: A deflexão intrinsecoide como preditor de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

Pesquisador (a): Kelvin Vilalva

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Patrocinador: NA

Protocolo: O presente trabalho tem como objetivo principal correlacionar a deflexão intrinsecoide com a ocorrência de arritmias ventriculares (representada por terapias apropriadas pelo dispositivo) em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica e cardiodesfibrilador implantável.

Parecer: Favorável

Considerações: projeto com relevância científica que trará benefícios ao tratamento da população estudada.

O pesquisador somente poderá iniciar o Estudo após a submissão e aprovação do CEP.

Data: 19/04/2021

Em nome do comitê, subscrevo-me,

Dr. Renata Viana

Coordenadora
Comitê Operacional da Divisão de Pesquisa - CODIP

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

NOME: _____ **SEXO:** _____
NASCIMENTO ___/___/___ **IDADE:** _____ **ANOS** **TELEFONE:** (____) _____
ENDEREÇO: _____

DADOS SOBRE O ESTUDO:

O Senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “A deflexão intrinsecoide como preditor de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica”.

OBJETIVO:

O(a) senhor(a) participará de um estudo que procura analisar a relação entre parâmetros de eletrocardiograma e o diagnóstico de Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH), doença pela qual o senhor (a) acompanha no Instituto Dante Pazzanese. Iremos nesse estudo avaliar se há algum valor preditor do eletrocardiograma (em especial de uma medida denominada Deflexão Intrinsecoide) no diagnóstico de CMH, bem como da ocorrência de arritmias.

PROCEDIMENTO DO ESTUDO:

Utilizaremos de dados documentais e registros em prontuário físico e eletrônico. O pesquisador irá obter dados como idade, diagnósticos médicos, resultados de exames (eletrocardiograma, ressonância nuclear magnética, exames laboratoriais e ecocardiograma, por exemplo), além de antecedentes pessoais, medicações em uso, sintomas e queixas clínicas. Tais informações serão incluídas em tabelas para gerar uma base de dados, a partir da qual iremos obter os resultados do estudo proposto.

RISCOS E DESCONFORTOS:

Este estudo baseia-se na revisão de prontuários, conforme descrito no item anterior. Como potencial risco, encontra-se o possível desconforto psicológico e social diante da abordagem do tema. Ressalta-se que não haverá nenhum procedimento adicional ao já realizado, bem como novos exames ou avaliações clínicas.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS:

Este trabalho se propõe a trazer novas informações sobre a o papel do eletrocardiograma no diagnóstico e estratificação de risco para arritmias nos portadores de CMH.

CONFIDENCIABILIDADE:

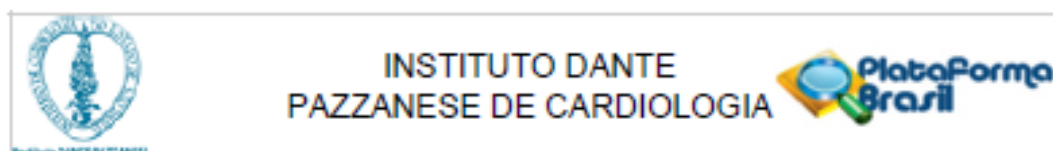
Sua identidade será mantida em sigilo em qualquer circunstância. O senhor (a) está autorizando que os resultados do estudo sejam publicados em revistas, discussões, conferências, congressos. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas e seu nome não revelado. O risco de perda de confiabilidade existe, porém será minimizado pelo pesquisador.

Rubrica do Participante da Pesquisa: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP
 Fone: (11) 5085-6040 e-mail: kelvin.vilalva@hotmail.com

Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A deflexão intrinsecorde como preditor de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

Pesquisador: Kelvin Henrique Vilaiva

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 46272921.5.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.816.941

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 5161

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos arquivos PB_informações_Básicas_da_Pesquisa_1706110(4).pdf e "MESTRADO.doc".

De acordo com os pesquisadores:

*Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença de origem genética, monogênica, com herança autossômica dominante, caracterizada por hipertrofia miocárdica e ventrículo não dilatado, na ausência de outras condições sistêmicas, metabólicas ou cardíacas que justifiquem o quadro, como valvopatia, hipertensão arterial sistêmica ou doenças de depósito. A MSC é uma das principais complicações da CMH, ocorrendo em pacientes com ou sem o fenótipo obstrutivo da doença. Acomete principalmente jovens e atletas e pode ser a primeira manifestação da doença, justificando a importância da avaliação de fatores de risco que possam estratificar e identificar os paciente que mais se beneficiam do cardiodesfibrilador implantável (CDI). O presente trabalho tem como objetivo principal correlacionar a deflexão intrinsecorde medida no eletrocardiograma de 12 derivações com a

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 4.816.941

ocorrência de arritmias ventriculares (representada por terapias apropriadas pelo dispositivo) em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica e cardiodesfibrilador Implantável.”

***Hipótese**

A deflexão Intrinsecalde constitui fator preditor de risco em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica para ocorrência de Morte Súbita Cardíaca*

***Metodologia** Trata-se de estudo transversal, descritivo e analítico, no qual serão estudados pacientes com diagnóstico de CMH, que sejam portadores de CDI, em seguimento ambulatorial no setor de Miocardiopatias ou Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo. Aqueles que preencherem os critérios de Inclusão predeterminados e não possuem quaisquer dos

critérios de exclusão propostos irão integrar a amostra do estudo. Informações clínicas e demográficas (incluindo comorbidades associadas e uso de medicamentos), além dos fatores que motivaram a indicação do Implante de dispositivo (CDI), a saber: Idade de indicação do CDI, ocorrência ou não de síncope Inexplicada no último ano antes da indicação, história familiar de MSC e presença ou não de TVNS no Holter de 24 horas serão registradas. Para análise eletrocardiográfica, será utilizado o software CardioCallipers®, versão 3.3. As seguintes medidas e cálculos serão determinados: ritmo cardíaco, deflexão Intrinsecalde, duração máxima e mínima da onda P, amplitude da onda P em DII, Índices de Sokolow e Cornell, amplitude da onda T em V2 e AVR, Intervalo QT, Intervalo QT corrigido, T pico - fim

JT pico - fim. A deflexão Intrinsecalde será medida na derivação DII, entre o início do complexo QRS e o pico da onda R (ou R', se presente), em milissegundos. Os seguintes dados ecocardiográficos serão obtidos:

volume do átrio esquerdo (Vol AE), espessura de septo, espessura de parede posterior, relação septo/ PP, espessura de maior parede do VE, FEVE (%), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), gradiente de repouso, gradiente de esforço (se realizado) e grau de disfunção diastólica. Informações como presença de realce tardio e porcentagem de massa (grau de fibrose) e espessura miocárdica obtidos em exame de RNM serão colhidas. Os dados e parâmetros obtidos serão registrados em banco de dados, utilizando o Microsoft Excel 2010®.

Crterios de Inclusão:

Serão incluídos pacientes:

- Maiores de 18 anos

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar

Bairro: Ibirapuera

CEP: 04.012-909

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5085-6040

Fax: (11)5085-6040

E-mail: cep@dantepazzanese.org.br



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Protocolo Nº 01/2011

Continuação do Parecer: 4.818.941

- De ambos os gêneros
- Com diagnóstico de CMH
- Portadores de CDI

Critérios de Exclusão:

Constituirão critérios de exclusão do estudo:

- Portadores de outras cardiopatias, tais como doença de Chagas, displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) e doença arterial coronariana (DAC).
- Portadores de canalopatias tais como síndrome de Brugada, síndrome do QT curto, síndrome do QT longo e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.
- Ausência de ECG de 12 derivações Interpretável disponível em prontuário.

Propõe-se a divisão dos pacientes em três grupos de acordo com o tipo de terapia pelo dispositivo em:

- Ausência de terapia
- Terapia apropriada: choque ou terapia antitaquicardia (Antitachycardia pacing – ATP) para taquicardia ventricular e/ou fibrilação ventricular.
- Terapia Inapropriada: choque ou terapia antitaquicardia (Antitachycardia pacing – ATP) para arritmias não ventriculares tais como fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia sinusal, entre outros.”

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com os pesquisadores:

“Objetivo Primário:

O presente trabalho tem como objetivo principal correlacionar a deflexão intrínseca com a ocorrência de arritmias ventriculares (representada por terapias apropriadas pelo dispositivo) em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica e cardioversor implantável.

Objetivo Secundário:

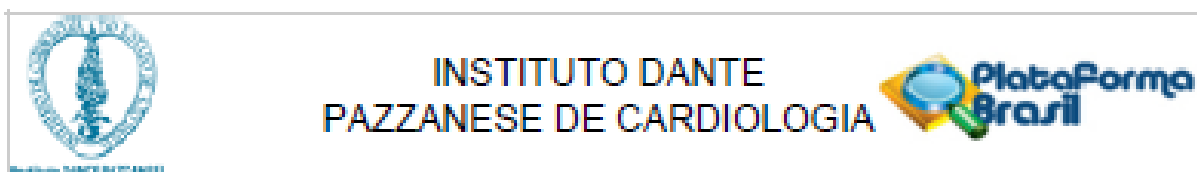
Correlacionar a DI com variáveis clínicas, demográficas e exames complementares adicionais tais como ecocardiograma e ressonância nuclear magnética.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

“Riscos:

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8ª andar
 Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 4.816.941

Trata-se de estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários e exames complementares já realizados pelos pacientes integrantes da amostra. Há o risco teórico de quebra da confiabilidade dos dados e perda da anonimização do participante da pesquisa. Ressalta-se, porém, que todas as medidas possíveis no sentido contrário serão tomadas pelo pesquisador.

Benefícios:

Não há dados sobre o papel da DI na estratificação de risco para a ocorrência de arritmias ventriculares ou morte súbita na CMH. Assim, tal parâmetro eletrocardiográfico poderia constituir ferramenta prática e amplamente disponível ao cardiologista na avaliação do paciente com CMH, antes mesmo de exames mais acurados, com o ecocardiograma e a ressonância nuclear magnética cardíaca (RNM)."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Resposta de pendências elencadas pelo CEP

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, descritivo e analítico; com objetivo primário de correlacionar a deflexão intrínseca com a ocorrência de arritmias ventriculares (representada por terapias apropriadas pelo dispositivo) em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica e cardiodesfibrilador implantável.

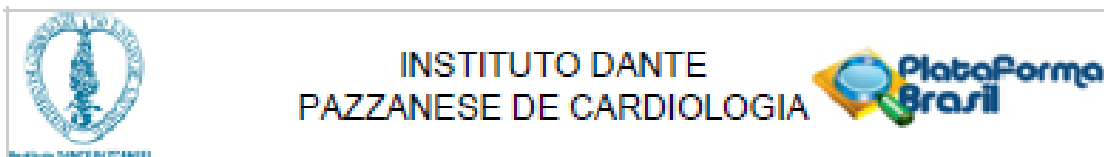
Previsão de recrutamento de participantes de pesquisa no estudo: 200.

Participará o seguinte centro de pesquisa no Brasil: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Foram feitas readequações na metodologia, especialmente em relação ao critério de inclusão "idade maior de 18 anos", além de alterações no TCLE conforme solicitado. Estas serão pomenorizadas adiante, conforme consta nos documentos "PB_Informações_Básicas_da_Pesquisa_1706110(4).pdf",

"carta_resposta_2" e "TCLE_CMHeDI_versao2.docx" postados em 13/06/2021. O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e verificou que o projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
 Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5085-8040 Fax: (11)5085-8040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 4.818.941

Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação está de acordo com o que se é necessário para análise neste CEP.

Recomendações:

Informar Imediatamente:

- Relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido.
- Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE através de emenda.
- Elaborar e enviar via Plataforma Brasil ao CEP relatórios Semestrais sobre o andamento da pesquisa e o Relatório Final do Estudo.

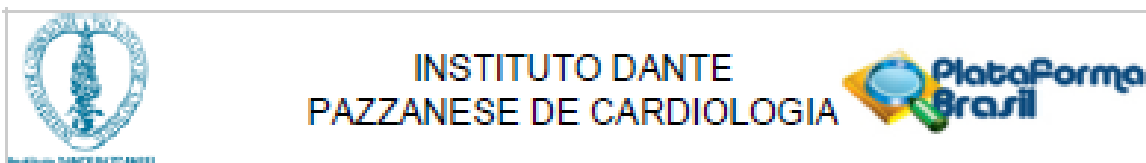
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e suas complementares, após análise das pendências em ad referendum manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1706110.pdf	29/06/2021 13:17:58		Acelto
Outros	carta_resposta_3.docx	29/06/2021 13:17:26	Kelvin Henrique Vilaiva	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CMHeDI_versao3.docx	29/06/2021 13:16:39	Kelvin Henrique Vilaiva	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MESTRADO.docx	13/06/2021 20:43:16	Kelvin Henrique Vilaiva	Acelto
Declaração de concordância	declaracao_mestrado.pdf	22/04/2021 22:39:50	Kelvin Henrique Vilaiva	Acelto
Declaração de Pesquisadores	declaracao_cns.pdf	22/04/2021 22:39:28	Kelvin Henrique Vilaiva	Acelto
Outros	codip.pdf	22/04/2021 21:02:36	Kelvin Henrique Vilaiva	Acelto
Outros	lista.pdf	22/04/2021	Kelvin Henrique Vilaiva	Acelto

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
 Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 4.816.241

Outros	lista.pdf	20:54:42	Vilalva	Acelto
Outros	cadastro.docx	22/04/2021 16:27:35	Kelvin Henrique Vilalva	Acelto
Orçamento	orcamento.docx	22/04/2021 16:25:48	Kelvin Henrique Vilalva	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.doc	22/04/2021 16:17:49	Kelvin Henrique Vilalva	Acelto
Cronograma	cronograma.docx	22/04/2021 16:14:31	Kelvin Henrique Vilalva	Acelto
Folha de Rosto	folha_de_rosto.docx	22/04/2021 16:01:38	Kelvin Henrique Vilalva	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 30 de Junho de 2021

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br