

MARIANE HIGA SHINZATO

**Avaliação de variáveis ecocardiográficas associadas ao resultado da ablação
septal por radiofrequência na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva**

São Paulo

2022

MARIANE HIGA SHINZATO

Avaliação de variáveis ecocardiográficas associadas ao resultado da ablação septal por radiofrequência na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade Associada da Universidade De São Paulo, para a obtenção do Título de Mestre.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

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

Orientador: Dr Carlos Gun.

São Paulo

2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Shinzato, Mariane Higa

Avaliação de variáveis ecocardiográficas associadas ao resultado da ablação septal por radiofrequência na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva / Mariane Higa Shinzato– São Paulo, 2022.

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gun

Descritores: 1. Ecocardiografia. 2. Ablação por Radiofrequência. 3. Cardiomiopatia Hipertrófica

USP/IDPC/Biblioteca/34/22

Normalização Adotada

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

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

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar.

Ao meu avô Luiz a quem eu dedico essa Tese.

A minha família: Andressa, Tatiane, Vera, Alceu, avó Luiza e tios pelo apoio incondicional.

A Dra. Andrea de Andrade Vilela que esteve comigo nessa caminhada, soube ouvir minhas angústias e dúvidas com atenção, a quem eu agradeço a generosidade e humildade nessa trajetória.

Ao meu orientador Dr. Carlos Gun que aceitou estar comigo nessa jornada.

Ao Dr. Tito Paladino e Bruno Valdigem pela confiança e parceria e orientações.

À Banca de Qualificação que teceram comentários valiosos. À Banca da Defesa pelo tempo e atenção dedicada.

À Inês Nishimoto, pela valiosa contribuição na análise estatística.

Ao meu eterno grupo I do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia: Amanda, Mathias, Murilo, Pablo e Rodrigo. Hoje, grandes amigos, colegas e irmãos.

A minha dupla de residência de Clínica Médica Letícia Oliveira.

A Raquel Brito pelo auxílio durante essa caminhada.

Aos meus grandes professores de Clínica Médica da FAMERP, a qual considero minha grande primeira especialidade: Dr Bruno Cardoso, Dr Fábio Guirado, Dr Rômulo Santos, Dra Regina Godoy, Dr Jorge Cury e Dr Jorge Fares.

Aos meus eternos chefes, que sempre me inspiraram: Dr Diego Novelli, Dra Edileide Correia, Dr Elzo Mattar, Dr João Uber, Dr Jonatas Accorsini, Dr Kenji, Dr Louis Ohe, Dra Luisa Saad.

Aos meus professores que me apresentaram a Cardiologia: Dr Marcos Borges, Dr Rogério Okawa e Dr Afonso Shiozaki.

Aos meus professores da Universidade Estadual de Maringá que me deram oportunidade inicial na pesquisa: Dra Célia Ambiel, Dra Jeane Visentainer e Dra Tânia Soares.

Aos pacientes, os quais me fazem buscar incessantemente o conhecimento.

**“Tão importante quanto conhecer a doença que o homem tem, é conhecer o
homem que tem a doença”**

Willian Osler

RESUMO

Introdução: A miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (MCHO) é uma doença genética autossômica dominante com prevalência de 1 a cada 1500 indivíduos. A indicação de tratamento invasivo para redução do gradiente intraventricular ocorre nos pacientes refratários ao tratamento clínico com gradiente ≥ 50 mmHg. A ablação por radiofrequência (ARF) é atualmente uma das possibilidades de tratamento invasivo.

Hipótese: A hipótese inicial era de que a menor espessura septal estaria associada a maior taxa de sucesso do procedimento de ARF, visto que com menor número de aplicações já haveria redução significativa do gradiente em relação aos pacientes com maior espessura septal miocárdica.

Métodos: Incluídos 22 pacientes com MCHO. Todos os pacientes apresentavam medida ecocardiográfica do septo interventricular pré procedimento. Verificamos se o valor da espessura do septo pré procedimento se correlaciona com maior chance de sucesso no procedimento de ARF em pacientes com MCHO. O sucesso do procedimento é determinado pela redução de gradientes de via de saída de ventrículo esquerdo (VE), melhora da classe funcional e não necessidade de reintervenções. A avaliação dos gradientes de via de saída de VE foram avaliados no pós procedimento imediato e após 6 meses.

Resultados: Idade média de 56,73 anos ($\pm 12,20$), 68% do sexo feminino, 73% hipertensos e 23% com miocardiopatia hipertrófica familiar. Observou-se diferença significativa (p-valor obtido pelo teste de Wilcoxon), onde a mediana de 68 mmHg pré procedimento foi maior do que a mediana de 27 mmHg do pós procedimento imediato ($p < 0,001$). Existiu também diferença estatisticamente significativa entre os momentos do gradiente ($p < 0,001$, p-valor obtido pelo teste t de Student) em que a média do maior gradiente pré procedimento foi maior (média=110,5 mmHg) do que a média de 45,7 mmHg do gradiente em 6 meses. Ao todo, 68% dos pacientes declaravam classe funcional de NYHA III, e 23% reportavam classe funcional IV, previamente ao procedimento de ablação. Ao final de 6 meses de seguimento após o procedimento, 77% estavam em classe funcional I, e 9% em classe funcional II. Em relação a variáveis ecocardiográficas, em tendência oposta a hipótese inicial, observou-se que, inicialmente, septos com medianas maiores (18 mm vs 15 mm $p < 0,05$) obtiveram maiores reduções de gradientes, mas essa análise aos 6 meses não se manteve. Não foram identificadas evidências de que as medidas da espessura do septo se alteraram

ao longo do tempo. **Conclusão:** Neste presente estudo, não podemos afirmar que a espessura miocárdica se correlacionou a maiores reduções de gradientes. Até o momento, a Ablação Septal por Radiofrequência é uma técnica que permitiu a redução significativa imediata do gradiente, com melhora clínica sintomática de pacientes com MCHO, sem complicações fatais e resultados mantidos no curto prazo de seguimento. Estudos adicionais, com tempo de seguimento maior são necessários antes de podermos incorporar a Ablação Septal por Radiofrequência em diretrizes.

ABSTRACT

Introduction: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) is an autosomal dominant genetic disease with a prevalence of 1 in 1500 individuals. The indication of invasive treatment to reduce the intraventricular gradient is in patients refractory to medical treatment with gradient ≥ 50 mmHg. Radiofrequency ablation (RFA) is currently one of the possibilities of invasive treatment. **Hypothesis:** The initial hypothesis was that the lower septal thickness would be associated with a greater success rate of the RFA, since with reduced number of applications there would already be a significant reduction in the gradient in relation to patients with greater myocardial septal thickness. **Methods:** 22 patients with HOCM were included. All patients had pre-procedure echocardiographic measurements of the interventricular septum. We verified whether the pre-procedure septum thickness value correlates with a greater chance of success in the RFA procedure in patients with HOCM. The success of the procedure is determined by the reduction of left ventricle (LV) outflow tract gradients, improvement of the functional class and no need for reinterventions. The assessment of LV outflow tract gradients were evaluated immediately after the procedure and after 6 months. **Results:** Mean age of 56.73 years ($\pm 12,20$), 68% female, 73% hypertensive and 23% with familial hypertrophic cardiomyopathy. There was a significant difference (p-value obtained by the Wilcoxon test), in which the median of 68 mmHg before the procedure was greater than the median of 27 mmHg immediately after the procedure ($p < 0.001$). There was also a statistically significant difference between the gradient moments ($p < 0.001$, p-value obtained by Student's t test) in which the mean of the greatest pre-procedure gradient was greater (mean=110,5 mmHg) than the mean of 45,7 mmHg of the gradient at 6 months. Altogether, 68% of patients declared NYHA functional class III, and 23% reported functional class IV, prior to the ablation procedure. At the end of 6 months of follow-up after the procedure, 77% were in functional class I, and 9% in functional class II. Regarding echocardiographic variables, in opposition to the initial hypothesis, it was observed that, initially, septa with larger medians (18 mm vs 15 mm $p < 0,05$) had greater gradient reductions, but this analysis at 6 months was not sustained. No evidence was found that measurements of septum thickness changed over time. **Conclusion:** In the present study, we cannot affirm that myocardial thickness

correlated with higher gradient reductions. To date, Radiofrequency Septal Ablation is a technique that allowed a significant immediate reduction of the gradient, with symptomatic clinical improvement of patients with HOCM, without fatal complications and results maintained in the short-term follow-up. Additional studies with longer follow-up are needed before we can incorporate Radiofrequency Septal Ablation into guidelines.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1.	Bases Genéticas.....	20
1.2.	Mecanismos fisiopatológicos	21
1.3.	Apresentação clínica	22
1.4.	Exames complementares	25
1.5.	Aconselhamento genético e rastreamento.....	27
1.6.	Avaliação de morte súbita.....	28
1.7.	Tratamento.....	28
2	HIPÓTESE.....	33
3	OBJETIVOS	34
3.1.	Primário	34
3.2.	Secundários.....	34
4	MÉTODOS.....	35
4.1.	Tipo de estudo	35
4.2.	Local da pesquisa	35
4.3.	População estudada	35
4.4.	Desenho da pesquisa	35
4.5.	Análise estatística	42
5	RESULTADOS	43
5.1.	Caracterização dos pacientes prévia à Ablação Septal por Radiofrequência...43	
5.2.	Resultados imediatos após procedimento de ablação septal por radiofrequência	49

5.3. Complicações imediatas do procedimento (tabela 10)	52
5.4. Avaliação da classe funcional em 6 meses	52
5.5. Resultados do gradiente em 6 meses após o procedimento	53
5.6. Avaliação de variáveis ecocardiográficas e o sucesso do procedimento.....	56
5.7. Evolução das espessuras e gradientes após procedimento	58
6 DISCUSSÃO.....	59
7 CONCLUSÃO.....	63
ANEXOS	64
Anexo A – Carta de aprovação do projeto de tese de mestrado pela Comissão Operacional da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (CODIP -IDPC).....	64
Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	65
Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	67
REFERÊNCIAS.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AE	Átrio Esquerdo
AEi	Átrio Esquerdo Indexado
AO	Raiz da Aorta
ARF	Ablação Septal por Radiofrequência
ASA	Ablação Septal Alcoólica
ARA	Antagonista do Receptor de Angiotensina
AV	Átrio Ventricular
BAVT	Bloqueio Atrioventricular Total
BCRD	Bloqueio Completo de Ramo Direito
BCRE	Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo
BDASE	Bloqueio Divisional Ântero-Superior Esquerdo
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CF	Classe Funcional
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CODIP	Comissão Operacional da Divisão de Pesquisa
DAVD	Displasia Arritmogênica de Ventrículo Direito
DDVE	Diâmetro Diastólico final de Ventrículo Esquerdo
DSVE	Diâmetro Sistólico final de Ventrículo Esquerdo
dp	Desvio Padrão
EAO	Estenose Aórtica
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IC	Insuficiência Cardíaca
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
MASM	Movimento Anterior Sistólico da Válvula Mitral

MCHO	Miocardiompatia Hipertrófica Obstrutiva
MCPH	Miocardiompatia Hipertrófica
MS	Morte Súbita
N	Número de Pacientes
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OTSVE	Obstrução de Trato de Saída de Ventrículo Esquerdo
PA	Pressão Arterial
PP	Parede Posterior
PSAP	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
PVMi	Prolapso de Valva Mitral
QTc	Intervalo QT corrigido
RMC	Ressonância Magnética do Coração
SI	Septo Interventricular
SI/PP	Relação Septo/Parede Posterior
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTR	Transtirretina
TVNS	Taquicardia Ventricular Não Sustentada
VDF	Volume Diastólico Final
VE	Ventrículo Esquerdo
VSF	Volume Sistólico Final
VSVE	Via de Saída de Ventrículo Esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

\geq	maior ou igual
\pm	mais ou menos
β	beta
bpm	batimentos por minuto
g	gramas
g/m ²	gramas por metro quadrado
kg/m ²	quilos por metro quadrado
m ²	metros quadrados
ml	mililitros
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
mm/m ²	milímetros por metro quadrado
ms	milissegundos
UI	Unidades Internacionais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Exemplo de sinais e sintomas sugestivos de outras patologias que fazem parte do diagnóstico diferencial de Miocardiopatia Hipertrófica.

Tabela 2 Perfil clínico dos pacientes antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 3 Intervenções prévias dos pacientes antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 4 Sintomas relatados pelos pacientes antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 5 Medicamentos em uso contínuo antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 6 Características ecocardiográficas individuais prévias ao procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 7 Parâmetros ecocardiográficos antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 8 Características Individuais dos Gradientes Imediatamente Pré e Pós Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 9 Proporção de pacientes que reduziram gradientes comparando pré e pós imediato.

Tabela 10 Complicações imediatas do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 11 Características Individuais dos Gradientes Pré e 6 meses após Ablação Septal por Radiofrequência.

Tabela 12 Proporção de pacientes que reduziram gradientes comparando pré ambulatorial e pós 6 meses ambulatorial.

Tabela 13 Distribuição das medidas do Septo de acordo com o desfecho no Pós procedimento imediato.

Tabela 14 Distribuição das medidas do Septo de acordo com o desfecho em 6 meses após o Procedimento.

Tabela 15 Evolução da espessura septal ao longo de 3 e 6 meses.

Tabela 16 Características dos estudos envolvendo Ablação Septal por Radiofrequência até o momento em literatura descritos.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fluxograma do desenho da pesquisa – objetivo primário.
- Figura 2** Fluxograma do desenho da pesquisa – objetivos secundários.
- Figura 3** Avaliação dos gradientes imediatamente antes e após Ablação Septal por Radiofrequência.
- Figura 4** Distribuição da % dos pacientes que apresentam classe funcional I, II, III e IV antes e após 6 meses do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.
- Figura 5** Avaliação dos gradientes prévio e após 6 meses do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribuição de mutação dos genes na Miocardiopatia Hipertrófica.

Gráfico 2 Principais causas de morte súbita cardíaca em jovens atletas (<35 anos) nos Estados Unidos.

Gráfico 3 Evolução da espessura do septo no tempo.

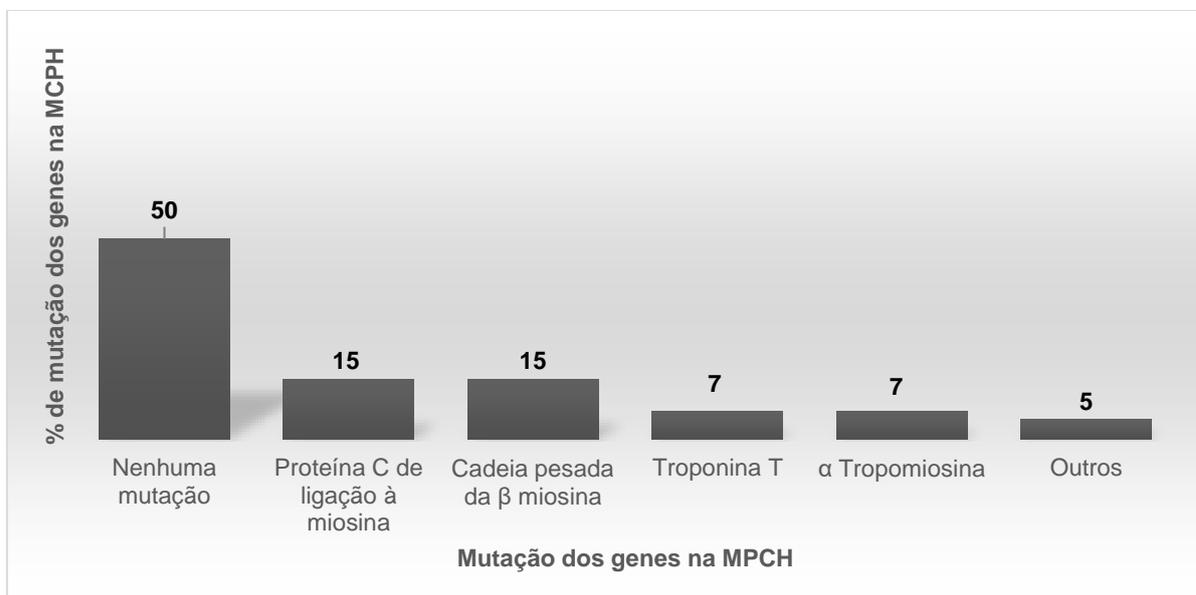
1 INTRODUÇÃO

A miocardiopatia hipertrófica (MCPH) é uma doença genética autossômica dominante que afeta 1 a cada 500 indivíduos (1), sendo considerada a forma isolada mais comum de doença cardíaca hereditária (2). É caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na ausência de outras condições que justifiquem esse achado (hipertensão arterial sistêmica, estenose aórtica, por exemplo) (3-5).

1.1. Bases Genéticas

A doença é causada por uma mutação em um dos genes que codificam uma proteína do sarcômero, disco Z ou moduladores intracelulares de cálcio (6). Encontram-se atualmente identificadas mais de 1500 mutações em mais de 11 genes. As mutações mais frequentes são as que envolvem a β miosina de cadeia pesada (MYH7), a troponina T (TNNT2) e a proteína C ligada a miosina (7). (Gráfico 1).

Gráfico 1- Distribuição de mutação dos genes na Miocardiopatia Hipertrófica.



MCPH: Miocardiopatia Hipertrófica. Fonte: Autora.

Existe potencial relação entre o grau de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e o gene responsável (8). Mutações da cadeia pesada da β miosina cardíaca associam-se à doença grave e difusa. Já as mutações da troponina T, a hipertrofia costuma ser leve ou ausente(9). E, as formas causadas pelo gene codificante da

proteína C de ligação à miosina expressam-se por espessuras parietais normais do ventrículo esquerdo (VE) em faixa etária mais jovem (10).

1.2. Mecanismos fisiopatológicos

A combinação de disfunção diastólica, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), regurgitação mitral e isquemia miocárdica compõem a base fisiopatológica da doença (11).

1.2.1. Obstrução de via de saída de ventrículo esquerdo (OTSVE)

Inicialmente foi postulado que a OTSVE poderia ser justificado essencialmente pelos efeitos obstrutivos físicos do septo hipertrofiado (12). Porém, com melhor conhecimento da doença, foi demonstrado a importância do movimento anterior sistólico da válvula mitral (MASM) na fisiopatologia do desenvolvimento dessa obstrução.

O MASM ocorre devido à alta velocidade do fluxo sanguíneo através da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) que arrasta a cúspide anterior da válvula mitral para o septo interventricular, resultando em um obstáculo direto à passagem do fluxo sanguíneo através da via de saída (13). Estabelece-se mecanismo de retroalimentação contínua, em que a redução da via de saída produzida pelo MASM determina aumento gradativo do gradiente pressórico e esse, por sua vez, à proporção em que se eleva, impõe ainda maior grau de impedância à ejeção (14).

1.2.2. Disfunção diastólica

A obstrução da via de saída de VE de forma crônica, além de constituir estímulo para o desenvolvimento de hipertrofia, determina aumento do estresse parietal do VE, condicionando à isquemia miocárdica e fibrose de substituição, fatores determinantes de disfunção diastólica e arritmias(15,16).

A disfunção diastólica ocorre principalmente pelo déficit do relaxamento ventricular, mas também devido ao aumento da rigidez intrínseca da parede e da redução da câmara ventricular (17).

1.2.3. Isquemia miocárdica

A isquemia miocárdica ocorre em função do desbalanço entre oferta e demanda de oxigênio. O estreitamento da luz do vaso decorrente do espessamento (hipertrofia) da parede arteriolar prejudica o fluxo sanguíneo. Esse, por sua vez, também encontra-se reduzido em razão da presença de frequentes

pontes miocárdicas e arteríolas intramurais anormais que provocam grande desequilíbrio da oferta de oxigênio (18). Em decorrência do aumento da massa muscular, ocorre aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio bem como relação insuficiente de estrutura microvascular coronariana.

1.3. Apresentação clínica

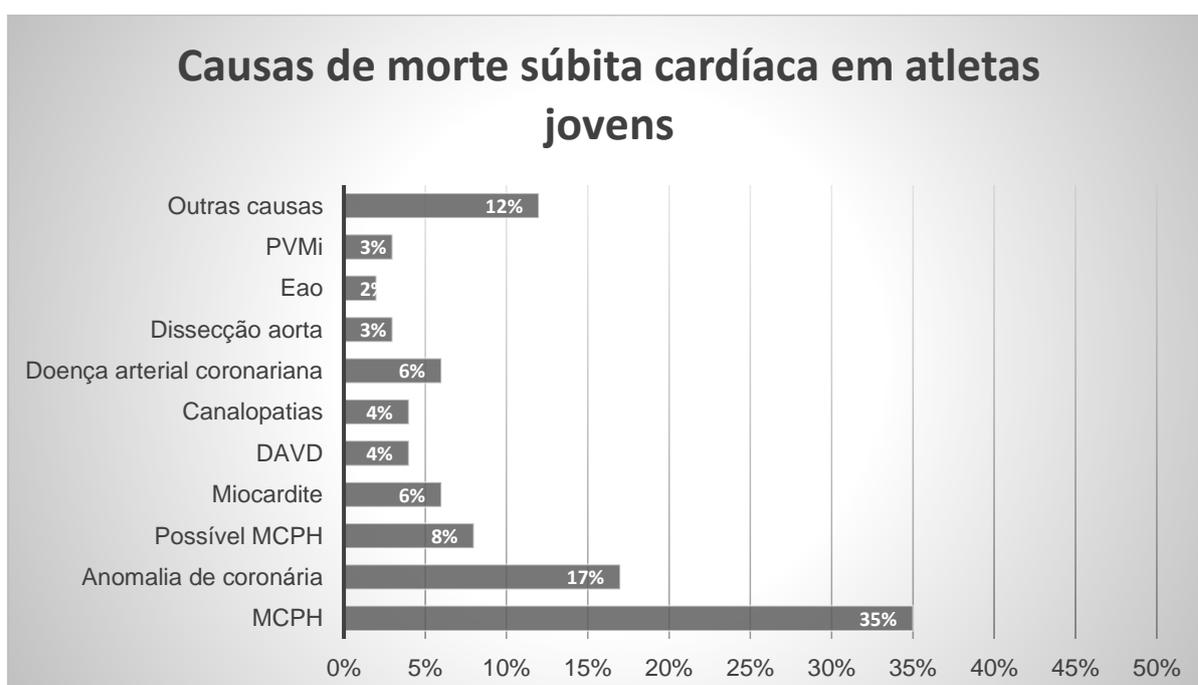
1.3.1. Sintomas

Os sintomas da MCPH estão relacionados à combinação de disfunção diastólica, obstrução da VSVE, regurgitação mitral, isquemia miocárdica e arritmias (11).

A apresentação clínica é variada e pode iniciar-se em qualquer fase da vida (3,19-21). Esse amplo espectro clínico ocorre muito em função da própria heterogeneidade genética, de modo que a evolução pode ser desde casos assintomáticos a morte súbita como apresentação inicial (22).

A morte súbita cardíaca na MCPH pode ocorrer em qualquer idade, porém, mais frequentemente, em adolescentes e adultos jovens com idade inferior a 35 anos (23) (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Principais causas de morte súbita cardíaca em jovens atletas (<35 anos) nos Estados Unidos.



MCPH: miocardiopatia hipertrófica. DAVD: displasia arritmogênica de ventrículo direito. EAO: estenose aórtica. PVMi: prolapso de valva mitral. Adaptado de Maron et al (23).

Os sintomas mais frequentes são a dispneia, angina e palpitações (24).

Os sintomas de insuficiência cardíaca estão mais relacionados ao grau de disfunção diastólica do que à extensão da hipertrofia ou a obstrução da VSVE. O exercício físico produz aumento da contratilidade e da frequência cardíaca, efeitos que, aliados ao decréscimo da resistência vascular periférica, desencadeiam ou determinam agravamento da obstrução e aumento da pressão de enchimento do VE(25,26). Os pacientes refratários ao tratamento clínico que evoluem para insuficiência cardíaca incapacitante em classe funcional III-IV pela *New York Heart Association* (NYHA) representam entre 10 a 20% dos pacientes (27,28).

A angina se apresenta no esforço provocado pela disfunção microvascular coronariana para perfundir o miocárdio hipertrofiado, em um ventrículo que também se apresenta com pressões sistólicas elevadas e demanda de oxigênio aumentada (29).

Síncope ou pré-síncope podem ser conseqüentes a arritmias ou distúrbio autonômico (30-32), mas seriam decorrentes da obstrução da via de saída quando relacionadas a esforços maiores ou ao ato de assumir rapidamente a posição ortostática (33).

Na MCPH, a morte súbita tem incidência anual em torno de 1%, o que a torna a principal responsável por este evento em jovens e atletas competitivos (21,34). Todos os pacientes com MCPH devem ser avaliados quanto ao risco de morte súbita (MS), independentemente do fenótipo e da gravidade das manifestações clínicas (35). Entre os marcadores de risco para a ocorrência de MS neste cenário, enfatizam-se, além de um evento fatal já ocorrido e abortado (por exemplo: parada cardíaca revertida ou taquicardia ventricular sustentada documentada), história familiar de MS, espessura de parede ≥ 30 mm, síncope inexplicada, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ao Holter, resposta pressórica anormal no teste ergométrico(3,27,36). A presença ou ausência destes marcadores pode definir a necessidade de Cardiodesfibrilador Implantável (CDI), considerada como única maneira efetiva e segura de prevenir MS.

1.3.1. Exame físico

O exame físico de pacientes com MCPH pode variar desde achados normais a presença de vários sinais. Ao exame clínico, as formas obstrutivas caracterizam-se por *ictus cordis* propulsivo e sustentado com duplo pico sistólico e pulso arterial bisferiens. Ausculta-se quarta bulha, ocasionalmente palpável. Sopro sistólico de

médias frequências, em crescendo-decrescendo, de intensidade variável, é audível no bordo esternal esquerdo, assim como nas áreas aórtica e mitral, mas não se irradia para a fúrcula esternal, pescoço e axila. Manobras que diminuem a pré e/ou pós-carga, como Valsalva e posição ortostática, podem exacerbar o sopro. A elevação passiva dos membros inferiores e *handgrip*, ao contrário, diminuem a sua intensidade. Sopro sistólico de regurgitação mitral com irradiação para linha axilar pode ser evidenciado.

Achados no exame físico podem auxiliar no diagnóstico diferencial com outras patologias (Tabela 1).

Tabela 1 – Exemplo de sinais e sintomas sugestivos de outras patologias que fazem parte do diagnóstico diferencial de Miocardiopatia Hipertrófica.

Sintomas ou sinais	Diagnóstico
Dificuldades de aprendizagem, atraso mental	Doenças mitocondriais Síndrome de Noonan/LEOPARD/Costello Doença de Danon
Surdez neurossensorial	Doenças mitocondriais (em particular se com diabetes) Doença de Anderson-Fabry Síndrome de LEOPARD
Perturbações na visão	Doenças mitocondriais (doença da retina, atrofia do nervo óptico) Amiloidose relacionada com a TTR (opacidades do vítreo tipo algodonsa) Doença de Danon (retinite pigmentosa) Doença de Anderson-Fabry (cataratas, opacidades da córnea)
Parestesia/perturbações sensoriais/dor neuropática	Amiloidose Doença de Anderson-Fabry
Angioqueratoma, hipohidrose	Doença de Anderson-Fabry

LEOPARD = lentiginose, alterações eletrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, alterações dos órgãos genitais; atraso de crescimento e surdez neurossensorial; TTR = transtirretina. Adaptado de Rapezzi et al (37).

1.4. Exames complementares

1.4.1. Eletrocardiograma

Um eletrocardiograma (ECG) normal é atípico, visto que ele ocorre em menos de 10% dos pacientes com MCPH, e é muito sensível na identificação da doença (38). Como nível de evidência IA, conforme diretriz europeia (3): ECG de 12 derivações em doentes com suspeita de miocardiopatia hipertrófica é recomendado para confirmar o diagnóstico e fornecer pistas para a etiologia subjacente. São considerados critérios eletrocardiográficos maiores para o diagnóstico: sobrecarga ventricular esquerda, registro de ondas Q profundas > 40 ms na parede ínfero-lateral do VE e inversão da onda T ≥ 3 mm em V3 a V6, D1 e AVL e ≥ 5 mm em D2, D3 e AVF(39).

1.4.2. Ecocardiograma

O diagnóstico da MCPH baseia-se na detecção do aumento da espessura da parede VE(3). Em adultos, espessura da parede ≥ 15 mm em um ou mais segmentos do miocárdio do VE avaliado por qualquer método de imagem (ecocardiografia, ressonância magnética do coração (RMC) ou tomografia computadorizada (TC) não justificada por outras causas de sobrecarga de pressão a exemplo de hipertensão e estenose aórtica grave). Em um familiar de primeiro grau de um indivíduo com doença inequívoca (HVE ≥ 15 mm), o ponto de corte para o diagnóstico baseia-se na presença de espessura da parede do VE ≥ 13 mm em um ou mais segmentos miocárdicos do VE, medido através de técnicas de imagem cardíaca.

Ao possibilitar a identificação das principais anomalias estruturais e funcionais características da doença, o ecocardiograma com metodologia de Doppler associada tem papel decisivo no diagnóstico da MCPH (40). É de grande utilidade para classificar a forma de apresentação clínica da MCPH (obstrutiva e não obstrutiva), assim como para definir sua extensão (8-10,40-41).

A OTSVE é definida como o gradiente de pressão de pico na câmara de saída do VE ≥ 30 mmHg em repouso ou durante a provocação fisiológica, mas é geralmente clinicamente significativa apenas se ≥ 50 mmHg (3). Em aproximadamente 30% dos pacientes com MCPH, há obstrução da via de saída do VE em repouso, com gradiente sistólico máximo ≥ 30 mmHg, critério adotado para a identificação de formas obstrutivas. Gradientes inferiores a 30 mmHg, que se elevam acima deste nível com manobras provocativas, caracterizam os casos

com obstrução latente. Formas não obstrutivas caracterizam-se por gradiente < 30 mmHg tanto em repouso como sob provocação (27).

A MCPH é classificada segundo sua distribuição anatômica nos tipos septal, medioventricular, apical, lateral e concêntrico, além de suas extensões a outras regiões. Entre os tipos de MCPH ocorre o predomínio da forma septal (88-90%), sendo as formas medioventricular e a lateral (11,3%) as menos encontradas (15).

Além de possibilitar a classificação em obstrutiva ou não obstrutiva bem como permitir a localização anatômica do tipo de MCPH, o ecocardiograma transtorácico permite estimar a função sistólica e diastólica, avaliar a presença e a gravidade do gradiente na VSVE, bem como determinar o grau de regurgitação mitral. Os principais achados ecocardiográficos associados à MCPH são HVE (principalmente se for assimétrica e envolver a parede ântero-lateral ou o septo), aumento do gradiente na VSVE, e o movimento anterior sistólico da valva mitral (11).

1.4.3. Holter

Recomenda-se a monitorização ambulatorial com Holter na avaliação clínica inicial para detectar arritmias atriais e ventriculares (3). O ritmo predominante nos pacientes com MCPH é sinusal, entretanto, quando ocorre fibrilação atrial constitui um agravante em um paciente que já apresenta alto risco de eventos trombóticos (42).

1.4.4. Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) auxilia na redefinição do fenótipo da MCPH, ao agregar informações precisas sobre a estrutura, morfologia e função das câmaras cardíacas, através de imagens tridimensionais de alta resolução espacial e temporal em qualquer plano (43,44). De especial importância é a capacidade singular apresentada pela RMC de detectar e quantificar a fibrose miocárdica em portadores de MCPH, o que parece ser de grande valor prognóstico (43).

O realce tardio é, possivelmente, o maior diferencial da RM, pois nenhum outro método permite a visualização de fibrose miocárdica de forma direta e não invasiva. Resumidamente, o realce tardio é realizado após a injeção de contraste à base de gadolínio por sequências que permitem a anulação do sinal do miocárdio normal, ressaltando-se o miocárdio com gadolínio. Como o miocárdio normal é compacto e possui apenas 25% de matriz extracelular, ele é carente de gadolínio, que é uma

molécula exclusivamente extracelular. Já na região de fibrose miocárdica há importante aumento da matriz extracelular, especialmente pela deposição de colágeno, o que leva a acentuado aumento na concentração (ou, tecnicamente melhor, do volume de distribuição) de gadolínio, aparecendo nas imagens com maior intensidade de sinal, geralmente branco ou cinza claro. A fibrose revelada pelo realce tardio pode formar circuito de reentrada que explica arritmias ventriculares (45).

Recentemente foi desenvolvida nova sequência de RM que permite a quantificação absoluta do tempo de T1 dos tecidos cardíacos (mapa T1), a partir do qual, por um cálculo matemático que leva em consideração o hematócrito do paciente, pode-se determinar o volume extracelular do miocárdio. Essa técnica permitiria detectar o aumento do colágeno miocárdico antes mesmo de qualquer hipertrofia acontecer(46).

1.5. Aconselhamento genético e rastreamento

Recomenda-se o aconselhamento genético em todos os pacientes com MCPH quando a doença não é exclusivamente explicável por uma causa não genética, quer os testes clínicos ou genéticos sejam ou não utilizados para rastreio dos membros da família (3). Se possível, recomendam-se testes genéticos para possibilitar um rastreio genético familiar em cascata. A análise genética deve incluir os genes das proteínas sarcoméricas mais comumente implicados na gênese da doença.

Quando é identificada uma mutação genética causadora da doença, os familiares devem ser testados geneticamente para identificação de mesma mutação e avaliados clinicamente. Se a mutação em causa não existir no familiar este poderá ter alta, mas deverá ser reavaliado se desenvolver sintomas.

Quando o exame genético não é realizado no caso-índice ou não é identificada uma mutação causadora de doença ou ainda, a testagem revela uma ou mais variantes genéticas de significado desconhecido, os parentes adultos em primeiro grau devem ser submetidos a um rastreio clínico através de ECG e ecocardiograma (47).

A avaliação consiste de anamnese, exame físico, ECG, e ecocardiograma como estratégia para detecção precoce da MCPH (48). São recomendadas avaliações periódicas a cada 12-18 meses, a partir dos 12 anos de idade, e a cada 5 anos, a partir dos 18 anos (49).

1.6. Avaliação de morte súbita

Todos os pacientes com MCPH devem ser avaliados quanto ao risco de morte súbita (MS), independentemente do fenótipo e da gravidade das manifestações clínicas (35). Entre os marcadores de risco para a ocorrência de MS neste cenário, enfatizam-se, além de um evento fatal já ocorrido e abortado (por exemplo: parada cardíaca revertida ou taquicardia ventricular sustentada documentada), história familiar de MS, espessura de parede ≥ 30 mm, síncope inexplicada, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ao Holter, resposta pressórica anormal no teste ergométrico (3,27,36). A presença ou ausência destes marcadores pode definir a necessidade de Cardiodesfibrilador Implantável (CDI), considerada como única maneira efetiva e segura de prevenir MS.

Os critérios foram atualizados na diretriz American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) 2011 em que foram incorporados fatores modificantes: mutações malignas, realce tardio à ressonância magnética (RM), aneurismas apicais e obstrução da via de saída do VE (27).

Já a tendência europeia, que sempre apontou para a utilização de dois ou mais fatores de risco, intuitivamente mais racional, optou, em sua última diretriz, por adotar a calculadora de risco (HCM-Risk SCD) para indicação de CDI (3). As variáveis utilizadas pela calculadora europeia incluem a idade, espessura da parede ventricular, diâmetro atrial esquerdo, gradiente máximo da via de saída do ventrículo esquerdo, histórico de morte súbita cardíaca em parentes de primeiro grau, presença de taquicardia ventricular não sustentada e histórico de síncope não explicada. Por essa calculadora, valor acima de 6% é considerado de alto risco, sendo o CDI indicado. Valores entre 4-6% são de risco intermediário, podendo ser considerado o CDI. Abaixo de 4%, CDI geralmente não é indicado (3).

1.7. Tratamento

1.7.1. Tratamento farmacológico

O tratamento da MCPH está indicado na presença de sintomas (22).

A terapêutica farmacológica é o tratamento de primeira linha utilizada para o alívio dos sintomas de insuficiência cardíaca. O uso de medicamentos não é recomendado antes do desenvolvimento dos sintomas, já que não há evidências de que a terapia farmacológica mude a história natural de pacientes assintomáticos.

Em relação aos fármacos, os betabloqueadores são os de primeira escolha. Caso os betabloqueadores não aliviem os sintomas, a segunda opção é a disopiramida, que pode aumentar a tolerância ao esforço, às vezes à custa de efeitos colaterais anticolinérgicos, tais como retenção urinária e boca seca. Quando os betabloqueadores não podem ser utilizados, outra opção é verapamil, embora esse tratamento deva ser cuidadosamente monitorado em pacientes com obstrução severa, devido ao risco de edema pulmonar. O diltiazem continua sendo a última opção, quando as terapias prévias não forem bem sucedidas.

Pacientes que apresentam obstrução da VSVE e sintomas persistentes de insuficiência cardíaca (IC), apesar da monoterapia com betabloqueador, podem se beneficiar da combinação de disopiramida ao tratamento atual implementado (50). Os pacientes tratados com disopiramida devem ser submetidos a ECG basal e periódico durante o acompanhamento para monitorar o intervalo QT corrigido (intervalo QTc). O uso de disopiramida deve ser evitado em pacientes com hiperplasia prostática devido ao seu efeito anticolinérgico.

A hipercontratibilidade do músculo cardíaco é uma alteração fisiopatológica importante em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, e o principal determinante da obstrução dinâmica da via de saída de VE. Assim, no estudo EXPLORER-HCM (51) buscou-se avaliar a eficácia e segurança do mavacamten, a primeira classe de inibidores da miosina cardíaca, em pacientes com MCHO sintomática (com gradiente VSVE \geq 50mmHg e NYHA II-III). Ele atua reduzindo o número de pontes miosina-actina e diminuindo contratilidade. Os pacientes do grupo do mavacamten tiveram uma redução expressiva da obstrução do trato de saída do VE pós exercício um aumento significativo no VO₂ pico e uma melhora significativa na qualidade de vida. A proporção de pacientes que melhoraram a classe funcional foi 34% maior no grupo do mavacamten.

O estudo VALOR-HCM (52) demonstrou o efeito do mavacamten na redução em torno de 33 mmHg no gradiente VE-aorta. Os principais efeitos colaterais foram FA (7%), náusea e rash. Até o momento, o tamanho amostral não foi suficiente para avaliar impacto em redução de mortalidade.

1.7.2. Tratamento invasivo

Quando há obstrução significativa e sintomas graves refratários ao tratamento medicamentoso, medidas mais invasivas podem ser necessárias a fim de melhorar os sintomas e reduzir o gradiente intraventricular. A redução dos gradientes da VSVE

demonstra alívio dos sintomas e melhora potencial do prognóstico (28). A determinação do local de maior contato do aparato da valva mitral com septo é dado fundamental para as terapias de redução da espessura miocárdica.

Dois métodos invasivos, a miectomia cirúrgica e ablação septal com álcool são usados para aliviar a obstrução de VSVE em pacientes refratários ao tratamento clínico medicamentoso.

Considerado o procedimento com maior tempo de experiência, o consenso das Sociedades Americana e Europeia de Cardiologia destacam a miectomia septal cirúrgica como o "padrão ouro" para a redução da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e alívio dos sintomas de pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (53). A miectomia consiste na ressecção parcial do septo hipertrofiado, levando à redução da obstrução dinâmica da via de saída e melhora dos sintomas, com mortalidade cirúrgica em torno de 2% (22).

Historicamente, a primeira ressecção de feixe muscular septal via transaórtica foi realizada em 1958 (54). Mais tarde, a técnica foi desenvolvida e popularizada por Morrow (55). O tratamento cirúrgico comportava duas abordagens, com pequenas variações de técnica; a ventriculomiectomia e a correção da regurgitação mitral, em geral, mediante implante de prótese valvar. Hoje, a substituição valvar é, para a maioria dos autores, um procedimento de exceção, somente cabível nos casos de alteração orgânica do folheto valvar (56,57). Isso é justificado pelo fato de que a regurgitação na maior parte dos casos tem caráter funcional e dinâmico. A deformação anatômica da valva mitral pode ocorrer pela presença concomitante de outra doença valvar primária ou secundária ao contato crônico do folheto no septo interventricular ao longo dos anos (58).

As principais complicações do procedimento de miectomia cirúrgica incluem: bloqueio atrioventricular, defeito septo ventricular e regurgitação aórtica. Insuficiência mitral, perfuração do folheto anterior da válvula mitral e fístula coronária devido a ressecção de perfurantes septais também podem ser encontradas (59).

A mortalidade precoce é baixa com 1-2% citado na maioria das referências atuais. Maior mortalidade operatória pode ser visto em pacientes idosos com doença coronariana concomitante e disfunção ventricular (59).

Outro procedimento também já bem descrito, a ablação septal alcóolica (ASA) foi introduzida em 1995 por Sigwart et al., e passou a ser uma alternativa ao tratamento cirúrgico (47). A alcoolização septal consiste na necrose do miocárdio

hipertrofiado através da injeção de álcool seletiva na artéria perfurante septal responsável pela sua irrigação. Ou, por vezes, em outros ramos da artéria descendente anterior (58).

A capacidade de realizar ablação septal com álcool para reduzir gradientes de via de saída de VE na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva depende da anatomia arterial septal adequada. Isso pode não ser realizado em 5-15% dos casos (28,60,61) devido à limitações anatômicas e/ou técnicas.

A ablação septal alcoólica possui resultados comparáveis à cirurgia, com mortalidade semelhante. Entre os argumentos utilizados por quem faz críticas a essa estratégia está o fato de que se produz uma cicatriz de infarto em um miocárdio sabidamente propenso a desenvolver arritmias. Devido à variabilidade anatômica na irrigação septal, é mandatória a ecocardiografia de contraste miocárdica, prévia à injeção de álcool. Se o contraste não se localizar exclusivamente no septo basal, o procedimento não deve ser executado (58).

A necessidade de revascularização miocárdica concomitante implica na escolha de miectomia cirúrgica, assim como quando não há anatomia coronariana adequada a ASA.

Recentemente, têm sido publicados artigos sobre os resultados de um novo procedimento intervencionista, a ablação septal por radiofrequência, com resultados favoráveis, com alívio da obstrução. Em situações em que há limitações à ablação septal alcoólica e/ou obstruções médio-ventriculares, a ASR é uma opção. Essa técnica é guiada por ecocardiograma e ou mapeamento eletroanatômico.

O primeiro relato sobre o uso dessa modalidade em pacientes com MCHO foi descrito por Lawrenz (62).

Mais tarde, em 2015, guiado por mapeamento eletroanatômico e ecocardiografia, Cooper et al (28) também descreveu a técnica de ablação por radiofrequência. As imagens de ecocardiografia foram somadas com a do mapeamento eletroanatômico para criação de imagens completas. Neste estudo, foram avaliados 5 pacientes e observou-se que gradiente de VSVE em repouso melhorou de 64,2 (+50,6) para 12,3 (+2,5) mmHg. E o gradiente, em valsalva (gradiente induzido por exercício), reduziu de 93,5 (+30,9) para 23,3 (+8,3) mmHg. Três pacientes melhoraram o status da NYHA de III para II, um paciente melhorou da classe III para I. Tempo de exercício em bicicleta ergométrica aumentada de 612 para

730 s. Assim, embora um pequeno número de pacientes, os resultados foram promissores.

Na primeira série nacional, em 2017, Valdigem et al (63) descreveu resultado de 4 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva que foram submetidos a ablação por radiofrequência. Demonstrou nessa série que a ablação por radiofrequência é uma alternativa a miectomia ou alcoolização septal. Nessa série, em todos os casos houve redução do gradiente aferido por hemodinâmica, com resultados mantido até o segundo mês de seguimento.

Em relação às complicações do procedimento de ablação por radiofrequência, descrito por Cooper et al (28), foram hemorragia retroperitoneal (complicação de sítio de punção) com choque e morte subsequente. Nesse estudo, não se evidenciou bloqueio atrioventricular. Bloqueio de ramo esquerdo já foi documentado apesar da técnica de mapeamento eletroanatômico tentar evitar danos ao tecido de condução (28). Aumento paradoxal nos gradientes de VSVE também foi documentado em estudo envolvendo população pediátrica (64). Tal consequência pode ser explicada pelo efeito do edema tecidual na região mais estreita de obstrução de VSVE, e mais estudos são necessários para avaliar a eficácia do corticoide, pelo seu efeito anti-inflamatório, no periprocedimento.

Uma revisão sistemática (65) avaliou a eficácia e segurança do procedimento de ablação septal por radiofrequência para alívio do gradiente e melhora da tolerância ao exercício. Oito estudos totalizando 91 pacientes, com tempo de seguimento em média de 11,6 meses, foram incluídos. O gradiente de VSVE em repouso foi reduzido significativamente depois da Ablação Septal por Radiofrequência. Uma melhora na classe funcional pela NYHA foi encontrada durante o seguimento. A mudança na espessura da parede foi mínima e sem significância estatística.

2 HIPÓTESE

A nossa hipótese é que o sucesso do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência é maior nos pacientes com menor espessura de parede, pois com um menor número de aplicações a redução do gradiente seria mais significativa nos pacientes com menor espessura de parede do que nos pacientes com maior espessura de parede. Além disso, com a menor intensidade de aplicações necessárias para a redução significativa do gradiente, haveria menor injúria miocárdica conferindo maior segurança do procedimento.

3 OBJETIVOS

A Ablação Septal por Radiofrequência é técnica mais atual para o tratamento de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica sintomáticos, e refratários ao tratamento clínico. Não existe trabalho que correlacione valores da espessura miocárdica com sucesso do procedimento.

3.1. Primário

Verificar se o valor da espessura miocárdica pré procedimento estaria relacionado a maior chance de sucesso no procedimento de ablação septal por radiofrequência em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

3.2. Secundários

Caracterizar os pacientes submetidos ao procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência (perfil clínico; medicações em uso; dados eletrocardiográficos; parâmetros ecocardiográficos).

Analisar a evolução dos gradientes de VSVE pré e pós procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

Avaliar a espessura do septo interventricular pré e pós procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

Descrever as complicações pós procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

4 MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo através da revisão de prontuário.

4.2. Local da pesquisa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4.3. População estudada

Pacientes com diagnóstico confirmado de Miocardiopatia Hipertrófica Obstrutiva e submetidos ao procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no período entre 2017 e 2019.

4.3.1. Critérios de inclusão:

Foram incluídos neste estudo pacientes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva e que realizaram tratamento de Ablação Septal por Radiofrequência no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). O procedimento foi indicado em pacientes com gradiente máximo em repouso ou provocado ≥ 50 mmHg sintomáticos e refratários ao tratamento clínico ou pacientes com gradiente acima de 30 mmHg com necessidade de uso concomitante de vasodilatadores.

4.3.2. Critérios de exclusão:

Pacientes com os seguintes critérios foram excluídos: 1) Pacientes nos quais outro procedimento invasivo concomitante foi realizado; 2) Pacientes nos quais não foi possível consentimento, seja por preenchimento de TCLE ou contato telefônico para autorização com registro em prontuário.

4.4. Desenho da pesquisa

O projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pela Comissão Operacional da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (Anexo A).

Todos os pacientes receberam informações referentes ao protocolo do estudo e assinaram o termo de consentimento informado e esclarecido.

O protocolo nº 5133 desse projeto de pesquisa foi devidamente registrado via plataforma Brasil (CAAE: 40885920.7.0000.5462) 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 nº 510 de 2016 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 da CNS.

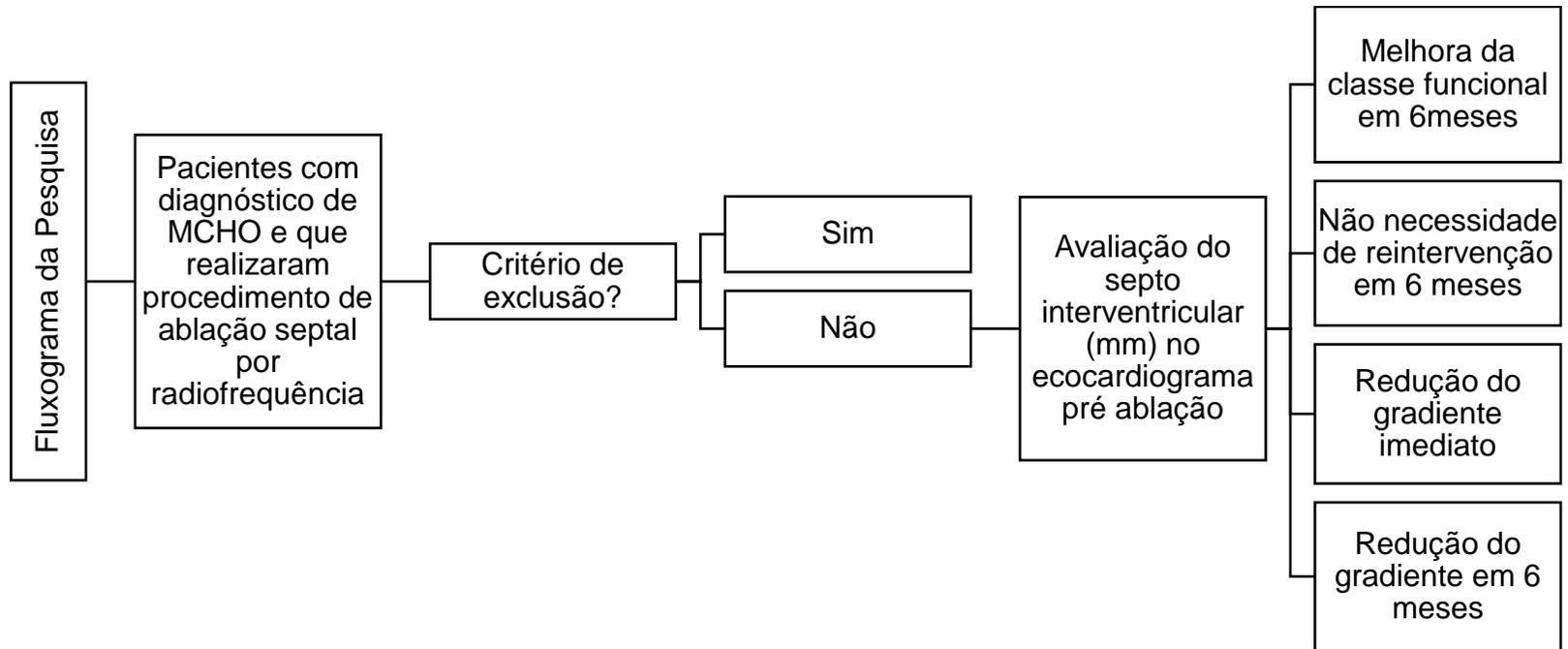
Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e sem critérios de exclusão foram elegíveis para o estudo.

Foram revisados os prontuários e caracterizado os pacientes em termos de perfis clínicos. Valores basais de parâmetros ecocardiográficos prévios ao procedimento de ablação foram documentados. A ênfase foi dada na espessura do septo e nos gradientes prévios a ablação. Dados do procedimento, incluindo gradiente pré e pós imediato, bem como as complicações do procedimento foram analisadas. A avaliação da espessura septal em 3 meses e em 6 meses após o procedimento também foi relatada, quando disponível. A mensuração do gradiente em 6 meses após o procedimento foi descrita (Figura 2).

Não há em literatura o que seria “sucesso” do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência. Foram considerados como definidor de sucesso nessa pesquisa: a redução do gradiente imediato, e em 6 meses, a não necessidade de reintervenção em 6 meses e a melhora da classe funcional em 6 meses conforme NYHA.

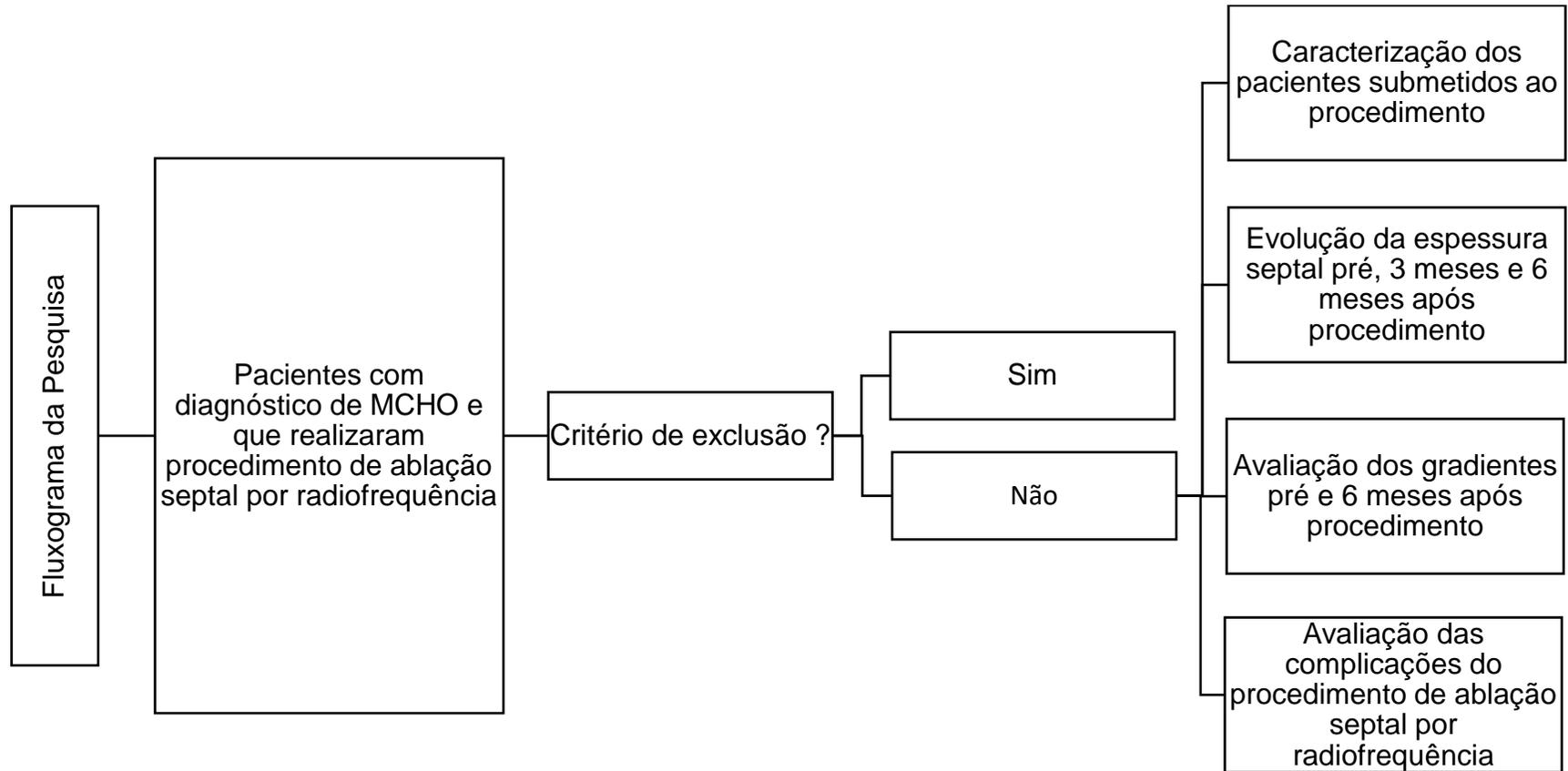
A seguir, o fluxograma do desenho da pesquisa (Figuras 1 e 2).

Figura 1 – Fluxograma do desenho da pesquisa – objetivo primário.



mm: medido em milímetros.

Figura 2 – Fluxograma do desenho da pesquisa – objetivos secundários.



4.4.1. Sucesso do procedimento:

Não há um consenso em literatura sobre definição de sucesso do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

Definimos como sucesso do procedimento (Figura 1):

- Redução do gradiente imediato;
- Redução do gradiente em 6 meses;
- Melhora da classe funcional em 6 meses;
- Não necessidade de reintervenção em 6 meses.

Quanto a melhora da classe funcional, foi utilizada a escala de *New York Heart Association*. A queda de classe funcional de IV para III, IV para II, IV para I, III para II, III para I e II para I foram relatados como melhora de classe funcional.

Em relação a redução dos gradientes, foram definidos duas situações denominadas intra-procedimento e ambulatorial. Isso ocorreu visto que ao levarmos em consideração o intra-procedimento, comparou-se o gradiente imediatamente após a ablação e imediatamente antes de realizar a ablação, de modo que, em ambas as situações o paciente está intubado sob efeito de mesma pressão positiva. Quando denominado ambulatorial, comparou-se o gradiente em 6 meses com o gradiente que o paciente apresentava em ecocardiograma prévio ao procedimento, de modo que, em ambas as situações o paciente está em ar ambiente.

Tanto nas situações intra-procedimento quanto ambulatorial, definimos como sucesso de redução de gradiente:

- Redução do gradiente imediato e após 6 meses $\geq 50\%$
- Redução do gradiente imediato e após 6 meses para valor abaixo de 50mmHg.
- Redução do gradiente imediato e após 6 meses para valor abaixo de 30mmHg.

4.4.2. Classe funcional pela *New York Heart Association*:

A definição de classe funcional pela *New York Association* é descrita abaixo.

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

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

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

IV- Severas limitações. Sintomas presentes mesmo em repouso.

4.4.3. Dados clínicos

Os seguintes dados clínicos foram analisados.

- Idade: relatadas em anos completos na data do procedimento
- Sexo: foram incluídos pacientes de ambos os sexos.
- Peso, altura, superfície corpórea e índice de massa corporal.
- Naturalidade
- Comorbidades:
 - Hipertensão arterial sistêmica
 - Diabetes mellitus
 - Dislipidemia
 - Hipotireoidismo
 - Doença arterial coronariana
 - Tabagismo
- Histórico familiar de MCPH
- Outros procedimentos prévios: procedimento de revascularização prévio, percutâneo ou cirúrgico; procedimento de implante de marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável (se houvesse relato no prontuário médico do IDPC).
- Medicamentos em uso prévio ao procedimento, sendo descritos conforme classe medicamentosa.
- Sintomas descritos prévios e 6 meses após o procedimento, sendo descritos a presença de dispneia que foi classificada conforme a classe funcional pela NYHA, lipotimia, síncope, palpitação e angina.

4.4.4. Eletrocardiograma

No ECG prévio ao procedimento, objetivou-se analisar a frequência cardíaca em uso das medicações, ritmo, presença de bloqueios atrioventriculares ou ventriculares e a presença de sobrecarga ventricular esquerda.

A presença de sobrecarga ventricular esquerda foi definido pelo Critério de Sokolow- Lyon (S de V1 + R em V5 ou V6 ≥ 35 mm) e ou Critério de Cornell (para homens R avL + S em V3 ≥ 28 mm; e para mulheres R avL + S em V3 ≥ 20 mm).

4.4.5. Ecocardiograma transtorácico

Foram analisadas as seguintes variáveis do ecocardiograma transtorácico: diâmetro da raiz da aorta (mm), diâmetro do átrio esquerdo (mm), volume do átrio

esquerdo indexado à superfície corpórea (vol/m^2), diâmetro diastólico final de VE (mm), septo interventricular (mm), parede posterior (mm), relação septo/parede posterior, massa do ventrículo esquerdo (g), massa do ventrículo esquerdo indexado à superfície corpórea (g/m^2), volume diastólico final do VE (ml), fração de ejeção calculado pelo método de Simpson (%), valores de pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg), presença e graduação de insuficiência mitral e gradiente de via de saída de VE (mmHg).

4.4.6. Procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência

O protocolo do procedimento foi descrito por Valdigem et al (66). As ASRFs foram realizadas em sala de eletrofisiologia, com o paciente sob anestesia geral e em ventilação mecânica. A artéria femoral direita foi puncionada com introdutor 8F para acesso à região septal do ventrículo esquerdo via acesso retroaórtico; e foram realizadas mais duas punções em veia femoral direita (introdutor 6F) para posicionamento de cateter quadripolar em septo direito (para identificação eletrocardiográfica do feixe de His), além de outro cateter quadripolar em ponta de ventrículo direito.

Com o auxílio do ecocardiograma transesofágico (ETE) foi mensurado o gradiente ventrículo aórtico e se determinou a região de maior aceleração do fluxo, que corresponde a área de maior obstrução.

Dessa maneira, através da análise morfofuncional do eletrocardiograma transesofágico e do mapeamento eletroanatômico, o cateter terapêutico foi posicionado no septo (local de maior obstrução) e foram feitas aplicações de radiofrequência por 120 segundos (80W, 60°C). Após cada aplicação, nova aferição de gradiente foi realizada por meio do cateter de hemodinâmica e do ETE. Nos pós procedimento imediato, o ETE determinou o gradiente máximo na via de saída do ventrículo esquerdo e descartou possíveis intercorrências (como derrame pericárdico, lesão valvar mitral e regurgitação mitral).

Após retirada de introdutores, os pacientes permaneceram em unidade de terapia intensiva (UTI) por 24 horas, sendo encaminhados para enfermaria por 3 a 5 dias.

4.4.7. Complicações dos procedimentos

As complicações descritas foram as que estavam documentadas em prontuário. Desde o momento do procedimento até os 6 meses pós ablação.

4.5. Análise estatística

A distribuição de frequências foi utilizada para descrever as variáveis categóricas. As medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (mínimo, máximo e desvio padrão) foram utilizadas para descrever as variáveis contínuas.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas através de média e desvio-padrão. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas através de mediana.

Nota-se que devido a condição hemodinâmica diferenciada, foram definidas duas situações: intra-procedimento e ambulatorial.

A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Para as variáveis com distribuição normal utilizou-se o teste T de Student pareado, e os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão. Portanto, na avaliação do gradiente pré e em 6 meses após o procedimento, foi utilizado o teste T de Student.

Para aquelas com distribuição não normal utilizou-se o teste de Wilcoxon pareado, e os resultados foram apresentados como mediana. Portanto, na avaliação do gradiente pré e pós procedimento imediato, foi utilizado o teste de Wilcoxon.

O teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi adotado para verificar se há diferença estatisticamente significativa entre a variável numérica septo e sucesso do procedimento. Foi utilizado esse teste pois não se verificou a distribuição normal do septo.

Para a evolução da espessura do septo nos momentos pré, 3 meses e 6 meses após a ablação utilizou-se um modelo de regressão linear misto para avaliar se a espessura se modificou nos tempos avaliados, considerando como efeito aleatório a repetição do paciente no tempo.

O nível de significância de 5% foi adotado para todos os testes estatísticos. O programa estatístico para computadores STATA versão 16.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas (ref: StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16.0. College Station, Texas: Stata Corporation).

5 RESULTADOS

5.1. Caracterização dos pacientes prévia à Ablação Septal por Radiofrequência

Foram incluídos no estudo 22 pacientes com Miocardiopatia Hipertrófica Obstrutiva (MCHO) que realizaram tratamento de Ablação Septal por Radiofrequência no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no período entre maio de 2017 e outubro de 2019.

A tabela 2 apresenta as características clínicas observadas antes do procedimento. Com relação ao gênero, a amostra era predominantemente de mulheres, sendo 7 homens (32%) e 15 mulheres (68%). A idade dos pacientes variou entre 23 a 79 anos, com média de $56,73 \pm 12,20$ anos. A média do índice de massa corpórea (IMC) foi $29,98 \pm 5,46$ kg/m². A taxa de tabagista e ex tabagista foi respectivamente de 2 (9%) e 2 (9%).

Em relação aos antecedentes pessoais, 16 pacientes eram hipertensos (73%), 11 pacientes apresentavam dislipidemia (50%), 6 pacientes eram diabéticos (27%) e 3 pacientes apresentavam diagnóstico de hipotireoidismo (14%). Três pacientes apresentavam doença arterial coronariana associada (14%), sendo que somente 1 paciente tinha sido submetido tanto à revascularização miocárdica cirúrgica quanto percutânea. Aproximadamente 23% tinham histórico familiar de cardiomiopatia hipertrófica conhecida.

Tabela 2 - Perfil clínico dos pacientes antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Características Clínicas	Total de pacientes (n=22)
Idade (anos) – média (dp)	56,73 ± 12,20
Sexo feminino – n (%)	15 (68%)
Sexo masculino – n (%)	7 (32%)
IMC (kg/m ²) – média (dp)	29,69 ± 5,46
Superfície corpórea (m ²) – média (dp)	1,84 ± 0,23
Tabagista – n (%)	2 (9%)
Ex tabagista – n (%)	2 (9%)
Hipertensão arterial sistêmica	16 (73%)
Dislipidemia	11 (50%)
Doença arterial coronariana	3 (14%)
Hipotireoidismo	3 (14%)
Diabetes mellitus	6 (27%)
CMPH familiar	5 (23%)

N: número de pacientes. Dp: desvio padrão. IMC: índice de massa corporal. CMPH: cardiomiopatia hipertrófica.

Antes do procedimento (tabela 3), 1 (4,5%) paciente apresentava implante de marcapasso definitivo, 2 (9%) pacientes apresentavam histórico de implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI), 3 (13,6%) pacientes haviam sido submetidos à cirurgia de miectomia prévia, nenhum paciente havia sido submetido a ablação septal alcóolica.

Tabela 3 - Intervenções prévias dos pacientes antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Intervenções prévias	Total de pacientes (n=22)
Revascularização cirúrgica (percutânea ou cirúrgica prévia)	1 (4,5%)
Cardiodesfibrilador implantável	2 (9,1%)
Marcapasso	1 (4,5%)
Miectomia cirúrgica	3 (13,6%)

Com relação aos sintomas (tabela 4), 22 pacientes (100%) apresentavam dispneia, 12 pacientes (55%) angina, 6 pacientes (27%) palpitação, 7 pacientes (32%) síncope e 5 pacientes (23%) lipotímia. Em relação a dispneia, chamava a atenção que a quase totalidade dos pacientes apresentavam-se em classe funcional (CF) III-IV (91%) a despeito do tratamento clínico.

Tabela 4 - Sintomas relatados pelos pacientes antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Sintomas	Total de pacientes (n=22)
Dispneia	22 (100%)
CF I	0
CF II	2 (9%)
CF III	15 (68%)
CF IV	5 (23%)
Angina	12 (55%)
Palpitação	6 (27%)
Síncope	7 (32%)
Lipotímia	5 (23%)

CF: Classe funcional.

Em relação aos medicamentos de uso regular prévios ao procedimento (tabela 5), todos os pacientes utilizavam betabloqueadores 22 (100%), 7 (32%) bloqueadores de canais de cálcio e 2 (9%) antiarritmicos. A distribuição em termos de frequência dos demais medicamentos estão disponíveis na tabela 5.

Tabela 5 – Medicamentos de uso regular prévios ao procedimento antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Medicamentos	Total de pacientes (n=22)
Beta bloqueador	22 (100%)
Propranolol	6 (27,3%)
Atenolol	11 (50%)
Metoprolol	5 (22,7%)
Amiodarona	1 (4,6%)
Disopiramida	1 (4,6%)
Bloqueador de canal de cálcio	7 (31,8%)
Anlodipino	1 (4,6%)
Verapamil	3 (13,6%)
Diltiazem	3 (13,6%)
BRA	4 (19,2%)
Losartana	4 (19,2%)
Diuréticos	15 (68,2%)
Furosemida	2 (9,1%)
Hidroclorotiazida	4 (18,2%)
Clortalidona	8 (36,4%)
Espironolactona	13 (59,1%)

BRA: bloqueador de receptor de angiotensina.

No eletrocardiograma realizado antes do procedimento, verificou-se a presença de sobrecarga ventricular esquerda em 100% dos pacientes, com FC média de 62,45 bpm \pm 6,99. Nota-se que a presença de sobrecarga ventricular esquerda foi definida pelo Critério de Sokolow- Lyon (S de V1 + R em V5 ou V6 \geq 35mm) e ou Critério de Cornell (para homens R avL + S em V3 \geq 28mm; e para mulheres R avL + S em V3 \geq 20mm). Oito pacientes (36,4%) apresentavam bloqueio de ramo esquerdo.

As características ecocardiográficas prévias ao procedimento estão disponíveis na tabela 6. A espessura septal média pré procedimento foi de 18,59 mm (\pm 4,63), variando de 13 mm a 32mm. Destaca-se a presença de disfunção diastólica variando de graus I a III e insuficiência mitral, relacionado ao movimento anterior sistólico do aparato da valva mitral. A totalidade dos pacientes apresentava função sistólica preservada (fração de ejeção estimado por Simpson de 61 a 78%, com média de

68%±4,3). Como era de se esperar, a massa ventricular era aumentada, com valor médio de 341,86g (±113,85). A análise da disfunção diastólica ficou prejudicada na maioria dos pacientes pela presença da insuficiência mitral. Os valores de média e desvio padrão dos parâmetros ecocardiográficos estão disponíveis na tabela 7.

Tabela 6 – Características ecocardiográficas individuais prévias ao procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

Paciente	Gênero	Idade	Raiz da Aorta (mm)	AE (mm)	AEi (mm/m ²)	DDVE (mm)	Espessura Septal Pré Ablação (mm)	Parede posterior (mm)	Relação Septo/PP	Massa do VE (g)	Massa do VE indexada (g/m ²)	FE (%)	PSAP (mmHg)	Insuficiência Mitral
1	M	55	33	50	60,00	44	23	11	2,09	408	178,3	69	33	Discreta
2	F	50	32	57	81,00	47	24	12	2,00	345	156	78	50	Discreta
3	F	51	32	40	73,00	36	15	11	1,36	201	99	74	56	Discreta
4	F	64	29	41	37,00	41	15	10	1,50	229	165	68	38	Discreta
5	F	71	32	47	43,00	43	18	13	1,38	341	165	70	55	Moderada
6	F	62	30	33	46,00	42	27	19	1,42	427	207	74	38	Moderada
7	F	58	29	52	108,00	36	18	14	1,29	214	143	70	37	Importante
8	M	51	36	43	36,00	44	18	12	1,50	335	163	66	ND	ND
9	F	23	29	39	50,00	36	17	8	2,13	189	114	67	23	Discreta
10	F	73	34	42	49,00	48	16	13	1,23	362	189	62	38	Discreta
11	F	64	29	46	52,00	42	15	11	1,36	252	155	65	ND	Discreta
12	M	55	35	41	37,00	51	20	11	1,82	438	223	69	27	Discreta
13	F	79	34	56	64,00	38	21	18	1,17	367	209	69	38	Discreta
14	F	50	36	33	40,00	40	16	14	1,14	292	200	68	15	Discreta
15	F	54	31	38	53,00	42	15	10	1,5	237	145	66	45	Moderada
16	M	38	33	58	43,00	49	22	13	1,69	497	225	61	ND	Moderada
17	M	51	36	46	46,00	51	17	12	1,42	397	193	67	35	Moderada
18	M	62	37	43	43,00	48	17	13	1,31	381	214	62	33	Discreta
19	M	55	34	50	80,00	42	32	16	2,00	686	394	76	ND	Discreta
20	F	71	32	49	82,00	45	15	15	1,00	346	215	68	75	Importante
21	F	64	37	45	55,00	52	13	12	1,08	331	186	67	44	Discreta
22	F	48	31	32	40,00	43	15	10	1,50	246	129	67	36	Discreta

AE: átrio esquerdo. AEi: átrio esquerdo indexado. DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. PP: parede posterior. VE: ventrículo esquerdo.

PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar. ND: não documentado

Tabela 7 - Parâmetros ecocardiográficos antes da Ablação Septal por Radiofrequência.

Parâmetros	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
AO (mm)	32,77	2,67	29	37
AE (mm)	44,59	7,46	32	58
AEi (mm/m²)	56,36	18,76	36	108
DDVE (mm)	43,64	4,87	36	52
SI (mm)	18,59	4,63	13	32
PP (mm)	12,64	2,63	8	19
SI/PP	1,50	0,33	1,00	2,12
Massa do VE (g)	341,86	113,85	189	686
Massa do VE indexada (g/m²)	184,88	58,49	99	394
VDF do VE (ml)	88,7	23,10	54	130
FE(%)	68,32	4,29	61	78
PSAP (mmHg)	39,78	13,48	15	75

AO: raiz da aorta; AE: átrio esquerdo; AEi: volume de átrio esquerdo indexado; DDVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; SI: septo interventricular; PP: parede posterior; SI/PP: relação septo interventricular/parede posterior; VE: ventrículo esquerdo; VDF: volume diastólico final; FE: fração de ejeção.

5.2. Resultados imediatos após procedimento de ablação septal por radiofrequência

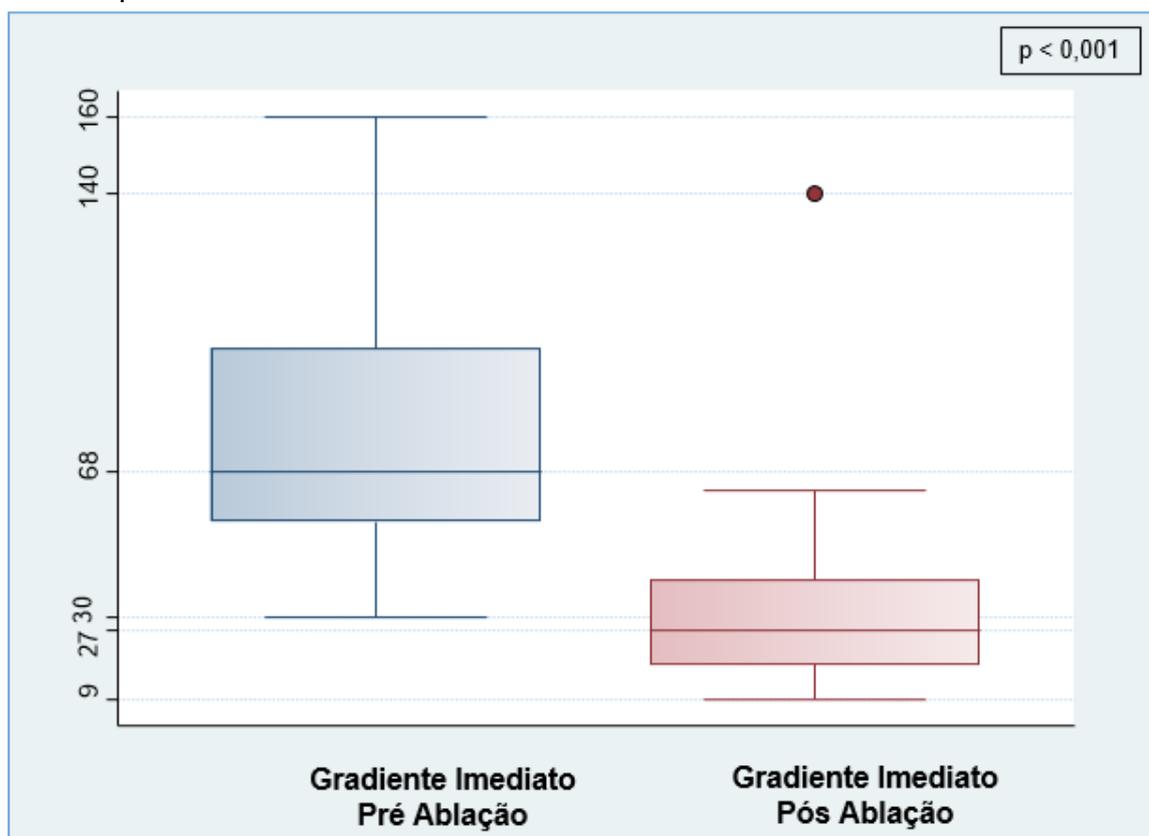
A média dos gradientes máximos iniciais mensurada durante o procedimento foi de 78,18 mmHg ($\pm 33,05$). Ao seu término, a média reduziu para 34,09 mmHg ($\pm 28,48$). As características individuais dos gradientes dos 22 pacientes podem ser visualizadas na tabela 8.

Tabela 8 – Características Individuais dos Gradientes Imediatamente Pré e Pós Ablação Septal por Radiofrequência.

Paciente	Gradiente Imediato Pré (mmHg)	Gradiente Imediato Pós (mmHg)	% Redução
1	40	18	55%
2	121	40	67%
3	64	40	37%
4	100	60	40%
5	100	36	64%
6	72	33	54%
7	160	140	12%
8	30	10	67%
9	43	20	53%
10	92	30	67%
11	77	10	87%
12	57	15	74%
13	100	20	80%
14	50	12	76%
15	135	50	63%
16	64	9	86%
17	60	24	60%
18	63	33	47%
19	45	20	56%
20	100	63	37%
21	55	20	64%
22	92	47	49%

A tabela 8 e a figura 3 representam os gradientes nos momentos imediatamente antes e no pós procedimento, de modo que os pacientes estão sendo avaliados individualmente sob mesmas condições hemodinâmicas (intubado, sob efeito de sedação e com PEEP 5). Observa-se que exista diferença estatisticamente significativa (p-valor obtido pelo teste de Wilcoxon), onde a mediana de 68 mmHg pré procedimento foi maior do que a mediana de 27 mmHg do pós procedimento imediato ($p < 0,001$).

Figura 3 – Avaliação dos gradientes imediatamente antes e após Ablação Septal por Radiofrequência.



N	22	22
Varição	30-160 mmHg	9-140 mmHg
Mediana	68 mmHg	27 mmHg
Média (DP)	78,2 (33) mmHg	34,1 (28,5) mmHg

N: número amostral

$p < 0,01$.

p-valor obtido pelo teste pareado de sinais de Wilcoxon

A tabela 9 apresenta a proporção de pacientes que conseguiram redução de gradiente de acordo com a definição de sucesso: redução do gradiente imediato $\geq 50\%$; gradiente pós imediato ≤ 50 mmHg e gradiente pós imediato ≤ 30 mmHg.

Tabela 9. Proporção de pacientes que reduziram gradientes comparando pré e pós imediato.

Desfechos	Total
Redução do gradiente imediato $\geq 50\%$	16/22 (72.7%)
Gradiente pós imediato ≤ 50 mmHg	19/22 (86.4%)
Gradiente pós imediato ≤ 30 mmHg	12/22 (54.5%)

5.3. Complicações imediatas do procedimento (tabela 10)

O tempo de internação foi de 4,14 dias em média, variando de 2 a 10 dias.

Dois pacientes desenvolveram complicações no sítio de punção, sendo 1 pseudoaneurisma e 1 hematoma, que foram resolvidos de modo conservador. Sete pacientes desenvolveram bloqueio de ramo esquerdo imediatamente após procedimento e 2 pacientes apresentaram hipotensão arterial. Não houve nenhum óbito ou complicação com necessidade de abordagem cirúrgica na internação.

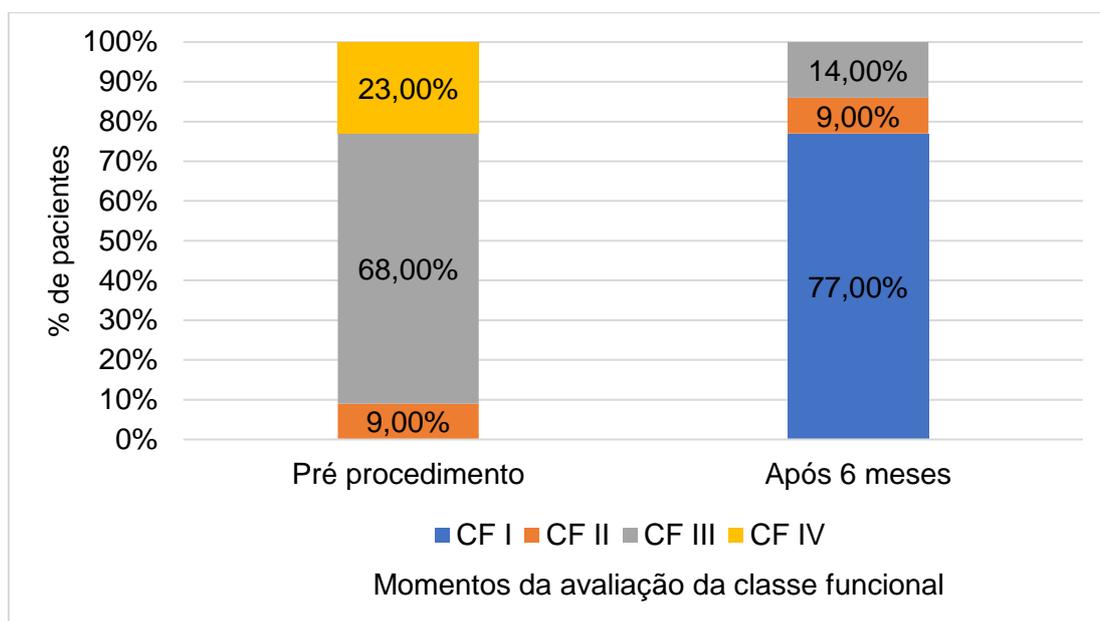
Tabela 10 - Complicações imediatas do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.

Complicações imediatas	Total de pacientes (n=22)
Hematoma local	3 (13,6%)
Pseudoaneurisma	1 (4,5%)
Bloqueio de ramo esquerdo	7 (31,8%)
Hipotensão	2 (9,1%)
Dor torácica após procedimento	1 (4,5%)

5.4. Avaliação da classe funcional em 6 meses

Segue a figura 4, que apresenta a % de pacientes que apresentaram classe funcional I, II, III e IV antes e após 6 meses do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência. Ao todo, 68% dos pacientes declaravam classe funcional de NYHA III, e 23% reportavam classe funcional IV, previamente ao procedimento de ablação. Ao final de 6 meses de seguimento após o procedimento, 77% estavam em classe funcional I, e 9% em classe funcional II (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição da % dos pacientes que apresentam classe funcional I, II, III e IV antes e após 6 meses do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.



CF: classe funcional.

5.5. Resultados do gradiente em 6 meses após o procedimento

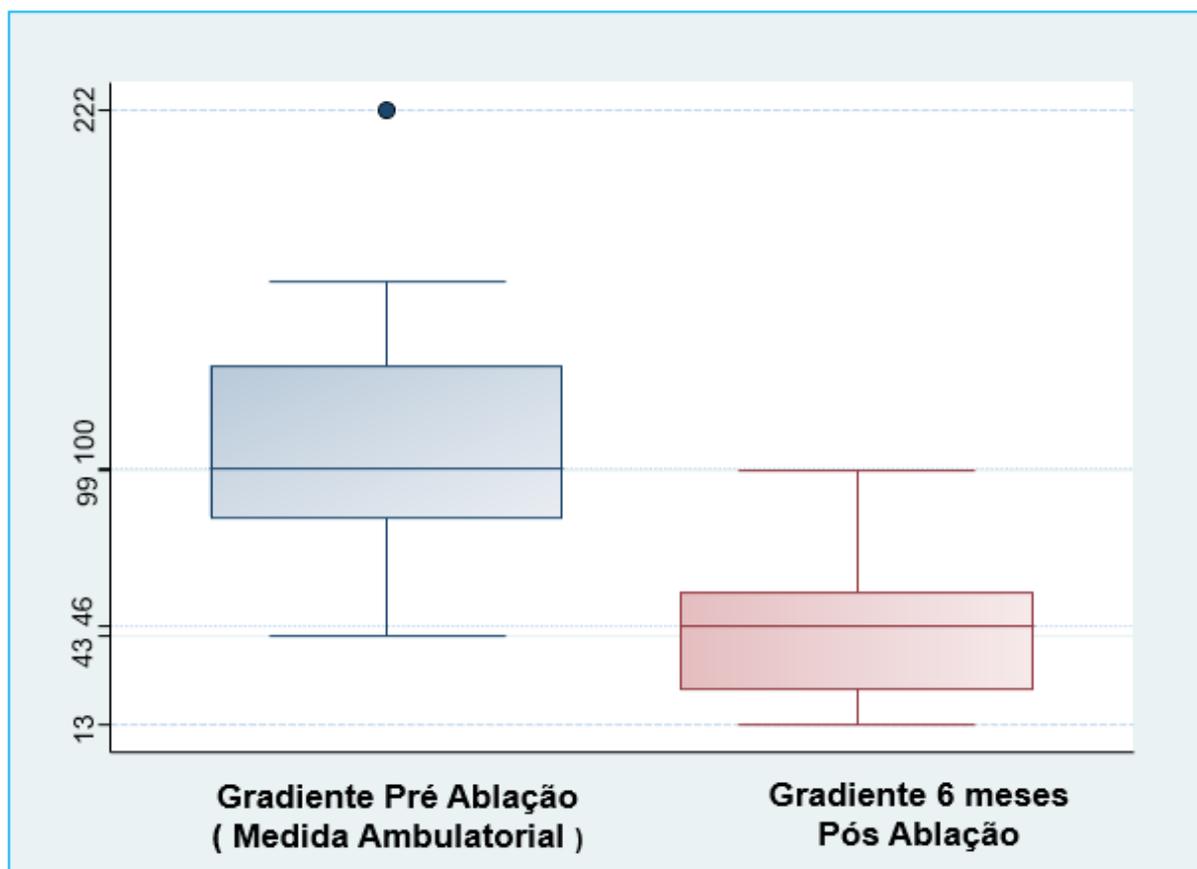
A figura 5 e tabela 11 representam a evolução do maior gradiente registrado em ecocardiograma ambulatorial prévio ao procedimento e 6 meses após. De modo, que em ambos os casos, pacientes se encontravam em respiração espontânea, sem efeito de pressão positiva do ventilador mecânico. Existe diferença estatisticamente significativa entre os momentos do gradiente ($p < 0,001$, p-valor obtido pelo teste t de Student) em que a média do maior gradiente pré procedimento foi maior (média=110,5) do que a média de 45,7 do gradiente 6 meses. As características individuais dos gradientes pré ambulatorial e 6 meses após podem ser visualizadas na tabela 11.

Tabela 11 – Características Individuais dos Gradientes Pré e 6 meses após Ablação Septal por Radiofrequência.

Paciente	Gradiente Pré Ambulatorial (mmHg)	Gradiente 6 meses (mmHg)	% Redução
1	83	56	33
2	126	47	63
3	83	32	61
4	100	24	76
5	100	99	1
6	141	13	91
7	160	51	68
8	88	17	81
9	43	24	44
10	135	25	81
11	222	97	56
12	57	66	Não houve redução
13	100	18	82
14	104	60	42
15	135	ND	ND
16	93	50	46
17	70	68	3
18	119	30	75
19	59	40	32
20	100	45	55
21	149	52	65
22	164	ND	ND

ND: Não disponível.

Figura 5. Avaliação dos gradientes prévio e após 6 meses do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência.



N	22	20
Varição	43-222 mmHg	13-99 mmHg
Mediana	110 mmHg	46 mmHg
Média (DP)	110,5 (41,5) mmHg	45,7 (24,4) mmHg

N: Número amostral

DP: Desvio Padrão

p<0,01.

p-valor obtido pelo teste t de Student pareado

A tabela 12 apresenta a proporção de pacientes que conseguiram redução de gradiente em 6 meses de acordo com a definição de sucesso: redução do gradiente imediato $\geq 50\%$; gradiente pós imediato ≤ 50 mmHg e gradiente pós imediato ≤ 30 mmHg.

Tabela 12. Proporção de pacientes que reduziram gradientes comparando pré ambulatorial e pós 6 meses ambulatorial.

Desfechos	Total
Redução do gradiente em 6 meses $\geq 50\%$	12/20 (60.0%)
Gradiente pós 6 meses ≤ 50 mmHg	12/20 (60.0%)
Gradiente pós 6 meses ≤ 30 mmHg	7/20 (35.0%)

5.6. Avaliação de variáveis ecocardiográficas e o sucesso do procedimento.

O teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi adotado para verificar se há diferença estatisticamente significante entre o septo ventricular e o desfecho sucesso. Nas tabelas 13 e 14, apresenta-se a distribuição das medidas do septo de acordo com o desfecho que foi considerado sucesso. Se considerarmos como sucesso a redução do gradiente em $\geq 50\%$, na avaliação imediata, observa-se que septos com mediana de 18mm apresentaram desfecho favorável comparados a septos de 15mm ($p < 0,05$). Não se observa diferença estatisticamente significativas nas demais categorias de sucesso ($p > 0,05$).

Visto que todos os pacientes apresentaram redução de classe funcional e nenhum apresentou necessidade de reintervenção, não se pode realizar correlação entre valores de septo e esses parâmetros de sucesso.

Tabela 13. Distribuição das medidas do Septo de acordo com o desfecho no Pós Procedimento Imediato.

Sucesso	Categoria	N	Varição septo	Mediana	p-valor
Gradiente reduziu mais do que 50%	Não	6	15-18	15	<0,050
	Sim	16	13-32	18	
Gradiente reduziu abaixo de 50 mmHg	Não	3	15-18	15	0,300
	Sim	19	13-32	17	
Gradiente reduziu abaixo de 30 mmHg	Não	10	15-27	16	0,421
	Sim	12	13-32	17,5	

p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

Tabela 14. Distribuição das medidas do Septo de acordo com o desfecho em 6 meses após o Procedimento.

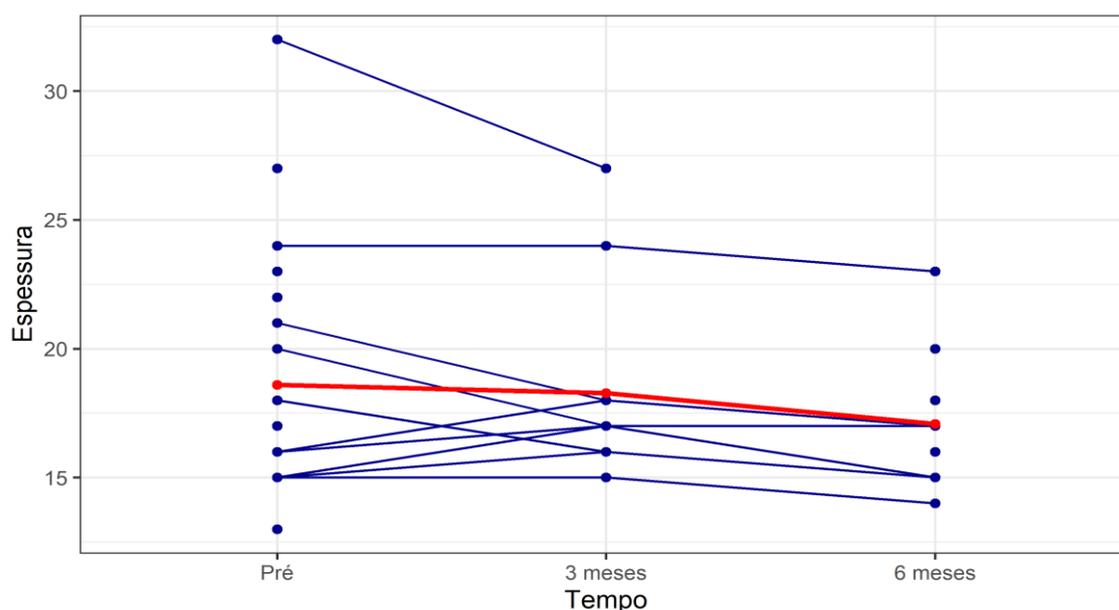
Sucesso	Categoria	N	Varição septo	Mediana	p-valor
Gradiente reduziu mais do que 50%	Não	8	16-32	19	0,137
	Sim	12	13-27	16,5	
Gradiente reduziu abaixo de 50 mmHg	Não	8	13-23	17,5	0,506
	Sim	12	15-32	17,5	
Gradiente reduziu abaixo de 30 mmHg	Não	13	13-32	18	0,984
	Sim	7	15-27	17	

p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

5.7. Evolução das espessuras e gradientes após procedimento

A espessura do septo nos momentos pré Ablação, 3 meses e 6 meses foi apresentada no Gráfico 3. A linha vermelha representa os valores médios.

Gráfico 3. Evolução da espessura do septo no tempo.



Os valores médios com respectivos desvios padrões encontram-se na Tabela 15 abaixo.

Tabela 15. Evolução da espessura septal ao longo de 3 e 6 meses.

	Pré	Pós 3 meses	Pós 6 meses
Espessura	18.6 ± 4.6	18.3 ± 3.7	17.1 ± 2.5
	(n = 22)	(n = 11)	(n = 12)

Utilizou-se um modelo linear misto para avaliar o efeito do tempo na espessura, considerando a dependência entre os participantes. Não foram identificadas evidências de que as medidas se alteraram ao longo do tempo.

6 DISCUSSÃO

A terapia de redução septal é fundamental quando ocorre refratariedade ao tratamento clínico. Os benefícios da terapia de radioablação é bem consolidada no mundo quando se trata de arritmias, como taquicardia ventricular e fibrilação atrial. Mas para pacientes com Miocardiopatia Hipertrófica Obstrutiva, ainda é considerada um procedimento novo.

Para pacientes com MCHO, resistente a medicamentos, sintomáticos, o alívio mecânico na forma de terapia de redução de septos é eficaz para aliviar os sintomas e potencialmente melhorar o prognóstico (67). A miectomia cirúrgica continua sendo o padrão-ouro quando realizada em centros de alto volume com bom sucesso processual e baixa mortalidade. No entanto, a miectomia cirúrgica é mórbida e é melhor realizada por operadores experientes. Para pacientes com comorbidades, muitos centros escolherão a ASA como terapia de redução septal de primeira linha (68). Mas devido às restrições da anatomia arterial septal, o infarto induzido pelo álcool pode ser insuficiente e impreciso, ou até mesmo muito grande, resultando em infarto significativo no miocárdio (69).

Apesar da casuística pequena (n=22), ao analisarmos os estudos internacionais disponíveis em literatura, observamos que esse “n” é um dos maiores já descritos em literatura até o momento (tabela 16).

Tabela 16 – Características dos estudos envolvendo Ablação Septal por Radiofrequência até o momento em literatura descritos.

Autores	Ano de publicação	Número de pacientes da amostra
Emmel et al(70)	2005	3
Sreeram et al(64)	2011	32
Lawrenz et al(71)	2011	19
Shelke et al (72)	2014	7
Cooper et al(28)	2015	5
Crossen et al(73)	2016	11
Beaser et al(74)	2018	5
Liu et al(75)	2019	9

Adaptado de Yang et al (65).

No sentido de minimizarmos influência hemodinâmica, a comparação do gradiente imediatamente pós e pré procedimento foi realizada sob a mesma condição hemodinâmica, estando o paciente sob ventilação mecânica. A comparação do gradiente pré e 6 meses foi realizada considerando o paciente em ar ambiente em ambas as situações.

Nota-se uma redução do gradiente significativa nas duas avaliações, seja peri-procedimento (com uma mediana pré ablação de 68 mmHg e pós imediato de 27 mmHg, p -valor $<0,01$ obtido pelo teste de Wilcoxon) e na avaliação ambulatorial de 6 meses (com uma média pré ablação de 110,5 mmHg e 6 meses após uma média de 45,7mmHg, p $<0,01$ obtido pelo teste t de Student).

O resultado imediato do procedimento foi majoritariamente de sucesso, seja pela redução do gradiente imediato acima de 50%, redução abaixo de 50 mmHg e ou redução abaixo de 30mmHg. A redução imediata do gradiente acima de 50% ocorreu em 72,7% dos pacientes.

O resultado em 6 meses também demonstrou redução do gradiente em 6 meses $>50\%$ em 60% dos pacientes. Como em 2 pacientes não foi realizado ecocardiograma em 6 meses, retiramos da análise em 6 meses, o que limita a análise, visto o número amostral já ser relativamente pequeno.

Em 6 meses, os pacientes avaliados se beneficiaram do procedimento, conforme demonstrado pela melhora da classe funcional em 100% dos pacientes, sem necessidade de reintervenção em 6 meses.

A análise dos resultados foi oposta à nossa hipótese inicial de que o sucesso do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência fosse maior nos pacientes com menor espessura de parede pelo fato de que tínhamos suposto que com menor intensidade/quantidade de aplicações já resultaria em maior queda do gradiente em comparação aos pacientes com maior espessura. Além disso, tínhamos suposto que com a menor intensidade/quantidade de aplicações teríamos menor injúria miocárdica e logo, menos edema o que contribuiria para maior redução dos gradientes.

A análise dos resultados demonstrou que imediatamente septos com mediana de 18mm tenderam a maior redução dos gradientes do que septos com mediana de 15mm. Isso pode ser justificado pelo fato de que maiores espessuras septais estão relacionadas a maiores gradientes. E a redução torna-se mais visível em pacientes que já apresentavam gradientes maiores. Portanto, houve uma tendência a maior redução dos gradientes em septos com mediana de 18mm versus 15mm. Ao

analisarmos a evolução em 6 meses, essa análise não se manteve. Portanto, não se pode afirmar que septos com mediana de 18 mm seria um marcador para o sucesso (maiores reduções).

Ademais, mesmo que inicialmente septos com mediana maiores tiveram maiores reduções de gradientes, com esse estudo não conseguimos afirmar sobre valores extremos de septos. Não conseguimos afirmar que septos muito grandes (a exemplo de septos com 30 mm, por exemplo) teriam realmente melhores resultados.

A análise da evolução da espessura sofreu influência pelo fato de não termos todos pacientes com espessuras documentadas aos 3 e 6 meses, mas percebe-se que não houve mudança significativa ao longo dos 6 meses. Esse resultado assemelha-se com a metanálise, realizada por Yang et al (65), no qual também não ocorreu mudança de espessura septal após ablação por radiofrequência.

Essa percepção sobre ausência/pouca mudança na espessura septal é importante ao comparamos com a ASA e miectomia, no qual a mudança ocorre em torno de 5-6 mm na ASA e em até mais de 8mm na miectomia (61,65,76). Com essa pouca mudança do septo e ao mesmo tempo queda dos gradientes, percebemos a importância do movimento anterior sistólico da valva mitral. O MASM em contato com o septo hipertrofiado é o mecanismo chave na geração da OVSVE. Assim, em teoria, a redução septal, que interrompeu o mecanismo de feedback septal do MASM, poderia reduzir os gradientes da VSVE.

Acredita-se que a cicatrização do septo endocárdico esquerdo possa inibir o seu abaulamento em direção à VSVE. Assim, a cicatrização do septo submetido à lesão por RF inibe o abaulamento sistólico em direção à VSVE, reduzindo, assim, o gradiente. Esse mecanismo seria diferente do dano endocárdico transmural, que ocorre quando a ablação septal alcoólica ou a ablação percutânea por RF septal intramiocárdica por agulha é realizada (66).

Estudos provaram que uma pequena quantidade de dano entregue com precisão através ablação por radiofrequência interrompeu o feedback septal do MASM e reduziu o gradiente VSVE tão efetivamente quanto ASA, com uma alteração mínima na espessura septal (28,71).

Limitações do estudo

Em relação a característica do estudo, há limitações.

Este foi um estudo retrospectivo. Como retrospectivo, entendemos que aplicação de questionário de qualidade de vida já validados prévio e após 6 meses do

procedimento avaliando qualidade de vida poderia nos dar mais informações a respeito da melhora clínica e não somente a classe funcional avaliada pela NYHA. De forma mais objetiva, teste de caminhada de 6 minutos e teste cardiopulmonar (com valores de VO₂) poderiam ser parâmetros a serem avaliados no pré e pós.

Outra limitação importante a se destacar é que o ecocardiograma é operador dependente, e os exames não foram realizados pelo mesmo operador. Em relação ao ecocardiograma, também é importante destacar que não foi realizada à análise sob uso de ciclo ergômetros, por exemplo. O uso da ciclomaca durante a avaliação ecocardiográfica auxiliaria na melhor avaliação dos gradientes sob o esforço.

A casuística foi pequena, o que limita correlação estatística. O número amostral pequeno e a característica desse estudo também nos impossibilitam de análises comparativas com outros métodos já consolidados em literatura (ablação septal alcoólica e miectomia cirúrgica).

Este estudo apresentou um tempo de seguimento curto. Por ser uma técnica mais recente, diferente da experiência apresentada pela alcoolização septal e miectomia, precisamos de um tempo de seguimento maior para avaliar melhor sua eficácia.

7 CONCLUSÃO

No pós procedimento imediato, ocorreu diferença estatisticamente significativa, com septos com mediana de 18 mm tendendo a apresentar maiores reduções de gradientes do que septo com mediana de 15mm ($p < 0,05$ Teste de Mann Whitney). Porém, ao curto de prazo de 6 meses, essa diferença não foi mantida. O presente estudo, portanto, não permite afirmar que a espessura miocárdica se correlacionou a maiores reduções de gradientes.

Tendo em vista que o objetivo primordial do procedimento de Ablação Septal por Radiofrequência é o alívio dos sintomas, ao avaliarmos a classe funcional, percebemos que os pacientes avaliados se beneficiaram do procedimento, conforme demonstrado pela melhora da classe funcional (91% em classe funcional III ou IV pré e 86% em classe funcional I-II após 6 meses). Não ocorreu necessidade de reintervenção durante o período avaliado de 6 meses.

Ao longo do acompanhamento, não ocorreu mudança significativa na espessura septal, condizente com metanálise de Yang (65). Nesse aspecto, destaca-se a importância do movimento anterior sistólico mitral na geração de gradientes e sintomas.

Embora documentados em literatura, no presente estudo, não ocorreram complicações fatais. Esse estudo mostra que a ablação septal ventricular guiada pelo ETE é factível, com resultados favoráveis na redução significativa do gradiente ventricular e com baixas taxas de complicações.

Até o momento, a Ablação Septal por Radiofrequência é uma técnica segura no tratamento invasivo da MCPH. Permite a redução significativa imediata do gradiente, com melhora clínica sintomática de pacientes com MCPH obstrutiva, sem complicações fatais e resultados mantidos no curto prazo de seguimento.

Essa técnica pode potencialmente aumentar o arsenal terapêutico disponível para aliviar a obstrução sintomática em VSVE. Estudos multicêntricos maiores com uma abordagem padronizada e dados de acompanhamento a longo prazo estabelecidos são necessários e importantes antes que possamos considerar a Ablação Septal por Radiofrequência em diretrizes.

ANEXOS

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



| Secretaria da Saúde

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

Título do Projeto de Pesquisa: AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS ASSOCIADAS AO RESULTADO DA ABLAÇÃO SEPTAL POR RADIOFREQUÊNCIA NA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA

Pesquisador (a): MARIANE HIGA SHINZATO

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Finalidade: Mestrado

Patrocinador: N/A

Protocolo: Estudo observacional, retrospectivo, através de revisão de prontuário, utilizando como população de estudo pacientes com diagnóstico clínico e por exames de imagem (ecocardiograma e/ ou ressonância magnética cardíaca) de miocardiopatia hipertrófica. Pacientes que foram submetidos ao procedimento de rádio ablação septal percutânea terão revisados a espessura septal pré procedimento (revisão de ressonância cardíaca magnética e ou ecocardiograma) e correlacionaremos com sucesso do procedimento (redução do gradiente de via de saída de VE no pós imediato e 6 meses após, redução da classe funcional e não necessidade de novas intervenções).

Parecer: Favorável

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

Data: 03 de dezembro de 2020

Em nome da Comissão,

Dra. 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: _____

RESPONSÁVEL: _____
 PARENTESCO: _____ RG: _____ CPF: _____
 DATA NASCIMENTO ___/___/___ IDADE: _____ ANOS TELEFONE: (___) _____

DADOS SOBRE O ESTUDO:

O Senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa "AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS ASSOCIADAS AO RESULTADO DA ABLAÇÃO SEPTAL POR RADIOFREQUÊNCIA NA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA".

OBJETIVO:

O(a) senhor(a) participará de um estudo que procura analisar o resultado imediato e de evolução após 6 meses do procedimento de ablação septal por radiofrequência, procedimento o qual o senhor (a) já realizou previamente. Iremos nesse estudo avaliar se há algum valor preditor em ecocardiograma prévio (que o/a senhor/a também já realizou) que prediz sucesso do procedimento.

PROCEDIMENTO DO ESTUDO:

Utilizaremos de dados documentais e registros em prontuário físico e eletrônico.

RISCOS E DESCONFORTOS:

Este estudo trata-se de revisão de prontuário. Como não haverá nenhum procedimento adicional ao já realizado, não há risco e desconforto.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS:

Este trabalho se propõe a trazer novas informações sobre a informação do tratamento de ablação septal por radiofrequência, correlacionando com achados ecocardiográficos prévios ao procedimento já realizado.

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.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

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 (44) 998332017 e-mail: marlaneshinzato@usp.br

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



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de variáveis ecocardiográficas associadas ao resultado da ablação septal por radiofrequência na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.

Pesquisador: Mariane Higa Shinzato

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 40885920.7.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.583.473

Apresentação do Projeto:

Nº CEP: 5133

De acordo com os pesquisadores:

"A miocardiopatia hipertrófica, com uma prevalência de 1 caso para 500 indivíduos, é uma doença genética, autossômica dominante, caracterizada por um desarranjo das fibras miocárdicas. Seus sintomas podem variar desde a dispneia e insuficiência cardíaca até arritmia, assim como eventos embólicos e morte súbita. A obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo associada ao movimento anterior sistólico da valva mitral justifica os efeitos deletérios desta doença. Atualmente, dois métodos invasivos são usados para reduzir a obstrução em pacientes refratários ao tratamento clínico: miectomia cirúrgica e ablação septal alcoólica. Mais recentemente, a ablação septal intramiocárdica percutânea por radiofrequência (nova técnica minimamente invasiva) mostrou ser uma outra opção terapêutica. Incluiremos nesse estudo os pacientes com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva considerados refratários ao tratamento clínico (gradiente sistólico máximo estimado em repouso > 50mmHg) e que foram submetidos ao procedimento de ablação por cateter de radiofrequência guiados por ecocardiografia. Avaliaremos a correlação da espessura da parede miocárdica (por valores documentados pelo ecocardiograma e/ou ressonância magnética cardíaca pré procedimento) com o sucesso do procedimento. É considerado sucesso do procedimento: a melhora da classe funcional, a redução do gradiente, e a não necessidade de novas intervenções.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
Bairro: Itaquera **CEP:** 04.012-009
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: 4.583.473

Hipótese:

Nosso estudo será embasado na análise de prontuário, portanto, observacional e retrospectivo. Avaliaremos se o grau de espessura miocárdica correlaciona-se com maior sucesso do procedimento que é definido pela redução do gradiente de via de saída de VE ou intraventricular, melhora da classe funcional e a não necessidade de reintervenções. A nossa hipótese é de que o sucesso do procedimento de ablação por radiofrequência é maior nos pacientes com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva com menor espessura de parede pelo fato de que a menor intensidade de aplicações resultaria em menor injúria miocárdica.

Metodologia Proposta:

O protocolo de pesquisa será condicionado a aceitação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Delineamento e população de estudo: Trata-se de pesquisa observacional, retrospectiva, através de revisão de prontuário, utilizando como população de estudo pacientes com diagnóstico clínico e por exames de imagem (ecocardiograma e/ ou ressonância magnética cardíaca) de miocardiopatia hipertrófica. O tamanho da amostra será correspondente aqueles indivíduos que preencheram os critérios de inclusão citados abaixo. Pacientes que foram submetidos ao procedimento de radioablação septal percutânea terão revisados a espessura septal pré procedimento (revisão de ressonância cardíaca magnética e ou ecocardiograma) e correlacionaremos com sucesso do procedimento (redução do gradiente de via de saída de VE no pós imediato e 6 meses após, redução da classe funcional e não necessidade de novas intervenções).

Critério de Inclusão:

Neste estudo serão incluídos todos os pacientes que apresentam diagnóstico clínico e por exame de imagem (ecocardiograma e ou ressonância magnética cardíaca) de cardiomiopatia hipertrófica, ou seja, hipertrofia 15mm, sendo do tipo obstrutiva e que realizaram tratamento de ablação septal por radiofrequência no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

Critério de Exclusão:

Pacientes com os seguintes critérios foram excluídos: 1) pacientes nos quais outro procedimento invasivo concomitante foi realizado; 2) pacientes que após tiveram diagnóstico de amiloidose.*

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com os pesquisadores:

*Objetivo Primário:

A ablação por radiofrequência é uma técnica mais recente para o tratamento de pacientes com

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar
Bairro: Ibirapuera **Município:** SAO PAULO **CEP:** 04.012-009
UF: SP
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 4.583.473

cardiomiopatia hipertrófica sintomáticos refratários ao tratamento clínico. Não existe trabalho que correlacione valores da espessura miocárdica com sucesso do procedimento. Primário: Verificar se o valor da espessura miocárdica pré procedimento estaria relacionado a maior chance de sucesso no procedimento de ablação septal por radiofrequência em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. O sucesso do procedimento será avaliado através da redução de gradientes de via de saída de VE, melhora da classe funcional e não necessidade de reintervenções. A avaliação dos gradientes de via de saída de VE que serão avaliados serão o do pós procedimento imediato e de evolução em 6 meses.

Objetivo Secundário:

Caracterização dos pacientes submetidos ao procedimento de ablação por radiofrequência (perfil clínico; medicações em uso; dados eletrocardiográficos; parâmetros ecocardiográficos e/ou de ressonância nuclear magnética cardíaca). Avaliação da evolução dos gradientes de VSVE pré e pós procedimento. Avaliação da espessura do septo interventricular pré e pós procedimento. Avaliação de complicações pós procedimento de ablação por radiofrequência.*

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

*Riscos:

Não se aplica

Benefícios:

Assim, avaliaremos se há um valor da espessura na qual o procedimento tenderia a ser mais favorável, e o valor na qual talvez o procedimento deveria ser indicado com mais cautela.*

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de nova resposta de pendência.

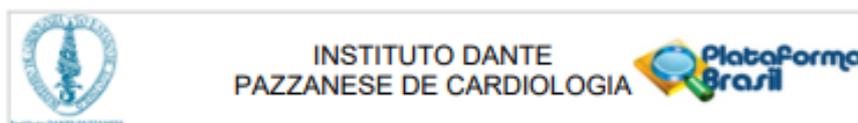
*Prezado Coordenador,

Em resposta às pendências encontradas:

Insiro telefone do pesquisador (no caso meu número) também no corpo do texto (junto ao nome do pesquisador) e não somente no rodapé. Conforme consta "A investigadora Mariane Higa Shinzato irá responder qualquer dúvida que o senhor(a) possa apresentar sobre a sua participação neste estudo através do telefone (44) 998332017."*

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

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: 4.583.473

Saúde / Agência 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;

Levar para carimbar o TCLE no CEP, caso aplicável

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

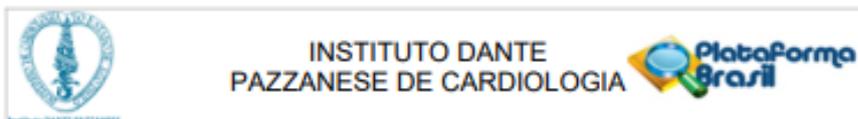
Considerações Finais a critério do CEP:

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 468 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, após análise das pendências em reunião ordinária de 10/03/21 manifesta-se pela aprovação do projeto 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_1674659.pdf	03/03/2021 20:14:37		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCORRIGIDOMARCO.pdf	03/03/2021 20:13:43	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Outros	CARTARESPOSTATELEFONE.pdf	03/03/2021 20:12:52	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Outros	CARTARESPOSTAFEVEIREIRO.pdf	10/02/2021 17:03:53	Mariane Higa Shinzato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCORRIGIDO.pdf	10/02/2021 17:01:25	Mariane Higa Shinzato	Aceito

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: 4.583.473

Outros	cartaresposta21janeiro.pdf	21/01/2021 19:26:37	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodemestradoeditado.pdf	21/01/2021 19:22:50	Mariane Higa Shinzato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmodelo.pdf	21/01/2021 19:22:00	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	03/01/2021 15:57:21	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodepesquisa.pdf	09/12/2020 10:46:31	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	09/12/2020 10:43:57	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Outros	parecerodip.pdf	04/12/2020 08:22:39	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Outros	fichainicialdocumentoservidos.pdf	04/12/2020 08:21:48	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	fichadecadastro.pdf	04/12/2020 08:21:27	Mariane Higa Shinzato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle.pdf	04/12/2020 08:20:26	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	04/12/2020 08:20:16	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Declaração de concordância	declaracaonconcordancia.pdf	04/12/2020 08:20:07	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Declaração de Pesquisadores	orientador.pdf	04/12/2020 08:19:52	Mariane Higa Shinzato	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	04/12/2020 08:19:27	Mariane Higa Shinzato	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 4.583.473

SAO PAULO, 10 de Março de 2021

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

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

REFERÊNCIAS

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127–33.
2. Howell N BW. Surgical management of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Echo Res Pr*. 2015;2(1):37–44.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct;35(39):2733–79.
4. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation [Internet]*. 1995 Aug 15 [cited 2020 Oct 31];92(4):785–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.92.4.785>
5. Williams LK, Chan RH, Carasso S, Durand M, Misurka J, Crean AM, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on left atrial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:295–303.
6. Marsiglia, JDC; Pereira A. Hypertrophic Cardiomyopathy: How do Mutations Lead to Disease? *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):295–304.
7. Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(3):205–9.
8. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, et al. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2004;44(3):602–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.04.039>
9. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ MW. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001;104(12):1380–4.
10. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, Soper MK, Wright GB, Seidman JG, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults with hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2001;38(2):315–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01386-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01386-9)
11. Bazan, SCZ et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):927–35.

12. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2011 May 1;24(5):473–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.03.006>
13. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ MB. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336(11):77–785.
14. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A CFR. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):212–9.
15. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;28(1):1–83.
16. Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124(1):40–7.
17. Hoss, AJ; Petterson, CHP; Scherer L. Miocardiopatia Hipertrófica. Papel da Ecocardiografia Doppler no Diagnóstico e na Orientação Terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(4):301–6.
18. Tian T, Wang YL, Wang JZ, Sun K, Zou YB, Zhang WL, Zhu L, Shen H, Hui RT, Zhou XL SL. Myocardial bridging as a common phenotype of hypertrophic cardiomyopathy has no effect on prognosis. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):429–33.
19. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: Present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83–99.
20. Maron MS, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy – Authors’ reply. *Lancet* [Internet]. 2013 Apr 27 [cited 2020 Oct 31];381(9876):1457–8. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60922-8/fulltext#.X5yr-UAYRnk.mendeley](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60922-8/fulltext#.X5yr-UAYRnk.mendeley)
21. Maron BJ. Hypertrophic CardiomyopathyA Systematic Review. *JAMA* [Internet]. 2002 Mar 13;287(10):1308–20. Available from:

- <https://doi.org/10.1001/jama.287.10.1308>
22. Bittencourt MI, Mourilhe-Rocha R, Abanesi Filho FM. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(1):17–24.
 23. Maron BJ. Sudden Death in Young Athletes. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Sep 11;349(11):1064–75. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra022783>
 24. Oliveira MAB de. Cardiomiopatia hipertrófica, atividade física e morte súbita. *Rev Bras Med do Esporte.* 2002;8(1):20–5.
 25. Cotrim C, Loureiro MJ, Simões O, Miranda R, Cordeiro P, Ialá M et al. Evaluation of hypertrophic obstructive cardiomyopathy by exercise stress echocardiography: new methodology. *Rev Port Cardiol.* 2005;24(11):1319–27.
 26. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Is Predominantly a Disease of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Circulation.* 2006;114(21):2232–9.
 27. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary: A report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2011;124(24):2761–96.
 28. Cooper RM, Shahzad A, Hasleton J, Digiovanni J, Hall MC, Todd DM, et al. Radiofrequency ablation of the interventricular septum to treat outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A novel use of CARTOSound® technology to guide ablation. *Europace.* 2015;18(1):113–20.
 29. Elmariah S FM. Medical, surgical and interventional management of hypertrophic cardiomyopathy with obstruction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14(6):665–78.
 30. Costa C. Avaliação da função autonômica em portadores de cardiomiopatia hipertrófica com e sem síncope. Faculdade de Medicina; 2010.
 31. BP M. Estratificação de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica: bases genéticas e clínicas. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):391–9.
 32. Medeiros P de T, Martinelli Filho M, Arteaga E, Costa R, Siqueira S MC. Cardiomiopatia hipertrófica: importância dos eventos arrítmicos em pacientes com risco de morte súbita. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):649–57.
 33. Elliott P SP. Prevention of hypertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice. *Heart.* 2008;94(10):1269–75.

34. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of Hypertrophic Cardiomyopathy–Related Death. *Circulation*. 2000;102(8):858–64.
35. Bittencourt MI, Cader SA, Araújo DV, Salles ALF, Albuquerque FN de, Spinetti PP de M, et al. Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(6):504–11.
36. Christiaans I, Van Engelen K, Van Langen IM, Birnie E, Bonzel GJ, Elliott PM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review of clinical risk markers. *Europace*. 2010;12(3):313–21.
37. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L EP. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Hear J*. 2013;34(19):1448–58.
38. Ryan MP, Cleland JG, French JA, Joshi J, Choudhury L CL, Michalak E, al-Mahdawi S, Nihoyannopoulos P OC. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1995;76(10):689–94.
39. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: Proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart*. 1997;77(2):130–2.
40. Piva E Mattos B, Torres MAR, De Freitas VC. Diagnostic evaluation of hypertrophic cardiomyopathy in its clinical and preclinical phases. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1):55–62.
41. Albanesi F. M. Hypertrophic cardiomyopathy: concepts and classification. *Arq Bras Cardiol*. 1996;66(2):103–5.
42. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH MB. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(21):2517–24.
43. Shiozaki AA, Kim RJ, Parga JR, Tassi EM, Arteaga E, Rochitte CE. Cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):243–8.
44. To ACY, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic

- cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct;4(10):1123–37.
45. Gottlieb I, Camargo G, Derenne M. Magnetic Resonance Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2014;27(3):202–7.
 46. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May;6(3):373–83.
 47. Sigwart U. Non- surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopath. *Lancet*. 1995;346(8969):211–4.
 48. Maron BJ, Yeates L SC. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;107(4):604–8.
 49. Maron, BJ; Seidman, JG; Seidman C. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2125–32.
 50. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L C, S MB. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1251–8.
 51. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2020 Sep;396(10253):759–69.
 52. Desai MY, Wolski K, Owens A, Naidu SS, Geske JB, Smedira NG, et al. Study design and rationale of VALOR-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy. *Am Heart J*. 2021 Sep;239:80–9.
 53. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European S. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1687–713.

54. Cleland WP. The surgical management of obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surgery*. 1963;4(1):489–91.
55. Morrow AG, Fogarty TJ, Hannah H, Braunwald E. Operative treatment in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of preoperative and postoperative clinical and hemodynamic assessments. *Circulation*. 1968;37:589–96.
56. Rami IA, Ezquerro A. La miocardiopatía hipertrófica. Un punto de vista actual III. Tratamiento quirúrgico. *Rev Lat Cardiol*. 1994;15(22):197–201.
57. Ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SMPG, Vermeulen FEE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Initial results and long-term follow-up after morrow septal myectomy. *Circulation*. 1994;90(4 I):1781–5.
58. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79.
59. Howell N, Bradlow W. Surgical management of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Vol. 2, *Echo Research and Practice*. BioScientifica Ltd.; 2015. p. R37–44.
60. Chan W, Williams L, Kotowycz MA, Woo A, Rakowski H, Schwartz L, et al. Angiographic and echocardiographic correlates of suitable septal perforators for alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2014 Aug;30(8):912–9.
61. Cooper RM, Shahzad A, McShane J, Stables RH. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Safe and Apparently Efficacious But Does Reporting of Aggregate Outcomes Hide Less-Favorable Results, Experienced by a Substantial Proportion of Patients? *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2015;27(7):301—308. Available from: <http://europemc.org/abstract/MED/26136275>
62. Lawrenz T, Kuhn H. Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy. A new catheter-based modality of gradient reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol*. 2004 Jun;93(6):493–9.
63. Valdigem BP et al. Ablação por cateter de radiofrequência para redução de gradiente em miocardiopatía hipertrófica: primeira série nacional. *Arq Bras*

- Cardiol. 2017;109(5):20.
64. Sreeram, N; Emmel, M; de Giovanni J. Percutaneous radiofrequency septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2501–10.
 65. Yang H, Yang Y, Xue Y, Luo S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2020 May;43(5):450–8.
 66. Valdigem BP, Correia EB, Moreira DAR, Bihan D Le, Pinto IMF, Abizaid AAC, et al. Ablação Septal com Cateteres e Radiofrequência Guiada pela Ecocardiografia para Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrofica Obstrutiva: Experiência Inicial . *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* . scielo ; 2022.
 67. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet (London, England)*. 2017 Mar;389(10075):1253–67.
 68. Poon SS, Field M, Gupta D, Cameron D. Surgical septal myectomy or alcohol septal ablation: which approach offers better outcomes for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Jun;24(6):951–61.
 69. Liu Q, Qiu H, Jiang R, Tang X, Guo W, Zhou K, et al. Selective Interventricular Septal Radiofrequency Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Who Can Benefit? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:743044.
 70. Emmel, M; Sreeram, N; de Giovanni, JV; Brockmeier K. Radiofrequency catheter septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in childhood. *Z Kardiol*. 2020;94(10):699–703.
 71. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;57(5):572–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.055>
 72. Shelke AB, Yalagudri SD, Saggi D, Goel S, Nair S NC. Radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a novel technique to reduce left ventricular outflow tract gradient. *Indian Hear J*. 2014;66(76).
 73. Crossen, K; Jones, M; Erikson C. Radiofrequency septal reduction in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Hear Rhythm*.

- 2016;13(9):1885–90.
74. Beaser AD, Sobacki J, Aziz Z et al. Targeted radiofrequency septal ablation to reduce outflow tract gradient in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial feasibility cohort. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):644–5.
 75. Liu LW, Zuo L, Zhou MY et al. Efficacy and safety of transthoracic echocardiography-guided percutaneous intramyocardial septal radio_frequency ablation for the treatment of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2019;47(4):284–90.
 76. Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, Smith KM, Wang A, Bach RG, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A multicenter north american registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(22):2322–8.