



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

MARCELO ANTONIO OLIVEIRA SANTOS VELOSO

**CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA DAS
DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA PROFILAXIA PRIMÁRIA DE MORTE
SÚBITA E PAPEL DO QRS FRAGMENTADO E FIBROSE MIOCÁRDICA NA
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO**

Recife
2021

MARCELO ANTONIO OLIVEIRA SANTOS VELOSO

**CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA DAS
DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA PROFILAXIA PRIMÁRIA DE MORTE
SÚBITA E PAPEL DO QRS FRAGMENTADO E FIBROSE MIOCÁRDICA NA
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em inovação terapêutica. Área de concentração: Território, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Coorientadora: Prof^a. Me. Ândrea Virgínea Ferreira Chaves

Recife

2021

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Veloso, Marcelo Antonio Oliveira Santos

Cardiomiopatia hipertrófica : avaliação da concordância das diretrizes internacionais para profilaxia primária de morte súbita e papel dos QRS fragmentado e fibrose miocárdica na estratificação de risco / Marcelo Antônio Oliveira Santos Veloso. - 2021.

50 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Coorientadora: Profa. Me. Ândrea Virgínea Ferreira Chaves.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2021.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Cardiopatias. 2. Arritmia cardíacas. 3. Morte súbita. I. Oliveira, Dinaldo Cavalcanti de (orientador) II. Chaves, Ândrea Virgínea Ferreira (coorientadora). III. Título.

616.12

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-240

MARCELO ANTONIO OLIVEIRA SANTOS VELOSO

**CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA DAS
DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA PROFILAXIA PRIMÁRIA DE MORTE
SÚBITA E PAPEL DO QRS FRAGMENTADO E FIBROSE MIOCÁRDICA NA
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em inovação terapêutica. Área de concentração: Território, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Saúde.

Aprovado em: 13/08/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Michelly Cristiny Pereira (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco

Prof^a Dr^a. Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lorscheim (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Esta dissertação dedico aos meus pais,
Adenilde (*in memoriam*) e Manoel, por
sempre acreditarem em mim e serem meu
norte ante às adversidades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Adenilde (in memoriam) e Manoel, por todo o amor e dedicação incondicional. Minha vida, meu caráter e minhas conquistas, devo a vocês.

Aos meus pacientes, que em suas fragilidades me ensinaram a ser médico e, sobretudo, humano. Serei eternamente grato.

Também agradeço à família que escolhi: meus amigos, em especial Lucas, meu amigo-irmão. Por todos os momentos e palavras de conforto, nesses anos difíceis.

Ao meu esposo Douglas, pela paciência, amor, companheirismo e compreensão: obrigado, meu amor!

Meus professores e mentores, em especial Ândrea e Sandro. Agradeço por serem fonte inesgotável de inspiração, dedicação e amparo.

Ao meu orientador, Dinaldo, pela paciência e confiança.

Por fim, sou grato a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desta etapa.

RESUMO

Introdução: a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a principal causa de morte súbita cardíaca (MS) em jovens. A indicação do cardiodesfibrilador implantável (CDI) profilático reduziu a incidência de MS, porém as recomendações para implante são divergentes e tendem a super ou subestimar o risco real de MS. **Objetivo:** avaliar a concordância na indicação de CDI como profilaxia primária de MS em pacientes com CMH, conforme recomendações da *European Society of Cardiology* (ESC) 2014 e *American Heart Association* (AHA) 2020; estudar a correlação entre fibrose miocárdica, QRS fragmentado (QRSf) e risco de MS. **Metodologia:** coorte retrospectiva com 81 pacientes avaliados entre março de 2019 e fevereiro de 2021 no ambulatório especializado do Hospital das Clínicas de Pernambuco. Foram incluídos pacientes com CMH e ≥ 16 anos. Critérios de exclusão: CDI como profilaxia secundária, seguimento < 1 ano e dados incompletos. O coeficiente Kappa foi utilizado para determinar o grau de concordância entre as diretrizes. Curvas de sobrevida e incidência foram determinadas pelo método de Kaplan-Meier. Foi considerado significativo valor $p \leq 0,05$. **Resultados:** três dos sete choques apropriados aconteceram em paciente de baixo-a-moderado risco pela ESC 2014. Três dos choques apropriados ocorreram em pacientes de moderado risco e quatro choques em doentes de alto risco pela AHA 2020. A concordância geral das recomendações foi 64% com Kappa de 0,270 ($p=0,007$). A análise por estatística C não demonstrou diferenças em relação à incidência de choque apropriado ($p=0,644$). Em 36 (44,4%) pacientes foi identificado QRSf. Não houve diferenças significativas entre pacientes com e sem QRSf em relação parâmetros clínicos, ecocardiográficos, fibrose e risco MS. Durante seguimento de $4,8 \pm 3,4$ anos, não houve MS, porém 7 (20,6%) pacientes com CDI tiveram ao menos um choque apropriado. Ocorreram 4 (4,9%) internamentos por insuficiência cardíaca e 6 (7,4%) eventos cerebrovasculares não fatais. **Conclusão:** os algoritmos de estratificação de risco de MS apresentam discrepâncias na indicação de CDI, ambos com baixa acurácia. A ESC apresentou melhor especificidade e a AHA obteve ótima sensibilidade. A presença de QRSf tendeu a indicar pior desfecho, porém não houve diferenças significativas entre os grupos.

Palavras-chave: morte súbita cardíaca; cardiomiopatia hipertrófica; cardioversor-desfibrilador implantável; arritmia cardíaca.

ABSTRACT

Background: hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the leading cause of sudden cardiac death (SCD) in young people. The indication of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) has lowered the incidence of SCD, but recommendations for implantation are divergent and tend to either overestimate or underestimate the real risk of SCD. **Objectives:** to evaluate the agreement in the indication of ICD as primary prophylaxis of SCD in patients with HCM, as per recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 and American Heart Association (AHA) 2020; to assess the correlation between myocardial fibrosis, fragmented QRS (fQRS) and risk of SCD. **Methodology:** Retrospective cohort with 81 patients evaluated between March 2019 and February 2021 in a specialized clinic at the Hospital das Clínicas de Pernambuco. Patients with HCM ≥ 16 years-old were included. Exclusion criteria: implanted ICD for secondary prophylaxis, follow-up < 1 year, and incomplete data. Kappa coefficient was used to determine the degree of agreement between guidelines. Survival and incidence curves were determined by the Kaplan-Meier method. A p value ≤ 0.05 was considered significant. **Results:** three of the seven shocks occurred in low-to-moderate risk patients by the ESC 2014. Three of the shocks occurred in moderate-risk patients and four shocks in high-risk patients by the AHA 2020. Overall agreement of recommendations was 64% with a Kappa of 0.270 ($p = 0.007$). An analysis by C-statistics showed no differences regarding the incidence of appropriate shock ($p = 0.644$). In 36 (44.4%) patients, the fQRS was identified. There were no significant differences between patients with and without fQRS regarding clinical, echocardiographic, fibrosis and MS risk parameters. During a 4.8 ± 3.4 years follow-up, there was no SCD, but 7 (20.6%) patients with ICD had at least one appropriate shock. There were 4 (4.9%) hospitalizations for heart failure and 6 (7.4%) non-fatal cerebrovascular events. **Conclusion:** the SCD risk stratification algorithms present discrepancies in ICD indication, both with low accuracy. The ESC showed better specificity and the AHA had excellent sensitivity. The presence of QRSf was associated with a tendency of worse outcome, but there were no significant differences between both groups.

Keywords: sudden cardiac death; hypertrophic cardiomyopathy; implantable cardioverter-defibrillator; cardiac arrhythmia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Eletrocardiograma de paciente com cardiomiopatia hipertrófica, demonstrando fragmentação de QRS em derivação D3.	24
Figura 2	– Fluxograma representando o processo de inclusão de pacientes no estudo	30
Figura 3	– Curva de sobrevida cumulativa de Kaplan-Meier para o desfecho primário	32
Figura 4	– Curva de incidência cumulativa de choques apropriados em pacientes portadores de CDI	33
Figura 5	– Curvas ROC comparando indicações de CDI das diretrizes ESC 2014 e AHA 2020 em relação a incidência de choques apropriados	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Resumo dos principais genes e variantes associados à CMH	19
Tabela 2 –	Características basais da população estudada	31
Tabela 3 –	Concordância de indicação de CDI de acordo com grau de evidência	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	átrio esquerdo
AHA	<i>American Heart Association</i>
ASC	área sob a curva
AVC	acidente vascular cerebral
AIT	acidente isquêmico transitório
CDI	cardioversor desfibrilador implantável
CMH	cardiomiopatia hipertrófica
DP	desvio padrão
ECG	eletrocardiograma
ECOTT	ecodopplercardiograma transtorácico
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FA	fibrilação atrial
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GVSVE	gradiente de via de saída de ventrículo esquerdo
G+/F-	genótipo positivo / fenótipo negativo
HR	<i>harzard ratio</i>
HVD	hipertrofia ventricular direita
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IC	insuficiência cardíaca
IC95%	intervalo de confiança de 95%
MEIA	morte súbita ou equivalente, internação por insuficiência descompensada ou acidente vascular encefálico fatal ou não
MS	morte súbita
MSE	morte súbita ou equivalente
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
QRSf	complexo QRS fragmentado
RMC	ressonância magnética cardíaca
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT	realce tardio
SAE	sobrecarga de átrio esquerdo
SAM	<i>systolic anterior motion</i>
SVE	sobrecarga de ventrículo esquerdo

VE	ventrículo esquerdo
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1	DEFINIÇÃO	15
3.2	EPIDEMIOLOGIA	15
3.3	FISIOPATOLOGIA	16
3.4	GENÉTICA	18
3.5	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARES	19
3.5.1	Eletrocardiograma	19
3.5.2	Métodos de imagem	20
3.6	APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PROGNÓSTICO	21
3.7	ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE MORTE SÚBITA	23
3.8	PAPEL DO QRS FRAGMENTADO	24
4	JUSTIFICATIVA	26
5	METODOLOGIA	27
5.1	TIPO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	27
5.2	ANÁLISE ELETROCARDIOGRÁFICA	27
5.3	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA	28
5.4	ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA IMPLANTE DE CDI	28
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5.6	ASPECTOS ÉTICOS	29
4	RESULTADOS	30
5	DISCUSSÃO	35
6	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	48
	ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	50

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a cardiopatia genética mais comum, com prevalência estimada em 1 para cada 167 indivíduos na população geral.¹⁻³ É reconhecida como a principal causa de morte súbita cardíaca (MS) em jovens.^{4,5} Comumente, apresenta-se de forma assintomática. Quando presentes, os principais sintomas relatados são dor torácica, dispneia, palpitação e síncope.^{5,6}

Através de estratégias de estratificação de risco para MS e indicação do cardiodesfibrilador implantável (CDI) profilático, a mortalidade de pacientes com CMH inicialmente descrita de até 6% ao ano vem apresentando redução para menos <1% ao ano.^{3,7-9} Entretanto, as recomendações para implante CDI são divergentes e tendem a super ou subestimar o risco real de MS, aumentando o risco de intervenção desnecessária em pacientes de baixo risco ou não indicação em pacientes de alto risco.^{3,7,10,11}

Tradicionalmente, os estratos de pacientes com maior risco para MS são identificados com base na idade, relato de síncope, história familiar de MS, evidência de arritmias ventriculares e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ≥ 30 mm.^{5,7,10,12} Embora amplamente validados, esses parâmetros possuem baixa precisão para predizer MS em pacientes de baixo e médio risco, que correspondem à maioria dos pacientes com CMH.¹³

A fibrose miocárdica $\geq 15\%$ foi incorporada ao algoritmo de estratificação de risco da *American Heart Association* de 2020.^{3,14} Outros marcadores de risco têm sido descritos com resultados conflitantes, dificultando sua incorporação na prática clínica.^{15,16}

Alguns estudos têm mostrado que QRS fragmentado (QRSf) no eletrocardiograma (ECG) se correlaciona com fibrose miocárdica e representa um potencial precursor de insuficiência cardíaca e eventos arrítmicos.^{13,17} Apesar disso, a relevância do QRSf na prática clínica é limitado e seu papel na predição de MS é controverso.¹⁸⁻²⁰

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a concordância na indicação de CDI como profilaxia primária de MS em pacientes com CMH, conforme as recomendações da *European Society of Cardiology* (ESC) 2014 e *American Heart Association* (AHA) 2020, e a correlação entre fibrose miocárdica, presença de QRSf e risco de MS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a incidência de MS ou equivalente (MS abortada e choque apropriado de CDI), acrônimo MSE, em uma amostra de pacientes com CMH;
- Determinar a incidência do composto de MSE, internação por IC descompensada ou acidente vascular cerebral fatal ou não, denominado pelo acrônimo MEIA, em uma amostra de pacientes com CMH;
- Estimar e comparar os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acuraria para predição de MSE entre as diretrizes da ESC 2014 e AHA 2020, em uma amostra de pacientes com CMH;
- Determinar e comparar as curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC), e as respectivas áreas sob a curva (ASC), das diretrizes da ESC 2014 e AHA 2020 para predição de MSE e indicação de CDI profilático, em uma amostra de pacientes com CMH.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO

Em adultos, o diagnóstico de CMH é estabelecido pela presença de espessamento do ventrículo esquerdo (VE) maior que 13 mm no ecocardiograma ou outra técnica de imagem, como ressonância magnética cardíaca (RMC).²¹ Nas diretrizes da ESC e da AHA, as definições de CMH utilizam como critério diagnóstico a presença de HVE acima de 15 mm, em quaisquer segmentos do VE.^{3,7} O ponto de corte de 13 mm, em adultos, apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico de CMH, porém com maior risco de sobrediagnóstico, especialmente na presença de outras patologias; enquanto o corte de 15 mm está associado a maior especificidade.¹ Valores intermediários de HVE (13-14 mm) podem ser considerados para o diagnóstico, especialmente quando associados a dados clínicos sugestivos, como história familiar de CMH ou passado de MS abortada.

Em crianças, o critério diagnóstico leva em consideração a superfície corporal e crescimento. Para a maioria dos autores, os valores de espessura da parede ventricular são considerados anormais quando apresentam dois ou mais desvios padrões (*z-score*) acima da média para idade, sexo e peso.^{7,10} A última diretriz da AHA considera um *z-score* > 2,5 como o ponto de corte ideal para identificação precoce de CMH em crianças assintomáticas e sem histórico familiar e um *z-score* > 2 naquelas com história familiar de CMH ou cujo teste genético é positivo.³

Além da identificação de HVE em métodos de imagem, o diagnóstico de CMH é sugestivo na presença de características clínicas típicas, tais como a presença sintomas cardíacos, achados eletrocardiográficos, taquiarritmias, passado de MS abortada ou história familiar da doença.^{4,7,10,22,23}

Alguns indivíduos descendentes de famílias acometidas por uma determinada mutação sarcoméricas podem se apresentar sem fenótipo da doença. Esse subgrupo é denominado como pacientes com genótipo positivo/fenótipo negativo (G+/F-), ou ainda como portadores de CMH subclínica.^{22,24,25}

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Como já citado, a CHM é considerada uma doença cardíaca genética comum. A maior parte dos estudos de coorte estimam uma prevalência global de, pelo menos, 1/500 (0,2%).^{26,27} Dados mais recentes sugerem que quando são utilizados exames de imagens sensíveis, mais membros familiares são avaliados e teste genéticos são

amplamente realizados, a prevalência encontrada aproxima-se de 1/167 (0,6%).¹⁻³ A frequência de CMH na população geral parece exceder sua ocorrência na prática clínica, provavelmente devido a ocorrência de subdiagnóstico.¹⁰

Dado que a penetrância genética é incompleta e idade-dependente na CMH, é esperada maior prevalência em pacientes com idade mais avançada.¹ Ainda assim, a manifestação clínica inicial pode surgir em qualquer idade, podendo ser diagnosticada também na infância e na adolescência ou até mesmo encontrada como um achado em autópsias de pacientes idosos.²⁸

Vale destacar que indivíduos G+/F- geralmente não são incluídos nas estimativas de prevalência da CMH, porém têm risco aumentado de desenvolver doença clinicamente manifesta. Este fenômeno, porém, é imprevisível e depende de complexas interações entre fatores genéticos e estímulos ambientais.^{22,23}

3.3 FISIOPATOLOGIA

Os aspectos fisiopatológicos e mecanismos biomoleculares relacionados à patogênese da CMH são complexos e, até o presente momento, não foram completamente elucidados. A HVE é considerada a via final de várias patologias cardiovasculares em decorrência de fenômenos fisiopatológicos complexos e diversos

Macroscopicamente, uma gama de condições culmina em sobrecarga e hipertrofia do VE (ex: estenose aórtica, hipertensão crônica), porém diferentemente do que ocorre na CMH, a desorganização miocitária está ausente nesses casos.²⁸ Outra importante distinção é distribuição da fibrose, que pode se apresentar de forma difusa ou em múltiplas bandas fibróticas.²⁹

Os principais achados microscópicos na CMH são: hipertrofia miocitária, desorganização da arquitetura celular e expansão do compartimento de colágeno extracelular.³⁰ Outras alterações histopatológicas incluem a fibrose intersticial e o espessamento da camada média das artérias intramurais.^{4,31} A hipertrofia e desarranjo miocitário extenso são achados frequentes, predominando o acometimento do septo interventricular.⁵ Nesses pacientes, os miócitos afetados exibem núcleos de formato bizarro e tendem a se organizar em ângulos oblíquos e perpendiculares.⁴⁻⁶

O gatilho para ocorrência de fibrose na CMH não é completamente compreendido, mas tem sido relacionado à morte celular precoce em consequência do estresse celular induzido diretamente pelas mutações sarcoméricas e mecanismos

patológicos mais tardios como obstrução intracavitária, acometimento de pequenos vasos e isquemia miocárdica.³² A síntese de colágeno miocárdico em portadores de mutações sacorméricas, clinicamente assintomáticas, parece mediar um estado pró-fibrótico que precede o desenvolvimento da HVE ou de fibrose visível na RMC.³² Como resultado, o VE torna-se pequeno, enrijecido e com prejuízo das funções sistólica e diastólica, apesar da fração de ejeção do VE (FEVE) ser preservada, via de regra.³

Apesar de, caracteristicamente, a função sistólica do VE ser normal ou hiperdinâmica na CMH, cerca de 4-9% dos pacientes evoluem com disfunção sistólica, definida como uma FEVE < 50%. Usualmente, tal disfunção é acompanhada por fibrose; não obstante, dilatação cavitária e afilamento da parede ventricular também podem acontecer.^{33,34}

Anormalidades estruturais em pequenos vasos foram documentadas na CMH, incluindo espessamento da parede venosa, restrição luminal, redução de densidade capilar e remodelamento da microcirculação coronariana. Juntamente à desorganização estrutural e a um desbalanço na oferta e demanda de oxigênio, o acometimento vascular pode justificar ocorrência de isquemia miocárdica na doença.^{35,36} Alguns estudos sugerem que na forma obstrutiva da CMH, predomina a fibrose intra e perivascular em decorrência de fatores como idade avançada, sobrecarga pressórica e volumétrica.³⁷

Ademais, podemos observar a presença de obstrução dinâmica da via de saída de VE (VSVE), ao repouso ou provocada, em 60-70% dos indivíduos com CMH. Essa alteração hemodinâmica é determinada, em sua maioria, pela hipertrofia septal e estreitamento da VSVE, levando fluxo sanguíneo anormal e forças de sucção sobre os componentes da valva mitral, ocasionando o deslocamento dinâmico dos folhetos anteriores (*systolic anterior motion*, [SAM]). Esse mecanismo é facilitado por alterações morfológicas como deslocamento dos músculos papilares e aparelho valvar mitral, alongamento de folheto da valva mitral e presença de feixe muscular ápico-basal acessório.^{38,39}

Dessa maneira, a obstrução de VSVE é definida como um pico no gradiente na VSVE ≥ 30 mmHg. A realização de manobras provocativas (ex: manobra de Valsalva) pode ser necessária em pacientes com gradiente baixo ou ausente no repouso a fim de sensibilizar a identificação de obstrução, especialmente nos pacientes assintomáticos.³

3.4 GENÉTICA

A CMH é predominantemente uma doença monogênica, com padrão de herança autossômica dominante.⁵ Foram descritas mutações em mais de 11 genes que codificam miofilamentos contráteis presentes nos sarcômeros ou discos Z adjacentes.⁴ Um gene patogênico ou provavelmente patogênico pode ser identificado em 30-60% dos pacientes. Dentre os indivíduos sem evidência de etiologia genética, um subgrupo que corresponde a cerca de 40% dos casos não possui outros familiares afetados pela doença.⁴⁰

A expressão fenotípica da CMH é diversa, ainda assim diferenças étnico-raciais podem influenciar o histórico familiar e perfil genético dos indivíduos acometidos. Essa variabilidade fenotípica ocorre, ao menos em partes, devido a interação de mutações causais e outros influenciadores genéticos e não-genéticos. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam uma doença reconhecidamente familiar.^{1,5} Padrões autossômicos recessivos ou ligados ao X são descritos na literatura, apesar de raros.¹

A forma clássica da CMH consiste em hipertrofia na ausência de sobrecarga externa, em consequência de mutações em genes que codificam proteínas sarcoméricas contráteis. No entanto, a doença pode se apresentar em conjunto com outros fenótipos cardíacos ou extracardíacos. Esta forma geralmente está associada a mutações em proteínas não-sarcoméricas.⁵

Durante duas décadas, mais de 1500 mutações foram identificadas (tabela 1).³ Mutações na cadeia pesada da β -miosina (MYH7) e proteína C ligadora de miosina (MYBPC3) são as mais comumente implicadas na CMH e representam juntas aproximadamente 70% dos casos.^{1,4,5,41} Mutações nos genes TNNT2 (troponina T cardíaca), TNNI3 (troponina I cardíaca) e TPM1 (α -tropomiosina) são causas relativamente incomuns de CMH e, juntas, são responsáveis por 5-20% dos casos.^{1,31,41,42} As mutações nos genes ACTC1 (α -actina cardíaca), MYL2 (cadeia leve de miosina 2), MYL3 (cadeia leve de miosina 3) e CSRP3 (proteína 3 rica em cisteína e glicina) são também descritas como causas de CMH, apesar de raras.¹

Tabela 1. Resumo dos principais genes e variantes associados à CMH

Gene	Locus	Símbolo	Frequência	Mutação
Cadeia pesada de β -miosina	14q12	MYH7	35-50%	67, maioria missense, algumas nonsense e 3 deleções
Proteína-C ligadora de miosina	11p11.2	MYBPC3	20-25%	11 missense/nonsense, 10 splice, 8 deleção/inserção
Troponina T cardíaca	1q32	TNNT2	20%	12 missense, 1 splice e 1 deleção
Troponina I cardíaca	19p13.2	TNNI3	5%	7 missense e 1 deleção
α -Tropomiosina	15q22.1	TPM1	< 5%	4 missense
Cadeia leve de miosina, essencial	3p21.3-p21.2	MYL3	< 5%	2 missense
Cadeia leve de miosina, regulatória	12q23-q24.3	MYL2	< 5%	7 missense e 1 truncamento
α -Actina cardíaca	11q	ACTC1	< 5%	2 missense
α -Actina-2 cardíaca	1q42.2-q43	ACTN2	1%	1 missense
Proteína 3 rica em cisteína e glicina	11p15.1	CSRP3	-	1 missense
Titin	2q24.1	TTN	< 5%	1 missense

Fonte: O autor (2021).

Curiosamente, mutações patogênicas distintas podem ocorrer nos mesmos pacientes. Frequentemente, múltiplas mutações são encontradas em pacientes que têm fenótipo grave ou manifestam-se mais cedo.⁴³ Numerosos estudos individuais sugerem que mutações sarcoméricas específicas são preditores de mau prognóstico.⁴⁴⁻⁴⁸ Recentemente, a relação entre variantes sarcômero e evolução clínica vem se mostrando pouco confiável, atribuível principalmente à heterogeneidade genética e fenotípica^{3,4,15}. Apesar disso, alguns estudos relataram casos de fenótipos graves de início precoce em que mutações sarcoméricas compostas, duplas e triplas foram encontradas com mais frequência, sugerindo um efeito cumulativo complexo mediado pela epigenômica^{43,49}. No entanto, uma revisão sistemática recente demonstrou inconsistências e heterogeneidade entre os estudos que avaliam as implicações genótipo-fenótipo nas características clínicas e prognóstico.²³

3.5 METODOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARES

3.5.1 Eletrocardiograma

Cem anos após sua invenção, o ECG continua sendo um método essencial na avaliação da CMH. Trata-se de uma ferramenta diagnóstica valiosa na prática clínica devido à sua ampla disponibilidade, interpretação viável e baixo custo.

O ECG é um método sensível, visto que é normal em apenas 5-10% dos pacientes com evidências ecocardiográficas de CMH.⁵⁰ Alguns dos achados de ECG sugestivos de CMH incluem:

- a. Sobrecarga de VE (SVE), tal como demonstrado pelos critérios de Sokolow-Lyon e/ou Cornell;⁵¹
- b. Ondas T positivas combinadas com ondas Q patológicas nas derivações inferior-laterais com $\geq 40\text{ms}$ e $\geq 0,3\text{mV}$;
- c. Inversão profunda da onda T ($\geq 10\text{mm}$) nas derivações inferior e/ou precordial;
- d. Elevação ou depressão do segmento ST nas derivações precordiais e/ou laterais na ausência de infarto do miocárdio na parede anterior.

Além disso, técnicas baseadas em ECG, como a monitoração de Holter de 24 horas, são usadas para avaliar eventos arrítmicos supraventriculares e ventriculares, de forma não invasiva.^{17,52,53}

Apesar da utilidade do ECG no diagnóstico de CMH, seu papel no rastreamento e acompanhamento não está bem estabelecido. Vários estudos avaliaram o valor prognóstico de vários parâmetros do ECG com resultados controversos.^{54,55}

3.5.2 Métodos de imagem

Conforme previamente comentado, o diagnóstico de CMH depende do achado de HVE confirmado por meio de técnicas de imagem, tais como ecocardiografia bidimensional, RMC ou ambos.³

Na prática clínica, o principal método diagnóstico utilizado é a ecocardiografia transtorácica (ECOTT), por sua disponibilidade, baixo custo e acurácia. O ECOTT fornece uma avaliação adequada do grau e localização da hipertrofia, função diastólica e sistólica, gradiente de VSVE e anormalidades valvares⁵⁶. Em comparação com a RMC, o ECOTT geralmente subestima a espessura ventricular máxima e tem menor sensibilidade para detectar aneurismas apicais do VE, um importante marcador de MS.

A RMC de alta resolução assumiu um papel importante na avaliação da CMH e costuma ser superior à ecocardiografia para a caracterização fenotípica da doença. Além disso, a ressonância fornece uma análise mais detalhada da morfologia, função e caracterização do tecido miocárdico, sendo particularmente útil para avaliar fibrose e anomalias morfológicas do aparelho da válvula mitral.^{57,58}

Desde o primeiro relato da técnica de realce tardio (RT) com gadolínio em 2002, vários estudos avaliaram a utilidade da RMC com RT para estimar prognóstico com base na extensão da fibrose miocárdica. O RT é baseado no encurtamento da fase T1 e ocorre devido à expansão extracelular causada pela modificação do colágeno miocárdico, levando à lenta eliminação do contraste de gadolínio e aumento da concentração local deste agente de contraste.⁵⁹

Somado a isso, a RMC auxilia ainda no diagnóstico diferencial de condições, previamente, desconhecidas que mimetizam a CMH. Quando o ECOTT é inconclusivo quanto à etiologia do acometimento miocárdico, a RMC pode fornecer um diagnóstico definitivo de CMH em quase 50% dos casos, e em 5,3% adicionais pode fazer um diagnóstico diferente de CMH.⁶⁰

3.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com CMH não apresenta sintomas ou são oligossintomáticos. Quando presentes, os sintomas mais comumente exibidos são dor torácica, dispneia, palpitações e, raramente, síncope.^{5,6}

Apesar do número crescente de relatos de identificação clínica da CMH em idades avançadas, sem sintomas limitantes, uma proporção considerável desses indivíduos apresenta maior risco de desfechos desfavoráveis ao longo da vida. De acordo com o *SHaRe*, um grande registro multicêntrico, a idade precoce (<40 anos) no momento do diagnóstico ou a presença de mutações patogênicas ou provavelmente patogênicas esteve relacionado a piores desfechos.⁶¹ Estima-se que cerca de 30-40% dos pacientes com CMH apresentará algum desfecho negativo, como MS, sintomas progressivamente limitantes, fibrilação atrial (FA) e eventos tromboembólicos. Devido às estratégias de estratificação de risco de MS e implantação de CDI, as taxas de mortalidade por CMH vem sendo reduzidas para <1% ao ano.^{3,7-9}

A FA é a arritmia sustentada mais comum na CMH, com uma prevalência de 18-28%, e é até 6 vezes mais comum do que na população em geral.^{62,63} A identificação de FA é crucial, tendo em vista que o maior risco de eventos cardioembólicos traz implicações importantes para a estratégia de tratamento e profilaxia de acidente vascular cerebral, mesmo em pacientes que apresentam FA silenciosa, ou seja, não sintomática.^{50,64}

Dentre as manifestações arrítmicas, merece destaque a taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), definida como ≥ 3 batimentos ventriculares a uma taxa > 100 batimentos/min e com uma duração < 30 s. Essa arritmia pode ser identificada em 17-25% dos adultos com CMH e representa um importante fator de risco para MS.⁶⁵⁻⁶⁸

Embora relativamente infrequente, o curso clínico da CMH com FEVE reduzida é geralmente desfavorável. Nesses pacientes, a taxa de mortalidade anual é de 11% ao ano em comparação com 1% ao ano para a população geral de CMH.⁶⁹ Ademais, esses pacientes são diagnosticados mais precocemente e tendem a ser mais sintomáticos, necessitam internamento hospitalar por insuficiência cardíaca (IC) descompensada e são frequentemente mais suscetíveis à FA.³⁴ Na sua diretriz mais recente (202), a AHA recomenda o implante de CDI em pacientes com CMH e disfunção diastólica (recomendação classe IIa).³

A hipertrofia ventricular direita (HVD) é um achado comum na CMH e pode estar presente em 30-44% dos pacientes.^{70,71} Algumas evidências apontam que a HVD parece ser um processo miopático primário, em vez de secundário à disfunção do VE.¹⁶ Dispneia grave (NYHA III ou IV), aumento da incidência de arritmias supraventriculares e ventriculares malignas (mas sem MS) e tromboembolismo pulmonar foram associados ao envolvimento do ventrículo direito.^{71,72} Apesar disso, o significado clínico e prognóstico da HVD é controverso.

À medida que a RMC passou a fazer parte da rotina clínica, tornou-se mais frequente a identificação de aneurisma apical do VE. Este é um achado raro, presente em cerca de 2,2-4,8% dos pacientes com CMH.⁷³ Relatos iniciais envolvendo um pequeno número de pacientes sugeriram que este subgrupo de doentes apresenta risco aumentado de MS, eventos tromboembólicos, infarto do miocárdio, IC progressiva e intervenção apropriada do CDI.⁷⁴⁻⁷⁷ Posteriormente, esses achados foram endossados por grandes estudos de coorte e incluídos nas diretrizes mais recentes da AHA como um critério para implante de CDI ^{3(p202),73,78}. A incidência de eventos adversos em pacientes com CMH e aneurisma apical de VE é de cerca de 10,5% ao ano.^{74,78}

Isquemia miocárdica na ausência de doença arterial coronariana epicárdica é geralmente descrita como achado característico da CMH. Alguns estudos sugerem que a disfunção microvascular seja um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular.^{79,80} Além disso, acredita-se que a isquemia miocárdica desempenhe um papel importante na MS, uma vez que a fibrose resultante da necrose

é um fator de risco independente para incidência de arritmias malignas e MS.^{14,81} Apesar disso, o papel da isquemia miocárdica na estratificação de risco é incerto e as diretrizes da AHA e ESC não recomendam o rastreamento de isquemia rotineiro em pacientes assintomáticos.

3.7 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE MORTE SÚBITA

Tendo em vista que a MS é um evento catastrófico, a identificação precoce de pacientes de alto risco é a chave para o manejo da CMH. Dentre as diretrizes das sociedades internacionais, não há dúvidas sobre a indicação do CDI como profilaxia secundária. No entanto, diferentes estratégias para estratificar o risco de MS e indicação de CDI para fins de prevenção primária têm sido propostas nos últimos anos. Ainda assim, as indicações definitivas não são bem estabelecidas.

As recomendações para implante CDI profilático variam internacionalmente, sendo os cardiologistas europeus mais conservadores. Há baixa concordância entre os critérios de prevenção primária de MS estabelecidos pela diretriz da AHA de 2011 e a diretriz da ESC de 2014.^{7,10} Em comparação ao norte-americano, o modelo europeu tende a indicar menos CDI e apresenta maior concordância em casos de baixo risco, cuja implante não é recomendado.¹¹

Tradicionalmente, os estratos de pacientes com maior risco para MS são identificados com base na idade de início da CMH, história pessoal de síncope inexplicada ou MS cardíaca abortada, história familiar de MS, hipotensão induzida por exercício, evidência de arritmias malignas ou HVE ≥ 30 mm.^{5,7,10,12} Embora esses parâmetros tenham sido amplamente validados, outros estudos mostraram baixa precisão para prever MS em pacientes de baixo e médio risco, que correspondem à maioria dos pacientes com CMH.¹³ Assim, há esforços crescentes para identificar marcadores de risco precisos, seguros, precoces e pouco invasivos.

A presença de $\geq 15\%$ de fibrose na RMc é conhecida por estar associada à presença de fatores de risco para MS, sintomas de IC e ocorrência de TVNS.^{82,83} A detecção de fibrose por RMC se mostrou um preditor independente de eventos adversos (morte cardiovascular, internação hospitalar não planejada, TVNS ou fibrilação ventricular, ou choque apropriado do CDI) em pacientes com CMH.⁸² Ainda, este marcador só foi incorporado recentemente nas diretrizes da AHA. De forma semelhante, o cálculo de risco estimado de MS em 5 anos proposto pela ESC não leva em consideração marcadores de risco como FEVE $< 50\%$, aneurisma apical e

fibrose miocárdica. Até o momento, o impacto desses parâmetros na estimativa de risco ainda não foi avaliado.

3.8 PAPEL DO QRS FRAGMENTADO

O QRSf é definido como a presença de múltiplos padrões RSR' ou entalhe entre na onda S do complexo QRS, em duas derivações contíguas, com duração QRS < 120ms e na ausência de bloqueio de ramo típico (Figura 1).⁸⁴ Acredita-se que esta alteração corresponda a uma representação eletrocardiográfica de áreas de fibrose decorrente de múltiplos mecanismos fisiopatológicos distintos, como dilatação ventricular e isquemia miocárdica.⁸⁵

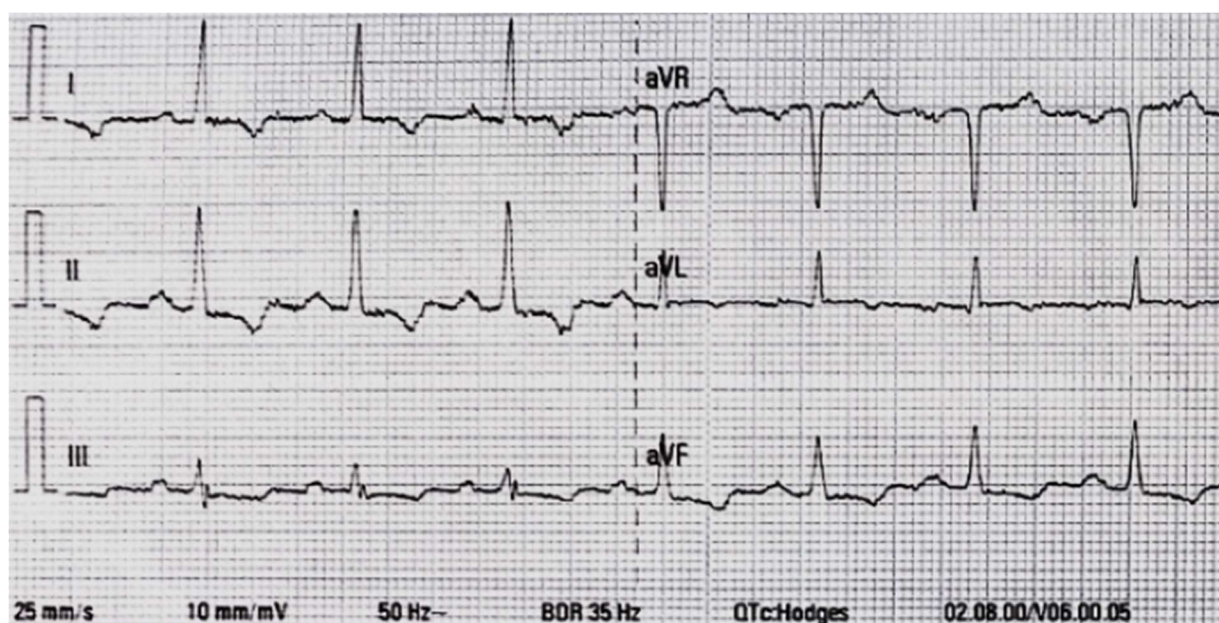


Figura 1. Eletrocardiograma de paciente com cardiomiopatia hipertrófica, demonstrando fragmentação de QRS em derivação D3.

Fonte: O autor (2021);

Alguns estudos têm sugerido que a identificação de QRSf no ECG representa um potencial precursor de progressão para IC e eventos arrítmicos, com sensibilidade variável dependendo do padrão de distribuição da fibrose. Em comparação com as alterações patológicas das ondas Q, o QRSf parece ser um marcador mais específico e tem um melhor valor preditivo positivo para prever fibrose.^{13,17,86}

Em pacientes com CMH, Bi et al. demonstraram ótima correlação de QRSf no ECG, presença de fibrose miocárdica estimada por RMC com RT e deposição de

colágeno em miócitos de pacientes com a forma obstrutiva da CMH.²⁰ Uma metanálise incluindo 673 pacientes com CMH demonstrou risco 7 vezes maior de eventos arrítmicos em pacientes com QRSf identificado no início de seu acompanhamento.⁸⁷ De forma semelhante, o surgimento de novo QRSf fragmentado em pacientes com CMH esteve relacionado a maior incidência de eventos arrítmicos ventriculares.⁸⁸

Embora a relação do QRSf como preditor de fibrose miocárdica e eventos arrítmicos tenha sido amplamente estudada na última décadas, poucos estudos avaliaram sua relação com risco de MS ou choque apropriado de CDI. O modelo SHIFT desenvolvido a partir dos dados do Registro Português de CMH (Pro-HCM) incluiu o QRSf como marcador de risco de MS, com uma razão de risco de 3,63.¹³ Apesar de significativo, esse estudo não incluiu pacientes de alto risco e não permite adequada generalização. Um estudo outro estudo correlacionou a presença de QRSf como preditor de escore de risco da ESC 2014 > 4% (moderado ou alto) com uma sensibilidade de 77% e especificidade de 76%.⁸⁶ Apesar disso, o papel do QRSf como um preditor de risco de MS em pacientes com CMH ainda não está bem estabelecido.

4 JUSTIFICATIVA

Considerando que nos pacientes com CMH, a MS pode ser a primeira e única apresentação da doença, bem como a relevância do CDI como única terapia modificadora de desfecho nessa população, nos últimos anos têm se observado grande interesse pela identificação de marcadores de risco precisos, baratos e não invasivos.

Além disso, estratégias de estratificação de risco, como as propostas pela ESC e AHA são de extrema relevância para guiar a indicação de profilaxia primária com implante do CDI em pacientes com CMH. Especialmente por se tratar de um procedimento caro, invasivo e com risco de complicações associadas. Porém, as estratégias existentes são divergentes e tendem a sub ou superestimar o risco real de MS, além de não incluir fatores de risco conhecidamente relevantes.

5 METODOLOGIA

5.1 TIPO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado no ambulatório especializado em CMH do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de CMH e idade ≥ 16 anos, enquanto os de exclusão foram: indicação de CDI como profilaxia secundária, tempo de seguimento menor que 1 ano e dados de prontuário incompletos.

Todos os pacientes acompanhados no ambulatório especializado de CMH foram considerados potenciais candidatos para inclusão no estudo. Como parte da rotina de acompanhamento, os pacientes haviam sido submetidos a anamnese, exame físico, ECG de 12 derivações, ECOTT bidimensional com Doppler colorido, e RMC.

O critério diagnóstico de CMH foi a presença HVE com espessura máxima ≥ 15 mm (ou ≥ 13 mm naqueles com histórico familiar de CMH) na ausência de doenças cardíacas ou sistêmicas responsável pela hipertrofia miocárdica (hipertensão não controlada, doença valvar, doenças de depósito, alterações congênitas).⁷

Os dados foram coletados e tabulados com auxílio de um formulário de coleta padronizado (APÊNDICE A) e validado previamente por meio de amostra piloto. As variáveis clínicas coletadas foram: idade, sexo, dados clínicos (história de MS familiar, sintomas, implante de CDI), dados de exames complementares (ECG, ECOTT, RMC, Holter 24h, painel genético), registro de desfechos clínicos, tempo de seguimento.

A definição adotada de MS foi toda morte repentina testemunhada com ou sem fibrilação ventricular documentada, morte dentro de uma hora do início de novos sintomas ou mortes noturnas sem história prévia de agravamento dos sintomas.⁸⁹ O tempo de seguimento foi determinado pela diferença em anos entre a avaliação inicial e a última consulta ou desfecho. A classificação funcional foi determinada de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA).⁹⁰

5.2 ANÁLISE ELETROCARDIOGRÁFICA

A duração do complexo QRS foi determinada manualmente em DII longo. Em pacientes com QRS estreito (< 120 ms), o QRSf foi definido como presença de onda R adicional (R') ou entalhe na onda R ou S; no caso de QRS alargado (≥ 120 ms),

considerou-se > 2 entalhes de R ou S.⁹¹ A análise eletrocardiográfica foi realizada por um médico cardiologista experiente.

5.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

O grau de fibrose miocárdica foi estimado através da técnica de realce tardio com gadolínio. As imagens foram obtidas no eixo cardíaco curto, da base ao ápex, em cortes de 8 mm e intervalos de 2 mm usando a sequência de ecogradiante ponderada em T1. A aquisição foi feita 8-10 min após a infusão do contraste gadolínio (0,2 mmol/kg) utilizando um escâner de 1,5T (MAGNETOM Essenza, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).⁹²

5.4 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA IMPLANTE DE CDI

A probabilidade de MS em 5 anos foi calculada através do modelo matemático validado pela ESC,⁷ a partir da seguinte equação:

$$\text{Probabilidade de MS em 5 anos} = 1 - 0,998^{\text{Índice Prognóstico}},$$

Onde: Índice prognóstico = $[0.15939858 \times \text{espessura ventricular máxima (mm)}] - [0.00294271 \times \text{espessura ventricular máxima}^2 \text{ (mm}^2\text{)}] + [0.0259082 \times \text{diâmetro atrial esquerdo (mm)}] + [0.00446131 \times \text{gradiente máximo em VSVE (mmHg)}] + [0.4583082 \times \text{história familiar de MS}] + [0.82639195 \times \text{TVNS}] + [0.71650361 \times \text{síncope inexplicada}] - [0.01799934 \times \text{idade (anos)}]$.

Cada paciente teve sua indicação para CDI determinado de acordo com as recomendações de cada diretriz individualmente, sendo agrupados a partir do nível da evidência clínica disponível no momento da sua publicação:

- ESC 2014 ⁷ – utilizando risco calculado de MS em 5 anos
 - Classe IIa – risco estimado $\geq 6\%$
 - Class IIb – risco estimado $< 6\%$ e $\geq 4\%$
 - Class III – risco estimado $< 4\%$.
- AHA 2020 ³
 - Classe IIa – ao menos 1 dos seguintes: história familiar de MS, HVE máxima $\geq 30\text{mm}$, síncope inexplicada; aneurisma apical; FEVE $\leq 50\%$.
 - Classe IIb – TVNS ou fibrose miocárdica na RMc $\geq 15\%$.

- Classe III – ausência dos fatores mencionados antes.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas, dependendo de sua normalidade ou não, determina pelo teste de Shapiro Wilk, foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo dos quartis 25 e 75, conforme apropriado e variáveis categóricas como valores absolutos e proporcionais.

Os de teste t de student ou Mann-Whitney U foram utilizados na análise das variáveis contínuas, enquanto o teste de qui-quadrado (χ^2), para variáveis categóricas.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para construção de curvas de sobrevida. O modelo de risco proporcionais de Cox foi utilizado para estimar a razão de risco (HR, *harzard ratio*) e seu intervalo de confiança 95% (IC95%). A análise foi ajustada para idade, sexo, classe funcional NYHA (I-II vs. III-IV), HVE máxima, GSVSVE, síncope, presença de arritmias ventriculares no Holter 24h e história familiar de MS.

O coeficiente de Kappa com ponderação linear foi calculado para determinar o grau de concordância entre as recomendações do implante de CDI das diretrizes da ESC 2014 e AHA 2020. Para todas as análises, foi considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica de Pernambuco, CAAE 86604618.7.0000.5206 (ANEXO I). Foram observadas as normas legais do país, assim como os princípios da Declaração de Helsinque.

Em se tratando de pesquisa retrospectiva, foi dispensada a coleta do termo de consentimento livre esclarecido.

6 RESULTADOS

No período de março de 2019 a fevereiro de 2021 foram identificados 96 pacientes com CMH acompanhado na instituição, sendo que 15 foram excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, totalizando 81 pacientes (figura 2). O painel genético para CMH foi coletado em 33 (41,2%) pacientes, dos quais 19 (59,3%) foram positivos. A tabela 2 resume as principais características desses pacientes.

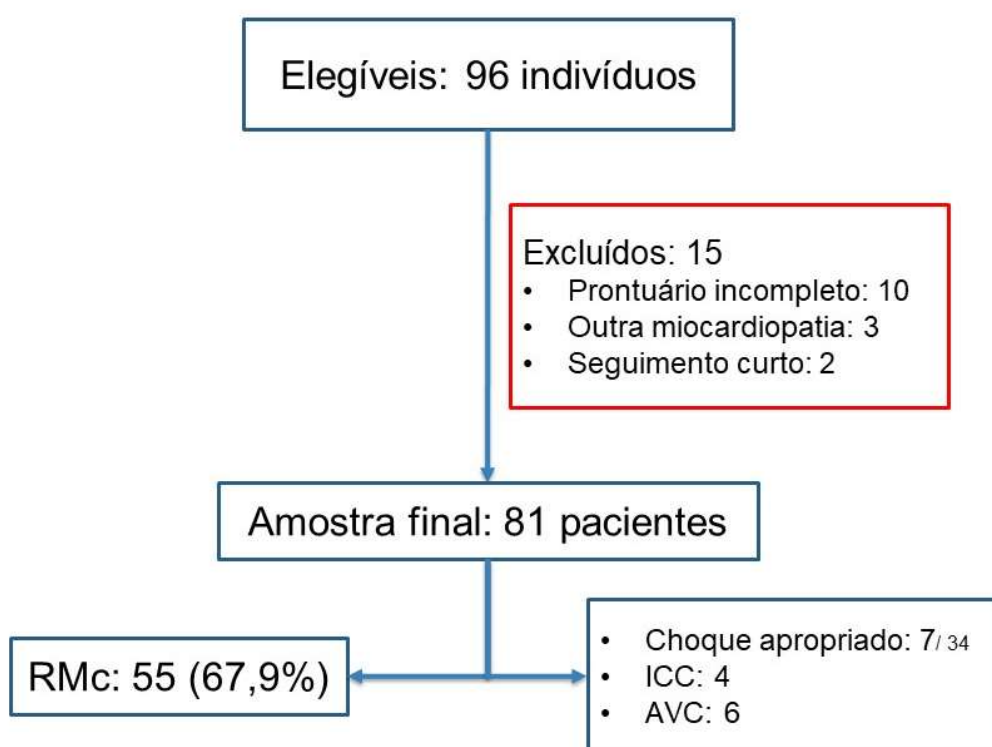


Figura 2. Fluxograma representando o processo de inclusão de pacientes no estudo

Fonte: O autor (2021);

O teste de concordância entre as indicações de implante de CDI para prevenção de MS segundo a ESC 2014 e AHA 2020 demonstrou 64% de concordância geral com coeficiente Kappa de 0,270 ($p=0,007$), considerada como concordância leve (tabela 3).

Em 36 pacientes (44,4%) foi diagnosticado o QRSf. Não houve evidência de diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com e sem QRSf em relação parâmetros clínicos, ecocardiográficos, fibrose e risco estimado de MS (tabela 2).

Tabela 2. Características basais da população estudada

	Geral (n = 81)	QRSf (n = 36)	Sem QRSf (n = 45)	Valor p
Idade, anos	45,7 ± 15,8	42,8 ± 15,6	48,1 ± 15,8	0,137 ^a
Sexo masculino	41 (50,2)	17 (47,2)	23 (51,1)	0,728
História familiar de MS	44 (56,4)	21 (58,3)	23 (51,1)	0,564
NYHA III/IV	5 (6,2)	3 (8,3)	2 (4,4)	0,470
História de síncope	23 (28,4)	13 (36,1)	10 (22,2)	0,168
Implante de CDI	34 (42,0)	14 (38,9)	20 (44,5)	0,615
ECOTT				
FEVE (%)	68 (63-74)	67 (62-72)	69 (63-74)	0,284 ^b
HVE máx (mm)	20 (17-25)	20 (16,5-27,6)	20 (17-24)	0,668 ^b
AE (mm)	39 (36-44)	39 (34-46)	39 (38-44)	0,647 ^b
GVSVE (mmHg)	0 (0-30)	0 (0-31)	0 (0-30)	0,668 ^b
Fibrose miocárdica (%) ^π	3,5 (1,7-8,7)	3,5 (2,3-7,5)	3,5 (1,7-13,8)	0,542 ^b
ECG				
FA	9 (11,4)	3 (8,3)	6 (13,3)	0,724 ^c
SVE	35 (44,9)	18 (50,0)	17 (37,8)	0,399
SAE	19 (24,4)	10 (27,8)	9 (20,0)	0,515
AVC/AIT	8 (10,0)	2 (5,6)	6 (13,3)	0,284 ^c
Risco MS em 5 anos (%)	4,4 (2,1-7,3)	4,6 (2,7-7,3)	3,8 (2,1-6,1)	0,541 ^b

Fonte: O autor (2021). Valores expressos como n (%), média ± DP ou mediana (p25%-p75%). MS: morte súbita; NYHA: classe funcional *New York Heart Association*; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; HVE máx: hipertrofia ventricular esquerda máxima; AE: átrio esquerdo; GVSVE: gradiente em via de saída de ventrículo esquerdo; FA: fibrilação atrial; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo; SVE: sobrecarga de ventrículo esquerdo; SAE: sobrecarga de átrio esquerdo; AVC/AIT: acidente vascular cerebral ou isquêmico transitório.

^π Apenas 55 pacientes (67,9%) realizaram RMc

^a t de Student

^b Mann-Whitney U

^c teste exato de Fisher

Durante o seguimento médio de 4,8 ± 3,4 anos, não foi registrada nenhuma MS durante o seguimento, porém sete de 34 (20,6%) pacientes com CDI tiveram ao menos um choque apropriado, houve quatro (4,9%) internamentos por IC descompensada e seis (7,4%) eventos cerebrovasculares não fatais. Três dos sete choques apropriados aconteceram em paciente considerados de baixo ou moderado risco pela ESC 2014. Em relação à AHA 2020, três dos choques apropriados ocorreram em pacientes de moderado risco e quatro choques em doentes de alto risco. A prevalência do composto MEIA foi de 21,6% e do composto MSE foi 10,2%.

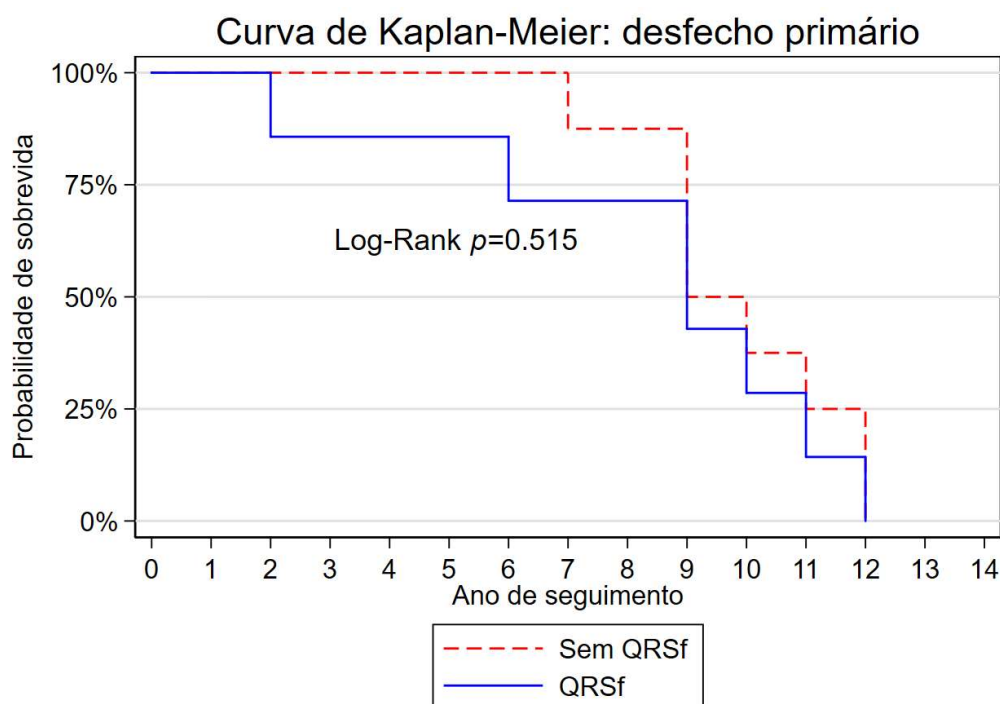
Tabela 3. Concordância de indicação de CDI de acordo com grau de evidência

AHA 2020	ESC 2014		
	III	IIb	IIa
III	12	0	1
IIb	6	1	5
IIa	16	13	27

Fonte: O autor (2021). Concordância Geral: 64,2%, Kappa 0,270 (CI95%: 0,118-0,422; $p=0,003$)

CDI: cardioversordesfibrilador implantável; ESC: European Society of Cardiology; AHA: American Heart Association. IIa, IIb, III: graus de evidência científica para implante do CDI de acordo com cada diretriz.

A análise da curva de Kaplan-Meier demonstra tendência de menor sobrevida livre de desfecho em pacientes com QRSf (71,3% vs 82,6%; $p = 0,515$, figura 3). Não houve diferença estatística em relação à incidência cumulativa de choque apropriado, (10,5% vs 16%, respectivamente com e sem QRSf; $p = 0,598$, figura 4).

**Figura 3.** Curva de sobrevida cumulativa de Kaplan-Meier para o desfecho primário

Fonte: O autor (2021). QRSf: fragmentação do QRS. $p = 0.515$

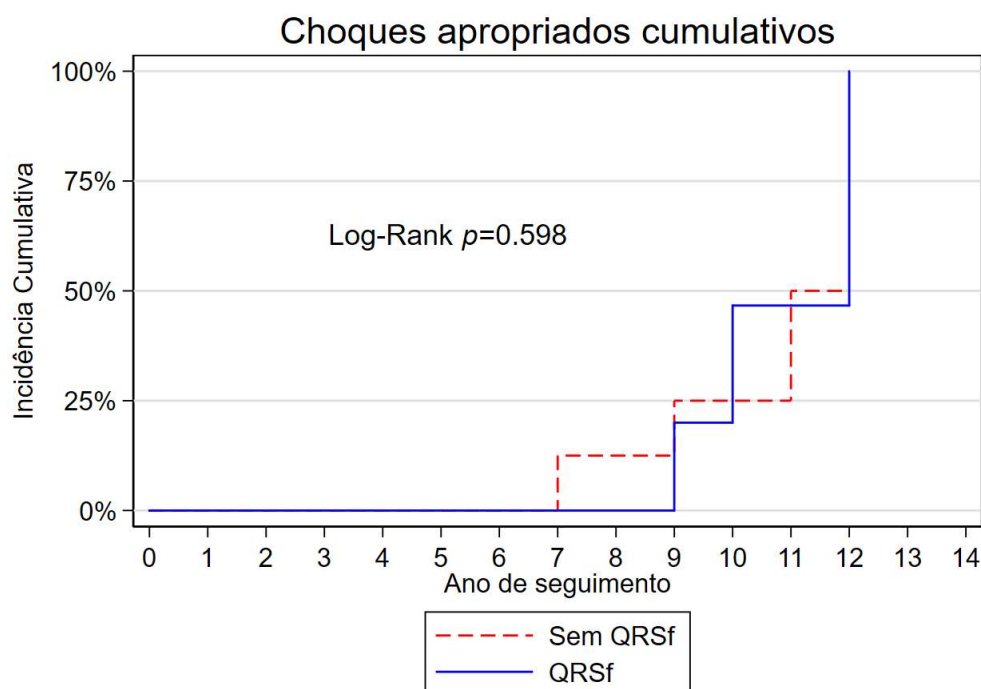


Figura 4. Curva de incidência cumulativa de choques apropriados em pacientes portadores de CDI

Fonte: O autor (2021). QRSf: fragmentação do QRS. $p = 0.598$

Considerando as indicações das diretrizes para implante de CDI como binária (indicando implantar [evidência IIa/IIb] ou não implantar [evidência III]), a análise por estatística C não demonstrou diferenças em relação à incidência de choque apropriado ($p=0,644$). A área sob curva (ASC) para as recomendações da ESC 2014 foi 0,557 (IC95%: 0,406-0,707) e da AHA 2020 foi 0,548 (IC95%: 0,548-0,636) (figura 5).

Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia para o algoritmo da ESC 2014 foram 71,4% (IC95%: 29-96%), 43,2% (IC95%: 31,8-55,3%), 1,26 (IC95%: 0,76-2,09), 0,66 (IC95%: 0,20-2,19) e 45,7% (IC95%: 34,6-57,1%), respectivamente; e para as recomendações da AHA 2020, foram 100% (IC95%: 59-100%), 17,6% (IC95%: 9,7-28,1%), 1,21 (IC95%: 1,01-1,35), 0 e 24,7% (IC95%: 15,8-35,5%), respectivamente.

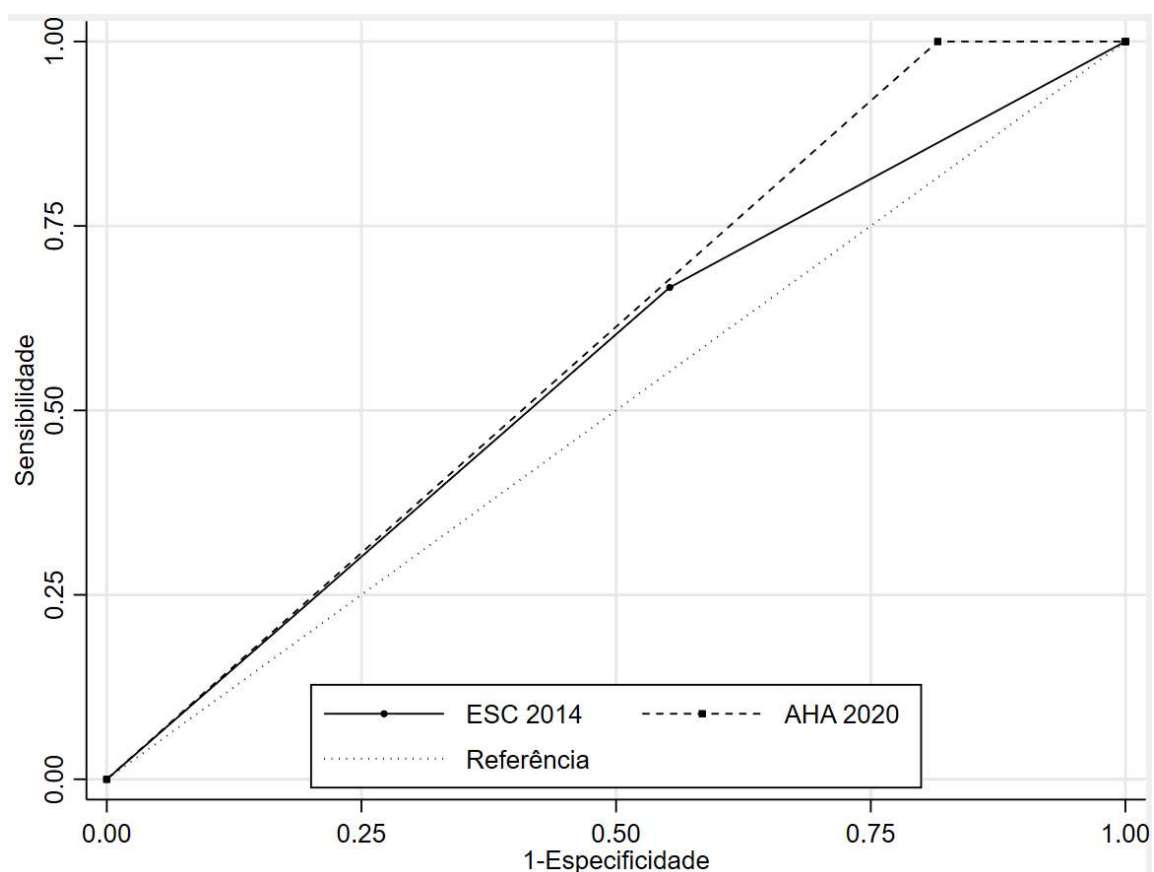


Figura 5. Curvas ROC comparando indicações de CDI das diretrizes ESC 2014 e AHA 2020 em relação a incidência de choques apropriados

Fonte: O autor (2021). ROC: receiver operating characteristic; CDI: cardioversores desfibriladores implantáveis; ESC: European Society of Cardiology; AHA: American Heart Association

7 DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliamos a concordância entre as diretrizes da ESC 2014 e AHA 2020 na indicação de CDI como profilaxia primária de MS em pacientes com CMH. Nossos resultados demonstram importante divergência na indicação de CDI, com uma concordância geral de 64%. O algoritmo da AHA 2020 indicou CDI com classe IIa em 69% dos pacientes, em comparação a 40,7% pela ESC 2014. Dois pacientes classificados com baixo risco pela diretriz europeia apresentaram choques apropriados após 1 e 5 anos do implante do CDI. Dos 13 pacientes classificados pela diretriz americana como baixo risco, houve divergência da ESC somente em um caso.

A análise de concordância das indicações resultou em um coeficiente de Kappa de 0,270. Valores de coeficiente Kappa entre 0,21 e 0,39 representa uma concordância leve ou mínima, implicando que apenas 4 a 15% das indicações analisadas entre ambos os observadores (neste caso, entre ambas as diretrizes) são, de fato, confiáveis.^{93,94}

Em relação à diretriz anterior, de 2011, a nova diretriz americana incluiu fibrose superior a 15% como indicação de CDI classe IIb e ampliou a abrangência das indicações classe IIa, aumentando a sensibilidade para a indicação do dispositivo.³ Mattos et al. demonstraram que em relação a AHA 2011, o algoritmo da ESC também obteve baixa concordância e deixaria desprotegidos todos os pacientes (8/90) com choque apropriado.¹¹ Outros estudos também demonstraram baixa sensibilidade do algoritmo, especialmente em pacientes considerados baixo risco.^{95,96} Apesar disso, uma metanálise recente demonstrou que o algoritmo da ESC fornece previsões acuradas para os três estratos de risco.⁹⁷ Nossos resultados demonstraram baixa acurácia do algoritmo para prever MS, especialmente no grupo considerado baixo risco.

As recomendações da AHA 2020 apresentaram alta sensibilidade (100%), porém sua baixa especificidade (17,6%) implica em indicação desnecessária de CDI em pacientes de baixo risco. O implante de CDI está relacionado a complicações como infecção, pneumotórax, hematoma de punção, choques inapropriados e fratura de eletrodo, com incidência em torno de 2,1-6,8% ao ano.^{98,99} Além disso, fatores como custo e disponibilidade de serviços especializados para sua implantação e acompanhamento devem ser levados em consideração para sua indicação. Comparativamente, tanto as recomendações da AHA 2020 quanto da ESC 2014

demonstraram discriminação semelhante na predição de choque apropriado em nossa amostra, na análise por estatística C.

A presença de QRSf geralmente representa tecido cardíaco inativo, sendo considerado um marcador eletrocardiográfico de injúria miocárdica prévia e fibrose.¹⁷ Diversos estudos demonstraram sua utilidade na estratificação de risco em pacientes com infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e cardiomiopatia dilatada.¹⁰⁰ Na CMH, alguns estudos demonstraram boa correlação entre presença de QRSf e fibrose estimada por RMc e histologia.¹⁰¹ Em nossa amostra não foi possível demonstrar a associação entre presença de QRSf e fibrose na RMc. Houve tendência de maior sobrevida livre de desfecho nos pacientes sem QRSf no ECG, porém essa diferença não atingiu significância estatística. Não houve diferença estatística entre a incidência cumulativa de choques apropriados entre pacientes sem ou com QRSf, apesar de tendência de mais choques no grupo sem QRSf (10% vs 16%, respectivamente).

Na última década, diversos estudos tentaram correlacionar a presença de QRS fragmentado com deposição de colágeno e fibrose miocárdica, tanto através de métodos histopatológicos²⁰ quando de imagem^{17,51,85,101}, e risco de arritmias ventriculares^{87,88}. Poucos estudos avaliaram a relação direta entre risco de MS e choque apropriado de CDI em pacientes com CMH e a presença de QRSf. Um estudo avaliou o risco calculado de MS em 5 anos da ESC 2014 e demonstrou que a presença de QRSf esteve relacionado a risco de MS > 4% (moderado ou alto risco).⁸⁶ O estudo SHIFT propôs um modelo de predição de risco em pacientes com CMH e foi validado em uma coorte portuguesa. Nesse estudo a QRSf foi incluído como preditor de risco com uma razão de risco de 3,6.¹³ Entretanto, o estudo somente incluiu pacientes com baixo e moderado risco para morte súbita, comprometendo significativamente sua generalização e aplicabilidade na prática médica. Em nosso estudo, apesar de uma tendência de maior sobrevida livre de desfecho em paciente sem QRSf, não houve significância estatística.

Muito embora o tamanho amostral seja uma limitação capaz de explicar o porquê nossos resultados não atingiram significância estatística, a fibrose miocárdica parece representar um marcador dinâmico e aumentar conforme a progressão da doença.^{102,103} Em nosso estudo, apenas 7 (8,6%) dos pacientes tinham FEVE abaixo de 50% e apenas 5 (6,2%) deles apresentavam classe funcional III ou IV, o que pode ter reduzido a força de associação entre desfechos e presença de QRSf.

O espectro de apresentação clínica da CMH é bastante heterogêneo. Os mecanismos subjacentes a ocorrência de fibrose e eventos arritmogênicos não são completamente compreendidos e parecem sofrer influência de fatores epigenéticos.^{23,61,104} Dessa forma, modelos preditores rígidos são incapazes de representar a complexidade de risco individual, o que reforça o papel da experiência do especialista na estratificação de risco e indicação individualizada de profilaxia primária com CDI.

Algumas limitações deste estudo foram: o tamanho da amostra, o desenho retrospectivo e o fator de ser unicêntrico. Além disso, a ocorrência de choques apropriados não necessariamente representaria eventos ameaçadores à vida.

8 CONCLUSÃO

Os algoritmos de estratificação de risco de MS em pacientes com CMH da ESC 2014 e AHA 2020 apresentam discrepâncias na indicação de implante de CDI, ambas com baixa acurácia. A diretriz europeia apresentou melhor especificidade, enquanto a americana obteve ótima sensibilidade, apesar de discriminação semelhante através de estatística C. A presença de QRSf tendeu a indicar pior desfecho, porém não houve diferenças significativas entre os grupos.

REFERÊNCIAS

1. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):749-770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
2. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-1254. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019
3. Writing Committee Members, Ommen SR, Mital S, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533-e557. doi:10.1161/CIR.0000000000000938
4. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2013;381(9862):242-255. doi:10.1016/S0140-6736(12)60397-3
5. Marian AJ, Roberts R. The Molecular Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33(4):655-670. doi:10.1006/jmcc.2001.1340
6. Adamczak DM, Oko-Sarnowska Z. Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiology in Review*. 2018;26(3):145-151. doi:10.1097/CRD.0000000000000184
7. Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, 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):2733-2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284
8. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1(1):98-105. doi:10.1001/jamacardio.2015.0354
9. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-668. doi:10.1056/NEJMra1710575
10. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, 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):2761-2796. doi:10.1161/CIR.0b013e318223e230
11. Mattos BP e, Scolari FL, Garbin HI, Mattos BP e, Scolari FL, Garbin HI. Discrepancy between International Guidelines on the Criteria for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;115(2):197-204. doi:10.36660/abc.20190161

12. Steriotis AK, Sharma S. Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Cardiol*. 2015;10(1):31-36. doi:10.15420/ecr.2015.10.01.31
13. Ruivo C, Montenegro Sá F, Correia J, et al. The SHIFT model combines clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters to predict sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(12):847-853. doi:10.1016/j.repc.2019.05.012
14. Bittencourt MI, Cader SA, Araújo DV, et al. Role of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Risk Markers for Sudden Death. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):281-289. doi:10.5935/abc.20190045
15. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):30-41. doi:10.1007/s00392-017-1155-5
16. Nagata Y, Konno T, Fujino N, et al. Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance imaging. *Can J Cardiol*. 2015;31(6):702-708. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.036
17. Tangwiwat C, Kaolawanich Y, Krittayaphong R. Electrocardiographic predictors of myocardial fibrosis and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;24(2). doi:10.1111/anec.12612
18. Cheema A, Khalid A, Wimmer A, et al. Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(4):339-344. doi:10.1161/CIRCEP.110.940478
19. Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, et al. Predictive value of fragmented QRS in primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(11):779-784. doi:10.2459/JCM.0b013e32834ae458
20. Bi X, Yang C, Song Y, et al. Quantitative fragmented QRS has a good diagnostic value on myocardial fibrosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy based on clinical-pathological study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):298. doi:10.1186/s12872-020-01590-2
21. Maron BJ, Gardin Julius M., Flack John M., Gidding Samuel S., Kurosaki Tom T., Bild Diane E. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-789. doi:10.1161/01.CIR.92.4.785
22. Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;107(4):604-608. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.022
23. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy

- caused by sarcomeric protein mutations. *Heart*. 2013;99(24):1800-1811. doi:10.1136/heartjnl-2013-303939
24. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation*. 2003;108(4):395-398. doi:10.1161/01.CIR.0000084500.72232.8D
 25. Gray B, Ingles J, Semsarian C. Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;152(2):258-259. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.095
 26. Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004;116(1):14-18. doi:10.1016/j.amjmed.2003.05.009
 27. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct*. 2006;36(4):225-227. doi:10.1258/004947506778604904
 28. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*. 2004;44(5):412-427. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01835.x
 29. Liu T, Song D, Dong J, et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Frontiers in physiology*. 2017;8. doi:10.3389/fphys.2017.00238
 30. McLeod CJ, Bos JM, Theis JL, et al. Histologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofilament mutations. *Am Heart J*. 2009;158(5):799-805. doi:10.1016/j.ahj.2009.09.006
 31. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1979;59(4):689-706. doi:10.1161/01.cir.59.4.689
 32. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, et al. Myocardial Fibrosis as an Early Manifestation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(6):552-563. doi:10.1056/NEJMoa1002659
 33. Fernández A, Vigliano CA, Casabé JH, et al. Comparison of prevalence, clinical course, and pathological findings of left ventricular systolic impairment versus normal systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108(4):548-555. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.083
 34. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114(3):216-225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583500
 35. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation*. 1998;97(3):230-233. doi:10.1161/01.cir.97.3.230

36. Johansson B, Mörner S, Waldenström A, Stål P. Myocardial capillary supply is limited in hypertrophic cardiomyopathy: a morphological analysis. *Int J Cardiol.* 2008;126(2):252-257. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.003
37. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(4):549-574. doi:10.1007/s00018-013-1349-6
38. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114(21):2232-2239. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682
39. Urbano-Moral JA, Gutierrez-Garcia-Moreno L, Rodriguez-Palomares JF, et al. Structural abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy beyond left ventricular hypertrophy by multimodality imaging evaluation. *Echocardiography.* 2019;36(7):1241-1252. doi:10.1111/echo.14393
40. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(2). doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620
41. Seidman CE, Seidman JG. Molecular genetic studies of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 1998;93 Suppl 3:13-16. doi:10.1007/s003950050196
42. Carrier L, Bonne G, Bährend E, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 1997;80(3):427-434.
43. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):1444-1453. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.062
44. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, Mogensen J, McKenna WJ, Elliott P. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(1):10-17. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.959973
45. Torricelli F, Girolami F, Olivotto I, et al. Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1358-1362. doi:10.1016/j.amjcard.2003.08.031
46. Page SP, Kounas S, Syrris P, et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(2):156-166. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.960831
47. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):630-638. doi:10.4065/83.6.630

48. Waldmüller S, Erdmann J, Binner P, et al. Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(11):1185-1192. doi:10.1093/eurjhf/hfr074
49. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42(10):e59. doi:10.1136/jmg.2005.033886
50. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):229-233. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.071
51. Tingting T, Yuan Y, Yang J, et al. The association between ECG criteria and Echo criteria for left ventricular hypertrophy in a general Chinese population. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. Published online July 26, 2021:e12880. doi:10.1111/anec.12880
52. Finocchiaro G, Sheikh N, Biagini E, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):142-151. doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.019
53. Makavos G, Kairis C, Tselegkidi M-E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):439-459. doi:10.1007/s10741-019-09775-4
54. Biagini E, Pazzi C, Olivotto I, et al. Usefulness of Electrocardiographic Patterns at Presentation to Predict Long-term Risk of Cardiac Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118(3):432-439. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.023
55. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96(2):270-275. doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.058
56. Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M, Anavekar NS, Veselka J. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1254-1265. doi:10.1016/j.cjca.2017.07.007
57. Hindieh W, Chan R, Rakowski H. Complementary Role of Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(9):81. doi:10.1007/s11886-017-0897-z
58. Kim YJ, Choi BW, Hur J, et al. Delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with myocardial tagging MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(5):1054-1060. doi:10.1002/jmri.21366

59. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2156-2164. doi:10.1016/s0735-1097(02)02602-5
60. Śpiewak M, Kłopotowski M, Ojzyńska N, et al. Impact of cardiac magnetic resonance on the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy - a 10-year experience with over 1000 patients. *Eur Radiol*. Published online September 2, 2020. doi:10.1007/s00330-020-07207-8
61. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-1398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
62. Rowin EJ, Anais H, Link MS, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(25):2420-2436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267
63. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014;100(6):465-472. doi:10.1136/heartjnl-2013-304276
64. Hu T, Wang T, Zhang X. Palpitation was associated with clinical outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):14935. doi:10.1038/s41598-020-71797-y
65. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS, Link MS. Prognostic Implications of Nonsustained Ventricular Tachycardia in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(3). doi:10.1161/CIRCEP.116.004604
66. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-879. doi:10.1016/s0735-1097(03)00827-1
67. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2212-2218. doi:10.1016/s0735-1097(00)01003-2
68. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981;48(2):252-257. doi:10.1016/0002-9149(81)90604-4
69. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10):1308-1320. doi:10.1001/jama.287.10.1308
70. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(8):1293-1298. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.061

71. McKenna WJ, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P, Foale R. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: relation to clinical and prognostic features. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(2):351-358. doi:10.1016/0735-1097(88)90101-5
72. Roșca M, Călin A, Beladan CC, et al. Right ventricular remodeling, its correlates, and its clinical impact in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(11):1329-1338. doi:10.1016/j.echo.2015.07.015
73. Yang K, Song Y-Y, Chen X-Y, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: prevalence, cardiac magnetic resonance characteristics, and prognosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21(12):1341-1350. doi:10.1093/ehjci/jeaa246
74. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(15):1541-1549. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401
75. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):638-645. doi:10.1016/s0735-1097(01)01778-8
76. Matsubara K, Nakamura T, Kuribayashi T, Azuma A, Nakagawa M. Sustained cavity obliteration and apical aneurysm formation in apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):288-295. doi:10.1016/s0735-1097(03)00576-x
77. Ando H, Imaizumi T, Urabe Y, Takeshita A, Nakamura M. Apical segmental dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: Subgroup with unique clinical features. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;16(7):1579-1588. doi:10.1016/0735-1097(90)90304-8
78. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):761-773. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.063
79. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(11):1027-1035. doi:10.1056/NEJMoa025050
80. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al. Evidence for Microvascular Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(18):2418-2425. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657023
81. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101(17):1406-1411. doi:10.1136/heartjnl-2015-307682

82. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-874. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.010
83. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484-495. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094
84. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495-2501. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892
85. Pietrasik G, Zaręba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiol J*. 2012;19(2):114-121. doi:10.5603/cj.2012.0022
86. Özyılmaz S, Akgül Ö, Uyarel H, et al. Assessment of the association between the presence of fragmented QRS and the predicted risk score of sudden cardiac death at 5 years in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(1):54-61. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7593
87. Rattanawong P, Riangwiwat T, Kanitsoraphan C, et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(4):e12533. doi:10.1111/anec.12533
88. Ogura S, Nakamura K, Morita H, et al. New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*. 2020;84(3):487-494. doi:10.1253/circj.CJ-19-0968
89. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. International External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. 2018;137(10):1015-1023. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030437
90. White P, Myers M. The classification of cardiac diagnosis. *JAMA*. 1921;77:1414-1415.
91. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007;4(11):1385-1392. doi:10.1016/j.hrthm.2007.06.024
92. Sara L, Szarf G, Tachibana A, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86. doi:10.5935/abc.2014S006
93. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-282.

94. Dettori JR, Norvell DC. Kappa and Beyond: Is There Agreement? *Global Spine J.* 2020;10(4):499-501. doi:10.1177/2192568220911648
95. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, et al. Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Potential for refinement of current criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(2):750-759.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.150
96. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116(5):757-764. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.047
97. O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(8):623-631. doi:10.1136/heartjnl-2018-313700
98. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* Published online May 22, 2019:e191391. doi:10.1001/jamacardio.2019.1391
99. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart.* 2015;2(1):e000198. doi:10.1136/openhrt-2014-000198
100. Supreeth RN, Francis J. Fragmented QRS – Its significance. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* 2020;20(1):27-32. doi:10.1016/j.ipej.2019.12.005
101. Ratheendran AC, Subramanian M, Bhanu DK, et al. Fragmented QRS on electrocardiography as a predictor of myocardial scar in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2020;75(1):42-46. doi:10.1080/00015385.2018.1547355
102. Habib M, Adler A, Fardfini K, et al. Progression of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2021;14(5):947-958. doi:10.1016/j.jcmg.2020.09.037
103. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(10):922-929. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.076
104. Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep.* 2018;8(1):1998. doi:10.1038/s41598-018-20114-9

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Paciente:		Prontuário	
Data:		Idade:	

Diagnóstico: _____

Comorbidades: () HAS () DM () Dislipidemia () Obesidade () Transtorno de humor

Painel genético: () Não realizou () Realizado, data _____

Resultado: _____

Queixas: _____

Medicações em uso: _____

ECG do atendimento: _____

ECO () TT () TE

Operador/Local:				Data:			
DDVE		DDVE/SC		AO		Massa VE	
DSVE		DSVE/SC		AE		Ind Massa	
FE		SIV		Vol AE		Vol AE/SC	
Outros:							

Holter 24 horas: _____

RMc

Operador/Local:				Data:			
SIV		PL		DDVE		DSVE	
FEVE		Massa VE		VDVD		VSVD	
FEVD		AO (raiz)		AE		AD	
Fibrose miocárdica		(g):		(%):			
Outros:							

Exame físico:

() RCR 2T BNF S/S () Alterado: _____

PA: _____ x _____ mmHg FC _____ bpm

Outros: _____

Estratificação de risco de morte súbita:

MS familiar:	() Não () Sim	Quem/Idade:			
MSA:	() Não () Sim	Síncope:	() Não () Sim	HVE máx (mm):	
TV/TVNS:	() Não () Sim	Fibrose (%):			
HCM Risk-SCD (%)					

Se já for portador de CDI: data de implante: _____ última revisão realizada _____

Apresentou algum choque? () Não () Sim

Data:		Apropriado?	() Não () Sim	Obs:
Data:		Apropriado?	() Não () Sim	Obs:
Data:		Apropriado?	() Não () Sim	Obs:
Data:		Apropriado?	() Não () Sim	Obs:

Laboratório novo: () Não/não trouxe () Sim, data _____.

Hb/Ht		VCM/CHCM		Leuco		Pla _q (x10 ³)	
Ur/Cr		Na/K		CT/Trig		HDL/LDL	
Glicemia		HB1Ac		TSH/T4L		TGO/TGP	
Albumina		BT/BD		INR		TnT/BNP	
CPK		25 OH Vit D		Ferro/Ferritina		PTH/Ca	

Conduta: _____

Médico responsável pelo atendimento: _____

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PERNAMBUCO - UNICAP/PE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Cardiomiopatia hipertrófica familiar: potenciais tardios e outros marcadores prognósticos

Pesquisador: Ândrea Virgínia Chaves Markman

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 86604618.7.0000.5206

Instituição Proponente: SER EDUCACIONAL S.A.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.027.301

Apresentação do Projeto:

A pesquisa será realizada com os prontuários de pacientes diagnosticados com "cardiomiopatia hipertrófica familiar (CMH), que é uma doença caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou direita (HVD), simétrica ou assimétrica, com ou sem obstrução à via de saída, sem que uma causa aparente seja detectada (SASSON, RAKOWSKI, WIGLE, 1988)". Como "Os pacientes com CMH apresentam alto risco de morte súbita, especialmente quando há histórico familiar de morte súbita. Apesar de haver estratégias de estratificação de risco baseada em anamnese e exames complementares, não existe descrição ", tornando-se o objetivo da pesquisa. Para isso "Será realizada uma série de casos retrospectiva através da análise de prontuário dos pacientes com CMH atendidos no ambulatório de cardiologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco." Dessa forma, os dados serão coletados a partir do prontuário médico dos pacientes. Não haverá intervenções, entrevistas ou qualquer tipo de contato direto entre os pesquisadores e os indivíduos pesquisados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação de presença de PT detectados no ECGAR com história familiar de MS, síncope e arritmias ventriculares complexas.

Endereço: Rua do Príncipe, nº 526 - Bloco C - 3º Andar - Sala 306

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.050-900

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2119-4041

Fax: (81)2119-4004

E-mail: cep@unicap.br