

Anderson Fonseca Aoki

Avaliação da capacidade funcional, da função miocárdica e
de biomarcadores cardíacos em pacientes com miocárdio
não-compactado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aoki, Anderson Fonseca

Avaliação da capacidade funcional, da função
miocárdica e de biomarcadores cardíacos em pacientes
com miocárdio não-compactado / Anderson Fonseca
Aoki. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Vera Maria Cury Salemi.

Descritores: 1.Miocárdio não-compactado
2.Cardiomiopatias 3.Teste cardiopulmonar
4.Ecocardiograma 5.Biomarcadores 6.Insuficiência
cardíaca

USP/FM/DBD-051/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese à minha família, em especial minha avó **Elza Fonseca Gregório** (*in memoriam*) pelos valores de vida ensinados que hoje representam muito em minha personalidade. Além de se dedicar a minha criação desde pequeno, me acompanhando em toda a minha formação, até a trajetória acadêmica e profissional. Acredito que a senhora se orgulharia desse momento.

Aos meus pais, **Sandra Aparecida Fonseca Gregório e Armando Aoki** (*in memoriam*) por permitirem e me apoiar durante os estudos e em todos os momentos difíceis, mesmo distante em alguns momentos.

Ao meu filho **Pedro Goldenberg Aoki**, meu eterno companheiro! Muito obrigado por ser esse filho tão generoso, abençoado e dedicado, espero que entenda minha ausência em alguns momentos. Amo você e procurarei dar o melhor de mim para te criar com muito amor e carinho, para que você seja feliz.

Ao meu grande amor, **Daniela Suzuki**, que além de estar ao meu lado e me incentivar a todo momento, sempre me acolheu nos momentos de incertezas e tensões. Dedico a você meu anjo, que torna meus dias mais suaves e felizes, muito obrigado pelo seu amor, carinho e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, meu pai eterno que sempre está ao meu lado em todos os momentos da minha vida, me dando forças para sempre seguir em frente e vencer os obstáculos ao longo da vida. Agradeço por me permitir completar mais essa etapa e dar início a um novo ciclo.

Aos pacientes que participaram do estudo e que confiaram em toda a nossa equipe, permitindo que essa tese fosse concluída.

Em especial agradeço a minha querida orientadora, Profa. Dra. **Vera Maria Cury Salemi**, que inicialmente mesmo sem me conhecer se dispôs a me orientar e me proporcionou muitos ensinamentos ao longo desses anos, e hoje além de orientadora a considero como minha mãe acadêmica. Muito obrigado por tudo professora, por acreditar em mim, por me dar a oportunidade de desenvolver essa tese com a senhora e por compartilhar seus ensinamentos comigo!

Agradeço a Profa. **Cristina de Britto Costa**, que foi a primeira pessoa a me mostrar a grandeza da área de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício dentro da educação física, me inserindo no meio acadêmico. Se hoje tenho paixão por essa profissão, tenha certeza que a senhora fez parte disso.

Aos colegas e colaboradores da equipe do InCor, em especial o Dr. **So Pei Yeu**, que se dispôs a me ajudar com os testes cardiopulmonares ao longo do estudo e hoje além de se tornar um companheiro de trabalho é um amigo muito especial, Dra. **Camila Rocon de Lima Andreta** e Dr. **Marcelo Dantas Tavares de Melo** por sua contribuição com a execução da tese, pois sem a ajuda de vocês para realizar e analisar os exames ecocardiográficos nada seria possível.

Agradeço a equipe de Insuficiência Cardíaca que gentilmente disponibilizou o toda sua infraestrutura do laboratório de avaliação cardiopulmonar e me permitiu realizar as avaliações dos pacientes.

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas do InCor, em especial a Dra. **Celia Maria Cassaro Strunz**, que gentilmente, de forma solícita se comprometeu com o desenvolvimento da tese e me ajudou com as análises dos biomarcadores. Agradeço também às colegas do laboratório **Adriana de Andrade Ramos Nogueira**, **Alessandra Roggerio** e **Maricel de Lourdes Guitierrez** por todo o seu empenho durante a execução do trabalho, pelos ensinamentos de bancada, pelas conversas, conselhos e toda a colaboração concedida, muito obrigado!

Agradeço a toda equipe da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, secretárias, pós graduandos, médicos assistentes, residentes, aprimorandos, estagiários, inclusive meus ex-alunos de graduação, obrigado pela amizade, colaboração, aprendizado e convivência, pelas conversas e conselhos durante todos esses anos, sou muito grato por tudo.

Ao Prof. Dr. **Carlos Eduardo Negrão** por me mostrar a seriedade em nossa profissão através de um trabalho de notória qualidade realizado em sua unidade. Obrigado por me acolher logo após a graduação e contribuir com a minha formação acadêmica.

À **Camila Paixão Jordão**, grande companheira do laboratório e amiga, que se dispôs a me ajudar em todos os momentos da minha tese, inclusive durante suas férias "respondendo minhas mensagens, kkk...", muito obrigado por tudo Ca!

Em especial agradeço ao Dr. **Marcelo Rodrigues dos Santos** que além de acompanhar toda a minha trajetória acadêmica, contribuiu expressivamente com a elaboração da minha tese, com seus ensinamentos, conselhos e trabalho em colaboração, se tornando um grande amigo e companheiro de profissão. Agradeço também a Profa. Dra. **Ivani Credidio Trombetta**, pois a senhora conquistou a minha admiração e respeito, não apenas como pesquisadora referenciada, mas como ser humano, me acolhendo em momentos muito difíceis durante minha jornada acadêmica, tenho muita honra em tê-los em minha banca julgadora.

Aos meus supervisores do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino (PAE), Prof. Dr. **Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** e Profa. Dra. **Lisete Ribeiro Teixeira** e toda a equipe da Pneumologia da Faculdade de Medicina da USP, meus sinceros votos de agradecimento e respeito, pois vocês mudaram a minha visão sobre docência e contribuíram muito com a minha formação, me mostrando como lecionar com qualidade.

A todos os membros da comissão de pós graduação do programa de cardiologia do InCor HC-FMUSP, por todo o suporte concedido durante todos esses anos.

À minha querida Profa. Dra. **Ludhmila Abrahão Hajjar**, grande exemplo profissional, acadêmico e de humanismo, sou muito grato pelos ensinamentos proporcionados em suas disciplinas e por toda a convivência e compartilhamento de experiências durante as reuniões da comissão da pós graduação. Hoje a senhora é uma grande inspiração, não apenas como pesquisadora, mas também como ser humano, pois mesmo por motivos pessoais, quando mais precisei a senhora me ajudou sem medir esforços, sou eternamente grato.

Agradeço a CAPES pela bolsa concedida durante o período de pós graduação, permitindo me dedicar ao desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Instituto do Coração (InCor) pela estrutura acadêmico-científica que proporcionou o meu crescimento profissional ao longo desses anos.

Agradeço também aos meus queridos, eternos professores, hoje amigos e companheiros de profissão, Prof. **Flavio Delmanto**, Profa. **Doralice Borges Signorini**, Profa. **Norma Pinto Oliveira**, Prof. **Alberto Bernardo Klar**, Prof. **William Urizzi de Lima**, Prof. **Mario Augusto Charro**, Prof. Dr. **Fabio Luis Ceschini**, Prof. Dr. **Aylton José Figueira Junior**, Prof. **Timóteo Leandro de Araújo**, Profa. **Yumi Yamamoto Sawasato**, Profa. **Andrea Ramirez**, Prof. **João Crisóstomo Marcondes Bojikian**, Prof. **Paulo Sevciuc**, Profa. **Ticiane Marcondes Fonseca da Cruz**, Prof. **Thiago Henrique Nunes Ferreira**, Prof. **Rodrigo Gambaro Chaves**, Prof. **Marcos Maurício Serra**, Prof. **Julio Stancati Filho**, Profa. Dra. **Marly Santos Mutschele**, Profa. **Maria Alice Corazza** e a todos os professores, amigos e alunos da FMU meus sinceros votos de agradecimento por todos os momentos juntos.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo Da Vinci

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.2 Fisiopatologia do Miocárdio Não-Compactado | 2 |
| 1.3 Aspectos genéticos | 3 |
| 1.4 Manifestações Clínicas | 6 |
| 1.5 Métodos Diagnósticos | 8 |
| 2. OBJETIVO | 14 |
| 2.1 Objetivo Primário | 15 |
| 2.2 Objetivos Secundários | 15 |
| 3. MÉTODOS | 16 |
| 3.1 Amostra | 17 |
| 3.2 Desenho do Estudo | 18 |
| 3.3 Critérios de Inclusão | 18 |
| 3.4 Critérios de Exclusão | 19 |
| 3.5 Dados Clínicos | 19 |
| 3.6 Avaliação da Capacidade Funcional | 19 |
| 3.7 Avaliação de Biomarcadores Sanguíneos | 21 |
| 3.7.1 Análise de Troponina (TnI-UltraTM) | 21 |
| 3.7.2 Análise de BNP | 21 |
| 3.8 Ecocardiograma transtorácico | 22 |
| 3.8.1 Parâmetros morfológicos cardíacos | 22 |
| 3.8.2 Índices de função sistólica | 24 |
| 3.8.3 Índices de função diastólica | 24 |
| 3.8.4 Índices de deformação miocárdica | 24 |
| 3.8.5 Critérios diagnósticos para miocárdio não-compactado | 26 |
| 3.9 Análise estatística | 26 |
| 4. RESULTADOS | 28 |
| 4.1 Características demográficas e clínicas dos grupos estudados | 29 |
| 4.2 Estudo ecocardiográfico dos parâmetros morfológicos | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3 Estudo ecocardiográficos da função sistólica | 34 |
| 4.4 Estudo ecocardiográficos da função diastólica | 36 |
| 4.5 Estudo ecocardiográfico da avaliação do <i>strain</i> global longitudinal e regional do ventrículo esquerdo..... | 38 |
| 4.6 Resultados obtidos pelo teste de esforço cardiopulmonar | 40 |
| 4.7 Avaliação dos biomarcadores cardíacos | 45 |
| 4.8 Correlação entre índices de ecocardiograma, TCP e biomarcadores | 46 |
| 5. DISCUSSÃO | 47 |
| 6. CONCLUSÃO | 53 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 55 |

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|---|
| ASC | área de superfície corporal |
| bpm | batimentos por minuto |
| CMP | cardiomiopatias |
| CO ₂ | dióxido de carbono |
| DC | débito cardíaco |
| FC | frequência cardíaca |
| FE | fração de ejeção |
| FEVE | fração de ejeção do ventrículo esquerdo |
| GC | grupo controle |
| IC | insuficiência cardíaca |
| IMC | índice de massa corpórea |
| mmHg | milímetros de mercúrio |
| MNC | miocárdio não-compactado |
| NYHA | New York Heart Association |
| O ₂ | oxigênio |
| PAD | pressão arterial diastólica |
| PAS | pressão arterial sistólica |
| PCR | ponto de compensação respiratório |
| RMC | ressonância magnética cardíaca |
| RQ | razão de troca gasosa |
| spO ₂ | saturação de oxigênio no sangue |
| TCP | teste cardiopulmonar de esforço máximo |

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| VCO_2 | produção de dióxido de carbono |
| V_e/VCO_2 slope | equivalente ventilatório de CO_2 |
| VD | ventrículo direito |
| VDF | volume diastólico final |
| V_e | ventilação |
| V_e/VO_2 | equivalente ventilatório de O_2 |
| VE | ventrículo esquerdo |
| VO_2 | consumo de oxigênio |
| VS | volume sistólico |
| VSF | volume sistólico final |

LISTA DE TABELAS

TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos pacientes com MNC em diferentes níveis de função sistólica e grupo controle | 30 |
| Tabela 2. Dados morfológicos obtidos no ecocardiograma dos quatro grupos estudados..... | 33 |
| Tabela 3. Avaliação da função sistólica obtida no ecocardiograma dos quatro grupos estudados | 35 |
| Tabela 4. Avaliação da função diastólica obtida no ecocardiograma dos quatro grupos estudados..... | 36 |
| Tabela 5. Avaliação do strain global e regional obtidos no ecocardiograma dos quatro grupos estudados..... | 38 |
| Tabela 6. Resultados obtidos durante o repouso e pico do teste de esforço cardiopulmonar..... | 41 |
| Tabela 7. Resultados obtidos durante os limiares ventilatórios teste de esforço cardiopulmonar..... | 42 |
| Tabela 8. Avaliação dos biomarcadores cardíacos nos grupos estudados | 45 |
| Tabela 9. Análise de Correlações entre VO ₂ , índices ecocardiográficos e biomarcadores..... | 46 |

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Planejamento experimental do estudo | 18 |
| Figura 2. Definições para remodelamento ventricular esquerdo | 23 |
| Figura 3. Ecocardiograma bidimensional em corte apical quatro câmaras mostrando a aquisição do strain global longitudinal | 25 |
| Figura 4. Representação esquemática dos cortes realizados para a análise do strain regional através de ecocardiografia..... | 25 |
| Figura 5. Avaliação morfológica de massa indexada | 32 |
| Figura 6. Média da função sistólica do ventrículo esquerdo..... | 34 |
| Figura 7. E/E` comparado entre grupos | 37 |
| Figura 8. Strain longitudinal global de ventrículo esquerdo | 39 |
| Figura 9. Avaliação da capacidade funcional nos pacientes com MNC | 43 |
| Figura 10. Avaliação do VE/VCO2 slope durante o pico de esforço..... | 44 |
| Figura 11. Avaliação do BNP plasmático | 45 |

Resumo

Aoki AF. *Avaliação da capacidade funcional, da função miocárdica e de biomarcadores cardíacos em pacientes com miocárdio não-compactado* [tese].

São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: O miocárdio não-compactado (MNC) é uma doença cardíaca caracterizada pela presença de trabeculações miocárdicas proeminentes e recessos intertrabeculares profundos e apresentam duas camadas distintas: compactada e não compactada. As manifestações clínicas mais frequentes são a insuficiência cardíaca, as arritmias e os fenômenos tromboembólicos. O ecocardiograma é o método diagnóstico de primeira linha, enquanto a ressonância magnética cardíaca é o padrão ouro no diagnóstico. O papel do teste de esforço cardiopulmonar (TCP) e dos biomarcadores cardíacos não está bem definido nessa doença. Dessa forma, este estudo tem por objetivo avaliar a capacidade funcional dos pacientes com MNC e verificar a sua relação com os parâmetros ecocardiográficos, peptídeo natriurético cerebral (BNP) e troponina I. **Métodos:** Foram selecionados prospectivamente 59 pacientes divididos em 3 grupos: grupo com fração de ejeção (FE) >50% - G1, grupo com FE entre 40 - 50% - G2, e grupo com FE < 40% - G3, com diagnóstico de MNC. Adicionalmente, foram selecionados 11 voluntários saudáveis para o grupo controle (GC). Todos os indivíduos foram submetidos ao ecocardiograma bidimensional com Doppler tecidual e índices de deformação miocárdica, avaliação do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{max}}$) e limiares ventilatórios por meio do TCP, dosagem de troponina I e BNP. **Resultados:** Foram incluídos 25 pacientes, 15(60%) do gênero feminino, 43 ± 13 anos no G1, 16 pacientes,

7(43%) do gênero feminino, 44 ± 14 anos no G2 e 18 pacientes, 8(44%) do gênero feminino, 42 ± 12 anos no G3 e 11 indivíduos, 7(63,3%) do gênero feminino, 38 ± 9 anos no GC. Houve redução do consumo de oxigênio máximo relativo (VO_2 ml/kg/min) em todos os grupos de MNC em relação ao GC (GC= $34,5 \pm 5,3$, G1= $25,56 \pm 5,6$, G2= $25,12 \pm 7,7$ e G3= $21,86 \pm 6,3$ ml/kg/min, $p < 0,001$), entretanto, não houve diferença quando comparados os grupos com MNC ($p = 0,37$). Além disso, o VO_2 do limiar anaeróbio foi inferior em todos os grupos de MNC em relação ao GC (GC= $22,88 \pm 3,3$, G1= $17,30 \pm 4,7$, G2= $18,58 \pm 5,2$, e G3= $15,65 \pm 3,7$ ml/kg/min, $p < 0,001$). Houve aumento da massa ventricular indexada em todos os grupos quando comparado ao GC (GC= $51,17 \pm 22,02$, G1= $88,99 \pm 23,68$, G2= $106,81 \pm 37,90$ e G3= $107,91 \pm 46,25$ g/m², $p < 0,001$), entretanto, não houve diferença entre os grupos de MNC, $p = 0,72$. Em relação à função diastólica, G2 e G3 apresentaram redução do pico de velocidade da onda E' septal quando comparado ao grupo controle (GC= $14,0 \pm 2,4$, G2= $8,92 \pm 3,0$ e G3= $6,86 \pm 3,9$ cm/s, $p < 0,001$), enquanto E/E' estava aumentada no G3 em relação a todos os outros grupos ($p < 0,001$). O G2 e G3 apresentaram diminuição do *strain* global longitudinal quando comparado ao GC e G1 (GC= $-19,18 \pm 1,7\%$, G1= $-19,49 \pm 2,7\%$, G2= $-12,64 \pm 7,3\%$, e G3= $-11,1 \pm 2,3\%$ $p < 0,001$). No entanto não foram encontradas alterações significativas no G1 em relação ao GC. Os níveis de BNP estavam aumentados no G3 em comparação aos outros grupos ($p < 0,05$), mas não foram encontrados diferenças nos níveis de troponina I. Houve correlação positiva entre o VO_2 e E' ($r = 0,56$, $p < 0,001$) e inversa entre o VO_2 e E/E' ($r = -0,53$, $p < 0,001$). Além disso houve uma correlação inversa entre o VO_2 e o BNP ($r = -0,50$, $p < 0,001$).

Conclusão: Nossos resultados mostram que pacientes MNC apresentam

alterações progressivas para a capacidade funcional e biomarcadores de acordo com a piora da FE. Além disso, os pacientes com função preservada já apresentam alterações do consumo de oxigênio, morfologia ventricular e função diastólica sugerindo disfunção miocárdica subclínica. Dessa forma, a terapêutica clínica pode ser considerada nessa forma inicial da doença.

Descritores: miocárdio não-compactado; cardiomiopatias; teste cardiopulmonar; ecocardiograma; biomarcadores; insuficiência cardíaca.

SUMMARY

Summary

Aoki AF. *Evaluation of functional capacity, myocardial function and cardiac biomarkers in patients with non-compaction cardiomyopathy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Non-compaction cardiomyopathy (NCC) is a heart disease characterized by the presence of prominent myocardial trabeculations and deep intertrabecular recesses and presents two distinct layers: compacted and non-compacted. The most frequent clinical manifestations are heart failure, arrhythmias and thromboembolic phenomena. The echocardiogram is the first-line diagnostic method, while cardiac magnetic resonance imaging is the gold standard method for diagnosis. The diagnostic role of cardiopulmonary exercise test (CPT) and cardiac biomarkers are still unclear in this disease. Therefore, this study aims to evaluate the functional capacity of patients with NCC and to verify their relationship with the echocardiographic parameters, brain natriuretic peptide (BNP) and troponin I. **Methods:** Fifty-nine patients were prospectively divided into three groups: group with ejection fraction (EF) > 50% - G1, group with EF between 40 - 50% - G2 and group with EF <40% - G3, with the diagnosis of NCC. In addition, 11 normal healthy volunteers were selected for the control group (CG). All subjects underwent two-dimensional echocardiogram with tissue Doppler and myocardial deformation indices, assessment of maximal oxygen consumption ($VO_{2\max}$) and ventilatory thresholds by the CPT, troponin I and BNP measurement. **Results:** A total of 25 patients were included, 15 (60%) female, 43 ± 13 years old in G1, 16 patients, 7 (43%) female, 44 ± 14 years old in G2, and 18 patients, 8 (44%) female, 42 ± 12 years old in G3, and 11 individuals, 7

(63.3%) female, 38 ± 9 years old in the CG. There was a reduction in the $VO_{2\max}$ (ml/kg/min) in all NCC groups compared to CG (GC= 34.5 ± 5.3 , G1= 25.56 ± 5.6 , G2= 25.12 ± 7.7 and G3= 21.86 ± 6.3 ml/kg/min), $p < 0,001$). However, there was no significant difference in VO_2 max among NCC patients ($p = 0.37$). In addition, the VO_2 at anaerobic threshold was lower in all NCC groups compared to CG (GC= 22.88 ± 3.3 , G1= 17.30 ± 4.7 , G2= 18.58 ± 5.2 , e G3= 15.65 ± 3.7 ml/kg/min, $p < 0,001$). We observed an increase in indexed ventricular mass in all NCC groups when compared to CG (GC= 51.17 ± 22.02 , G1= 88.99 ± 23.68 , G2= 106.81 ± 37.90 e G3= 107.91 ± 46.25 g/m², $p < 0,001$), However, it was similar among NCC groups ($p = 0.72$). Regarding to diastolic function, G2 and G3 presented a reduction in the peak velocity of the septal E' when compared to the control group (GC= 14.0 ± 2.4 , G2= 8.92 ± 3.0 e G3= 6.86 ± 3.9 cm/s, $p < 0,001$), while E / E 'was increased in G3 compared to all groups ($p < 0.001$). G2 and G3 presented a decrease in global longitudinal strain (GLS) when compared to CG and G1 (GC= $-19.18 \pm 1.7\%$, G1= $-19.49 \pm 2.7\%$, G2= $-12.64 \pm 7.3\%$, e G3= $-11.1 \pm 2.3\%$ $p < 0,001$). However, GLS was similar between G1 and CG. The BNP levels were higher in G3 compared to the other groups $p < 0,05$, but no difference was found in troponin I levels. There was a positive correlation between $VO_{2\text{ peak}}$ and E' ($r = 0.56$, $p < 0.001$) and a negative correlation between $VO_{2\text{ peak}}$ and E/E' ($r = -0.53$, $p < 0.001$). In addition there was an inverse correlation between $VO_{2\text{ peak}}$ and BNP ($r = -0.50$, $p < 0.001$). **Conclusion:** Our results show that NCC patients presents alterations in functional capacity and biomarkers according to the worse of EF. Moreover, patients with preserved function already present alterations in $VO_{2\text{ peak}}$, ventricular morphology and diastolic function

suggesting subclinical myocardial dysfunction. For this reason, clinical therapy could be considered in this initial form of the disease.

Descriptors: non-compacted cardiomyopathy; cardiomyopathies; cardiopulmonary exercise test; echocardiogram; biomarkers; heart failure.

1. INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

O miocárdio não-compactado (MNC) é uma doença cardíaca rara, caracterizada pela presença de trabeculações miocárdicas proeminentes e recessos intertrabeculares profundos que se comunicam com a cavidade ventricular, e apresentam duas camadas distintas: sendo uma camada externa compactada e uma camada interna não compactada. (1-3)

De acordo com relatos históricos o MNC foi inicialmente descrito por Grant *et al.* em 1926 (4) onde os autores descrevem a doença por necropsia em uma criança de 14 meses do gênero feminino com cardiomiopatia congênita. Entretanto, devido aos critérios diagnósticos considerados atualmente para a doença, alguns autores questionam se esse foi o primeiro estudo que descreve a doença na literatura(5). A MNC volta a ser relatada na literatura através de Dusek *et al.*(6), onde o autor descreve alterações anatomopatológicas de 5 crianças como "persistência pós-natal de miocárdio esponjoso". O termo referido foi utilizado por vários anos na literatura devido ao aspecto macroscópico dos corações acometidos. Posteriormente, em 1985, Engberging e Bender foram os primeiros pesquisadores a realizar o diagnóstico da doença *in vivo*, quando descreveram o achado pelo estudo ecocardiográfico bidimensional (2D) (7), denominando-o como miocárdio esponjoso, com sinusóides proeminentes, termo que foi utilizado até a década de 90. Jenni *et al.*(8), em 1986 descreveram a não compactação miocárdica biventricular por estudos de ecocardiografia, angiografia e alterações anatomopatológicas. Mas, foram Chin *et al* (2) os primeiros a proporem a terminologia "miocárdio não compactado isolado do ventrículo esquerdo", em um estudo sobre uma série de 8 casos de pacientes

(sendo 3 deles em necropsia), que descreveram a existência de trabeculações proeminentes e numerosas, com recessos intertrabeculares profundos que se comunicam com a cavidade do ventrículo esquerdo (VE), propondo que a doença seja secundária à interrupção no processo de compactação miocárdica na vida intrauterina ⁽²⁾.

1.2 Fisiopatologia do Miocárdio Não-Compactado

Uma das hipóteses da fisiopatologia do MNC tem sido especulada como a parada do estágio final da morfogênese miocárdica (compactação miocárdica) no primeiro trimestre de vida intrauterina. Em condições normais, tal processo ocorre inicialmente por volta da quinta a oitava semana de vida intrauterina, começando a formação de recessos intertrabeculares ou sinusóides que se comunicam direto com o endocárdio ventricular. Então, entre a 12^a e 18^a semanas ocorre a compactação do miocárdio e a transformação dos recessos intertrabeculares em leitos capilares que se iniciam da base para o ápice ventricular, do septo interventricular para a parede lateral do ventrículo esquerdo e do epicárdio para o endocárdio ⁽⁹⁾.

O mecanismo de compactação é mais proeminente no VE em relação do VD, e se interrompe após o nascimento ⁽¹⁰⁾. Entretanto ainda não está claro na literatura, mas em pacientes com MNC o mecanismo de compactação parece não ocorrer de forma normal ⁽¹¹⁾. O período gestacional onde ocorre a interrupção da maturação miocárdica parece estar relacionado com a extensão da doença, pois a perfusão intramural pode ser comprometida, levando a

isquemia ⁽¹²⁾. No entanto como o ápice é a última região a sofrer das adaptações de compactação, geralmente é a área mais acometida na doença.

Em 2013 o grupo de Stöllberger sugeriu que a MNC refere-se a uma anormalidade morfológica do miocárdio do ventrículo esquerdo macroscopicamente caracterizada por uma estrutura de duas camadas, da qual a camada epicárdica é compactada e a camada endocárdica não compactada ⁽¹³⁾. A camada endocárdica é mais espessa do que a camada epicárdica e é caracterizada por uma rede de cordas miocárdicas entrelaçadas, separadas por recessos intertrabeculares profundos e perfundidas pelo sangue intraventricular ⁽¹⁴⁾. Os espaços intertrabeculares não comunicam com as artérias coronárias, veias ou capilares do miocárdio ⁽¹⁵⁾. Histologicamente, as trabeculações são revestidas por endocárdio e apresentam vacuolização de cardiomiócitos, núcleos anormais, aumento do armazenamento de glicogênio e, frequentemente, fibrose subendocárdica ⁽¹⁶⁾.

O número de pacientes com esse diagnóstico tem aumentado devido ao aprimoramento sobre o conhecimento da doença, a evolução nos métodos diagnósticos, principalmente por novas técnicas ecocardiográficas e de ressonância magnética, pelo maior acesso da população aos métodos de imagem, bem como a recomendação do rastreamento familiar, já que existem fortes evidências indicando que se trata de uma doença hereditária ^(14, 17-19).

1.3 Aspectos genéticos

Estudos sugerem que o MNC tem herança recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica dominante, onde alguns relatos sugerem que

70% pode ser por herança autossômica dominante e 30% ligada ao cromossomo X, pelo menos na infância ⁽²⁰⁾. Ao longo das últimas décadas foram encontradas evidências de que o MNC pode ocorrer em casos isolados, de forma esporádica ou acometimento familiar, bem como, associado a outras cardiomiopatias (CMP). Dessa forma, essa doença apresenta múltiplos genes candidatos que podem estar associados ao acometimento de forma cardíaca isolada ou com sobreposição de outras desordens, principalmente as doenças neuromusculares ^(21, 22).

Na década passada, a triagem genética de pacientes com MNC (em sua forma isolada), identificou algumas mutações genéticas, principalmente proteínas de sarcômeros, como a cadeia pesada da β -miosina (β MHC / MYH7), actina a-cardíaca (ACTC), troponina T cardíaca. (TNNT2), tafazina (TAZ / G4.5), α -distrobrevina, lamina A / C (LMNA), ZASP / LBD3 e distrofina ^(21, 23). Mutações genéticas relacionadas com o MNC estão associadas a um gene que codifica uma proteína conhecida como TAZ/G45, presente no cromossomo Xq28 e resulta em um amplo espectro de fenótipos para cardiomiopatias que ocorrem na infância, como por exemplo a Síndrome de Barth, CMP dilatada e MNC ^(16, 24). No entanto, essa mutação não parece estar presente na população adulta, sugerindo que o MNC presente no adulto pode estar relacionado com outras alterações genéticas ^(21, 25).

Existem outras mutações genéticas associadas à MNC, como por exemplo a do gene FKBP12, que está relacionado com a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático por meio do receptor rianodina 2 (RyR2), no qual, suas mutações parecem estar ligadas a displasia arritmogênica do VD. A CMP dilatada e o MNC parecem compartilhar uma mutação no gene da LAMINA A/C

(LMNA) mapeada no cromossomo 1q22. Outras mutações foram descritas como fator de transcrição NKX2.5 e TBX5; locus da etiologia autossômica dominante mapeado no cromossomo 11p15; deleção distal no cromossomo 5, fazendo com que se perca o gene CXS. ⁽²⁶⁾. Podemos ainda observar uma importante relação do MNC com distúrbios neuromusculares, a distrofina por exemplo, é uma proteína do citoesqueleto que está relacionada com a MNC e distrofia musculares, como a de Duchene e Becker no gênero masculino ^(27, 28). Em 2006 a Associação Americana do Coração (AHA) classificou o MNC como uma cardiomiopatia distinta ⁽²⁹⁾.

Além disso, o MNC pode estar associada a cardiopatia congênita, incluindo defeitos septais, anormalidades obstrutivas do coração direito (por exemplo, estenose pulmonar e doença de Ebstein), síndrome do coração esquerdo hipoplásico e outros ⁽²⁹⁻³²⁾. Em todos os tipos de MNC, distúrbios metabólicos podem ser notados, particularmente em recém-nascidos e lactentes ^(33, 34).

Recentemente nosso grupo encontrou dados que sugerem redução da taxa de captação de glicose no miocárdio, documentada por FDG-PET em pacientes com MNC, sustentando a hipótese de que uma via metabólica celular pode desempenhar um papel na fisiopatologia da doença ⁽³⁵⁾.

Em 2010, Hoedemaekers *et al.* observaram por meio de rastreamento genético em parentes de primeiro e segundo graus de 58 pacientes com diagnóstico de MNC, que 67% dos familiares apresentavam alterações genéticas, sendo 35% compatíveis com o diagnóstico de CMP, e desses, 68% com MNC e 7,24% com CMP hipertrófica. Um dado relevante e de grande implicação clínica é que dos investigados na pesquisa, 63% eram

assintomáticos, o que sugere a importância de se realizar um rastreamento familiar, para iniciar o seguimento clínico e tratamento precoce ⁽³⁶⁾.

1.4 Manifestações Clínicas

De acordo com dados obtidos na literatura, o acometimento da MNC é maior no gênero masculino em comparação ao gênero feminino, variando de 4,5 a 26 a cada 10.000 adultos referenciados a centros cardiológicos ⁽³⁷⁻³⁹⁾. É considerada a terceira CMP mais comum em crianças, depois da cardiomiopatia dilatada e hipertrófica⁽⁴⁰⁾.

Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a prevalência de MNC foi relatada em 3-4%. Essas amplas variações na prevalência descrita, provavelmente, dependem do reconhecimento clínico ^(41, 42).

Uma das características do MNC é ampla heterogeneidade em suas manifestações clínicas, que pode ocorrer em qualquer idade, com pacientes assintomáticos ou em estágios avançados de IC, com associação a eventos tromboembólicos sistêmicos ou pulmonares, arritmias complexas e até mesmo a morte súbita ^(43, 44). Porém a grande maioria dos pacientes evoluem por um longo período de vida de forma assintomática.

Os sintomas mais frequentes são dispneia, que geralmente representa o início da fase de descompensação cardíaca; dor torácica, arritmias ventriculares, fenômenos tromboembólicos e os pacientes podem apresentar morte súbita, no entanto, nenhum padrão característico foi identificado ^(30, 45)

Muitos pacientes são assintomáticos e identificados de forma inesperada pelo ecocardiograma após o encaminhamento por causa de um sopro ou para

rastreamento familiar. Mas a evolução clínica mais comum do MNC é a IC, pois está presente em mais da metade dos portadores da doença, sendo que a disfunção diastólica está presente em até 84% dos acometidos. A disfunção diastólica também tem sido relatada nesses pacientes e também cursa com uma grande variedade de apresentação, desde pacientes assintomáticos com alteração no relaxamento ventricular, até os casos de padrão restritivo ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Os pacientes que evoluem para dilatação e/ou disfunção ventricular possuem uma mortalidade maior, quando comparado a outras formas de acometimento ^(43, 44).

Estudos clínicos em adultos demonstraram um alto risco de arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca em pacientes com MNC, sendo que 47% dos adultos morreram dentro de 6 anos de seguimento clínico ^(15, 49-51). O prognóstico em crianças tem sido inconsistentes, mostrando resultados ruins em alguns relatos, por outro lado, uma baixa frequência de morte ou transplante é notada em outros ^(3, 52).

Uma outra forma de manifestação clínica relativamente comum no MNC são os eventos embólicos, que apresentam uma variação de 5 a 38% em sua incidência, ocorrendo com mais frequência nos pacientes com disfunção sistólica ventricular, arritmias atriais e maior grau de trabeculação ventricular. Acidente vascular encefálico (AVE), acidente isquêmico transitório, tromboembolismo pulmonar, embolia arterial de membros inferiores e mesentéricas são descritos como manifestações dessa CMP e podem ocorrer como apresentação inicial da doença em cerca de 7% dos casos ^(47, 53-56).

1.5 Métodos Diagnósticos

Uma abordagem com diferentes métodos diagnósticos para a confirmação da doença é fundamental, uma vez que ela acomete diferentes estruturas cardíacas, como o miocárdio, sistema de condução e até de microcirculação. A existência de métodos diagnósticos mais precisos diminui a necessidade de exames complementares mais invasivos.

Atualmente, a RMC é o exame de diagnóstico por imagem considerado padrão ouro para o diagnóstico da doença, pois permite a confirmação diagnóstica pelo delineamento entre o tecido compactado e o tecido não compactado. O diagnóstico através da RMC não apenas permite melhor definição do tecido cardíaco, mas fornece um maior número de informações relacionadas com o prognóstico que esse método pode fornecer, como a detecção de realce tardio, melhor visualização e análise do ventrículo direito, melhor acurácia nas medidas de volumes ventriculares, atriais e fração de ejeção, detecção de trombos e áreas discinéticas.

Alguns critérios foram estabelecidos a partir da RMC para auxiliar o diagnóstico do MNC e entre os mais conhecidos e aceitos temos o critério de Pettersen *et al.* e os critérios de Jacquier *et al.*:

Critério de Pettersen *et al.* ⁽⁵⁷⁾:

- Razão entre camada não compactada e compactada > 2,3;
- Eixo longo, no local de maior trabeculação, no final da diástole (sensibilidade de 86% e especificidade de 99%);
- Exclusão do ápice do VE.

Critérios de Jacquier *et al* ⁽⁵⁸⁾:

- Massa trabeculada do VE > 20% da massa global do VE;
- Eixo curto, no final da diástole, sendo que o músculo papilar deve ser incluído na massa compactada. É considerado um marcador de alta sensibilidade e especificidade (93,7% para ambas) no diagnóstico.

Entretanto o ecocardiograma bidimensional ainda é o exame de escolha para o rastreamento do MNC, mas conta com limitações como a aquisição de uma boa janela ecocardiográfica para análise dos critérios para a doença, além de ter a influência da experiência do examinador. Trata-se de um método de fácil realização, baixo custo e risco, além de ser facilmente disponível mesmo em centros não referenciados para a doença.

Os critérios mais aceitos na literatura para o diagnóstico do MNC através do estudo ecocardiográfico são:

Critérios de *Chin et al.* ⁽²⁾:

- Presença de $x/y < 0,5$ em que:

X = distância da superfície epicárdica até o recesso trabecular;

Y = distância da superfície epicárdica até o pico das trabeculações;

- Aquisição das imagens nos cortes paraesternal eixo curto e apicais, no final da diástole.

Critérios de Jenni *et al.* ⁽⁵⁹⁾:

- Espessamento segmentar da parede miocárdica do VE com duas camadas: uma camada epicárdica fina e compactada (C) e uma camada endocárdica

espessa e não compactada (NC), preenchida por sangue vindo da cavidade ventricular. Onde a relação entre NC/C deve ser maior que 2;

- Localização das trabéculas geralmente nas paredes apical, médio-lateral e médio-inferior do VE;
- Aquisição das imagens no eixo curto ao final da sístole.

Critérios de Stöllberger *et al.* ⁽⁶⁰⁾:

- Presença de 4 ou mais trabéculas na parede ventricular esquerda, com localização apical aos músculos papilares, visível em um único plano da imagem;
- As trabéculas têm a mesma ecogenicidade do miocárdio e possui movimento sincrônico com a contração ventricular;
- Espaços intertrabeculares perfundidos por sangue vindo da cavidade ventricular, visualizados por imagem ao Doppler colorido;
- Aquisição das imagens em corte apical quatro câmaras.

Desde a elaboração desses critérios, se discute qual deles é o mais fidedigno e melhor para o diagnóstico da MNC, mas não há um consenso entre os estudos. As limitações do método, como janela ecocardiográfica limitada principalmente na visualização do ápice ventricular, dependência do operador e a existência de trabeculações mais exuberantes em indivíduos saudáveis, como atletas, pessoas da raça negra e gestantes, pode dificultar o diagnóstico pelos critérios propostos por esses autores. Além disso, a reprodutibilidade das medidas das diferentes camadas C e NC é difícil e a comparação entre eles demonstra uma pobre correlação, principalmente pela diferença de métodos de

aquisição das imagens ^(61, 62). Estudo realizado por Kohli *et al.* mostrou que quando considerado os critérios dos três autores principais apenas 30% dos pacientes preenchem os critérios diagnósticos e 8% dos indivíduos normais apresentavam um ou mais critérios para o diagnóstico do MNC ⁽⁶³⁾. Sendo assim, até os dias atuais os critérios para o diagnóstico da doença ainda são motivo de muita discussão na literatura.

A torção ventricular esquerda é um parâmetro que deve ser valorizado na MNC, pois a análise da rotação do ápice e base ventriculares em corações normais, ocorre em sentidos opostos, já no MNC esse mecanismo está diminuído e a maioria dos pacientes apresenta uma rotação em bloco, como ápice e base ventriculares girando na mesma direção, o que resulta em piora da função sistólica miocárdica e maior sintomatologia ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Apesar de um aumento sobre o conhecimento da doença, evolução nos métodos diagnósticos e maior número de casos, ainda há falta de familiaridade entre os médicos sobre essa forma de cardiomiopatia, com isso existe um interesse da comunidade acadêmica em colaborar com o diagnóstico diferencial da doença por meio de estudos que buscam correlacionar biomarcadores com alta especificidade em prognóstico de doenças cardíacas ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Coats *et al.* identificaram uma associação entre a classe funcional da NYHA com os níveis de NT-proBNP em pacientes com CMP hipertrófica, onde através de uma análise de regressão logística identificou que esse biomarcador foi identificado como um fator preditor para os desfechos clínicos e até mesmo mortalidade na doença ⁽⁶⁹⁾. Entretanto, outros estudos mostram que os níveis de biomarcadores parecem se elevar mais nos estágios mais avançados do MNC ^(67, 68, 70).

Uma outra evidência de grande relevância que ainda não está bem estabelecida na literatura é a avaliação da capacidade funcional em pacientes com MNC, possivelmente por se tratar de uma doença rara e de difícil diagnóstico. Está estabelecido que o método padrão ouro para a avaliação da capacidade funcional é o teste cardiopulmonar de esforço máximo (TCP), atualmente, uma ferramenta não invasiva de avaliação global dos ajustes cardiovasculares, respiratórios, musculoesqueléticos, neurofisiológicos, humorais e hematológicos do organismo frente ao esforço físico, que oferece ao investigador a oportunidade de avaliar simultaneamente as respostas envolvendo esses sistemas em condição de estresse metabólico precisamente controlado, ao estado de equilíbrio (steady-state) ^(71, 72).

Em 1991 Mancini *et al.* ⁽⁷³⁾ relataram que pacientes com IC e VO_2 pico de 14 mL/kg/min tiveram uma taxa de sobrevida de um ano semelhante à dos pacientes que receberam transplante cardíaco. A reprodutibilidade do estudo fez com que o valor pico de VO_2 mencionado pelo estudo posteriormente se tornasse um valor prognóstico para indicação de transplante cardíaco ^(74, 75)

Atualmente o TCP possui uma grande aplicabilidade na avaliação das doenças cardiovasculares, auxiliando a estratificar novos pontos de corte para tomadas de decisões clínicas como internação ou readmissão por complicações cardíacas na IC, implante de cardioversor desfibrilador implantável (CDI) ou marca-passo cardíaco (MP) ⁽⁷⁶⁾. Decisões significativas para os pacientes, pois, além de ajudar na decisão da sua conduta clínica, contribui com a qualidade de vida dos pacientes.

Na década passada Gitt *et al.* publicaram um estudo de grande relevância que aprimorou a utilização do TCP em pacientes com IC. Onde além de mostrar

que o valor de VO_2 do limiar anaeróbio quando menor que 11/ml/kg/min possui grande correlação com mortalidade, também verificou que o pico de VE/VCO_2 *slope* quando maior que 34 também se correlacionou fortemente com mortalidade⁽⁷⁷⁾.

Portanto podemos observar que o TCP pode ser utilizado como uma avaliação diferenciada com grande especificidade em pacientes com doenças cardiovasculares. Dessa forma, ainda não foi realizado estudos associando TCP com ecocardiograma e biomarcadores em pacientes com MNC em diferentes estágios de função ventricular.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a capacidade funcional dos pacientes com MNC através do teste cardiopulmonar máximo ao esforço, função cardíaca pela ecocardiografia e biomarcadores em diferentes estágios da doença e comparar com o grupo controle.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar a relação entre os dados do teste cardiopulmonar máximo ao esforço com os ecocardiográficos e os níveis de BNP e troponina I.

Avaliar no grupo de MNC com função ventricular preservada a presença de alterações precoces ecocardiográficas, de capacidade funcional e de biomarcadores quando comparadas com o grupo controle.

3. MÉTODOS

3.1 Amostra

Foram selecionados 59 pacientes matriculados no ambulatório do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de MNC confirmado por ecocardiograma transtorácico e/ou RMC, conforme os critérios validados pelo Colégio Americano de Cardiologia.

Os pacientes foram divididos em três grupos, sendo um grupo com fração de ejeção superior a 50% (G1), grupo com fração de ejeção entre 40 - 50% (G2) e um grupo com fração de ejeção inferior a 40% (G3), quantificados através de ecocardiograma por meio do método de *Simpson* biplano modificado. Adicionalmente 11 voluntários saudáveis foram recrutados para o grupo controle (GC) com exame físico normal, eletrocardiograma, ecocardiograma, TCP e biomarcadores normais.

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 3223/08/139) e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq nº 152/09). Este é um estudo de característica transversal e prospectivo e segue princípios da Declaração de Helsinki. Todos os voluntários do estudo foram esclarecidos sobre o projeto, onde foram orientados sobre os riscos e benefícios da pesquisa e posteriormente ao concordar foram orientados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Desenho do Estudo

O desenho do estudo está demonstrado na Figura 1.

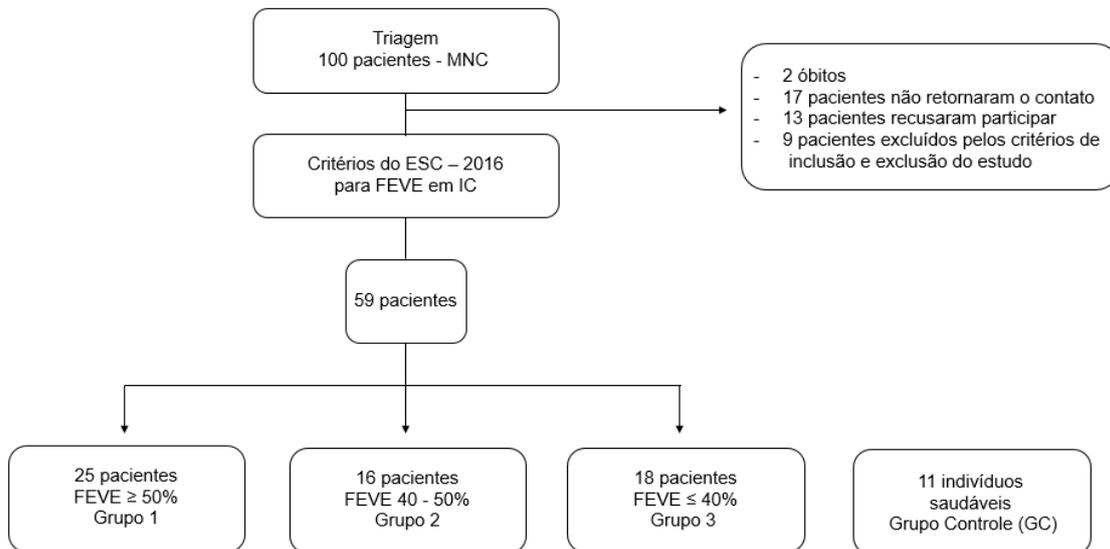


Figura 1. Planejamento experimental do estudo

MNC = miocárdio não compactado; IC = insuficiência cardíaca; ESC = sociedade europeia de cardiologia; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

3.3 Critérios de Inclusão

- Idade entre 18 e 75 anos;
- Pacientes com diagnóstico de MNC que preencham os critérios da ressonância magnética e/ou ecocardiograma.
- Pacientes que tenham concordado a participar do estudo e assinado o TCLE.
- Pacientes aptos a realizar esforço físico.

3.4 Critérios de Exclusão

- Gestantes;
- Pacientes com imagens inadequadas para a realização acurada das medidas através do ecocardiograma ou RMC;
- Pacientes com outras cardiopatias associadas;
- Pacientes confusos e não cooperativos.
- Pacientes portadores de marca-passo cardíaco e ressinchronizador.

3.5 Dados Clínicos

Foram coletados os dados clínicos e epidemiológicos, história pregressa e atual da doença, assim como histórico familiar dos pacientes, evolução clínica ao longo dos anos e acompanhamento ambulatorial dos mesmos. Os dados clínicos analisados foram: gênero, idade, uso de medicamentos e classificação funcional da NYHA, que apesar de subjetivo e de grande variabilidade inter observador, tem se mantido com o tempo e continua a ser amplamente aplicada nos pacientes com IC.

3.6 Avaliação da Capacidade Funcional

A avaliação da capacidade funcional dos pacientes com MNC foi realizada por meio do teste de esforço progressivo até a exaustão em protocolo rampa realizado em ergômetro de esteira rolante (Inbramed Millennium ATL – inbrasport – Porto Alegre, RS, Brasil).

Os incrementos de carga a cada minuto foram definidos de acordo com a capacidade física de cada paciente de tal forma que o tempo total de exercício fosse entre 8 a 17 minutos, conforme previamente descrito na literatura ⁽⁷¹⁾.

Os pacientes foram orientados quanto a alimentação prévia ao teste e a indicação de não realizar atividade física nas 24h prévias ao exame.

O consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) foram determinados pela média da troca gasosa, respiração – a – respiração, por meio de sistema computadorizado (Vmax, series 229 – SensorMedics Corporation, California, EUA). O consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) foi definido como o máximo VO_2 medido no final do exercício, onde o paciente não mantinha a carga imposta pelo ergômetro. Os valores medidos e calculados das variáveis metabólicas foram armazenados respiração–a–respiração e impressos de 30 em 30 segundos para detecção dos limiares ventilatórios.

A frequência cardíaca (FC) foi monitorada ao longo de todo o teste por meio de eletrocardiograma de 12 derivações (Marquette Medical Systems, Inc. Milwaukee, USA / CardioSoft). A FC máxima prevista para a idade foi calculada pela fórmula: $FC \text{ max prevista} = 208 - (0,7 \times \text{idade})$ ⁽⁷⁸⁾ e o percentual da FC max prevista para a idade foi calculada como: $\% \text{ FC max prevista} = (\text{FC max atingida em teste} / \text{FC max prevista}) \times 100$.

As pressões arteriais sistólica (1a fase de Korotkoff) e diastólica (4a fase de Korotkoff) foram obtidas por um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio no início do teste com o paciente em pé e em repouso, ao final do teste e nos dois primeiros minutos de recuperação.

3.7 Avaliação de Biomarcadores Sanguíneos

Os pacientes foram encaminhados para o Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HC FMUSP onde foi realizado a coleta de sangue.

Foram coletados 1 tubo com gel separador e 1 tubo com EDTA, o material foi centrifugado por 15 minutos a 3000rpm a 4 graus em centrifuga refrigerada. As amostras foram separadas em plasma e soro em microtubos eppendorf de 1mL e armazenados em refrigerador -20 graus.

3.7.1 Analise de Troponina (TnI-Ultra™)

A determinação quantitativa de Troponina I é obtida por meio de um imunoenensaio tipo sanduíche efetuado em três etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. É incluído um reagente auxiliar para reduzir a ligação não específica. Para isso, é utilizado o kit comercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) em equipamento automatizado da mesma marca.

3.7.2 Analise de BNP

A concentração plasmática de peptídeo natriurético tipo B (BNP) é obtida por meio de um imunoenensaio tipo sanduíche de duas etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, é utilizado o kit comercial ADVIA Centaur® (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA, USA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados são apresentados em pg/mL.

3.8 Ecocardiograma transtorácico

Os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico unidimensional (modo-M), bidimensional (modo B), com Doppler pulsado, contínuo, a cores, tecidual utilizando o equipamento Vivid E9 (GE Healthcare, Norway). A documentação dos exames foi realizada através da gravação das aquisições de imagens por meio de HD externo e mídia de DVD.

Os pacientes foram estudados em decúbito lateral esquerdo, com a cabeceira elevada a 30° e com monitorização contínua pelo eletrocardiograma de uma derivação. Os seguintes cortes foram adquiridos: paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto ao nível de aorta/átrio esquerdo, ao nível da valva mitral e ao nível de músculo papilar, e apical 4, 3 e 2 câmaras.

O ecocardiograma transtorácico foi realizado de uma forma completa e analisado por dois ecocardiografistas experientes de acordo com as recomendações da sociedade americana de ecocardiografia e associação europeia de imagem cardiovascular⁽⁷⁹⁾. Os seguintes índices ecocardiográficos foram incluídos no presente estudo:

3.8.1 Parâmetros morfológicos cardíacos

Foram calculados a massa indexada (g/m^2) pela fórmula de cubo, espessura relativa de parede (ERP), diâmetros da aorta e átrio esquerdo (mm), volume atrial esquerdo indexado (ml/m^2), volumes diastólico e sistólico finais indexados (ml/m^2), diâmetro da base do ventrículo direito (mm). Como critério para hipertrofia em mulheres foi considerado a massa ventricular indexada > 95

g/m² e em homens > 115 g/m². O valor de corte da espessura relativa de parede foi de 0,42 ⁽⁷⁹⁾. Dessa forma foram definidos os critérios de remodelamento ventricular como mostrados na Figura 2. A hipertrofia ventricular esquerda foi considerada discreta de 96 a 108, moderada de 109 a 121 e importante >121g/m² para o gênero feminino e discreta de 116 a 131, moderada de 132 a 148 e importante >148 g/m² para o gênero masculino ⁽⁸⁰⁾.

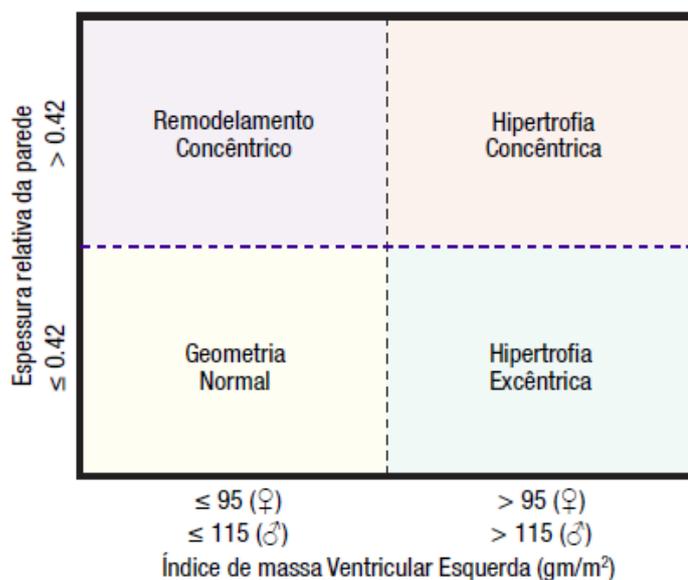


Figura 2. Definições para remodelamento ventricular esquerdo

Baseados nas medidas da massa ventricular esquerda indexada e da espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo. (Figura adaptada de Lang, Roberto M. *et al*, European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2015) 16, 233–271).

3.8.2 Índices de função sistólica

A fração de ejeção do VE foi obtida pelo método de *Simpson* biplano modificado. Os seguintes índices de função sistólica do VD foram avaliados: Excursão sistólica do plano anular da tricúspide (Tapse/ mm), pico da onda sistólica obtida pelo Doppler tecidual do anel tricúspideo lateral do VD (S' , cm/s), variação fracional da área do ventrículo direito (FAC%) ⁽⁸¹⁾.

3.8.3 Índices de função diastólica

A análise da função diastólica do ventrículo esquerdo foi realizada a partir dos seguintes dados: Pico de velocidade da onda de enchimento precoce do VE (E, cm/s), pico de velocidade da onda de enchimento tardio do VE (A, cm/s), relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (ms), tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms), pico de velocidade precoce do anel mitral septal (E' , cm/s), e relação E/ E' . A partir desses dados, o padrão da função diastólica foi classificado normal, disfunção grau I, II e III, ou indeterminada ⁽⁸²⁾.

3.8.4 Índices de deformação miocárdica

Foram avaliados o *Strain* global longitudinal (GLS) do VE (%) obtido em corte apical longitudinal quatro, três e duas câmaras e as medidas dos 17 segmentos miocárdicos de acordo com a Figura 3 e 4 ⁽⁸³⁾.

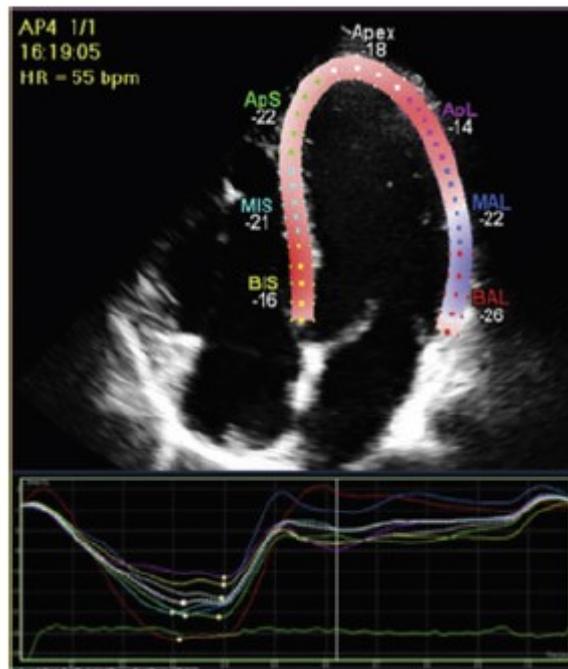


Figura 3. Ecocardiograma bidimensional em corte apical quatro câmaras mostrando a aquisição do strain global longitudinal

Independente do ângulo e é obtido a partir dos cortes apicais quatro, três e duas câmaras. (Figura adaptada de Lang, Roberto M. *et al*, European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2015) 16, 233–271).

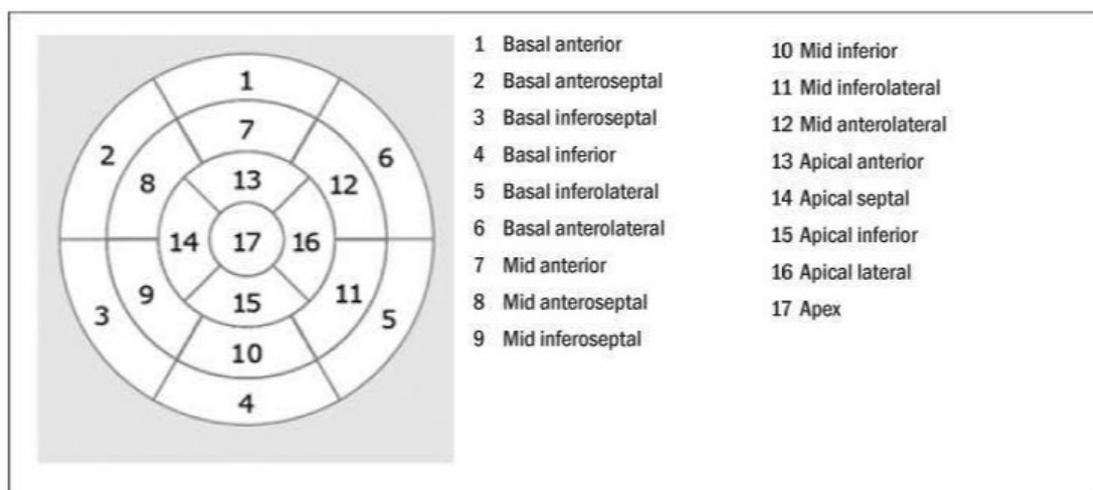


Figura 4. Representação esquemática dos cortes realizados para a análise do strain regional através de ecocardiografia

3.8.5 Critérios diagnósticos para miocárdio não-compactado

Os critérios ecocardiográficos para o diagnóstico do MNC foram obtidos com base nos três estudos: Chin *et al*⁽²⁾, Jenni *et al*⁽⁵⁹⁾ e Stöllberger *et al*.⁽¹³⁾. Dessa forma foram considerados os seguintes critérios como a presença de trabeculações proeminentes e recessos intertrabeculares profundos preenchidos com sangue da cavidade do VE ao Doppler colorido; identificação de duas camadas miocárdicas distintas: uma externa compactada (C) e uma interna não compactada (NC), com relação NC/C maior que 2, no corte paraesternal eixo curto, no final da sístole (Jenni *et al*)⁽⁵⁹⁾; relação C/NC $\leq 0,5$ no corte paraesternal eixo curto e apical, no final da diástole (Chin *et al*)⁽²⁾; presença de 4 ou mais trabeculações na parede livre do VE, apical aos músculos papilares, visível em uma janela ecocardiográfica; trabeculações com a mesma ecogenicidade do miocárdio e com movimento sincrônico às contrações do VE pela análise dos cortes apical 4 câmaras, cortes atípicos para obter a melhor qualidade das imagens, devendo se diferenciar entre cordas falsas, bandas aberrantes e trabeculações (Stöllberger *et al*)⁽¹³⁾.

3.9 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas a análise foi realizada através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvio padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as prevalências (%) de cada categoria. Foram testadas a normalidade (teste *Kolmogorov-Smirnov*) e homogeneidade (teste de *Levene*) para todas as variáveis do estudo.

A análise de variância de um fator (ANOVA) foi adotada para a comparação das variáveis numéricas entre os grupos com fração de ejeção superior a 50% (G1), grupo com fração de ejeção entre 40 - 50% (G2) e um grupo com fração de ejeção inferior a 40% (G3) e grupo controle (GC). Em caso de diferença significativa foi realizado a comparação através do teste de *Bonferroni*.

Para verificar a correlação entre duas variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson; caso a suposição de normalidade dos dados tenha sido rejeitada o coeficiente de correlação de *Spearman* foi adotado.

Os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para verificar se houve associação entre as variáveis categóricas do estudo.

A análise estatística dos resultados foi realizada por meio do software SPSS v23 (IBM Inc, Chicago, IL). Para todas as análises foi adotado como diferença significativa $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Características demográficas e clínicas dos grupos estudados

Todos os grupos eram semelhantes em relação a idade, gênero, peso, altura, IMC, área de superfície corporal (ASC), diâmetro de cintura e pescoço, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca de repouso (Tabela 1). Houve uma maior distribuição dos pacientes com classe funcional II (NYHA) no G3, quando comparado ao G2 e G1 (Tabela 1).

Na Tabela 1 foram expressos a distribuição do uso de medicamentos dos pacientes com MNC. Os pacientes do G3 apresentam um maior uso de betabloqueadores quando comparados com o G1 ($p < 0,001$). Os pacientes do G3 fazem mais uso de diuréticos quando comparados aos grupos G2 e G1, $p < 0,05$. Da mesma forma, os pacientes do G3 utilizam mais anticoagulantes quando comparados com G1 e G2, $p < 0,05$. Por outro lado os G1 apresentou maior uso de AAS quando comparado com os outros grupos, $p < 0,001$.

Tabela 1. Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos pacientes com MNC em diferentes níveis de função sistólica e grupo controle
 Características demográficas e clínicas dos pacientes com MNC em diferentes níveis de função sistólica e grupo controle.

| | CG | G1 | G2 | G3 | Valor de p |
|--------------------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|------------|
| Idade (anos) | 38 ± 9 | 43 ± 13 | 44 ± 14 | 42 ± 12 | 0,60 |
| Gênero feminino | 7 (63,3%) | 15 (60%) | 7 (43%) | 8 (44%) | 0,55 |
| CF I/ II (NYHA) | | 47,05%/12,5% | 31,37%/ 0,0% | 21,56%/87,5% †‡ | < 0,001 |
| Peso (kg) | 67,07 ± 10 | 74,47 ± 14,23 | 72,69 ± 13,73 | 71,63 ± 13,60 | 0,50 |
| Altura (cm) | 1,65 ± 0,10 | 1,64 ± 0,10 | 1,63 ± 0,10 | 1,69 ± 0,12 | 0,49 |
| IMC (kg/m ²) | 24 ± 2 | 27 ± 4 | 26 ± 3 | 25 ± 3 | 0,50 |
| ASC (m ²) | 1,74 ± 0,20 | 1,83 ± 0,18 | 1,78 ± 0,22 | 1,79 ± 0,19 | 0,67 |
| Cintura (cm) | 85 ± 7 | 90 ± 13 | 87 ± 10 | 87 ± 10 | 0,64 |
| Pescoço (cm) | 33 ± 3 | 36 ± 3 | 37 ± 3 | 37 ± 3 | 0,08 |
| PAS (mm/Hg) | 115 ± 12 | 120 ± 20 | 119 ± 13 | 110 ± 17 | 0,26 |
| PAD (mm/Hg) | 75 ± 9 | 67 ± 11 | 68 ± 12 | 63 ± 13 | 0,10 |
| FC (bpm) | 60,45 ± 19,4 | 66,21 ± 9,9 | 67,73 ± 14,7 | 67,62 ± 9,5 | 0,48 |
| Medicamentos | | | | | |
| Betabloqueador (n) | | 15 (60%) | 13 (81,3%) | 17 (100%) † | < 0,001 |
| IECA/BRA (n) | | 17 (68%) | 13 (81,3%) | 15 (88,2%) | 0,31 |
| Diuréticos (n) | | 9 (36%) | 5 (31,3%) | 13 (76,5%) † ‡ | < 0,05 |
| Antiarrítmico (n) | | 2 (8,0%) | 0 (0%) | 1 (5,9%) | 0,35 |
| Anticoagulantes (n) | | 6 (24%) | 7 (43,8%) | 14 (82,4%) † ‡ | < 0,001 |
| AAS (n) | | 17 (68%) | 1 (6,3%) † | 3 (17,6%) † | < 0,001 |

GC = grupo controle, G1 grupos com fração de ejeção > 50%, G2 grupo com fração de ejeção entre 40 - 50%; G3 grupo com fração de ejeção < 40%; CF NYHA = classe funcional de acordo com a *New York Heart Association*; IMC = índice de massa corporal; ASC = área de superfície corporal; PAS = pressão arterial sistólica expressa em milímetros de mercúrio; PAD = pressão arterial diastólica expressa em milímetros de mercúrio; FC = frequência cardíaca expressa em batimentos por minuto; os dados foram expressos em média e desvio padrão para as variáveis numéricas e em proporção para as variáveis categóricas; ANOVA foi utilizado para a comparação entre as variáveis contínuas e qui-quadrado para as variáveis categóricas; nível de significância adotado de $p < 0,05$.

4.2 Estudo ecocardiográfico dos parâmetros morfológicos

Na avaliação ecocardiográfica para os parâmetros morfológicos observamos aumento significativo de massa indexada de todos os grupos quando comparado ao GC, como mostrado na Figura 5. A espessura relativa de parede (ERP) estava aumentada no G3 comparado ao G1 (Tabela 2).

O átrio esquerdo indexado e o diâmetro do átrio esquerdo estavam aumentados nos G2 e G3 quando comparados ao GC, sendo que para o átrio esquerdo os grupos G2 e G3 também foram diferentes do G1, $p < 0,05$ (Tabela 2).

Encontramos um aumento para as medidas de volumes sistólico e diastólico indexados no G3 quando comparado aos GC e G1 (Tabela 2). Já para o diâmetro de base do ventrículo direito foi observado diferença apenas entre o G3 comparado ao GC (Tabela2).

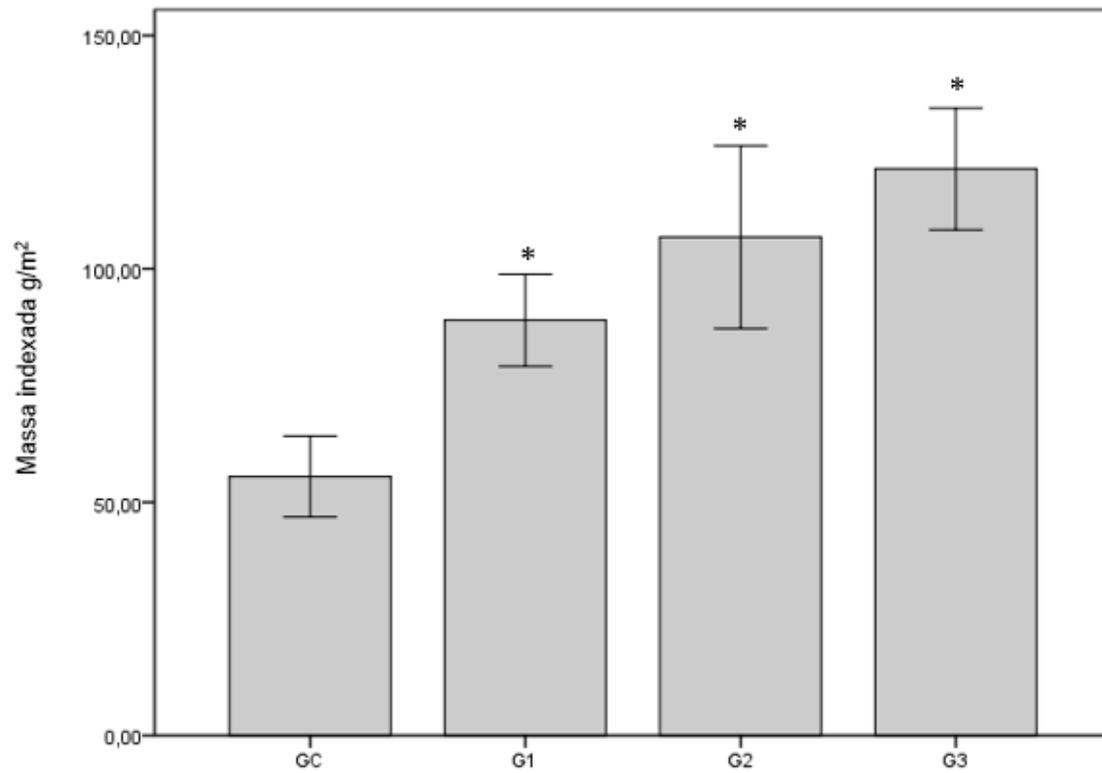


Figura 5. Avaliação morfológica de massa indexada

Realizada por meio de ecocardiografia nos grupos MNC e controle apresentando os valores médios da massa indexada para cada grupo; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; valores expressos em média \pm desvio padrão; * $p < 0,001$ comparado ao grupo controle.

Tabela 2. Dados morfológicos obtidos no ecocardiograma dos quatro grupos estudados

| | GC | G1 | G2 | G3 | Valor de p |
|--|---------------|-----------------|------------------|------------------|------------|
| Massa Indexada (g/m ²) | 51,17 ± 22,02 | 88,99 ± 23,68 * | 106,81 ± 37,90 * | 107,91 ± 46,25 * | <0,001 |
| ERP | 0,32 ± 0,03 | 0,39 ± 0,05 | 0,33 ± 0,07 | 0,27 ± 0,12 † | <0,001 |
| Aorta (mm) | 28,72 ± 3,71 | 29,08 ± 4,87 | 31,13 ± 4,18 | 31 ± 5,4 | 0,35 |
| AE (mm) | 30,18 ± 4,51 | 35 ± 5,31 | 37,13 ± 6,52 * † | 40,5 ± 5,15 * † | <0,001 |
| AE indexado (ml/m ²) | 23,2 ± 5,0 | 27,65 ± 9,9 | 35,11 ± 14,2 * | 36,37 ± 10,0 * | <0,05 |
| Vol Sistólico Indexado (ml/m ²) | 15,98 ± 4,3 | 18,52 ± 6,2 | 34,11 ± 15,6 | 56,15 ± 29,4 * † | <0,001 |
| Vol Diastólico Indexado (ml/m ²) | 44,79 ± 9,7 | 49,52 ± 12,8 | 64,01 ± 27,6 | 84,39 ± 42,1 * † | <0,001 |
| Diâmetro de VD Base (mm) | 32,27 ± 4,2 | 34,68 ± 4,7 | 34,73 ± 6,1 | 39,26 ± 6,6 * | <0,01 |
| Remodelamento concêntrico (n) | 0 (0%) | 3 (13%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,08 |
| Hipertrofia ventricular excêntrica I (n) | 0 (0%) | 2 (8,7%) | 3 (20,0%) * | 7 (43,8%) * | <0,05 |
| Hipertrofia ventricular excêntrica II (n) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (18,8) * † † | <0,05 |
| Hipertrofia ventricular excêntrica III (n) | 0 (0%) | 1 (4,3%) | 2 (13,3%) | 3 (18,8%) | 0,27 |
| Hipertrofia ventricular concêntrica I (n) | 0 (0%) | 5 (22,7%) | 0 (0%) | 1 (6,3%) | 0,08 |
| Hipertrofia ventricular concêntrica II (n) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (13,3%) | 0 (0%) | 0,07 |
| Hipertrofia ventricular concêntrica III (n) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (6,3%) | 0,64 |

ERP: espessura relativa de parede; AE: átrio esquerdo; Hipertrofia ventricular excêntrica e concêntrica I, II e III se refém a discreta, moderada e importante, respectivamente; para as variáveis numéricas os dados foram apresentados em média ± desvio padrão; para os dados categóricos os dados foram apresentados em frequência (%); * = p < 0,05 comparado ao GC; † = p < 0,05 comparado ao G1; †† = p < 0,05 comparado ao G2; ANOVA foi utilizado para a comparação entre as variáveis contínuas, qui-quadrado e teste exato de Fischer foram adotados para análise entre as variáveis categóricas; nível de significância adotado de p < 0,05.

4.3 Estudo ecocardiográficos da função sistólica

Como os grupos foram distribuídos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, era previsto uma diferença entre os grupos com exceção do GC para o G1 (Figura 6 e Tabela 3).

Ao avaliar a função sistólica do ventrículo direito foi observado apenas redução no Tapse do G3 comparado ao GC e G1 (Tabela 3). A PSAP apresentou um comportamento semelhante ao Tapse, $p < 0,001$ (Tabela 3).

O pico da onda sistólica obtida pelo Doppler tecidual do anel tricúspideo lateral do VD mostrou diferença entre G3 e G1 (Tabela 3).

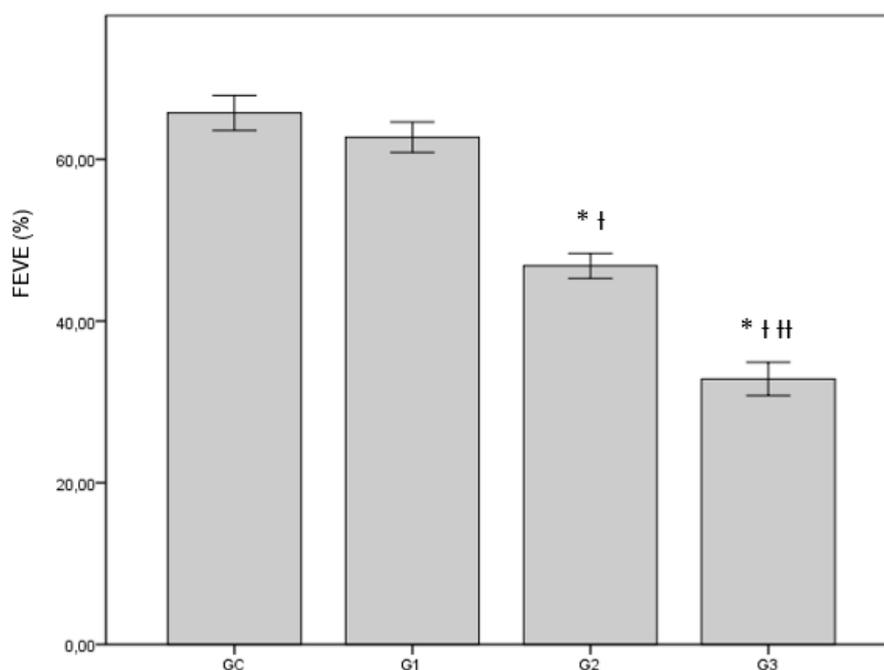


Figura 6. Média da função sistólica do ventrículo esquerdo

Comparação entre grupos: FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Dados expressos em média e desvio padrão; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; * = $p < 0,001$ comparado ao GC; † = $p < 0,001$ comparado ao G1; † † = $p < 0,001$ comparado ao G2.

Tabela 3. Avaliação da função sistólica obtida no ecocardiograma dos quatro grupos estudados

| | GC | G1 | G2 | G3 | Valor de p |
|--------------|--------------|-------------|--------------------|----------------------|------------|
| FEVE (%) | 65,72 ± 3,6 | 62,72 ± 4,6 | 46,81 ± 3,0 * † | 33,58 ± 4,6 * † ‡ | <0,001 |
| Tapse (mm) | 22 ± 2,4 | 23,21 ± 2,8 | 20,92 ± 4,1 | 18,25 ± 3,7 * † | <0,001 |
| S` VD (cm/s) | 12,45 ± 1,36 | 14,19 ± 2,1 | 12,69 ± 1,6 | 11,8 ± 3,85 | <0,05 |
| FAC (%) | 42,9 ± 3,5 | 49,94 ± 7,7 | 50,44 ± 11,8 | 47,52 ± 12,9 | 0,20 |
| PSAP (mmHg) | 14,74 ± 4,7 | 19,51 ± 6,6 | 22,46 ± 5,3 | 30,34 ± 12,5 * † | <0,001 |

FEVE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo; Tapse = Excursão sistólica do plano anular da tricúspide; S` = pico da onda sistólica obtida pelo Doppler tecidual do anel tricúspideo lateral do VD; FAC = variação fracional da área do ventrículo direito; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar; VD = ventrículo direito; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; valores expressos em média ± desvio padrão; * p < 0,001 comparado ao grupo controle, † p < 0,001 comparado ao G1; ‡ = p < 0,001 comparado ao G2.

4.4 Estudo ecocardiográficos da função diastólica

Em relação ao índices de função diastólica, foi observado que o G3 apresentava redução do E' em relação GC e G1, sugerindo um comprometimento do relaxamento ventricular no grupo com FE reduzida. Da mesma forma, esse grupo apresentou aumento do E/E' em relação a todos os grupos refletindo uma pressão diastólica final aumentada como observado na Tabela 4 e Figura 7.

Tabela 4. Avaliação da função diastólica obtida no ecocardiograma dos quatro grupos estudados

| | GC | G1 | G2 | G3 | Valor de P |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|------------|
| Pico da onda E (cm/s) | 78 ± 14,0 | 77,69 ± 19,0 | 71,73 ± 22,9 | 74,73 ± 20,6 | 0,81 |
| Pico da onda A (cm/s) | 52,18 ± 12,5 | 60,6 ± 15,4 | 56,92 ± 15,1 | 47,73 ± 16,1 | 0,07 |
| E/A | 1,57 ± 0,4 | 1,35 ± 0,4 | 1,31 ± 0,4 | 1,74 ± 0,8 | 0,12 |
| Tempo de desaceleração (ms) | 220,36 ± 50,6 | 222,65 ± 78,0 | 231,3 ± 77,9 | 220,73 ± 67,5 | 0,97 |
| TRIV (ms) | 106,63 ± 8,2 | 109,6 ± 16,2 | 124,72 ± 26,6 | 105,06 ± 19,3 † | < 0,05 |
| E' (cm/s) | 14 ± 2,4 | 12,02 ± 4,1 | 8,92 ± 3,0 * | 6,86 ± 3,9 * † | < 0,001 |
| E/E' | 5,70 ± 1,2 | 6,85 ± 1,8 | 8,52 ± 3,1 | 13,42 ± 5,7 * † † | < 0,001 |
| Função Diastólica Normal (n) | 11 (100%) | 21 (91,3%) | 1 (7,1%) * † | 1 (6,7%) * † | < 0,001 |
| Função Diastólica Indeterminada (n) | NA | 1 (4,3%) | 3 (21,4%) | 2 (13,3%) | 0,28 |
| Disfunção Diastólica Grau I (n) | NA | 1 (4,3%) | 8 (57,1%) * | 4 (26,7%) | < 0,001 |
| Disfunção Diastólica Grau II (n) | NA | NA | 1 (7,1%) | 5 (33,3%) * | < 0,005 |
| Disfunção Diastólica Grau III (n) | NA | NA | 1 (7,1%) | 3 (20,0%) | 0,07 |

E = Pico de velocidade da onda de enchimento precoce do VE; A = pico de velocidade da onda de enchimento tardio do VE; E/A = relação entre as ondas E/A; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; E' = pico de velocidade precoce do anel mitral septal; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; valores expressos em média ± desvio padrão; * p < 0,001 comparado ao grupo controle; † = p < 0,001 comparado ao G1; †† = p < 0,001 comparado ao G2.

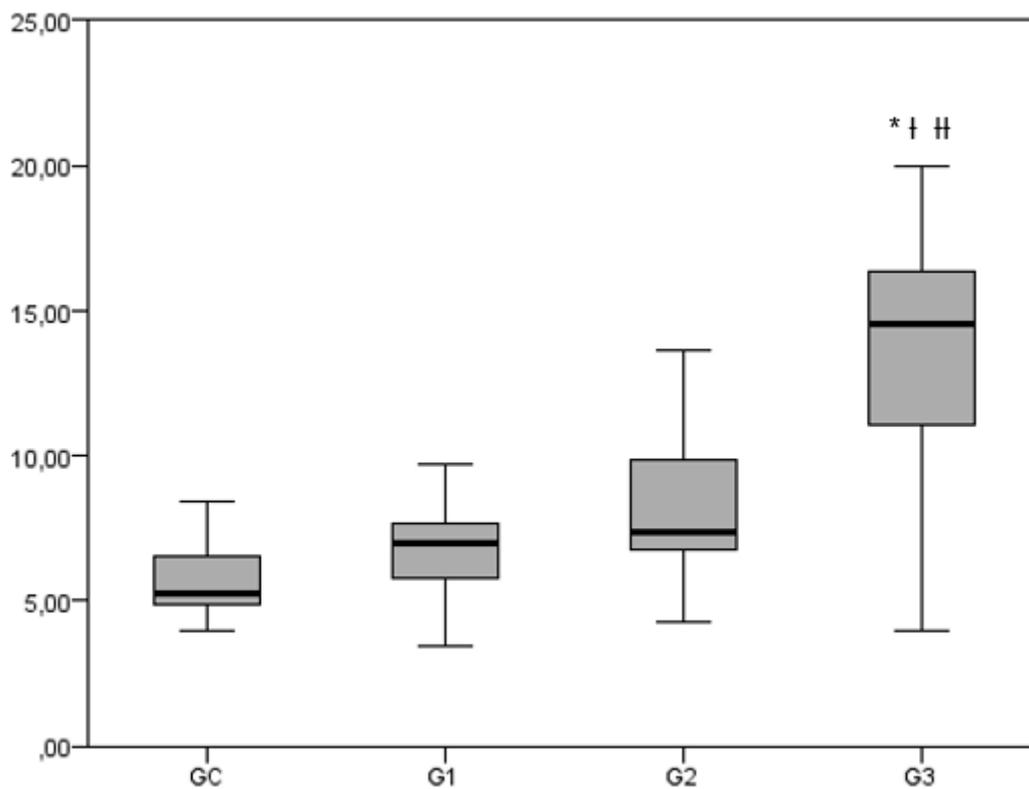


Figura 7. *E/E' comparado entre grupos*

Índice que reflete a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; valores expressos em mediana; * = $p < 0,001$ comparado ao CG; † = $p < 0,001$ comparado ao G1; ‡ = $p < 0,001$ comparado ao G2.

4.5 Estudo ecocardiográfico da avaliação do *strain* global longitudinal e regional do ventrículo esquerdo

Na avaliação do GLS do VE foi observado uma redução do G3 em relação ao GC e G1 (Tabela 5 e Figura 8). Por outro lado observa-se que o G2 apresenta redução do GLS quando comparado ao G1 e GC, mostrando que embora o G2 apresente uma função ventricular levemente reduzida pelo método de Simpson, quando avaliamos o GLS, este não apresenta diferença do G3.

Tabela 5. Avaliação do *strain* global e regional obtidos no ecocardiograma dos quatro grupos estudados

| | GC | G1 | G2 | G3 | Valor de P |
|---------------------------|--------------|--------------|------------------|------------------|------------|
| GLS VE (%) | -19,18 ± 1,7 | -19,49 ± 2,7 | -12,64 ± 7,3 * † | -11,1 ± 2,3 * † | <0,001 |
| S1_B_Anterior (%) | -14,54 ± 4,2 | -17,5 ± 4,3 | -12,78 ± 7,9 | -9,5 ± 3,3 † | <0,001 |
| S2_B_anteroseptal (%) | -16,54 ± 4,3 | -17,90 ± 3,2 | -11,64 ± 6,7 * † | -9,31 ± 2,5 * † | <0,001 |
| S3_B_inferoseptal (%) | -16,90 ± 5,6 | -16,72 ± 4,0 | -10,07 ± 7,4 * † | -10,75 ± 4,8 * † | <0,001 |
| S4_B_Inferior (%) | -17,63 ± 5,0 | -18,5 ± 3,7 | -13,42 ± 7,1 † | -11,75 ± 3,8 * † | <0,001 |
| S5_B_inferolateral (%) | -17,27 ± 5,5 | -17,36 ± 4,4 | -14,21 ± 8,8 | -12,5 ± 6,1 | 0,07 |
| S6_B_anterolateral (%) | -15,54 ± 3,8 | -18,81 ± 4,7 | -12,85 ± 8,5 † | -11,06 ± 5,4 † | <0,001 |
| S7_Mid_anterior (%) | -17,27 ± 5,0 | -18,09 ± 5,3 | -12,5 ± 7,5 † | -11,31 ± 4,1 * † | <0,001 |
| S8_Mid_anteroseptal (%) | -18,18 ± 4,5 | -20,18 ± 3,9 | -12,5 ± 7,8 † | -10,5 ± 5,4 * † | <0,001 |
| S9_Mid_inferoseptal (%) | -18,90 ± 4,0 | -19,86 ± 3,4 | -11,5 ± 7,6 * † | -10,81 ± 4,4 * † | <0,001 |
| S10_Mid_inferior (%) | -17,81 ± 5,7 | -20,45 ± 3,3 | -12,71 ± 7,7 † | -11,43 ± 4,1 * † | <0,001 |
| S11_Mid_inferolateral (%) | -18,18 ± 5,3 | -18,68 ± 3,3 | -13,92 ± 9,6 | -11,68 ± 3,7 * † | <0,001 |
| S12_Mid_anterolateral (%) | -15,63 ± 3,9 | -18,04 ± 2,9 | -14,5 ± 9,5 | -10,81 ± 6,4 † | <0,001 |
| S13_Apical_anterior (%) | -17,0 ± 5,7 | -21,45 ± 5,5 | -11,64 ± 8,0 † | -11,43 ± 3,5 † | <0,001 |
| S14_Apical_septal (%) | -20,36 ± 4,5 | -21,63 ± 4,2 | -13,78 ± 8,3 * † | -13,43 ± 4,9 * † | <0,001 |
| S15_Apical_inferior (%) | -17,27 ± 5,1 | -22,95 ± 4,2 | -12,0 ± 9,6 † | -11,87 ± 3,5 † | <0,001 |
| S16_Apical_Lateral (%) | -17,81 ± 4,4 | -19,22 ± 4,6 | -13,5 ± 10,2 | -12,18 ± 5,6 † | <0,001 |
| S17_Apex (%) | -18,0 ± 4,5 | -21,09 ± 3,9 | -12,85 ± 8,9 † | -12,56 ± 4,0 † | <0,001 |

GLS = *strain* global longitudinal e regional do VE obtido em corte apical longitudinal quatro, três e duas câmaras e as medidas dos 17 segmentos miocárdicos; VE = ventrículo esquerdo; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; valores expressos em média ± desvio padrão; * = p < 0,001 comparado ao CG; † = p < 0,001 comparado ao G1.

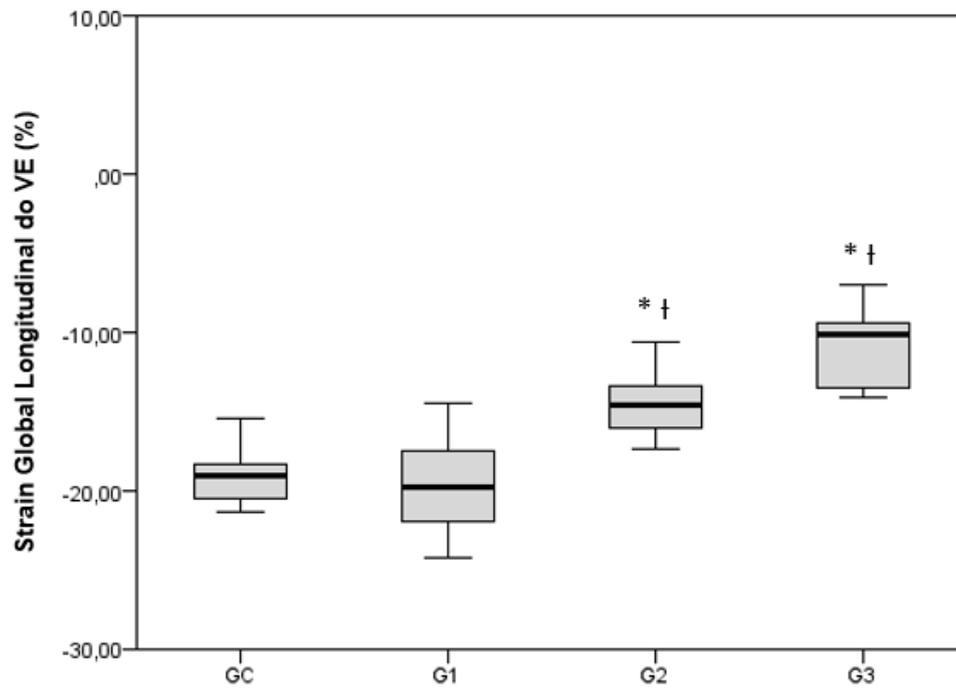


Figura 8. Strain longitudinal global de ventrículo esquerdo

ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; * = $p < 0,001$ comparado ao grupo controle; † = $p < 0,001$ comparado ao G1.

4.6 Resultados obtidos pelo teste de esforço cardiopulmonar

Para a validação do TCP como teste máximo, pode-se observar que o RQ em todos os grupos de MNC foram semelhantes, sugerindo que o teste foi máximo em todos os grupos estudados (Tabela 6). O VO_2 max relativo está reduzido nos três grupos de MNC quando comparado ao GC (Figura 9), bem como o VO_2 atingido no LA, com exceção para o G2 (Tabela 7). O VE/VCO_2 *slope* está aumentado no G3 quando comparado aos outros grupos (Tabela 6 e Figura 10). Além disso, G3 e G1 apresentam redução significativa no pico da PAS quando comparado a G2 e GC, mostrando um comportamento atenuado da pressão arterial nesses pacientes. Esses dados analisados em conjunto são coerentes com a função ventricular, devendo-se destacar que mesmo os indivíduos com MNC com função ventricular preservada já apresentam redução no VO_2 max, além disso todos os grupos com MNC não atingiram o PCR (Tabelas 6 e 7). Quando analisados os limiares ventilatórios observa-se que semelhante ao comportamento do VO_2 max, o VO_2 do LA também está diminuído quando comparado ao GC, sugerindo que mesmo com a FE preservada já existe uma redução na capacidade funcional.

Tabela 6. Resultados obtidos durante o repouso e pico do teste de esforço cardiopulmonar

| | GC | G1 | G2 | G3 | Valor de p |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------|
| FC repouso (bpm) | 83,27 ± 10,4 | 74,2 ± 9,2 | 73 ± 8,6 | 69,5 ± 14,7 * | <0,05 |
| spO ₂ Basal (%) | 96,72 ± 0,9 | 96,56 ± 1,9 | 97,12 ± 1,3 | 96,27 ± 1,4 | 0,46 |
| FC pico (bpm) | 180,90 ± 13,4 | 145,28 ± 26,4 * | 146,75 ± 28,5 * | 139 ± 24,2 * | <0,001 |
| spO ₂ pico (%) | 97,90 ± 0,7 | 93,92 ± 3,3 | 94,5 ± 2,6 | 94,0 ± 6,5 | 0,53 |
| VO ₂ max (ml/kg/min) | 34,5 ± 5,3 | 25,56 ± 5,6 * | 25,12 ± 7,7 * | 21,86 ± 6,3 * | <0,001 |
| VO ₂ max (ml) | 2321,45 ± 537,2 | 1904,91 ± 570,0 | 1913,47 ± 803,7 | 1575,46 ± 544,2 * | <0,05 |
| RQ | 1,17 ± 0,09 | 1,10 ± 0,03 * | 1,08 ± 0,03 * | 1,08 ± 0,04 * | <0,001 |
| PAS pico (mmHg) | 163,09 ± 18,65 | 136,32 ± 28,2 * | 141,56 ± 30,33 | 132,94 ± 26,37 * | <0,05 |
| PAD pico (mmHg) | 77,81 ± 9,5 | 75,96 ± 19,3 | 74,37 ± 20,2 | 69,55 ± 12,0 | 0,54 |
| VE/VCO ₂ slope | 30,73 ± 4,7 | 33,28 ± 3,3 | 34,37 ± 3,6 | 36,68 ± 6,6 * | <0,05 |
| Pulso O ₂ pico mL/bat | 13,54 ± 3,2 | 12,6 ± 4,1 | 13,23 ± 4,7 | 11,74 ± 3,2 | 0,60 |
| Tempo de teste (min) | 9,71 ± 1,37 | 13,54 ± 1,52 * | 12,35 ± 1,75 * | 11,9 ± 2,84 * † | <0,001 |

FC = frequência cardíaca; spO₂ = saturação de oxigênio; VO₂ max = consumo máximo de oxigênio; RQ = quociente respiratório/ razão de troca gasosa; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial sistólica; VE/VCO₂ slope = equivalente ventilatório de CO₂; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; valores expressos em média ± desvio padrão; * = p < 0,001 comparado ao CG; † = p < 0,001 comparado ao G1.

Tabela 7. Resultados obtidos durante os limiares ventilatórios teste de esforço cardiopulmonar

| | GC | G1 | G2 | G3 | Valor de p |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| VO ₂ LA (ml/kg/min) | 22,88 ± 3,3 | 17,30 ± 4,7 * | 18,58 ± 5,2 | 15,65 ± 3,7 * | <0,001 |
| VO ₂ LA (%) | 66,91 ± 9,4 | 68,08 ± 11,1 | 73,44 ± 10,3 | 70,67 ± 9,9 | 0,31 |
| FC LA (bpm) | 141,90 ± 14,1 | 115,48 ± 19,6 * | 116,81 ± 21,9 * | 111,58 ± 17,8 * | <0,001 |
| FC LA (%max) | 78,45 ± 5,2 | 79,88 ± 6,0 | 80,26 ± 7,9 | 79,23 ± 7,5 | 0,90 |
| VO ₂ PCR (ml/kg/min) | 30,91 ± 5,1 | 22,89 ± 5,5 * | - | - | <0,005 |
| VO ₂ PCR (% max) | 90,09 ± 5,6 | 91,01 ± 5,6 | - | - | 0,91 |
| FC PCR (bpm) | 173,72 ± 13,6 | 139,33 ± 26,5 * | - | - | <0,005 |
| FC PCR (% max) | 96,5 ± 2,1 | 92,78 ± 5,2 * | - | - | <0,05 |

VO₂ LA = consumo de oxigênio no momento do limiar anaeróbio; VO₂ LA (%) = valores do consumo de oxigênio durante o limiar anaeróbio expresso em porcentagem; FC LA = frequência cardíaca no momento do limiar anaeróbio; FC LA (%) = frequência cardíaca no momento do limiar anaeróbio expresso em porcentagem; VO₂ PCR = consumo de oxigênio no momento do ponto de compensação respiratório; VO₂ PCR (%) = consumo de oxigênio no momento do ponto de compensação respiratório expresso em porcentagem; FC PCR = frequência cardíaca no momento do ponto de compensação respiratório; FC PCR (%) = frequência cardíaca no momento do ponto de compensação respiratório expresso em porcentagem; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; valores expressos em média ± desvio padrão; * = p < 0,001 comparado ao CG.

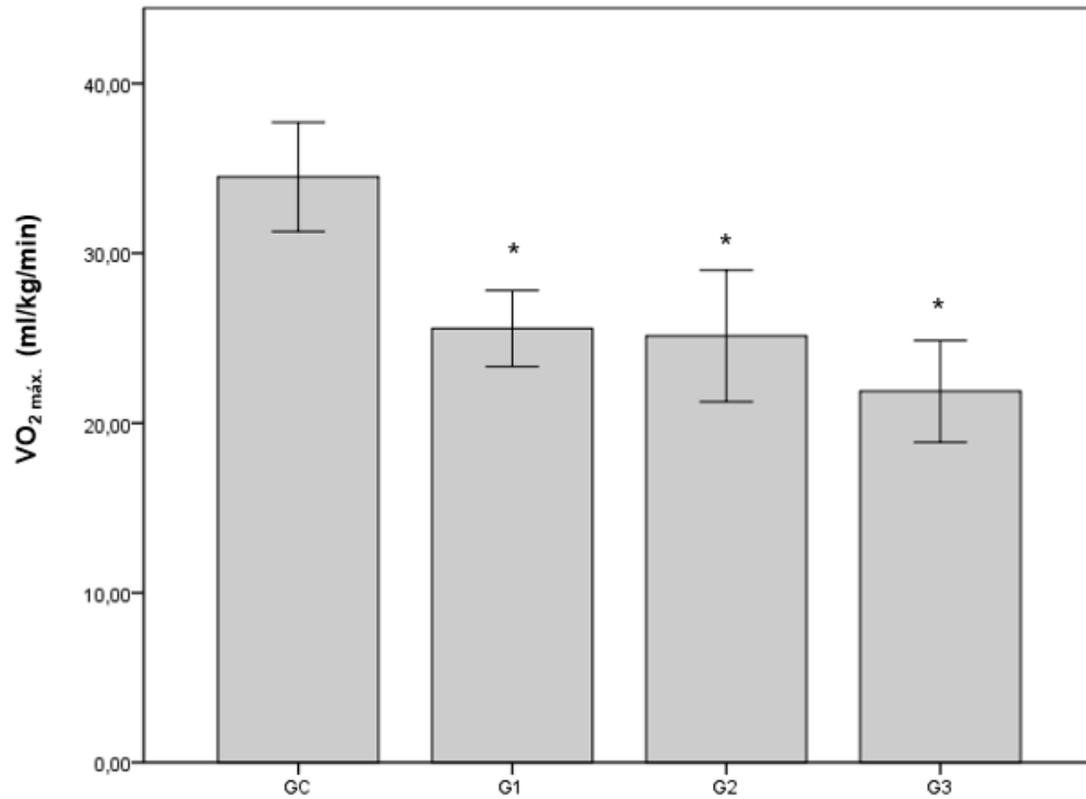


Figura 9. Avaliação da capacidade funcional nos pacientes com MNC

VO₂ max (ml/kg/min): consumo máximo de oxigênio corrigido pelo peso corporal; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; * = p < 0,001 comparado ao GC.

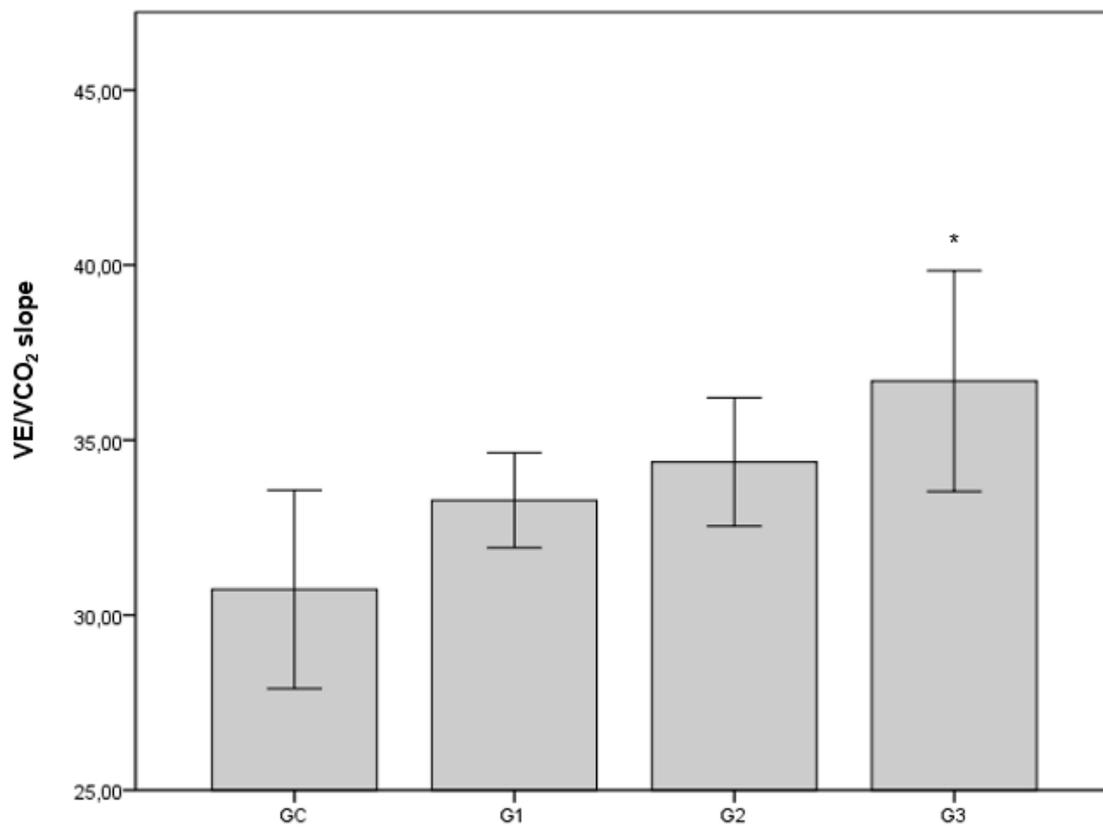


Figura 10. Avaliação do VE/CO₂ slope durante o pico de esforço

VE/CO₂ = razão entre ventilação e produção de CO₂; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; * = p < 0,001 quando comparado ao GC.

4.7 Avaliação dos biomarcadores cardíacos

Observa-se aumento do BNP no G3 quando comparado a GC e G1 (Tabela 8 e Figura 11).

Tabela 8. Avaliação dos biomarcadores cardíacos nos grupos estudados

| | GC | G1 | G2 | G3 | Valor de p |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------|------------|
| Troponina I (ng/mL) | 0,006 ± 0,000 | 0,006 ± 0,003 | 0,015 ± 0,02 | 0,024 ± 0,03 | 0,24 |
| BNP (pg/mL) | 7,72 ± 5,44 | 16,52 ± 18,60 | 39,06 ± 46,86 | 102,72 ± 148,46 * † | 0,003 |

BNP = peptídeo natriurético cerebral; ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; * = $p < 0,001$ GC; † = $p < 0,001$ comparado ao G1.

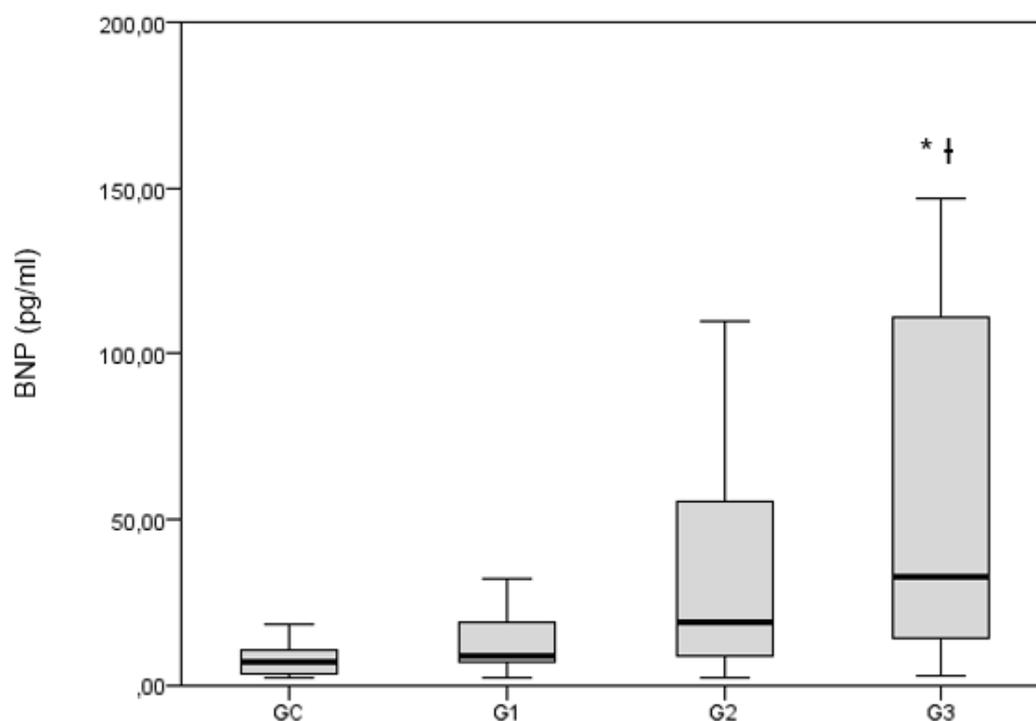


Figura 11. Avaliação do BNP plasmático

ANOVA foi utilizado para a comparação entre grupos; * = $p < 0,001$ comparado ao GC; † = $p < 0,001$ comparado ao G1.

4.8 Correlação entre índices de ecocardiograma, TCP e biomarcadores

Houve correlação positiva entre o VO_2 e E' ($r = 0,56$, $p < 0,001$) e inversa entre o VO_2 e E/E' ($r = -0,53$, $p < 0,001$). Além disso houve uma correlação inversa entre o VO_2 e o BNP ($r = -0,50$, $p < 0,001$), como observado na Tabela 9.

Tabela 9. Análise de Correlações entre VO_2 , índices ecocardiográficos e biomarcadores

| VO_2 max (ml/kg/min) | R | P |
|------------------------|-------|---------|
| E' | 0,56 | < 0,001 |
| E/E' | -0,53 | < 0,001 |
| BNP | -0,50 | < 0,001 |

5. DISCUSSÃO

O MNC é uma doença cardíaca rara com manifestações clínicas semelhante a outras CMP e critérios diagnósticos ainda controversos, fatores que muitas vezes dificultam o seu diagnóstico (14, 15). Atualmente, o ecocardiograma é considerado método de primeira linha, enquanto a RMC é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da doença (84, 85). Vários estudos tem mostrado que atletas, gestantes, pacientes com anemia poderiam desenvolver uma forma reversível da doença, dependendo das condições hemodinâmicas (84, 86-88). Questiona-se se indivíduos assintomáticos com critérios diagnósticos da doença podem ser classificados com MNC (57, 86, 89-91).

Dessa forma, nosso estudo foi o primeiro a distribuir os grupos de pacientes com MNC seguindo as recomendações da ESC para pacientes com IC classificados de acordo com o comprometimento da FEVE⁽⁹²⁾, pareados para idade, gênero, ASC, IMC e outros dados demográficos listados na Tabela 1. Além disso, foram avaliados a capacidade funcional, biomarcadores cardíacos e uma análise abrangente de novos índices ecocardiográficos, permitindo principalmente identificar alterações precoces desses pacientes, onde o TCP apresenta um papel diferencial no diagnóstico precoce da doença.

Um estudo de Tizon-Marcos *et al.* com 100 indivíduos normais, adultos com trabeculações proeminentes avaliados por RMC mostrou que na regressão multivariada, quanto maior a quantidade de trabéculas, menor é a FE e maior os níveis de NT pro-BNP, sugerindo uma importância fisiopatológica para a quantidade de trabéculas em relação a função ventricular e estiramento cardíaco (93). Em 2017 Stämpfli *et al.* realizou um estudo onde demonstrou forte evidências para valores preditivos de desfecho para níveis elevados de NT-proBNP e diminuição da FEVE, indicando risco de morte e transplante cardíaco nos

pacientes com MNC ⁽⁶⁷⁾. Embora em nosso estudo tenhamos avaliado BNP e não NT-proBNP e não avaliamos desfechos, nossos resultados corroboram com os estudos citados, onde pacientes com MNC e maior disfunção cardíaca tiveram níveis elevados de BNP quando comparados aos outros grupos, além de apresentar outros índices de ecocardiografia e TCP que também refletem um pior prognóstico da doença. Outro achado interessante do nosso estudo, foi a correlação entre o VO_2 máx. e índices de função diastólica (E' e E/E'), que refletem o relaxamento ventricular e a pressão diastólica final do VE. Além disso, houve uma correlação negativa entre o VO_2 máx. e o BNP, sugerindo que a redução no VO_2 máx. pode estar relacionado com uma disfunção ventricular diastólica e que os níveis de BNP aumentem a medida que é observada redução na capacidade funcional sugerindo um estiramento cardíaco nesses pacientes.

Adicionalmente os pacientes com MNC apresentaram uma diminuição na capacidade funcional observada através da diminuição do VO_2 max e VO_2 do LA em todos os grupos comparados ao grupo controle, $p < 0,001$. Quando avaliamos o VO_2 no PCR, apenas os pacientes do G1 e GC atingiram essa capacidade, sugerindo uma limitação ao esforço físico dos pacientes do G2 e G3. Um estudo recente com a utilização do TCP em pacientes com IC mostrou que o valor de VO_2 do LA quando menor que 11/ml/kg/min e VE/VCO_2 slope maior que 34, apresenta uma forte correlação com mortalidade ⁽⁷⁷⁾. Recentemente, Paolillo *et al.* em um estudo com pacientes com IC, mostrou evidências sobre a importância dos valores preditivos de VO_2 máx. e VE/VCO_2 slope, encontrando um ponto de corte de 15ml/kg/min para o VO_2 máx. e 32 para VE/VCO_2 ⁽⁹⁴⁾. Apesar das variações dos valores de ponto de corte para as variáveis do TCP, os resultados sugerem o mesmo prognóstico para o paciente,

aumentando o risco de mortalidade. Nossos resultados sugerem uma diminuição no VO_2 máx. dos pacientes com MNC, apesar de a média não ser compatível com os pontos de cortes sugeridos pelos autores citados, é importante ressaltar que estamos estudando pacientes com MNC em sua forma isolada, pois sabe-se que quando associada a outras CMP ou comorbidades o seu prognóstico é pior ^(32, 95). Adicionalmente, observamos que existe uma tendência de aumento para o VE/VCO_2 *slope*, onde nossos resultados encontrados para o G3 preenchem os critérios de aumento de risco de mortalidade em pacientes com IC. Esses dados também são compatíveis quanto a classe funcional pela NYHA, onde observamos um aumento significativo da CF II no grupo G3 quando comparado a G2 e G1, embora, esses pacientes estavam em uso otimizado de medicações para IC. Alguns pacientes do G1 já faziam uso prévio de medicação devido algumas evidências na literatura de que as medicações otimizadas poderiam evitar o remodelamento cardíaco.

Apesar do G3 apresentar disfunção sistólica e diastólica significativas com redução do *strain*, a dosagem da troponina I estava normal quando comparado aos outros grupos. Esse dado pode estar relacionado à otimização das medicações para IC, fato que podemos verificar através da CF I e II desse grupo de pacientes. Esses dados divergem do estudo realizado por Erer *et al.* onde os autores mostram elevação de troponina T e I mesmo em pacientes com MNC e FE preservada ⁽⁶⁸⁾. Em nosso estudo ficou evidente que os pacientes apresentam alterações distintas de acordo com a piora da FEVE, sugerindo que o desenvolvimento de uma classificação para graduar o estágio da doença e assim facilitar sua interpretação clínica.

Na análise da dinâmica segmentar do VE obtida pelo *strain* foi observado em nosso estudo, que além da diminuição do GLS nos grupos G2 e G3, houve redução em praticamente todos os segmentos, exceto basal inferolateral no G3, basal anterior, basal inferolateral, médio inferolateral, médio anterolateral e apical lateral no G2. Isso sugere que as regiões basais e médias são menos comprometidas que as apicais, onde geralmente se situam as trabéculas. Kalapos *et al.* mostraram que a redução do *strain* não é restrito aos segmentos não compactados, sugerindo que seja uma doença miocárdica difusa ⁽⁹⁶⁾. Niemann *et al.* comparou 15 pacientes com MNC, 15 com CMP dilatada e 15 controles, mostrando de forma interessante que os pacientes com MNC e CMP dilatada apresentam redução dos valores do *strain* em relação ao grupo controle, entretanto, no grupo com MNC a base estava preservada em relação a região média e apical, como sugerem nossos dados ⁽⁹⁷⁾. Já em crianças foi observado que um valor de corte do *strain* circunferencial de -24,5% foi importante para diferenciar os pacientes com MNC e função preservada dos indivíduos controle ⁽⁹⁸⁾. Entretanto em nosso estudo avaliamos adultos e apenas a dinâmica longitudinal, não a radial e a circunferencial.

Outro ponto importante para ressaltar em nosso estudo é que verificamos em pacientes com MNC e FEVE maior que 50%, apesar de possuírem função sistólica, diastólica preservadas, *strain* normal, níveis de troponina I e BNP normais, já apresentam um aumento de massa indexada quando comparados a indivíduos normais saudáveis ($p < 0,001$) e quando submetidos ao esforço por meio do TCP, há uma redução em sua capacidade funcional avaliada pelo VO_2 máx. ($p < 0,001$), VO_2 do LA ($p < 0,001$) e VO_2 do PCR ($p < 0,001$) . Com isso podemos enfatizar a importância de uma avaliação mais detalhada nesses

pacientes, sugerindo que em sua avaliação diagnóstica, a capacidade funcional possa implicar de forma significativa, antecedendo até mesmo a maioria das alterações morfológicas cardíacas. Dada a importância da avaliação da capacidade funcional por meio do TCP nesse estudo, podemos sugerir a realização desse exame em pacientes com função ventricular preservada.

Limitações do estudo

Vários pacientes foram excluídos do estudo, devido ao não aceite em participar da pesquisa, ou por não serem elegíveis de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Assim, apesar de nossa amostra ser pequena, nos possibilitou extrair informações relevantes para melhor compreensão sobre essa doença rara.

Perspectivas futuras

Os dados desse estudo mostraram os índices morfológicos e funcionais por meio de ecocardiografia em repouso, entretanto, seria interessante avaliar esses índices sob uma condição de estresse fisiológico para verificar possíveis alterações de morfologia e função durante o esforço.

Verificar o efeito do treinamento físico supervisionado nos pacientes com MNC em diferentes classificações para a FE e CF.

6. CONCLUSÃO

Com o presente estudo podemos concluir que em relação ao objetivo primário:

- Os dados encontrados com o teste de esforço máximo cardiopulmonar, índices ecocardiográficos e biomarcadores cardíacos de pacientes com MNC sugerem alterações progressivas nos diferentes estágios da doença comparados ao grupo controle.

Em relação aos objetivos secundários:

- A capacidade funcional mostrou uma correlação positiva com E' , índice ecocardiográfico que reflete o relaxamento ventricular. Houve uma correlação inversa da capacidade funcional com E/E' , índice ecocardiográfico que representa de forma não invasiva a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Além disso, a capacidade funcional também se correlacionou de forma inversa com o BNP, biomarcador que reflete principalmente sobrecarga de pressão e volume ventricular.

- Os pacientes com função preservada apresentam principalmente alterações precoces no consumo de oxigênio em relação aos dados ecocardiográficos e de biomarcadores cardíacos. Esses dados demonstram que esse grupo de pacientes apesar de apresentarem função sistólica, diastólica e *strain* preservados em repouso, quando submetidos ao esforço, apresentam uma piora em vários índices do teste cardiopulmonar, manifestando alterações importantes que limitam sua capacidade funcional. Com isso podemos sugerir a inclusão da avaliação de capacidade funcional nos pacientes com critérios para o MNC e função ventricular preservada.

7. REFERÊNCIAS

1. Sousa O, Silva G, Sampaio F, Oliveira M, Gonçalves H, Primo J, et al. [Isolated left ventricular non-compaction: a single-center experience]. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(3):229-38.
2. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation.* 1990;82(2):507-13.
3. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;108(21):2672-8.
4. RT G. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart.* . 1926.
5. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Grant et al. 1926 did not provide the first description of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Int J Cardiol.* 2013;169(4):e51-2.
6. Dusek J, Ostadal B, Duskova M. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Arch Pathol.* 1975;99(6):312-7.
7. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol.* 1984;53(11):1733-4.
8. Jenni R, Goebel N, Tartini R, Schneider J, Arbenz U, Oelz O. Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: echocardiographic, angiographic, and pathologic anatomical findings. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1986;9(3):127-31.
9. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec.* 2000;258(4):319-37.

10. Borges AC, Kivelitz D, Baumann G. Isolated left ventricular non-compaction: cardiomyopathy with homogeneous transmural and heterogeneous segmental perfusion. *Heart*. 2003;89(8):e21.
11. Shemisa K, Li J, Tam M, Barcena J. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3(3):170-5.
12. Zhang W, Chen H, Qu X, Chang CP, Shou W. Molecular mechanism of ventricular trabeculation/compaction and the pathogenesis of the left ventricular noncompaction cardiomyopathy (LVNC). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163c(3):144-56.
13. Stollberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 2013;165(3):463-7.
14. Captur G, Nihoyannopoulos P. Left ventricular non-compaction: genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course. *Int J Cardiol*. 2010;140(2):145-53.
15. Engberding R, Yelbuz TM, Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium -- a review of the literature two decades after the initial case description. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(7):481-8.
16. Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, Pagotto LT, Carey JC, Pysher TJ, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet*. 1997;72(3):257-65.
17. Finsterer J, Stollberger C. Genetic heterogeneity of noncompaction. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(18):1647; author reply 8.

18. Finsterer J, Stollberger C. Heterogenous myopathic background of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Med Genet A*. 2004;131(2):221; author reply 2-3.
19. Stollberger C, Wegner C, Finsterer J. Fetal Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction: Clinical Presentation, Genetics, Associated Cardiac and Extracardiac Abnormalities and Outcome. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1319-26.
20. Sasse-Klaassen S, Gerull B, Oechslin E, Jenni R, Thierfelder L. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am J Med Genet A*. 2003;119A(2):162-7.
21. Xing Y, Ichida F, Matsuoka T, Isobe T, Ikemoto Y, Higaki T, et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab*. 88. United States2006. p. 71-7.
22. Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(5):659-81.
23. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation*. 117. United States2008. p. 2893-901.
24. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 32. England2011. p. 1446-56.
25. Finsterer J, Stollberger C. PLEC1 mutation associated with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(5):447-8.

26. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circ J.* 2014;78(10):2347-56.
27. Shan L, Makita N, Xing Y, Watanabe S, Futatani T, Ye F, et al. SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. *Mol Genet Metab.* 93. United States 2008. p. 468-74.
28. Finsterer J, Stollberger C. Spontaneous left ventricular hypertrabeculation in dystrophin duplication based Becker's muscular dystrophy. *Herz.* 2001;26(7):477-81.
29. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
30. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(4):453-69, viii.
31. Stollberger C, Finsterer J. Cardiomyopathy and myopathy in left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 98. United States 2006. p. 1558.
32. Finsterer J, Stollberger C, Blazek G. Myocardial and skeletal muscle biopsy in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Heart Vessels.* 2006;21(3):201-2; author reply 2-3.
33. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):925-31.

34. Yaplito-Lee J, Weintraub R, Jansen K, Chow CW, Thorburn DR, Boneh A. Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. *J Pediatr*. 2007;150(4):407-11.
35. Tavares de Melo MD, Giorgi MCP, Assuncao AN, Dantas RN, Araujo Filho JA, Parga Filho JR, et al. Decreased glycolytic metabolism in non-compaction cardiomyopathy by 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography: new insights into pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):915-21.
36. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Phefferkorn JE, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 3. United States 2010. p. 232-9.
37. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):26-31.
38. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):493-500.
39. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):233-40.
40. Pascal C, Lefevre M. [Non-compaction of the myocardium in childhood]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98(5):443-8.

41. Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, Noll G, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology*. 2009;112(2):158-64.
42. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Nyktari EG, Vardas PE. Noncompaction myocardium imaging with multiple echocardiographic modalities. *Echocardiography*. 2008;25(8):898-900.
43. Tian T, Liu Y, Gao L, Wang J, Sun K, Zou Y, et al. Isolated left ventricular noncompaction: clinical profile and prognosis in 106 adult patients. *Heart Vessels*. 2014;29(5):645-52.
44. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 127. United States 2013. p. 2202-8.
45. Habib G, Charron P, Eicher JC, Giorgi R, Donal E, Laperche T, et al. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail*. 13. England 2011. p. 177-85.
46. Freedom RM, Yoo SJ, Perrin D, Taylor G, Petersen S, Anderson RH. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young*. 15. England 2005. p. 345-64.
47. Greutmann M, Mah ML, Silversides CK, Klaassen S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, et al. Predictors of adverse outcome in adolescents and adults with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 109. United States: 2012 Elsevier Inc; 2012. p. 276-81.

48. Bennett CE, Freudenberger R. The Current Approach to Diagnosis and Management of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Review of the Literature. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:5172308.
49. Caliskan K, Ujvari B, Bauernfeind T, Theuns DA, Van Domburg RT, Akca F, et al. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(9):938-44.
50. Steffel J, Kobza R, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic characteristics at initial diagnosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):984-9.
51. Celiker A, Ozkutlu S, Dilber E, Karagoz T. Rhythm abnormalities in children with isolated ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(11):1198-202.
52. Stollberger C, Finsterer J. Outcome of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in children. *Am J Cardiol.* 96. United States 2005. p. 607; author reply -8.
53. Bhatia NL, Tajik AJ, Wilansky S, Steidley DE, Mookadam F. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in adults: a systematic overview. *J Card Fail.* 17. United States: 2011. Published by Elsevier Inc.; 2011. p. 771-8.
54. Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 39. United States 2002. p. 450-4.
55. Steffel J, Hurlimann D, Namdar M, Despotovic D, Kobza R, Wolber T, et al. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction:

role of electrocardiography in predicting poor outcome. *Circ J.* 75. Japan2011. p. 1728-34.

56. Derval N, Jais P, O'Neill MD, Haissaguerre M. Apparent idiopathic ventricular tachycardia associated with isolated ventricular noncompaction. *Heart Rhythm.* 6. United States2009. p. 385-8.

57. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 46. United States2005. p. 101-5.

58. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 31. England2010. p. 1098-104.

59. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):666-71.

60. Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol.* 90. United States2002. p. 899-902.

61. Carrilho-Ferreira P, Almeida AG, Pinto FJ. Non-compaction cardiomyopathy: prevalence, prognosis, pathoetiology, genetics, and risk of cardioembolism. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):393-403.

62. Saleeb SF, Margossian R, Spencer CT, Alexander ME, Smoot LB, Dorfman AL, et al. Reproducibility of echocardiographic diagnosis of left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr.* 25. United States: Inc; 2012. p. 194-202.
63. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J.* 29. England 2008. p. 89-95.
64. Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, Ferlito M, Rocchi G, Perugini E, et al. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2007;93(1):65-71.
65. Andersen NH, Poulsen SH. Evaluation of the longitudinal contraction of the left ventricle in normal subjects by Doppler tissue tracking and strain rate. *J Am Soc Echocardiogr.* 16. United States 2003. p. 716-23.
66. Bellavia D, Michelena HI, Martinez M, Pellikka PA, Bruce CJ, Connolly HM, et al. Speckle myocardial imaging modalities for early detection of myocardial impairment in isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2010;96(6):440-7.
67. Stampfli SF, Erhart L, Hagenbuch N, Stahl BE, Gruner C, Greutmann M, et al. Prognostic power of NT-proBNP in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 236. Netherlands: 2017 Elsevier B.V; 2017. p. 321-7.
68. Erer HB, Guvenc TS, Kemik AS, Yilmaz HY, Kul S, Altay S, et al. Troponin and anti-troponin autoantibody levels in patients with ventricular noncompaction. *PLoS One.* 2013;8(2):e57648.

69. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 34. England 2013. p. 2529-37.
70. Finsterer J, Stollberger C, Krugluger W. Positive troponin-T in noncompaction is associated with neuromuscular disorders and poor outcome. *Clin Res Cardiol.* 2007;96(2):109-13.
71. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55(5):1558-64.
72. Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol.* 1973;35(2):236-43.
73. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83(3):778-86.
74. Stevenson LW. Advanced congestive heart failure. Inpatient treatment and selection for cardiac transplantation. *Postgrad Med.* 1993;94(5):97-100, 3-7, 12 passim.
75. Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G, Kermani M, Kermani D, Hamilton MA, et al. Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 25. United States 1995. p. 163-70.
76. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training

of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):3-15.

77. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation.* 2002;106(24):3079-84.

78. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-6.

79. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.

80. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 28. United States: 2015 American Society of Echocardiography. Published by Elsevier Inc; 2015. p. 1-39 e14.

81. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 23. United States 2010. p. 685-713; quiz 86-8.

82. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 17. England 2016. p. 1321-60.
83. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 24. United States 2011. p. 277-313.
84. Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, et al. Left ventricular noncompaction: a 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr*. 25. United States: Inc; 2012. p. 363-75.
85. Gati S, Rajani R, Carr-White GS, Chambers JB. Adult left ventricular noncompaction: reappraisal of current diagnostic imaging modalities. *JACC Cardiovasc Imaging*. 7. United States: 2014 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc; 2014. p. 1266-75.
86. Brosnan MJ, Rakhit D. Differentiating Athlete's Heart From Cardiomyopathies - The Left Side. *Heart Lung Circ*. 2018;27(9):1052-62.
87. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):1971-80.

88. Paun B, Bijmens B, Butakoff C. Relationship between the left ventricular size and the amount of trabeculations. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2018;34(3).
89. Finsterer J, Stollberger C. Cardiac MRI versus echocardiography in assessing noncompaction in children without neuromuscular disease. *Pediatr Radiol.* 2006;36(7):720-1; author reply 2-3.
90. Finsterer J, Stollberger C. Reasons for missing noncompaction in myopathies and vice versa. *Cardiovasc Pathol.* 2018;35:20-2.
91. Stollberger C, Finsterer J. Diagnostic problem of LV hypertrabeculation/noncompaction? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):532-3.
92. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
93. Tizon-Marcos H, de la Paz Ricapito M, Pibarot P, Bertrand O, Bibeau K, Le Ven F, et al. Characteristics of trabeculated myocardium burden in young and apparently healthy adults. *Am J Cardiol.* 114. United States: 2014 Elsevier Inc; 2014. p. 1094-9.
94. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, Corra U, Piepoli M, Lagioia R, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. *Eur J Heart Fail.* 2019.

95. Boukhris M, Laaroussi L, Ben Salem N, Ben Halima A, Kachboura S. Left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy: two overlapping diseases or two manifestations of the same cardiomyopathy? Response to the letter concerning the article: "Left ventricular non-compaction associated with hypertrophic.... Kardiol Pol. 2017;75(7):727.
96. Kalapos A, Domsik P, Forster T, Nemes A. Left ventricular strain reduction is not confined to the noncompacted segments in noncompaction cardiomyopathy-insights from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-path study. *Echocardiography*. 2014;31(5):638-43.
97. Niemann M, Liu D, Hu K, Cikes M, Beer M, Herrmann S, et al. Echocardiographic quantification of regional deformation helps to distinguish isolated left ventricular non-compaction from dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 14. England2012. p. 155-61.
98. Yubbu P, Nawaytou HM, Calderon-Anyosa R, Banerjee A. Diagnostic value of myocardial deformation pattern in children with noncompaction cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. United States2018.