

CAMILA ROCON DE LIMA ANDRETA

**Seguimento clínico, eletrocardiográfico, ecocardiográfico e
de ressonância magnética cardíaca em pacientes com
miocárdio não compactado isolado e
em associação com outras doenças**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Vera Maria Cury Salemi

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Andreta, Camila Rocon de Lima
Seguimento clínico, eletrocardiográfico,
ecocardiográfico e de ressonância magnética cardíaca
em pacientes com miocárdio não compactado isolado e
em associação com outras doenças / Camila Rocon de
Lima Andreta. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Descritores: 1.Disfunção ventricular
esquerda/fisiopatologia 2.Miocárdio não compactado
3.Eletrocardiografia 4.Ecocardiografia 5.Imagem por
ressonância magnética 6.Insuficiência cardíaca
7.Embolia/etiologia 8. Arritmias cardíacas

USP/FM/DBD-071/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese à minha família: meu tesouro, minha base, meu combustível e meu porto seguro.

Meu agradecimento especial e profundo a meu esposo, Alexandre, meu grande incentivador desde o começo dessa jornada, mantendo-se ao meu lado incondicionalmente, sendo minha calma nos inúmeros momentos de tensão. Dedico a você, meu amor, que me faz uma pessoa melhor a cada dia e que me deu além de seu companheirismo e amor, o melhor presente: nosso filho, que está para chegar.

Aos meus pais, José de Lima (*in memoriam*) que sei que estaria muito orgulhoso dessa conquista, e Idalina minha maior amiga e grande parceira em todas as decisões. Obrigada por terem me ensinado valores de vida tão importantes! Obrigada mãe, por todo o esforço em minha formação profissional e pessoal e por me apoiar nos caminhos que decidi trilhar... te amo!

Ao meu irmão Eduardo que, mesmo distante, sempre esteve tão perto, sempre acreditando em mim e que sempre foi um grande incentivador à pesquisa: um cientista nato de quem me orgulho tanto.

À Mar, minha cunhadita, exemplo de ética e trabalho, que sempre me ouvia nos momentos de desespero.

Aos meus sobrinhos Daniel e Gabriel que sempre me trouxeram carinho e amor nos momentos juntos e são para mim motivo de muita alegria.

À minha amiga e orientadora, professora doutora Vera Salemi, o maior exemplo de dedicação à medicina e aos pacientes que conheço, que esteve comigo em todas as etapas desse trabalho, acreditando em mim e me incentivando.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, minha fortaleza, que me deu garra, discernimento e me guiou para iniciar e completar mais essa importante etapa de minha vida.

Aos pacientes que confiaram à nossa equipe sua vida, nos ensinando valores, nos tornando mais humanos, mais humildes e mais profissionais. Em um instante, entrei em suas histórias e de suas famílias, e desde então me permitiram seguir com os cuidados e os acompanhar muito além dos problemas de saúde.

Agradeço aos amigos do grupo de miocárdio não compactado... um trabalho dessa monta precisa de muitas pessoas especiais, que compartilhem do mesmo ideal. Um agradecimento especial a Marcelo Tavares, mais que meu incentivador, meu grande amigo pessoal e profissional, que sempre acreditou no meu trabalho. À sua esposa Mariana, sempre com palavras positivas e com grande participação em minha qualificação.

Ao amigo Ari, que me auxiliou em vários momentos críticos, com encaixes e laudos de ressonância magnética.

Aos meus amigos e familiares que toleraram minha ausência nos períodos de trabalho e estudo, que vivenciaram e dividiram comigo momentos de tensão, mas sempre com palavras de apoio. Agradeço muito aos que se mobilizaram para me cobrir nos plantões nessa reta final...

Os agradecimentos são muitos e sempre acho difícil escrevê-los... acredito que pelo fato de não ser pelo valor de "p" que descobrimos a significância das pessoas em nossa vida, mas sim pela participação e pelo que cada uma delas deixa ao longo do tempo: meus sinceros agradecimentos!

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”. (Leonardo da Vinci)

NORMATIZAÇÃO

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Embriologia Cardíaca	5
1.2 Aspectos genéticos	7
1.3 Manifestações clínicas	12
1.3.1 Insuficiência Cardíaca	12
1.3.2 Eventos Arrítmicos.....	14
1.3.3 Eventos Embólicos	15
1.4 Métodos diagnósticos	16
1.4.1 Eletrocardiograma de 12 derivações	16
1.4.2 Holter de 24 horas	17
1.4.3 Ecodopplercardiograma transtorácico	17
1.4.4 Ressonância Magnética Cardíaca	20
1.4.5 Tomografia Computadorizada do Coração	22
1.5 Diagnóstico Diferencial	22
1.6 Tratamento.....	22
1.6.1 Medicamentoso	22
1.6.2 Terapia por ressincronização e implante de desfibrilador.....	23
1.7 Prognóstico	24
2 OBJETIVOS	26
2.1 Primários:.....	27
2.2 Secundários:	27
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
3.1 Critérios da Inclusão:	30
3.2 Critérios de Exclusão:	30
3.3 Coleta dos dados clínicos:	30
3.4 Eletrocardiograma de superfície em repouso	32

3.5 Holter 24 horas	32
3.6 Ecocardiograma transtorácico	33
3.7 Ressonância Magnética Cardíaca	34
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4.1 Descrição da análise de sobrevida	37
5 RESULTADOS	39
5.1 População do estudo – Análise descritiva	40
5.2 Dados clínicos.....	43
5.3 Análise dos dados em relação à Classe Funcional (NYHA) nos momentos inicial e final da avaliação	46
5.3.1 Curvas de sobrevida de acordo com classe funcional da primeira consulta	49
5.4 Características dos pacientes que evoluíram a óbito ou transplante.....	51
5.4.1 Curvas de sobrevida de acordo com a presença das variáveis AVCi + AIT, embolia geral, implante de ressinchronizadorese internação hospitalar por IC descompensada.....	51
5.5 Análise de associações entre parâmetros clínicos e métodos diagnósticos e curvas de sobrevida.....	55
5.5.1 Curvas de sobrevida entre os grupos misto e isolado	56
5.5.2 Análises de associação entre parâmetros clínicos e parâmetros do eletrocardiograma e holter 24 horas	57
5.5.2.1 Curvas de sobrevida de acordo com a presença de bloqueios de ramo no eletrocardiograma.....	57
5.5.2.2 Curvas de sobrevida de acordo com a presença de FA e/ou flutter atrial no ECG ou Holter 24 horas	59
5.5.2.3 Associação entre presença de FA e/ou flutter atrial com fração de ejeção no ecocardiograma.....	61
5.5.2.4 Associação entre presença de FA e/ou flutter atrial com eventos embólicos	61
5.5.3 Análises de associação entre parâmetros clínicos e parâmetros do holter 24 horas.....	63
5.5.3.1 Curvas de sobrevida baseadas na presença de arritmias ventriculares complexas	63
5.5.4 Análises das curvas de sobrevida de acordo com parâmetros ecocardiográficos.....	65

5.5.4.1	Análise das curvas de sobrevida de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo	65
5.5.4.2	Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com o aumento do diâmetro diastólico ventrículo esquerdo	67
5.5.4.3	Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com o aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo	69
5.5.4.4	Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com o aumento índice de massa do ventrículo esquerdo	71
5.5.4.5	Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com a presença de disfunção sistólica do ventrículo direito	73
5.5.4.6	Análise das curvas de sobrevida de acordo com a presença de hipertensão arterial pulmonar	76
5.5.4.7	Análise de associação entre as variáveis hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do ventrículo direito	78
5.5.4.8	Análise das curvas de sobrevida de acordo a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	79
5.5.5	Análises das curvas de sobrevida de acordo com parâmetros da ressonância magnética cardíaca com a técnica de realce tardio	81
5.5.5.1	Análise de associação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e desfechos clínicos.....	81
5.5.5.2	Análise das curvas de sobrevida de acordo com presença ou ausência de realce tardio	83
5.5.5.3	Relação entre as arritmias ventriculares complexas no Holter 24 horas e a presença ou ausência de realce tardio	85
5.5.5.4	Análise das curvas de sobrevida na presença de aumento do átrio esquerdo	86
5.5.5.5	Análise das curvas de sobrevida na disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	88
5.5.5.6	Análise das curvas de sobrevida de acordo com a disfunção sistólica do ventrículo direito	90
5.5.5.7	Análise de associação disfunção sistólica do ventrículo direito na RMC com desfechos clínicos...	94

5.5.5.8	Análise de associação entre disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito.....	97
5.5.5.9	Análise das curvas de sobrevida de acordo com a variável disfunção sistólica associada dos ventrículos direito e esquerdo	99
5.5.6	Análises dos pacientes recrutados pelo rastreamento familiar	101
5.5.7	Características do grupo de pacientes com faixa etária inferior a 12 anos (crianças)	103
5.5.7.1	Análise das curvas de sobrevida de acordo com a precocidade dos sintomas.....	104
5.5.8	Perfil do grupo de pacientes que apresentaram remodelamento cardíaco	106
5.5.9	Modelo multivariado com as variáveis independentemente associadas a óbito e transplante no grupos de pacientes com miocárdio não compactado isolado.....	108
6	DISCUSSÃO.....	113
6.1	Observações gerais	114
6.2	Insuficiência cardíaca	116
6.2.1	Acometimento ventricular direito	118
6.3	Análise dos eventos arrítmicos e alterações na condução do estímulo elétrico do coração.....	119
6.4	Análise dos eventos embólicos	120
6.5	Abordagem e rastreamento familiar	121
6.6	Abordagem das crianças com MNC	122
6.7	Remodelamento ventricular esquerdo.....	123
6.8	Escore de risco baseado em modelo multivariado em pacientes com miocárdio não compactado isolado	124
7	PERSPECTIVAS FUTURAS	125
8	CONCLUSÃO	127
9	REFERÊNCIAS	131

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC:	acidente vascular cerebral
BAV:	bloqueio átrio-ventricular
BRA:	bloqueador do receptor da angiotensina
BRD:	bloqueio de ramo direito
BRE:	bloqueio de ramo esquerdo
C:	camada compactada do miocárdio
CDI:	cardiodesfibrilador implantável
CIA:	comunicação interatrial
CIV:	comunicação interventricular
CMP:	cardiomiopatia
CMPD:	cardiomiopatia dilatada
CMPH:	cardiomiopatia hipertrófica
DM2:	diabetes mellitus tipo 2
ESV:	extra-sístole ventricular
ESSV:	extra-sístole supraventricular
FA:	fibrilação atrial
FLA:	flutter atrial
FEVD:	fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE:	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS:	hipertensão arterial sistêmica
InCor:	Instituto do Coração
IC:	insuficiência cardíaca
IECA:	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
MNC :	miocárdio não-compactado
Modo M:	modo unidimensional
Modo 2D:	modo bidimensional
MSA:	morte súbita abortada
NC:	camada não-compactada do miocárdio
NYHA:	New York Heart Association
RMC:	ressonância magnética cardíaca
RT:	realce tardio
T4F:	Tetralogia de Fallot

VE: ventrículo esquerdo
VD: ventrículo direito
WPW: Wolf-Parkinson-White

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Eixo curto do ventrículo esquerdo (A) mostrando o excesso de trabeculação miocárdica nas regiões anterior e ínfero-lateral (setas). Nesses pontos, a camada trabeculada ocupa mais de 50% da espessura da parede. Visto a partir do ápice (B), a saída do VE mostra fibroelastose endocárdica (seta maior) 4
- Figura 2 -** Seções transversal (A) e coronal (B) através de ventrículos cardíacos de paciente do Incor, onde se apresentam trabeculações e anastomoses (setas) na camada trabeculada. Imagens de ressonância magnética cardíaca no eixo curto (C) do mesmo paciente, mostrando achados da sobreposição entre HCM e MNC 5
- Figura 3 -** Tempo de compactação ventricular no ventrículo esquerdo humano. Nota-se crescente aumento da proporção e da espessura da camada compactada externa. A. Numerosas trabéculas finas estão presentes às 6 semanas. B. As trabéculas começam a se compactar na sua porção basal, contribuindo para aumentar a espessura da camada compacta às 12 semanas quando a septação ventricular é completada. C. A camada compactada forma a maior parte da massa miocárdica após a conclusão da compactação no período fetal inicial 6
- Figura 4 -** Cortes seriados do eixo curto dos ventrículos demonstrando as anastomoses entre as trabéculas e os recessos profundos no ventrículo esquerdo. As alterações aumentam progressivamente em direção ao ápice. Nota-se também fibrose endocárdica focal..... 7
- Figura 5 -** Futuro do Miocárdio não compactado (MNC). Diagrama mostrando como a cardiomiopatia hipertrófica (CMPH) se assemelha ao MNC. Estudos em cardiomiopatia hipertrófica ao longo dos últimos 50 anos têm melhorado o entendimento da prevalência e mortalidade dessa doença heterogênea. O mesmo paradigma pode ser aplicado para o MNC. CATE: Cateterismo, Angio: Angiografia, Modo M: modo monodimensional, Eco 2D: Ecocardiograma bidimensional. Eco 3D: Ecocardiograma tridimensional, RMC: Ressonância magnética cardíaca 8
- Figura 6 -** Frequência de hipertrabeculação ventricular em pacientes com desordens neuromusculares, doença cardíaca, desordens neuromusculares com envolvimento cardíaco e doenças não-neuromusculares e não cardíacas 9

Figura 7 -	Hipertrabeculação na região apical e parede lateral do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, com fluxo entre as trabéculas ao Collor Doppler (A) e sem Collor (B), em paciente do Incor	19
Figura 8 -	Análise da classe funcional no Grupo isolado (N=193) obtidas segundo as variáveis “classe funcional inicial” e “classe funcional final”.....	48
Figura 9 -	Análise da classe funcional no Grupo misto (N=22) obtidas segundo as variáveis “classe funcional inicial” e “classe funcional final”.....	48
Figura 10 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193), obtidas segundo a variável classe funcional final	50
Figura 11 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22), obtidas segundo a variável classe funcional final	50
Figura 12 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) segundo as variáveis acidente vascular isquêmico + acidente isquêmico transitório, embolia geral, implantes ressincronizadores e internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada.....	53
Figura 13 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) segundo as variáveis acidente vascular isquêmico + acidente isquêmico transitório, embolia geral, implantes ressincronizadores e internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada.....	54
Figura 14 -	Curvas de sobrevida obtidas segundo a variável miocárdio não compactado isolado X misto (N= 215)	56
Figura 15 -	Curva de sobrevida na presença de bloqueios do ramo esquerdo ou direito no eletrocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado (N=193).....	58
Figura 16 -	Curva de sobrevida na presença de bloqueios do ramo esquerdo ou direito no eletrocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado misto (N=22).....	58

Figura 17 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas.....	60
Figura 18 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas.....	60
Figura 19 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193), segundo a variável arritmias ventriculares complexas.....	64
Figura 20 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22), segundo a variável arritmias ventriculares complexas.....	64
Figura 21 -	Curva de sobrevida para pacientes com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma	66
Figura 22 -	Curva de sobrevida para pacientes com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma	66
Figura 23 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo	68
Figura 24 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo	68
Figura 25 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo....	70
Figura 26 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo....	70
Figura 27 -	Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável aumento índice de massa do ventrículo esquerdo.....	72

Figura 28 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável aumento índice de massa do ventrículo esquerdo.....	72
Figura 29 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito.....	74
Figura 30 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito.....	74
Figura 31 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável grau de disfunção do ventrículo direito	75
Figura 32 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável grau de disfunção do ventrículo direito	75
Figura 33 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável hipertensão arterial pulmonar	77
Figura 34 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável hipertensão arterial pulmonar	77
Figura 35 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas, segundo a variável disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	80
Figura 36 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas, segundo a variável disfunção diastólica do ventrículo esquerdo	80
Figura 37 - Curva de sobrevida dos pacientes com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a presença ou ausência de realce tardio	84
Figura 38 - Curva de sobrevida dos pacientes com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a presença ou ausência de realce tardio	84
Figura 39 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) segundo a variável aumento do átrio esquerdo, categorizado como “normal + aumento discreto” <i>versus</i> “aumento moderado + importante”	87

Figura 40 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ressonância magnética cardíaca.....	89
Figura 41 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ressonância magnética cardíaca.....	89
Figura 42 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca.....	91
Figura 43 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca.....	91
Figura 44 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável grau disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca	93
Figura 45 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável grau disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca	93
Figura 46 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica associada do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo pela ressonância magnética cardíaca ..	100
Figura 47 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável disfunção sistólica associada do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo pela ressonância magnética cardíaca ..	100
Figura 48 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas pelo método de Kaplan-Meier, segundo a precocidade dos sintomas	105
Figura 49 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) segundo o escore de risco obtido pela análise multivariada.....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Alterações genéticas comuns presentes em várias cardiomiopatias.....	11
Tabela 2 -	Características clínicas dos 215 pacientes com miocárdio não compactado	20
Tabela 3 -	Comorbidades associadas dos 22 pacientes do Grupo com miocárdio não compactado associado a outras cardiopatias.....	42
Tabela 4 -	Frequências absolutas e relativas dos fatores de risco nos 215 pacientes com miocárdio não compactado	44
Tabela 5 -	Características cronológicas do seguimento nos 215 pacientes com miocárdio não compactado isolado e misto	45
Tabela 6 -	Classe funcional de acordo com a classificação da “New York Association” nos momentos iniciais e finais do seguimento nos 215 pacientes com miocárdio não compactado	46
Tabela 7 -	Associação entre “classe funcional inicial” e “classe funcional final”, estratificada para os pacientes com miocárdio não compactado isolado.....	47
Tabela 8 -	Associação entre “classe funcional inicial” e “classe funcional final”, estratificada para os pacientes com miocárdio não compactado misto	47
Tabela 9 -	Análise das curvas de sobrevida segundo a variável “classe funcional inicial”, estratificadas para o Grupo isolado e misto	49
Tabela 10 -	Análise das curvas de sobrevida segundo as variáveis acidente vascular isquêmico + acidente isquêmico transitório, eventos embólicos, implantes ressinchronizadores e internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado (N=193) ou misto (N=22)	52
Tabela 11 -	Análise das curvas de sobrevida nos grupos com miocárdio não compactado isolado e misto	56

Tabela 12 - Análise das curvas de sobrevida na presença de bloqueios do ramo esquerdo ou direito no eletrocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado	57
Tabela 13 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto	59
Tabela 14 - Associação entre presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas e eventos embólicos, estratificado para o grupo miocárdio não compactado isolado	62
Tabela 15 - Associação entre presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas e eventos embólicos, estratificado para o grupo miocárdio não compactado misto	62
Tabela 16 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável arritmias ventriculares complexas, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto.....	63
Tabela 17 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto	65
Tabela 18 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto.....	67
Tabela 19 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto.....	69
Tabela 20 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento índice de massa do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto.....	71
Tabela 21 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto	73

Tabela 22 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável hipertensão arterial pulmonar, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto.....	76
Tabela 23 - Associação entre hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do ventrículo direito, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado isolado.....	78
Tabela 24 - Associação entre hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do ventrículo direito, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado misto.....	78
Tabela 25 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto	79
Tabela 26 - Relação entre os valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com desfechos clínicos, no grupo de miocárdio não compactado isolado.....	82
Tabela 27 - Relação entre os valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com desfechos clínicos, no grupo de miocárdio não compactado misto	82
Tabela 28 - Análise das curvas de sobrevida segundo presença ou ausência de realce tardio, nos grupos com miocárdio não compactado isolado e misto.....	83
Tabela 29 - Relação entre arritmias ventriculares complexas ao Holter 24 horas e realce tardio na ressonância magnética cardíaca no grupo miocárdio não compactado isolado	85
Tabela 30 - Relação entre arritmias ventriculares complexas ao Holter 24 horas e realce tardio na ressonância magnética cardíaca no grupo miocárdio não compactado misto.....	85
Tabela 31 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento do átrio esquerdo, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado isolado, categorizado como “normal + aumento discreto” <i>versus</i> “aumento moderado+importante”	86
Tabela 32 - Análise das curvas de sobrevida segundo a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ressonância magnética cardíaca, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto.....	88

Tabela 33 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca nos grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto.....	90
Tabela 34 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo direito e desfechos clínicos no grupo miocárdio não compactado isolado.....	95
Tabela 35 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo direito e desfechos clínicos no grupo miocárdio não compactado misto	96
Tabela 36 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, estratificada para o grupo miocárdio não compactado isolado.....	97
Tabela 37 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, estratificada para o grupo miocárdio não compactado misto	98
Tabela 38 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica associada do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo pela ressonância magnética cardíaca, nos grupos com miocárdio não compactado isolado	99
Tabela 39 - Idade de acompanhamento e tempo até o diagnóstico entre os pacientes recrutados do rastreamento familiar no InCor	102
Tabela 40 - Análise das curvas de sobrevida segundo a precocidade dos sintomas, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado isolado	104
Tabela 42 - Modelo de regressão logística multivariada para cada covariável independentemente associada ao desfecho, no grupo de miocárdio não compactado isolado.....	109
Tabela 42 - Modelo de regressão logística multivariada para cada covariável independentemente associada ao desfecho, no grupo de miocárdio não compactado isolado	110
Tabela 43 - Análise das curvas de sobrevida segundo a precocidade dos sintomas, estratificadas para o grupo com miocárdio não compactado isolado	112

RESUMO

Andreta CRL. *Seguimento clínico, eletrocardiográfico, ecocardiográfico e de ressonância magnética cardíaca em pacientes com miocárdio não compactado isolado e em associação com outras doenças* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O miocárdio não compactado (MNC) é uma cardiomiopatia rara, cujas principais manifestações clínicas são insuficiência cardíaca, embolias e arritmias. A evolução desses pacientes é pouco conhecida. Dessa forma, o objetivo desse estudo é analisar o seguimento tardio de pacientes com MNC isolado ou associado a outras doenças, adultos e crianças com a doença, e de seus familiares, que foram acompanhados em hospital universitário de cardiologia, bem como avaliar os desfechos clínicos e de exames de imagem em cardiologia nesses pacientes. **Métodos:** Pacientes com diagnóstico de MNC confirmado por critérios ecocardiográficos e/ou ressonância magnética cardíaca (RMC) foram selecionados. Durante seu acompanhamento, foram convocados familiares de primeiro, segundo e terceiro grau para rastreamento da doença. Foram avaliados os seguintes desfechos: óbito, transplante cardíaco, eventos embólicos como acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, tromboembolismo pulmonar, embolia arterial periférica, internações hospitalares por insuficiência cardíaca (IC), ocorrência arritmias ventriculares complexas, e índices de exame de imagem como eletrocardiograma, Holter 24 horas, ecocardiograma transtorácico e RMC, que poderiam apresentar valor prognóstico nesses pacientes. Crianças (idade inferior a 12 anos) foram analisadas separadamente. **Resultados:** Foram acompanhados 215 pacientes com MNC, idade de $36,96 \pm 17,6$ anos, 108 (50,2%) homens, que foram seguidos por $5,9 \pm 4,47$ anos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: 193 com MNC isolado (Grupo 1) e 22 com MNC misto (associado a doenças genéticas, congênitas, doença de Chagas, coronariopatia, cardiomiopatia hipertrófica e miocardite de células gigantes; Grupo 2). A palpitação foi o sintoma clínico mais frequente, estando presente em 42,8% deles. A sobrevida foi menor nos pacientes do Grupo 2, nos que apresentaram FE do ventrículo esquerdo (VE) menor que 50% ($p= 0,004$), naqueles com aumento dos diâmetro e volume diastólicos finais do VE ($p=0,018$ e $0,017$, respectivamente), com aumento do diâmetro do átrio esquerdo ($p< 0,001$), com disfunção diastólica do VE ($p= 0,049$), com disfunção sistólica do ventrículo direito ($p= 0,003$), nos que apresentaram internações hospitalares ($p< 0,001$), nos com eventos embólicos ($p= 0,022$), com arritmias ventriculares complexas ($p= 0,010$), com hipertensão arterial pulmonar pelo ecocardiograma ($p< 0,001$). A ocorrência de FA foi estatisticamente significativa entre os pacientes com disfunção sistólica do VE ($p= 0,0485$) e todos os que apresentaram FA, tinham FEVE inferior a 40% ($p= 0,048$). Vinte e três pacientes eram crianças, seguidos por $4,41 \pm 4,91$ anos, idade média de $5,52 \pm 3,62$ anos, 12 (52,2%) do sexo masculino. A proporção de óbitos ou transplante cardíaco foi 3 vezes maior do que na população adulta (34,8%) e a IC foi o resultado mais comum. As arritmias cardíacas foram raras e os eventos embólicos não foram encontrados neste grupo. O rastreio familiar diagnosticou MNC em 36,7% dos pacientes. Na análise multivariada, a precocidade dos sintomas e a ocorrência de acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório

foram os fatores mais importantes no prognóstico dos pacientes e capazes de prever sobrevida ($p < 0,001$ e $p = 0,008$, respectivamente). **Conclusão:** O seguimento clínico e por métodos de imagens cardíacas por longo período de pacientes com MNC permite traçar um perfil dessa população e estimar o risco de complicações, reforçando a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces. Em crianças, o MNC geralmente evolui de forma mais agressiva, com maior morbi-mortalidade. O rastreamento familiar consiste em uma ferramenta muito importante nesse contexto, permitindo a identificação de pacientes na fase subclínica da doença.

Descritores: arritmias, ecocardiograma, eletrocardiograma, fenômenos embólicos, insuficiência cardíaca, miocárdio não compactado, rastreamento familiar, ressonância magnética cardíaca

ABSTRACT

Andreta CRL. *Clinical, electrocardiographic, echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging follow-up in patients with non-compaction cardiomyopathy in isolation or in association with other diseases* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Non-compaction cardiomyopathy (NCC) is a rare disease, which main clinical manifestations are heart failure, arrhythmias and embolic events. The evolution of these patients is poorly known. Thus, the aims of this study was to analyze the late follow-up of patients with isolated NCC or associated with other diseases, adult and children with the disease and their relatives, which were followed at a university cardiology hospital, and to evaluate the clinical and the cardiology imaging outcomes in these patients.

Methods: Patients with NCC confirmed by echocardiographic (echo) and / or cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) criteria were selected. During their follow-up, their first, second and third degree relatives were recruited to perform screening of the disease using echo. The following variables were included: death, cardiac transplantation, embolic events such as stroke, pulmonary embolism, peripheral arterial embolism, hospital admissions for heart failure, complex ventricular arrhythmias, and imaging indexes of imaging exams such as electrocardiogram, Holter 24 hours, echocardiogram and CMRI, which could have prognostic value in these patients. Children (under 12 years old) were analyzed separately.

Results: Two hundred and fifteen patients with NCC were followed for 5.9 ± 4.47 years, mean age of $36,96 \pm 17,6$ years, 108 (50.2%) males. Patients were divided into 2 groups: 193 with isolated NCC (Group 1) and 22 with mixed NCC (associated with genetic and congenital diseases, Chagas disease, coronary disease, hypertrophic cardiomyopathy and giant cell myocarditis; Group 2). Palpitation was the most frequent clinical symptom, present in 42,8% of them. The survival rate was lower in Group 2 patients ($p < 0.05$), left ventricular (LV) ejection fraction (EF) less than 50% ($p = 0.004$), increased LV end-diastolic diameter and volume by echo ($p = 0.018$ and 0.017 , respectively), with LV diastolic dysfunction ($p = 0.049$), with increased left atrium dimensions ($p < 0,001$), with right ventricular systolic dysfunction ($p = 0.003$), hospital admissions ($p < 0.001$), embolic events ($p = 0.022$), complex ventricular arrhythmias ($p = 0.010$) and pulmonary hypertension by echo ($p < 0.001$). All patients with isolated NCC and AF presented LVEF less than 0.40, and between patients without AF, only 41.7% presented LVEF less than 0.40 ($p = 0.048$). Twenty-three patients was children, followed for 4.41 ± 4.91 years, mean age of 5.52 ± 3.62 years, 12 (52.2%) males. The proportion of deaths or cardiac transplantation was 3 times higher than in the adult population (34,8%) and heart failure was the most common outcome. Cardiac arrhythmias were rare, and the embolic events were not found in this group. The familiar screening diagnosed NCC in 36.7% of the patients. In the multivariate analysis, the precocity of the symptoms and the occurrence of stroke or transient ischemic attack were the most important factors in the prognosis of this patients and it is able to predict survival ($p < 0.001$ and $p = 0.008$, respectively).

Conclusion: The clinical and cardiac imaging methods allows us to draw a profile of this population and to estimate the risk of complications, emphasizing the need for early diagnosis and treatment. In

children, NCC used to develop more severe disease. Family screening is a very important tool, allowing the identification of patients with subclinical stage of the disease.

Descriptors: non-compaction cardiomyopathy, electrocardiogram, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, family screening, heart failure, embolic events, arrhythmias

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O miocárdio não-compactado (MNC) é uma desordem cardíaca rara, que vem sendo estudada e tem ganhado notoriedade na literatura médica ao longo dos últimos 28 anos^{1,2}. Apesar de ser classificada como uma cardiomiopatia (CMP) de cunho genético pela Associação Americana de Cardiologia³, tanto a Organização Mundial de Saúde⁴ como a Sociedade Europeia de Cardiologia⁵ a consideram como uma CMP não classificada.

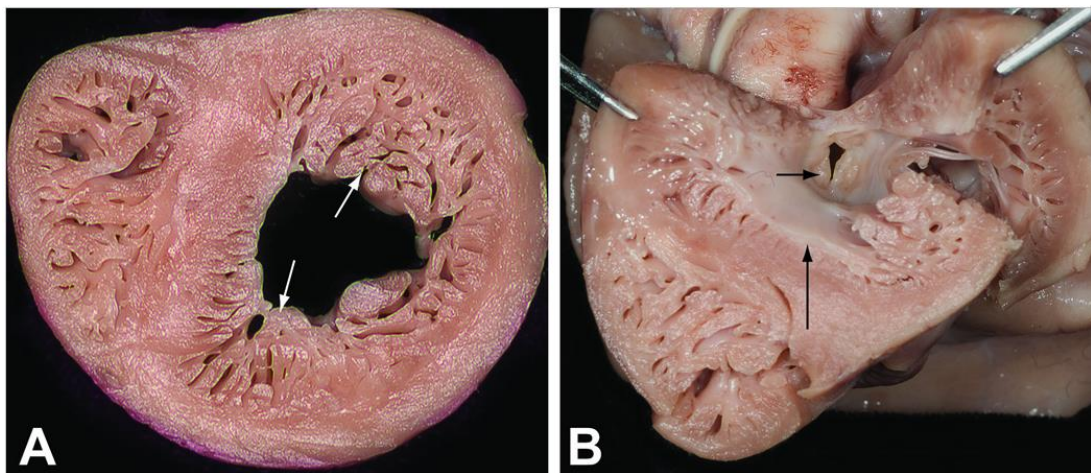
Os relatos históricos do MNC evidenciam que a doença foi inicialmente descrita em 1926 por Grant¹ como achado de necropsia em uma criança com cardiopatia congênita e, posteriormente, em 1975, quando Dusek *et al.*⁶ relataram alterações anatomopatológicas de 5 crianças e as descreveram como “persistência pós-natal de miocárdio esponjoso”. Esse termo foi utilizado por vários anos devido ao aspecto macroscópico dos corações acometidos. Posteriormente, em 1985, Engberding e Bender, foram os primeiros a realizarem o diagnóstico da doença *in vivo*, quando descreveram o achado através do 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 pela ecocardiografia, angiografia e alterações anatomopatológicas. Mas foram Chin *et al.* Os primeiros a proporem a terminologia ‘miocárdio não compactado isolado do ventrículo esquerdo’ em 1990, em um estudo sobre uma série de casos de 8 pacientes (sendo 3 deles em necropsia), quando 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 é secundária à interrupção no processo de compactação miocárdica na vida intra-uterina⁹.

Cerca de três décadas após esses relatos, com a evolução das pesquisas e da acurácia dos métodos diagnósticos, tem-se forte evidência de se tratar de uma doença decorrente de mutações genéticas, com

fisiopatologia mais clara. De acordo com a literatura, o acometimento do sexo masculino é maior que no feminino, variando de 56-81%¹⁰⁻¹³. Sua prevalência não é muito bem definida, variando de 4,5 a 26 por 10.000 adultos referenciados a centros cardiológicos¹³⁻¹⁶, sendo considerada a terceira CMP mais comum em crianças, depois da dilatada e da hipertrófica¹⁴. O número de pacientes com esse diagnóstico vem aumentando graças à modernização das técnicas de imagem, maior conhecimento da doença pela comunidade médica e também pela recomendação de rastreamento familiar, uma vez que há fortes evidências de se tratar de uma doença hereditária.

Como previamente relatado por estudiosos, a principal hipótese é que o MNC ocorra devido à parada da compactação miocárdica no primeiro trimestre da vida intra-uterina. Em condições normais, tal processo ocorre primeiramente da base para o ápice ventricular, do septo interventricular para a parede lateral do ventrículo esquerdo e do epicárdio para o endocárdio. Esse fenômeno gera um miocárdio composto por duas lâminas, sendo uma externa compactada (C) e a outra interna não-compactada (NC). Quando o MNC está presente, há um aspecto característico dessas camadas: hipertrabeculações na porção NC com recessos intertrabeculares profundos em continuidade a cavidade ventricular, não havendo comunicação destes com a circulação coronariana¹⁵. (Figuras 1 e 2).

Com o aprimoramento das imagens ecocardiográficas (exame diagnóstico eleito como de primeira linha no rastreamento do MNC), surgimento da ressonância magnética cardíaca (RMC) e técnicas de PET scanning em conjunto com a análise genética, descobriu-se que a doença não se resumia a alterações estruturais, mas havia também alterações na microcirculação e metabolismo dos miócitos. Baseado também nessa gama de tecnologia, foram propostos vários critérios de imagem para o diagnóstico da doença, o que, atualmente, gera alguns conflitos. Algumas teorias afirmam que o MNC trata-se de uma manifestação fenotípica distinta de outras doenças e que não deve ser diagnosticado apenas com métodos de imagem¹⁸.



(Adaptado de Ng *et al.* Am. J. Med. Genet. A 161A, 1339-44 (2013) ¹⁷

Figura 1 - Eixo curto do ventrículo esquerdo (A) mostrando o excesso de trabeculação miocárdica nas regiões anterior e ínfero-lateral (setas). Nesses pontos, a camada trabeculada ocupa mais de 50% da espessura da parede. Visto a partir do ápice (B), a saída do VE mostra fibroelastose endocárdica (seta maior)

A heterogeneidade das manifestações clínicas dificulta traçar um prognóstico inicial e perfil dos pacientes recém-diagnosticados, mas no geral, os desfechos consistem em insuficiência cardíaca (em graus variados), arritmias atriais e/ou ventriculares e fenômenos embólicos. Dessa forma, o tratamento se baseia na condução dessas manifestações, sendo extrapolado de outras diretrizes cardiológicas para manejo dessa doença, merecendo atenção especial a prevenção dos fenômenos embólicos.

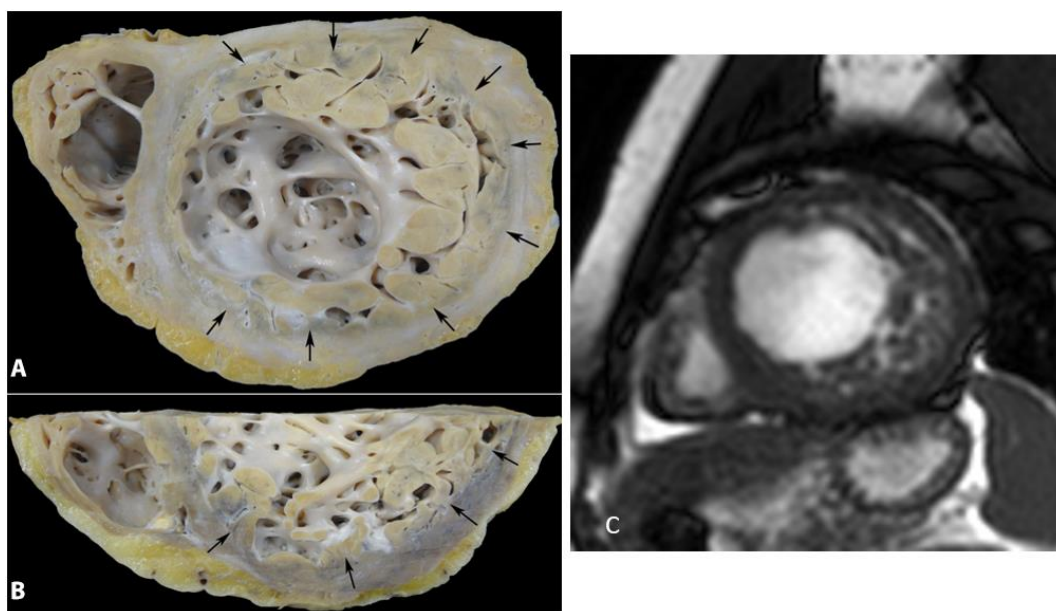
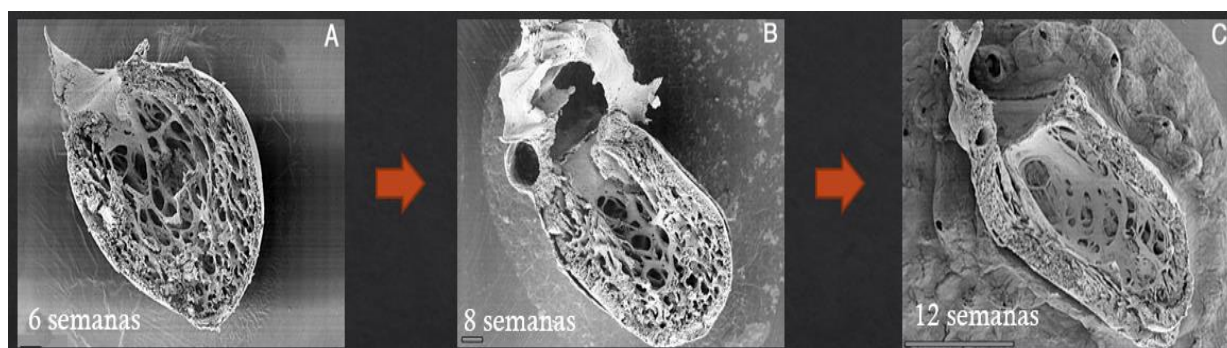


Figura 2 - Seções transversal (A) e coronal (B) através de ventrículos cardíacos de paciente do InCor, onde se apresentam trabeculações e anastomoses (setas) na camada trabeculada. Imagens de ressonância magnética cardíaca no eixo curto (C) do mesmo paciente, mostrando achados da sobreposição entre HCM e MNC

1.1 EMBRIOLOGIA CARDÍACA

Os cardiomiócitos formam um tubo na linha média do embrião, a partir do mesoderma e, influenciado por múltiplos fatores genéticos de genes reguladores, o diferencia em tecido miocárdico ¹⁹. Entre a quinta e oitava semanas do desenvolvimento normal do embrião, ocorre a formação dos recessos sinusóides, que estão em direto contato com o endocárdio do ventrículo esquerdo. As trabéculas miocárdicas estão mais evidentes no final do primeiro trimestre de gestação e se apresentam como protrusões das camadas endocárdicas, que permitem uma maior superfície de contato e trocas com o sangue, em um volume de miocárdio menor e aumento da massa muscular antes do estabelecimento das artérias coronárias. A formação das coronárias começa nos estágios iniciais da formação das trabéculas no VE e ocorrem quase simultaneamente ao envolvimento do

pericárdio no coração. O passo seguinte inclui a compactação das camadas trabeculadas, que ocorre entre 10 e 12 semanas de gestação e por volta do quarto mês, a porção compactada do miocárdio compõe a maior parte do volume e massa ventriculares^{2,19,20}. (Figura 3)



(Adaptado de Sedmera *et al.* Heart Fail. Clin.4, 235-245 (2008) ¹⁹

Figura 3 - Tempo de compactação ventricular no ventrículo esquerdo humano. Nota-se crescente aumento da proporção e da espessura da camada compactada externa. A. Numerosas trabéculas finas estão presentes às 6 semanas. B. As trabéculas começam a se compactar na sua porção basal, contribuindo para aumentar a espessura da camada compacta às 12 semanas quando a septação ventricular é completada. C. A camada compactada forma a maior parte da massa miocárdica após a conclusão da compactação no período fetal inicial.

O final desse processo ocorre com o desenvolvimento da disposição das fibras miocárdicas em espiral, que é responsável pelo padrão de torção da contração sistólica do coração. Apesar de inúmeras teorias em relação à embriogênese cardíaca, ainda não é claro para a comunidade científica como os cardiomiócitos se organizam e migram para a formação da parede ventricular de forma simétrica e apropriada ²¹.

Acredita-se que o grau de disfunção ventricular e severidade da trabeculação ventricular têm relação com o período embrionário que esse processo é interrompido, e justifica os diferentes fenótipos e apresentações clínicas dessa doença. O exato mecanismo molecular que é responsável pela regulação da diferenciação ventricular, crescimento e compactação miocárdica ainda não é claro ¹⁹.



(Adaptado de Val-Bernal *et al.* Pathol. Int. 56, 35-39 (2006) ²²

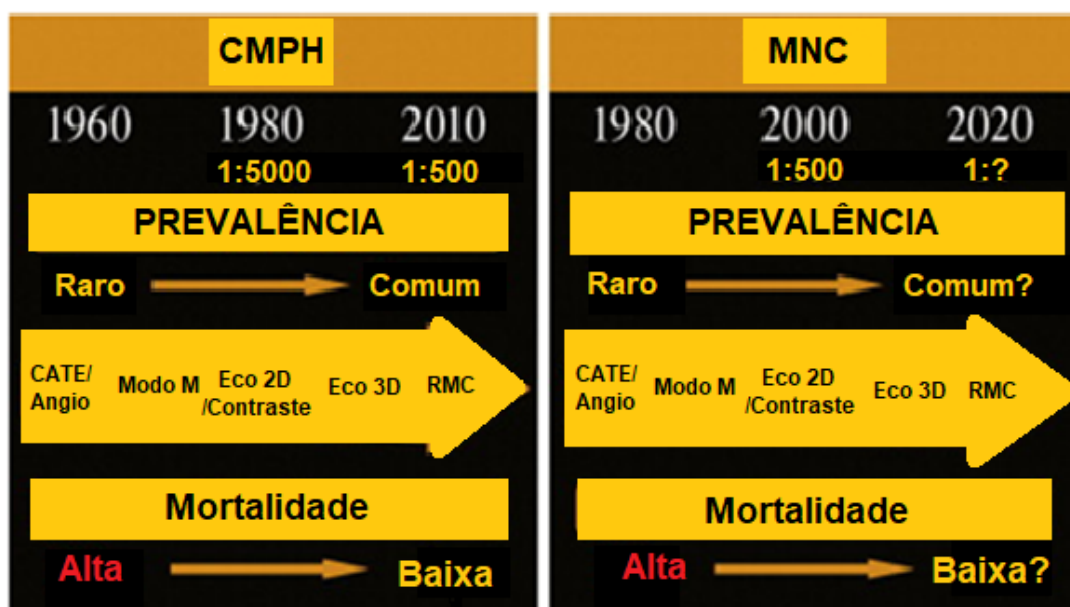
Figura 4 - Cortes seriados do eixo curto dos ventrículos demonstrando as anastomoses entre as trabéculas e os recessos profundos no ventrículo esquerdo. As alterações aumentam progressivamente em direção ao ápice. Nota-se também fibrose endocárdica focal

1.2 ASPECTOS GENÉTICOS

Nos últimos anos, temos tido evidências de que o MNC pode decorrer de casos esporádicos ou familiares. Assim como outras CMP, essa doença apresenta uma heterogeneidade genética, com múltiplos genes sendo propostos como os responsáveis pelo diferentes fenótipos e é descrita de forma isolada ou associada a outras entidades genéticas com ou sem acometimento cardíaco, principalmente as doenças neuromusculares ^{16,23}.

Ambos os casos, esporádicos ou familiares, têm sido descritos, mas as causas permanecem incertas em muitos acometidos. A primeira descrição de gene envolvido com o MNC isolado, ou seja, sem evidências de outra doença cardíaca genética associada se deu em 1997 por Bleyl *et al.* ²⁴, que identificaram mutações do gene G4.5 em homens e mulheres, o qual

se encontra no braço longo do cromossomo 28 (Xq28), e é o responsável pela produção do fosfolípido tafazina, importante na composição e funcionamento da membrana celular muscular esquelética e cardíaca. Tal alteração genética é também encontrada em outras doenças, como síndrome de Barth que é caracterizada por CMP, acometimento da musculatura esquelética, neutropenia cíclica, acidúria por ácido 3 metilglutacônico (um marcador da disfunção mitocondrial) e deficiência de cardiolipina (um fosfolípido da membrana dos cardiomiócitos e das mitocôndrias), levando a um defeito do metabolismo das mitocôndrias e, portanto, a anormalidades na produção de energia de sua utilização pelos sarcômeros^{25,26}.

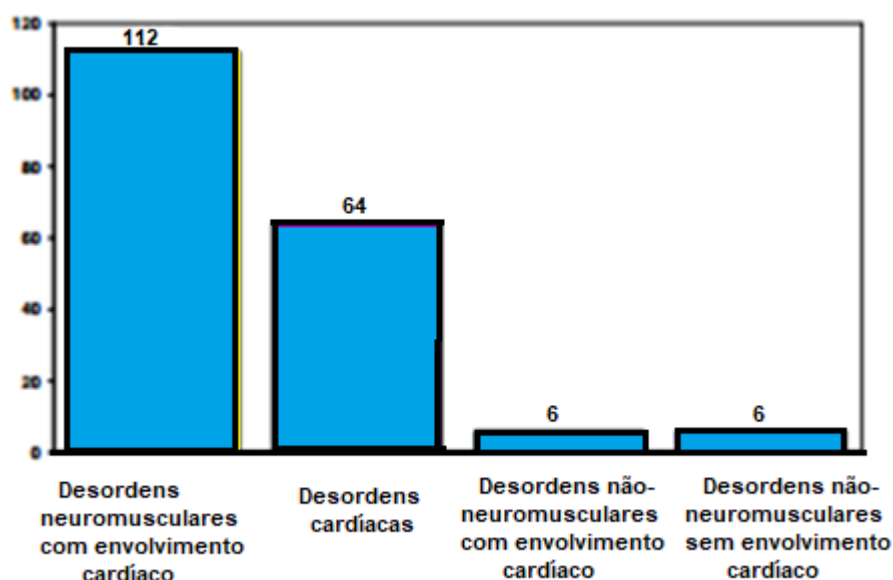


(Adaptado de Paterick *et al.* J.Am. Soc. Echocardiogr. 25, 363-375 (2012)²

Figura 5 - Futuro do Miocárdio não compactado (MNC). Diagrama mostrando como a cardiomiopatia hipertrófica (CMPH) se assemelha ao MNC. Estudos em cardiomiopatia hipertrófica ao longo dos últimos 50 anos têm melhorado o entendimento da prevalência e mortalidade dessa doença heterogênea. O mesmo paradigma pode ser aplicado para o MNC. CATE: Cateterismo, Angio: Angiografia, Modo M: modo monodimensional, Eco 2D: Ecocardiograma bidimensional. Eco 3D: Ecocardiograma tridimensional, RMC: Ressonância magnética cardíaca

A mutação genética reconhecidamente mais comum é decorrente de uma herança com padrão autossômico dominante, que resulta em uma ampla gama de fenótipos. Indivíduos portadores de mutações genéticas idênticas em seus sarcômeros, variam suas manifestações desde recém-nascidos com CMP dilatada, com IC refratária e óbito precoce até adultos assintomáticos^{23,27}. O espectro genético de uma simples mutação pode resultar em diferentes CMP, como MNC, CMP dilatada até cardiomiopatia hipertrófica (CMPH) dentro de uma mesma família^{2,28,29} (Figura 5).

As CMP congênitas que podem estar associadas ao MNC incluem ainda a síndrome da hipoplasia do coração esquerdo (relacionado ao gene DTNA, que é responsável pela produção da alfa-distrofina, que pode levar a uma distrofia autossômica dominante). Mutações no gene NKX2-5 foram identificadas em crianças com MNC e defeitos do septo interatrial. Mutações relacionadas ao gene MYH7 foram encontradas em pacientes com MNC e anomalia de Ebstein^{26,30,31}.



(Adaptado do Finsterer J, *Pediatr Cardiol*, 2009. 30:659–681)¹⁶

Figura 6 - Frequência de hipertrabeculação ventricular em pacientes com desordens neuromusculares, doença cardíaca, desordens neuromusculares com envolvimento cardíaco e doenças não-neuromusculares e não cardíacas

Dentre as mutações associadas à MNC temos ainda a do gene FKBP12, relacionado à liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático pelo receptor rianodina 2 (RyR2), cujas mutações tem-se associado a displasia arritmogênica do ventrículo direito. A CMP dilatada e o MNC compartilham de uma mutação do 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 do cromossomo 5, perdendo o gene CSX; nove distintas mutações de genes de proteínas sarcoméricas que são relacionadas com a CMP hipertrófica e dilatada como a actina alfa cardíaca (ACTC), troponina T cardíaca (TNNT2) e a beta-miosina de cadeia pesada (MTH7), além de genes associados as canalopatias e distúrbios do ritmo, como a SC5NA. Existe ainda importante correlação do MNC com desordens neuro-musculares. A distrofina, por exemplo, é outra proteína do citoesqueleto associada à MNC e a distrofias musculares, como a de Duchene e de Becker no sexo masculino ^{26,32-34}.

Sabe-se hoje, depois de tantos estudos que o MNC compartilha um fundo genético comum com outras formas de CMP e hoje discute-se muito se o MNC trata-se de uma entidade nosológica isolada, ou apenas uma expressão fenotípica de outras doenças como a CMP dilatada ou, principalmente, da CMPH (pela mutação do gene da beta-miosina). No quadro abaixo observa-se um panorama interessante do compartilhamento dessas alterações genéticas ^{18,34}.

Tabela 1 - Alterações genéticas comuns presentes em várias cardiomiopatias

GENES	MNC	CMPH	CMPD	DAVD	CMPR	herança	localização
ACTC1	X	X	X		X	AD	sarcômero
LDB3	X	X	X			AD	disco-Z
LMNA	X		X			AD	membrana nuclear
MYBPC3	X	X	X			AD	sarcômero
MYH7	X	X	X		X	AD	sarcômero
TAZ	X					LX	mitocôndria
TNNT2	X	X	X		X	AD	sarcômero
VCL	X	X	X			AD	disco-Z

(Adaptada de Teekakirikul P *et al.* The Journal of Molecular Diagnostics. 2013.15(2):158-70 ³⁴

A Sociedade Europeia de Arritmia Cardíaca em 2011 propôs que a investigação genética seja considerada Classe I de recomendação, para todos os membros da família, quando uma mutação genética específica é identificada em um paciente. A literatura mostra que o acometimento dos familiares pode variar de 17 a 50% dos casos, sendo a herança autossômica dominante o padrão mais comum. Uma revisão sistemática de Bhatia *et al.* encontrou uma ocorrência familiar em torno de 30%, em membros da mesma família rastreados a partir do caso índice. Hoedemaekers *et al.*, em 2010, realizaram rastreamento genético em parentes de primeiro e segundo grau de 58 pacientes com diagnóstico de MNC. Os autores observaram que 67% dos familiares apresentavam alterações genéticas, sendo 35% portadores de CMP. Dentre esses últimos, 68% apresentavam MNC e 7,24% CMPH. É importante ressaltar que dentre os investigados, a maioria deles (63%) eram assintomáticos, reforçando a importância de se realizar um rastreamento familiar, iniciando-se assim, o seguimento e tratamento precoces ^{25,35,36}.

Infelizmente, devido aos altos custos, difícil acesso à tecnologia especializada, e à falta de relação causal consensual entre o encontro de uma mutação e sua manifestação fenotípica, a realização do estudo do DNA dos indivíduos afetados e de sua família está longe de ser uma prática rotineira. Por outro lado, não há dúvidas que estamos diante de uma ferramenta de grande importância no que tange o aconselhamento genético desses pacientes ^{34,37}.

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O MNC tem como característica, a grande heterogeneidade de manifestações clínicas, podendo ocorrer em qualquer idade, desde pacientes assintomáticos, até aqueles em estágio final de IC, ou estar associado a eventos tromboembólicos sistêmicos ou pulmonares, arritmias complexas e morte súbita ^{2,38-41}. A grande maioria dos pacientes evoluem com uma longa fase de vida assintomáticos.

Os sintomas mais frequentes são dispneia (79%), sintoma que representa de forma cardinal o início da fase de descompensação cardíaca; dor torácica (26%); arritmias ventriculares (26%) e fenômenos tromboembólicos (15%). Os pacientes podem apresentar morte súbita como manifestação inicial. Alterações eletrocardiográficas são frequentes, mas nenhum padrão característico foi identificado ^{9,20,37}.

1.3.1 Insuficiência cardíaca

Trata-se da evolução clínica mais comum do MNC. As manifestações da IC estão presentes em mais da metade dos portadores da doença, sendo que a disfunção sistólica tem sido relatada em até 84% dos acometidos, em diferentes estudos. A disfunção diastólica também tem sido relatada nesses pacientes e também cursa com uma grande variedade de apresentação: desde assintomáticos com alteração do relaxamento, até os casos de

padrão restritivo ^{27,37,42-44}. Os pacientes que evoluem para dilatação e/ou disfunção ventricular, possuem uma mortalidade maior, quando comparado às outras formas de acometimento ^{38,39,45}.

A fisiopatologia da disfunção miocárdica no MNC dispõe de poucas evidências e a disfunção da microcirculação é uma hipótese bem aceita, descrita como relacionada à evolução para IC e às manifestações clínicas como precordialgia. Outros mecanismos propostos são distúrbios mitocondriais, perda da torção na sístole ventricular, além de mutações genéticas que resultariam na ampla apresentação fenotípica. A intensidade e a frequência desses sintomas vão depender de quanto à demanda miocárdica é exigida. Esse dado é sustentado na maioria dos casos por remodelamento adverso das coronárias intramurais, sendo incerto o papel dos medicamentos na sua reversão. A redução da reserva de fluxo coronariano resulta provavelmente, de disfunção da microcirculação coronária do MNC, assim como ocorre em outras CMP primárias (hipertrofica, dilatada e restritiva), e em secundárias (como estenose aórtica e cardiopatia hipertensiva). Acredita-se que haja uma alteração primária do metabolismo nesses pacientes, agravadas por essas variáveis mencionadas ⁴⁶. Assim como nessas doenças que cursam sem influência da aterosclerose, essa disfunção não está confinada às regiões trabeculadas, mas por todo o miocárdio, o que prova que o MNC é uma doença difusa e que tal mecanismo justifica o acometimento de vários os segmentos miocárdicos na disfunção ventricular, independente da presença de trabéculas. Tal alteração circulatória justifica também a presença de área de fibrose miocárdica com padrão não isquêmico e pode justificar a falência de um sistema de rotação ventricular eficiente para desenvolver a performance de contração sistólica. Esse conceito é comprovado por técnicas ecocardiográficas, como o *speckle tracking* e ecocardiograma tridimensional ⁴⁷⁻⁵⁴.

O comprometimento do ventrículo direito (VD) no MNC não apresenta muitas descrições na literatura, uma vez que não há critérios diagnósticos por imagem definitivos para envolvimento essa câmara, uma vez que se

apresenta naturalmente mais trabeculada. Os estudos relacionados ao acometimento do VD foram realizados com amostras pequenas e em pacientes previamente diagnosticados com MNC do VE, ou associados a outras cardiopatias congênitas. A disfunção sistólica ventricular direita foi mais evidente nos pacientes com acometimento sistólico esquerdo avançado, e teve relação com maior morbidade e mortalidade, maior incidência de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular sustentada e não sustentada) e, portanto, maior incidência de implante de cardiodesfibriladores. De acordo com a literatura, a disfunção ventricular direita parece ser um marcador de MNC na forma avançada, apresentando então pior prognóstico ^{27,55}.

O remodelamento cardíaco tem sido descrito em pacientes com tratamento adequado para insuficiência cardíaca, evidenciando-se por melhora da fração de ejeção e melhora da geometria ventricular por redução de suas dimensões. Há relatos também de alguns pacientes pediátricos com descrição do padrão ondulante de manifestações fenotípicas, que consistem em recuperação da função ventricular na infância, com posterior deterioração na idade adulta ^{56,57}.

1.3.2 Eventos arrítmicos

Os pacientes com MNC têm um risco aumentado de desenvolver arritmias cardíacas. As de origem ventricular podem ter caráter maligno e ocorrem em 6 a 62% dos casos, o que reforça ainda mais a necessidade do diagnóstico precoce e manejo desses pacientes. As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são bloqueio do ramo direito (BRD), bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e taquicardia ventricular (TV). Outras alterações do ritmo cardíaco que preocupam são a fibrilação atrial (FA), os bloqueios atrioventriculares e a síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) que acomete 15% da população pediátrica ^{27,47,58}.

O mecanismo exato das arritmias atriais e ventriculares do MNC não são conhecidos precisamente, mas acredita-se que ocorram por bloqueios

no sistema de condução e pela presença de recessos intertrabeculares, que formariam um substrato para o mecanismo de reentrada e gatilho para os eventos. Outro mecanismo proposto consiste na redução da perfusão miocárdica, pela disfunção da microcirculação, resultando em fibrose subendocárdica, que leva a perda da homogeneidade elétrica e circuitos de micro-reentrada, relacionados às arritmias ventriculares complexas⁵⁸⁻⁶².

As arritmias presentes no MNC que se associam a pior prognóstico pela literatura são a FA, que tem sido descrita com prevalência de 7 a 25% dos adultos, e as taquiarritmias ventriculares, presentes em até 47% dos casos^{20,23,37,38,52}.

1.3.3 Eventos embólicos

Correspondem a complicações maiores do MNC, sendo relativamente comuns. Sua incidência varia de 5 a 38%, ocorrendo mais frequentemente 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 mesentérica são descritos como manifestações dessa CMP e podem ocorrer como apresentação inicial da doença em cerca de 7% dos casos^{25,47,58,59,62-65}.

Os eventos embólicos decorrem principalmente da estase sanguínea que se forma na área próxima às trabéculas, predispondo à formação de trombos que podem migrar para os pulmões ou circulação sistêmica. O risco de desaceleração do fluxo entre as trabéculas é maior, quando associado à disfunção sistólica ventricular. Sua incidência vem diminuído em estudos mais recentes, graças ao maior conhecimento da doença e maior orientação em relação ao uso de anti-coagulantes e anti-agregantes plaquetários^{20,66}.

1.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Uma abordagem com diferentes métodos diagnósticos é importante para a confirmação do MNC, uma vez que essa doença acarreta alterações em diferentes estruturas cardíacas, como miocárdio, sistema de condução e até microcirculação. A existência de métodos diagnósticos mais precisos diminui a necessidade de outros métodos mais invasivos. O ecocardiograma bidimensional ainda é o exame de escolha para o rastreamento, mas conta com limitações como a janela ecocardiográfica e a experiência do examinador. Podemos contar ainda com a RMC, o eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) e o Holter de 24 horas. A tomografia computadorizada do coração (em casos selecionados) e a ventriculografia esquerda podem corroborar para o diagnóstico.

1.4.1 Eletrocardiograma de 12 derivações

Não existe uma alteração específica no eletrocardiograma dos pacientes com MNC. Steffel *et al.* Avaliaram 74 pacientes com MNC e observaram que as alterações eletrocardiográficas mais comuns foram os bloqueios átrio-ventriculares de primeiro e segundo grau até os totais. Demonstrou ainda que o intervalo PQ, analisado como uma variável contínua, é preditor independente de mortalidade cardiovascular, mesmo quando comparado a fração de ejeção do VE e ao seu diâmetro diastólico final. Outros fatores relacionados à pior prognóstico e maior morbimortalidade são duração do intervalo QTc e alterações da repolarização ventricular, não sendo diferente de outras cardiopatias, como a CMPH^{59,67}. Outro estudo com 34 pacientes com MNC mostrou que 94% deles apresentavam alterações eletrocardiográficas, sendo as mais comuns a FA, BRE e BRD, porém sem significância estatística em relação a desfechos clínicos maiores, como óbito ou transplante cardíaco. A presença de síndrome de WPW é mais comum em crianças com MNC e o BRE é mais comum em adultos⁶⁰.

A fragmentação do QRS pode ser avaliada também pelo ECG de 12 derivações e é um marcador de anormalidades da despolarização ventricular. Representa um atraso de condução na ativação miocárdica através do tecido fibrótico, tratando-se de um indicador de mortalidade e de eventos arrítmicos maiores em diversas CMP. Cetin *et al.* Utilizaram essa técnica em 88 pacientes e a mesma demonstrou ser preditor independente de arritmias e mortalidade cardiovascular, quando presente em 3 ou mais derivações. O número de derivações com QRS fragmentado teve relação direta também com o grau de trabeculação e consequente grau de disfunção ventricular^{60,68,69}.

1.4.2 Holter de 24 horas

É o método de escolha para identificação das arritmias. A técnica permite a avaliação do ritmo por período prolongado, melhorando a sensibilidade do diagnóstico. Como dito anteriormente, as arritmias são complicações frequentes, graves e, por vezes, a primeira manifestação clínica do paciente com MNC, seja na forma de palpitações, dor torácica ou morte súbita.

Assim, o Holter de 24 horas consiste em uma ferramenta muito importante para traçar um prognóstico e guiar o tratamento do paciente. Esse método auxiliar em decisões terapêuticas como anticoagulação, uso de anti-arrítmicos e o implante de cardiodesfibrilador (CDI), uma vez que a FA e as arritmias ventriculares são relativamente frequentes no MNC. Recomenda-se a realização de pelo menos um Holter de 24 horas ao ano nos pacientes com MNC⁵⁶.

1.4.3 Ecodopplercardiograma transtorácico

Trata-se do método de primeira escolha para rastreamento e diagnóstico do MNC. É de fácil realização, baixos custo e risco e apresenta

alta disponibilidade para o paciente. Os critérios mais aceitos são os seguintes:

Critérios de Chin *et al.*⁹:

- Presença de $x / y < 0,5$, em que:
 - o X = distância da superfície epicárdica até o recesso trabecular;
 - o 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.*⁷⁰:

- Espessamento segmentar da parede miocárdica do VE com duas camadas: uma camada epicárdica fina e compactada (C) e uma camada endocárdica espessa não compactada (NC), preenchida por sangue vindo da cavidade ventricular. A relação 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 e no final da sístole.

Critérios de Stöllberger *et al.*⁷¹:

- 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 tem 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. Realizar diferentes cortes para obter melhor definição da imagem e diferenciar de falsas cordas e bandas aberrantes.

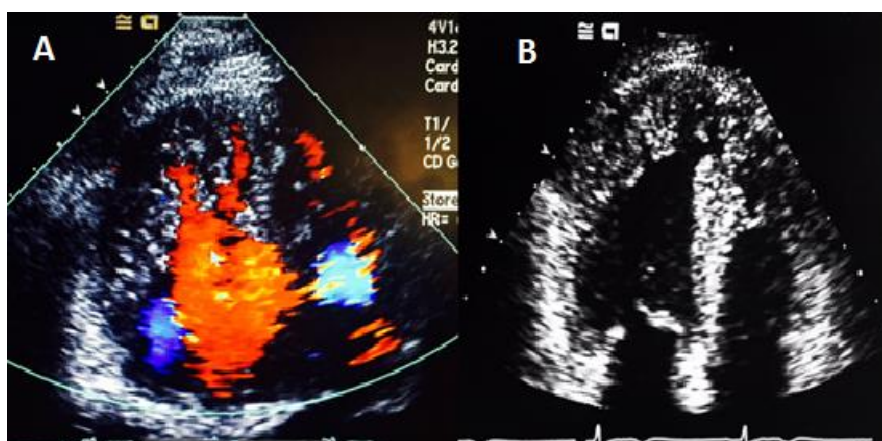


Figura 7 - Hipertrabeculação na região apical e parede lateral do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, com fluxo entre as trabéculas ao Collor Doppler (A) e sem Color (B), em paciente do Incor

Desde a elaboração desses critérios, discute-se qual deles é o mais fidedigno e melhor para o diagnóstico do MNC, mas não há um consenso entre os estudos. As limitações do método, como janela ecocardiográfica limitada principalmente na visualização do ápice ventricular, dependência da experiência do operador e a existência de trabeculações mais exuberantes em indivíduos saudáveis (como atletas, indivíduos 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 demonstram uma pobre correlação, principalmente pela diferença de métodos de aquisição das imagens ⁷²⁻⁷⁵.

A aquisição das imagens deve ser realizada de maneira a encurtar o mínimo o eixo longo do VE. Além disso, a frequência do transdutor deve ser a maior possível, sempre tendo em mente que a região ápico-lateral é a mais frequentemente acometida.

O uso de contraste ecocardiográfico e a ecocardiografia tridimensional auxiliam em muito a definição das bordas endocárdicas, refinando esse método diagnóstico. Outras novas tecnologias têm sido utilizadas como o *speckle tracking* que é capaz de avaliar a motilidade regional do VE e detectar o acometimento em pacientes com fração de ejeção normal na análise pelo ecocardiograma bidimensional, podendo-se iniciar abordagem mais precoce^{52,75-77}.

Atenção especial deve ser dada ao estudo da torção ventricular esquerda pela análise da rotação do ápice e base ventriculares, que ocorrem em sentidos opostos no coração normal. Entretanto, no MNC esse mecanismo está diminuído e a maioria dos pacientes apresenta uma rotação em bloco, com o ápice e base ventriculares girando na mesma direção, o que resulta em piora da função sistólica miocárdica e maior sintomatologia^{62,78,79}.

1.4.4 Ressonância magnética cardíaca

Hoje em dia a RMC é considerado o método de imagem de maior acurácia no diagnóstico do MNC, pois permite a confirmação diagnóstica pelo delineamento entre o tecido compactado e o não-compactado. As vantagens da RMC em relação ao ecocardiograma não estão apenas na melhor definição do endocárdio, mas no maior número de informações relacionadas ao prognóstico que esse método pode fornecer, como a detecção do realce tardio, melhor visualização e análise do ventrículo direito, melhor acurácia nas medidas de volumes ventriculares e atriais e fração de ejeção, detecção de trombos e áreas discinéticas.

Assim como no ecocardiograma, alguns critérios foram desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico do MNC. Os mais conhecidos e aceitos são o critério de Pettersen *et al.* E o critérios de Jacquier *et al.*

Critério de Petersen *et al.*⁵¹:

- 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*⁸⁰:

- 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.

Os critérios propostos por Petersen *et al.*⁵¹ são muito criticados pela baixa especificidade do método, havendo uma superestimulação do diagnóstico de MNC. Por exemplo, Kawel *et al.*, em 2012, aplicaram essa relação > 2,3 em uma coorte com 1000 participantes do estudo multiétnico de aterosclerose (MESA). Foram encontrados 43% desses pacientes, sem doença cardíaca, porém com critérios para MNC. Assim, quando a probabilidade pré-teste da MNC é alta, esse critério é apropriado, mas se baixa, um valor de corte mais alto se faz necessário^{42,81}.

Em relação ao realce tardio, Dodd *et al.*⁸¹ em um estudo retrospectivo, observaram que o grau desse achado tem relação com o grau de disfunção ventricular esquerda e apresenta pior prognóstico, o que já foi comprovado por outros estudos. Andreini *et al*, em 2016, seguiram prospectivamente um grupo de 113 pacientes por um tempo médio de 48 meses e observaram a correlação estatística entre a presença de realce tardio na RMC e piores desfechos (eventos embólicos, hospitalização por ICC descompensada, arritmias ventriculares e óbitos por causa cardíaca)⁸².

Outra técnica que mais recentemente vem ganhando notoriedade dentro da RMC é a análise do mapa T1, que consiste em uma ferramenta importante que reflete a presença da fibrose miocárdica, mais precocemente em relação ao realce tardio pelo gadolínio. Os estudos têm demonstrado boa

relação entre os valores de fibrose por esse método, com a biópsia miocárdica ^{83,84}.

1.4.5 Tomografia computadorizada do coração

Trata-se de um método de elevada especificidade e alto valor preditivo negativo. Pode ser utilizado para diagnóstico de MNC naqueles pacientes com contra-indicação ou impossibilidade de realizar a RMC. O critério utilizado é a relação NC/C maior que 2,2, no final da diástole. Esse método ainda permite a avaliação da circulação coronariana. As desvantagens decorrem do uso de radiação e contraste iodado ^{85,86}.

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas são as CMP que podem ser confundidas com o MNC, e o aprimoramento dos métodos diagnósticos é importante para evitar o sub ou superdiagnóstico. O MNC pode ser confundido com CMP hipertrófica apical, endomiocardiofibrose, CMP dilatada com trombos apicais, displasia arritmogênica do ventrículo direito, CMP hipertensiva, cordas intracavitárias, tumores ventriculares, e hipertrabeculação ventricular em indivíduos saudáveis (como negros, atletas e gestantes) ^{19,43,44,87,88}.

1.6 TRATAMENTO

1.6.1 Medicamentoso

O tratamento do MNC deve ser direcionado para as manifestações clínicas mais importantes como IC, arritmias e fenômenos tromboembólicos.

Os pacientes com MNC que evoluem com IC devem seguir o tratamento convencional proposto pelas recomendações internacionais e

nacionais. Parent *et al.*, em 2016, realizaram estudo com 51 pacientes com MNC, disfunção ou dilatação ventricular e uso de pelo menos uma das seguintes drogas: beta-bloqueador⁸⁹, IECA e/ou BRA. Esses pacientes foram seguidos por cerca de 2,4 anos e avaliados pelo ecocardiograma antes e após o início da terapia e 88% dos pacientes incluídos apresentaram melhora na fração de ejeção (definida como maior que 5% do valor basal)⁵⁷.

A anticoagulação oral está indicada em pacientes com disfunção ventricular importante, independente da presença de FA, para reduzir a incidência de eventos tromboembólicos^{37,38,90}. Alguns autores preconizam a anticoagulação oral, independente da presença de disfunção ventricular ou de trombo, pelo relato de casos de embolias prévias em pacientes com MNC e função sistólica preservada. Mas, isso não é consenso na literatura. Além disso, o risco de eventos tromboembólicos aumenta quando há associação entre FA e IC²⁰. Em pacientes com função sistólica preservada pode ser usado o escore de risco CHADS₂ para auxiliar na indicação da anticoagulação oral destes pacientes⁹¹. O transplante cardíaco está indicado em pacientes com insuficiência cardíaca refratária⁹².

Os indivíduos com MNC e função ventricular normal, geralmente tiveram seu diagnóstico realizado após triagem familiar, comumente são assintomáticos e devem ser seguidos clinicamente a cada um a dois anos³⁷. A disfunção ventricular esquerda pode não estar presente ao diagnóstico, e aparecer na evolução da doença¹³. Os pacientes com MNC e síndrome de WPW ou taquicardia por reentrada átrio-ventricular (AV) ou do nó AV devem ser tratados com ablação por radiofrequência.

1.6.2 Terapia por ressincronização e implante de desfibrilador

A terapia por ressincronização segue as recomendações da literatura para o tratamento da IC^{93,94}. Stollberger *et al.* mostraram que de 102 pacientes, oito deles foram submetidos à terapia de ressincronização, sendo que todos apresentaram melhora da capacidade funcional e metade deles apresentaram melhora da função ventricular em seguimento de 39 meses⁹⁵.

Bertini *et al.* compararam o efeito da terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com CMPD com e sem MNC. Foi observado melhor resultado em pacientes com MNC, com maior remodelamento reverso. Assim, quanto maior o número de segmentos acometidos pela não compactação, maior a chance de resposta e maior o remodelamento reverso no seguimento de seis meses ⁹⁶.

Em algumas séries, a morte súbita cardíaca foi responsável por cerca de 40% das mortes em pacientes com MNC ⁵⁶. Assim, em presença de taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular e disfunção sistólica grave, está indicado o implante de cardiodesfibrilador ^{97,98}.

1.7 PROGNÓSTICO

O curso clínico é variável, sendo que a mortalidade é alta em algumas séries, variando de 35-47% no seguimento de 42 a 72 meses após o diagnóstico ¹¹. Nos dias atuais, com o diagnóstico e o tratamento mais precoces se observa a melhora do prognóstico dessa doença. Em 2011, Habib *et al* estudaram 45 pacientes por 10 anos, e a análise estatística evidenciou sobrevida média em 97% em 46 meses, sugerindo que o prognóstico é melhor do que se pensava anteriormente ³⁷.

A função ventricular normal pode ser observada em indivíduos que tiveram seu diagnóstico através de rastreamento familiar ou exames periódicos, e esses, geralmente cursam com melhor prognóstico ³⁷. A evolução dos pacientes que se apresentam com quadro clínico de IC ao diagnóstico, ou que evoluem com disfunção no decorrer da doença, é similar à CMPD.

Vários estudos têm mostrado que os fatores de mau prognóstico são classe funcional III/IV e complicações cardiovasculares na apresentação da doença (IC, eventos embólicos sistêmicos e arritmia ventricular sustentada) ^{11,98}, fração de ejeção reduzida, diâmetros diastólico final do VE e atrial esquerdo aumentados, redução da pressão arterial sistólica, presença de

hipertensão arterial pulmonare BRD ³⁸. Atualmente, as taxas de morte de pacientes com MNC são comparáveis às observadas em outras CMP.

Dessa forma, poucos trabalhos e com número reduzido de pacientes avaliaram o seguimento clínico e de imagem cardiovascular de longo prazo na CMP não compactada. Assim, esse estudo se propõe a um melhor entendimento dessa doença e identificação de fatores prognósticos com o intuito de promover uma abordagem clínica mais precoce.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIOS

Avaliar o desfechos clínicos e de exames complementares, como eletrocardiograma, Holter 24 horas, ecocardiograma transtorácico e ressonância magnética cardíaca em pacientes com miocárdio não compactado isolado ou associado a outras cardiopatias.

2.2 SECUNDÁRIOS

Avaliar os desfechos, evolução e prognóstico dos pacientes diagnosticados no rastreamento familiar.

Avaliar os desfechos, evolução e prognóstico das crianças com miocárdio não compactado.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA EMÉTODOS

Foram selecionados os 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 de imagem validados atualmente e descritos nas respectivas metodologias abaixo ^{9,51,71,99}.

O seguimento desses pacientes foi realizado a cada 3 meses e com intervalos menores, se necessário, pelos mesmos profissionais. Durante esse acompanhamento, foram convocados familiares de primeiro, segundo e terceiro grau para rastreamento da doença por meio do ecocardiograma transtorácico e, uma vez levantada a hipótese da doença, tais pacientes foram matriculados no ambulatório do InCor para complementação diagnóstica com RMC, além do eletrocardiograma de repouso e Holter 24 horas.

Para o presente estudo, os pacientes foram divididos dois grupos sendo um com MNC isolado (Grupo 1) e outro em associação com outras doenças como síndromes genéticas, doença de Chagas, cardiopatias congênitas, doença arterial coronariana, cardiomiopatia hipertrófica e miocardite de células gigantes (Grupo 2), e seus desfechos foram avaliados nos seus respectivos grupos.

Esse estudo foi aprovado pela CaPPesq número 0103/09 e Número do SDC: 3209/08/125. Todos os participantes do estudo foram esclarecidos sobre o projeto, com explicação dos riscos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Quando impossibilitados, seu representante legal o fez, após detalhada explicação da presente pesquisa. Os princípios da Declaração de Helsinki foram seguidos durante esse estudo.

3.1 CRITÉRIOS DA INCLUSÃO

- todas as faixas etárias;
- critérios para MNC pelo ecocardiograma transtorácico e/ou pela RMC.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- recusa em participar do estudo;
- pacientes cujo diagnóstico não ficou claro pelo ecocardiograma transtorácico e que não puderam realizar a RMC devido a:
 - clearance de creatinina < 35 ml/m²;
 - claustrofobia;
 - transtornos psiquiátricos;
 - uso de dispositivos implantáveis.

3.3 COLETA DOS 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 de julho de 1999 a agosto de 2017.

Os dados clínicos analisados foram: gênero, idade, tempo do início do acompanhamento até o diagnóstico (a matrícula do paciente no ambulatório foi considerada a data inicial), tempo do início dos sintomas até matrícula no ambulatório, principais sintomas à admissão e durante o seguimento (assintomáticos, dor torácica, edema de membros inferiores, internações hospitalares por IC descompensada, palpitações, síncope e classe funcional), incidência de eventos embólicos (acidente vascular encefálico isquêmico, acidente isquêmico transitório, tromboembolismo pulmonar,

embolia arterial periférica), comorbidades associadas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, dislipidemia, tabagismo, etilismo, doença renal preexistente, doença de Chagas, CMPH, síndrome genética associada, cardiopatia congênita e doença coronariana prévia ou após início do seguimento). A classe funcional inicial e final foi um dado relevante para avaliar resposta ao tratamento e progressão da doença. Foi realizada baseando-se nos critérios da New York Heart Association (NYHA), que apesar de subjetivo e de grande variabilidade inter observador, continua a ser um parâmetro muito utilizado na literatura para estudos de pacientes com IC.

A faixa etária do início dos sintomas também influenciou no prognóstico e desfechos dessa população, sendo considerado criança aqueles pacientes menores de 12 anos de idade e adultos aqueles acima dessa idade.

Em relação ao histórico familiar, o acometimento de outros membros da família pelo MNC de primeiro, segundo e terceiro graus foram analisados por meio do rastreamento pelo ecocardiograma. Foi ainda analisada morte súbita de causa desconhecida ou causa cardiológica.

Como desfechos relevantes, analisou-se: óbito, transplante cardíaco, eventos embólicos durante seguimento (AVC isquêmico, tromboembolismo pulmonar, embolia arterial periférica), ocorrência de arritmia ventricular, FA, FLA, morte súbita abortada (definida como morte natural por causas cardíacas, prenunciada pela abrupta perda da consciência até 1 hora após início de alterações agudas do estado cardiovascular, ou morte não testemunhada durante o sono) ¹⁰⁰, implante de ressincronizador, implante de CDI e número de terapias relacionadas ao mesmo, além de hospitalizações.

3.4 ELETROCARDIOGRAMA DE SUPERFÍCIE EM REPOUSO

Os exames foram realizados com análise de 12 derivações (DI, DII, DIII, aVF, aVL, aVR e V1 a V6). Os laudos foram elaborados de acordo com as diretrizes de Interpretação de Eletrocardiograma de Repouso da Sociedade Brasileira de Cardiologia ¹⁰¹, em diferentes aparelhos disponíveis comercialmente.

Foram avaliadas as seguintes informações fornecidas pela leitura do exame:

- ritmo cardíaco;
- presença ou não de bloqueio de ramo direito (BRD) ou de ramo esquerdo (BRE);
- bloqueio átrio-ventricular (BAV);
- fibrilação atrial (FA);
- flutter atrial (FIA).

3.5 HOLTER 24 HORAS

Os exames foram realizados em aparelho da Seer Light Recorder (GE Healthcare, Illinois, USA) com 3 canais, à base de pilhas, com realização de gravação no intervalo de 21 a 24 horas e analisados pelo programa da GE Healthcare (Illinois, USA).

Foram avaliadas as seguintes informações fornecidas pela leitura do exame:

- Frequência cardíaca mínima, média e máxima;
- Arritmias ventriculares (extrassístoles ventriculares monomórficas ou polimórficas, isoladas, em pares, bigeminismo ventricular e ocorrência de taquicardia ventricular);
- Arritmias supraventriculares (extrassístoles supraventriculares isoladas, em pares, taquicardia supraventricular);
- Intervalo da condução átrio-ventricular (Intervalo PR);
- Duração média do complexo QRS.

3.6 ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

Os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico unidimensional (modo-M), bidimensional (modo-B), com Doppler pulsado, contínuo e a cores, utilizando o aparelho Sequóia 512 (Acuson, Mountain View, CA), equipado com transdutor multifrequencial, modelo 3V2c, de 2.5-4.0 MHz. A documentação dos exames foi realizada pela gravação em fita de videocassete comum e/ou em CD no formato DICOM. 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 de valva mitral e ao nível de músculo papilar, e apical 4, 3 e 2 câmaras.

O ecocardiograma transtorácico foi realizado de forma completa, e analisado por dois ecocardiografistas experientes. Os seguintes índices ecocardiográficos foram incluídos nesse estudo, de acordo com as recomendações vigentes no início do estudo ¹⁰²: diâmetros atrial e ventricular esquerdos, índices de função sistólica pelo método de Teicholz e aumento da massa do ventrículo esquerdo, corrigida pela área de superfície corporal. O grau de disfunção sistólica ventricular direita foi analisado em disfunção discreta, moderada e importante.

A análise da função diastólica do ventrículo esquerdo¹⁰³ foi realizada a partir dos seguintes dados: velocidades de influxo ventricular esquerdo através do Doppler pulsátil da valva mitral – ondas E e A, relação E/A e tempo de desaceleração da onda E (em cm/s no corte apical 4 câmaras); velocidade de movimento do miocárdio pelo Doppler tecidual – picos das velocidades sistólicas e diastólicas precoce (E'), diastólica após a contração atrial (A') e relações E'/A' e E/E' no septo interventricular e na parede lateral (em cm/s, no corte apical 4 câmaras); velocidade do influxo atrial esquerdo – Doppler pulsátil do fluxo das veias pulmonares no teto do átrio esquerdo (em cm/s no corte apical 4 câmaras). A partir desses dados, o padrão da função

diastólica foi classificado em normal, alteração do relaxamento, pseudonormal e restritivo.

Os critérios considerados para não compactação miocárdica foram baseados nos estudos de Chin *et al.*⁹, Jenni *et al.*⁷⁰ e Stöllberger *et al.*⁷¹: presença de trabeculação proeminente e recessos intertrabeculares profundos preenchidos com sangue da cavidade do VE ao color Doppler; identificação duas camadas miocárdicas distintas: uma externa compactada (C) e uma interna não compactada (NC); relação NC/C maior que 2, na janela paraesternal eixo curto, no final da sístole (critérios de Jenni *et al.*)⁷⁰; relação C/NC $\leq 0,5$ no eixo curto paraesternal e apical, no final da diástole (critérios de Chin *et al.*)⁹; presença de 4 ou mais trabeculações na parede livre do VE, na porção apical dos músculos papilares visível em uma janela; trabeculações com a mesma ecogenicidade do miocárdio e com movimento sincrônico às contrações do VE; análise dos seguintes cortes: apical 4 câmaras, cortes atípicos para obter a melhor qualidade das imagens e diferenciar entre cordas falsas, bandas aberrantes e trabeculações (critérios de Stöllberger *et al.*)⁷¹.

3.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

Estudos de RMC (ressonância magnética cardíaca) foram realizados com dois scanners diferentes: scanner TT CM de 1,5 T (Philips Achieva, Best, Holanda) ou 1,5 T GE CV / i CMR System (Wakeusha Wisconsin).

Foram utilizadas bobinas de superfície para exames cardíacos comercialmente disponíveis, com monitorização e sincronizações eletrocardiográficas, sendo acoplados quatro eletrodos na parede anterior do hemitórax esquerdo do paciente. O método de aquisição e análise das imagens foi padronizado e segue recomendações técnicas convencionais.

Um protocolo RMC semelhante foi adotado em todos os estudos de acordo com os parâmetros: espessura da camada de 10 mm, matriz ACQ 152x150, ângulo de inclinação 40 °, incremento de inversão-tempo 150ms

para o scanner Philips Achieva; espessura da camada de 8 mm, matriz ACQ 256 × 128/256 × 192, ângulo de inclinação 45 ° / 20 °, tempo de inversão nenhum / 150 a 250 ms para o scanner GE CV / i. A função ventricular, os volumes e a massa foram obtidos a partir de pelo menos 10 camadas ventriculares de eixo curto, imagens com uma sequência de pulso de precessão livre de estado estacionário, cobrindo todo o ventrículo esquerdo. As imagens de aprimoramento tardio do gadolínio (Dotarem®, Guerbet Aulnay-Sous-Bois - França) foram adquiridas de 10 a 20 minutos após um bolus intravenoso de 0,2 mmol / kg de contraste baseado em gadolínio, com uma sequência de eco de gradiente preparada para inversão.

Todas as imagens CMR foram analisadas usando o software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc. Calgary, Canadá) por um leitor treinado. A CMR foi utilizada para medir a extensão das trabeculações de VE e verificar se elas atendem aos critérios definidos por Petersen ⁵¹. A distribuição regional das trabeculações foi atribuída com base no modelo LV de 17 segmentos previamente proposto (51,104). Os volumes de VE final sistólica, diastólica final, massa de LV e fração de ejeção do VE foram medidos por métodos padrão ^{104,105}. O padrão de RT foi classificado como presente ou ausente.

Para cada paciente, foram registradas as medidas da espessura diastólica do septo e da parede posterior, bem como os diâmetros diastólico e sistólico do VE, com estimativas dos índices de volume diastólico e sistólico finais, fração de ejeção pelo método de índice de massa ventricular esquerda a partir das imagens de cinerressonância em “steady state free procession” (SSFP).

A razão das camadas NC/C em diástole foi definida conforme os critérios de Pettersen ⁵¹, sendo considerada positiva quando maior que 2,3 no final da diástole. Pacientes com valores menores que 2,3 foram excluídos. A confirmação dos critérios pela RMC foi considerada decisiva para inclusão dos pacientes, quando o ecocardiograma não confirmou o diagnóstico.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as prevalências (%) de cada categoria.

O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se as variáveis numéricas do estudo obedeciam à distribuição normal dos dados, sendo utilizados testes paramétricos ou não-paramétricos para variáveis que seguiram ou não a normalidade dos dados, respectivamente.

Os testes t-Student (paramétrico) e Mann-Whitney (não-paramétrico) foram utilizados para verificar se houve diferença nos valores das variáveis numéricas entre os grupos das variáveis categóricas selecionadas.

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

Todas as análises foram realizadas separadamente para os grupos Isolado (N=193) e Misto (N=22), utilizando o pacote estatístico “Statistical Package for Social Sciences”, v18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)¹⁰⁶.

O nível de significância foi estabelecido como 0,05 ou 5%.

4.1 DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DE SOBREVIDA

Para as análises de sobrevida, os dados de seguimento dos pacientes foram coletados no InCor até agosto de 2017. O desfecho utilizado foi à presença de óbito e/ou transplante cardíaco. O tempo de seguimento foi considerado a partir da data inicial de seguimento no InCor até a data de desfecho (para indivíduos que apresentaram desfecho) ou até a última data de seguimento (para indivíduos que não apresentaram desfecho). Três

pacientes que vieram a óbito também realizaram previamente o transplante e, nesse caso, foram consideradas as datas do transplante.

As taxas de sobrevida foram estimadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier. As curvas de sobrevida (meses) estratificadas de acordo com as variáveis selecionadas foram comparadas por meio do teste log-rank. Pacientes com perda de seguimento ou que não atingiram o desfecho na data do último seguimento foram considerados como eventos censurados nas análises. As análises das curvas de sobrevida foram realizadas separadamente para os grupos isolado (N=193) e misto (N=22).

Para as análises que apresentaram nível de significância estatístico, foram construídos modelos de regressão de Cox, calculando-se os valores de *Hazard Ratio* (HR) e Intervalo de Confiança (IC) 95% para cada variável, estimando seus efeitos na sobrevida.

Para a análise e construção do escore de risco para MNC foi realizada uma regressão de Cox multivariada para verificar quais variáveis independentemente associadas ao desfecho, são capazes de predizer risco aumentado após ajuste para covariáveis de confusão.

O artigo publicado por O'Mahony C *et al.*¹⁰⁷ foi utilizado como referência para as análises desse escore. Foram calculados valores de escore por meio da transformação linear dos valores do coeficiente Beta oriundos da regressão de Cox, para as variáveis com significância estatística encontradas. Em seguida os valores foram multiplicados pelo número de variáveis encontradas e arredondados para o maior valor inteiro. Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram entre os grupos criados a partir dessa nova variável (Escore), foi utilizado o método de Kaplan-Meier (teste log-rank).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO – ANÁLISE DESCRITIVA

Foram selecionados 158 pacientes matriculados no ambulatório InCor com diagnóstico de MNC confirmado pelo ecocardiograma transtorácico e/ou RMC, matriculados no período entre julho de 1999 a agosto de 2017. Dentre os familiares rastreados que foram matriculados, 57 obtiveram confirmação do diagnóstico de MNC pela RMC e foram seguidos ambulatorialmente. Considerando ambos os grupos, obteve-se o total de 215 pacientes (com idade inicial de acompanhamento entre 0 e 78 anos, $36,9 \pm 17,6$ anos, sendo 108 (50,2%) do sexo masculino, em diferentes faixas etárias, conforme Tabela 2. Os pacientes foram analisados de forma independente sendo 193 pacientes com MNC isolados (Grupo 1) e 22 pacientes do grupo misto – MNC associado a outra patologia (Grupo 2). O tempo médio de seguimento ambulatorial, em anos, foi de $5,3 \pm 4,1$ para os pacientes do Grupo 1 e de $6,5 \pm 4,85$ para os do Grupo 2 (Tabela 2).

A média de idade, em anos, do início dos sintomas nos pacientes do Grupo 1 foi de $34,12 \pm 18,22$ e no Grupo 2 foi de $32,54 \pm 22,24$. Já a média de idade ao diagnóstico, em anos, no Grupo 1 foi de $36,9 \pm 17,6$ e no Grupo 2 foi de $39,8 \pm 22,1$ anos.

Dentre os 215 pacientes, 193 estavam no Grupo 1, sendo 95 (49,2%) do sexo masculino, e 22 pacientes no Grupo 2, com 13 (59,1%) deles do sexo masculino. A incidência de doenças associadas ao MNC no Grupo 2 foi: 6 (27,3%) com síndromes genética (3 pacientes com Síndrome de Noonan, 1 com síndrome de Down, 1 com de Síndrome de Beckwith-Wiedemann e 1 com síndrome não identificada acompanhada de retardo mental e do desenvolvimento neuro-psicomotor). Em relação às cardiopatias congênitas temos 8 (36,4%) pacientes: 1 paciente com comunicação interatrial (CIA), 2 com comunicação interventricular (CIV), 2 com Tetralogia de Fallot (T4F), 2 com Anomalia de Ebstein e 1 paciente com associação de

cardiopatias (CIA + CIV + Estenose pulmonar). Além disso, 2 (9,0%) pacientes com doença de Chagas, 1 (4,5%) paciente com miocardite de células gigantes e 4 (18,2%) com doença arterial coronariana. A associação de miocárdio não compactado e cardiomiopatia hipertrófica em overlapping foi observada em 4 (18,2%) desses pacientes, sendo 2 deles associados a Síndrome de Noonan, 1 associado a síndrome de Down e 1 deles com MNC e CMP hipertrófica apenas (Tabela 3).

Tabela 2 - Características clínicas dos 215 pacientes com miocárdio não compactado

Característica Clínica		n (215)	%
Sexo	Masculino	108	50,20%
	Feminino	107	49,80%
Doença Isolada ou Mista	Isolado	193	89,80%
	Misto	22	10,20%
Veio de rastreamento	Não	158	73,48%
	Sim	57	26,52%
Faixa etária (anos)			
Idade de início dos sintomas	0 – 12	28	13,00%
	13 – 19	19	8,80%
	20 – 29	22	10,30%
	30 – 39	34	15,80%
	40 – 49	33	15,40%
	50 – 59	27	12,50%
	60 – 69	15	7,00%
	70 – 79	1	0,50%
	Assintomáticos	36	16,70%
Idade de início do acompanhamento Incon	0 – 12	23	10,70%
	13 – 19	24	11,20%
	20 – 29	25	11,70%
	30 – 39	44	20,50%
	40 – 49	46	21,40%
	50 – 59	36	16,70%
	60 – 69	15	7,00%
	70 – 79	2	0,90%
Idade do diagnóstico	0 – 12	23	10,70%
	13 – 19	19	8,80%
	20 – 29	27	12,50%
	30 – 39	42	19,50%
	40 – 49	45	21,20%
	50 – 59	38	17,60%
	60 – 69	19	8,80%
	70 – 79	2	0,90%

Tabela 3 - Comorbidades associadas dos 22 pacientes do Grupo de miocárdio não compactado associado a outras cardiopatias

Doença associada		N	%
Doença de Chagas		2	0,93%
Síndrome genética		6	2,79%
Miocardite de células gigantes		1	0,47%
Doença arterial coronariana		4	1,86%
"Overlapping" com cardiomiopatia hipertrófica		4	1,90%
CIA		1	0,47%
CIV		2	0,93%
Tipo de cardiopatia congênita	Tetralogia de Falot	2	0,93%
	Anomalia de Ebstein	2	0,93%
	CIA+CIV+estenose pulmonar	1	0,47%

N: número de indivíduos; CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular

5.2 DADOS CLÍNICOS

Os sintomas mais comuns relatados pelos 215 pacientes foram: dor precordial em 87 pacientes (40,5%), palpitações em 92 (42,8%), síncope em 24 (11,16%) e dispneia em 90 (41,9%).

A média do número de acometidos na família no Grupo 1 foi de $2,1 \pm 2,0$ indivíduos, e no Grupo 2 a média foi de $2,0 \pm 2,0$.

A manifestação clínica mais comum foi a insuficiência cardíaca, estando presente em 148 (68,8%) dos 215 pacientes em algum momento de seu seguimento. A segunda manifestação mais comum foram os eventos arrítmicos (arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial e flutter atrial) em 79 (36,7%) dos pacientes e por último os eventos embólicos em 22 (10,23%) dos pacientes.

Os eventos embólicos foram a primeira manifestação clínica em 11 (5,1%) pacientes. ACV isquêmico e AIT foram registrados em 17 (7,9%) pacientes, dos quais 5 (29,41% desses) tiveram relato de fibrilação ou flutter atriais. Os pacientes que apresentaram AVC isquêmico ou AIT não estavam anticoagulados, sendo que 14 (82,3%) deles não estavam em uso de anticoagulante e os outros 3 (17,6%) não se encontravam na faixa terapêutica. O TEP foi registrado em 6 (27,3%) pacientes, todos também sem anticoagulação.

O implante de CDI foi realizado em 10 (4,65%) pacientes, 6 (2,8%) deles após evento de morte súbita abortada e 4 (1,86%) deles após registro de taquicardia ventricular sustentada. O ressincronizador foi implantado em 19 pacientes, todos com IC refratária.

As frequências absolutas e relativas dos fatores de risco se encontram apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas dos fatores de risco nos 215 pacientes com miocárdio não compactado

Característica Clínica		N (215)	%
Hipertensão arterial sistêmica		72	33,50%
Diabetes mellitus 2		22	10,20%
Histórico de uso de tabaco		58	27,00%
Histórico de uso de álcool		21	9,80%
Dislipidemia		59	27,40%
História familiar de miocárdio não compactado	Sim	71	33,30%
	Nenhum	143	66,50%
Grau de parentesco com os acometidos	1º grau	31	14,40%
	2º grau	39	18,10%
	3º grau	2	0,90%
História familiar de cardiomiopatia hipertrófica	Sim	4	1,90%
Número de acometidos na família	< 2	146	67,90%
	>= 2	69	32,10%
Histórico de morte súbita sem causa na família	Sim	48	22,30%

N: número de indivíduos

As características temporais do seguimento nos 215 pacientes com miocárdio não compactado isolado e misto se encontram apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Características cronológicas do seguimento nos 215 pacientes com miocárdio não compactado isolado e misto

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	ISOLADOS (Mediana)	MISTOS (Mediana)
Tempo de sintomas antes de entrar no InCor (meses)	36,4 (1,0 – 24,0)	12,0 (6,0 – 96,0)
Idade do início dos sintomas (anos)	36,0 (18,0 – 48,0)	30,0 (16,0 – 55,0)
Idade de início do acompanhamento (anos)	37,0 (23,0 – 49,0)	33,0 (24,0 – 55,0)
Tempo do início do acompanhamento até o diagnóstico (meses)	5,0 (0,0 – 20,0)	24,0 (2,0 – 72,0)
Idade do diagnóstico (anos)	38,0 (24,0 – 51,0)	40,0 (25,0 – 56,0)
Tempo início dos sintomas até início do tratamento (meses)	3,0 (1,0 – 6,0)	6,0 (2,0 – 12,0)

5.3 ANÁLISE DOS DADOS EM RELAÇÃO À CLASSE FUNCIONAL NO MOMENTO INICIAL E FINAL DA AVALIAÇÃO

No momento inicial do estudo, 40 (20,7%) dos pacientes do Grupo 1 e 6 (27,3%) do Grupo 2 apresentavam-se em CF III/IV (NYHA). No momento da última consulta, 22 (11,4%) dos pacientes do Grupo 1 e 9 (40,9%) do Grupo 2 apresentavam-se em CF III/IV (Tabela 6).

Tabela 6 - Classe funcional de acordo com a classificação da “New York Heart Association” nos momentos iniciais e finais do seguimento nos 215 pacientes com miocárdio não compactado

Variáveis	Categorias	ISOLADO		MISTO	
CF inicial (agrupada)	CF I + CF II	153	79,3	16	72,7
	CF III + CF IV	40	20,7	6	27,3
	Total	193	100	22	100
CF final (agrupada)	CF I + CF II	171	88,6	13	59,1
	CF III + CF IV	22	11,4	9	40,9
	Total	193	100	22	100

N: número de indivíduos; CF: Classe funcional

Para verificar se houve associação entre as variáveis “CF inicial” e “CF final”, foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. As análises foram realizadas separadamente para os grupos de MNC isolado e misto.

Foram detectadas associações significativas entre a variável “CF inicial” e “CF final”, no Grupo 1 ($p < 0,05$). Foi observado que indivíduos classificados como CFIII+CFIV inicial também apresentaram maior frequência dessa categoria no “CF final” (Tabela 7).

Não foi detectada associação significativa entre a variável “CF inicial” e “CF final”, no Grupo 2 ($p > 0,05$) (Tabela 8).

As figuras 8 e 9 demonstram a análise de cada classe funcional entre os pacientes nas primeira e última consultas no Grupo isolado (Figura 8) e Grupo misto (Figura 9).

Tabela 7 - Associação entre “classe funcional inicial” e “classe funcional final”, estratificada para os pacientes com miocárdio não compactado isolado

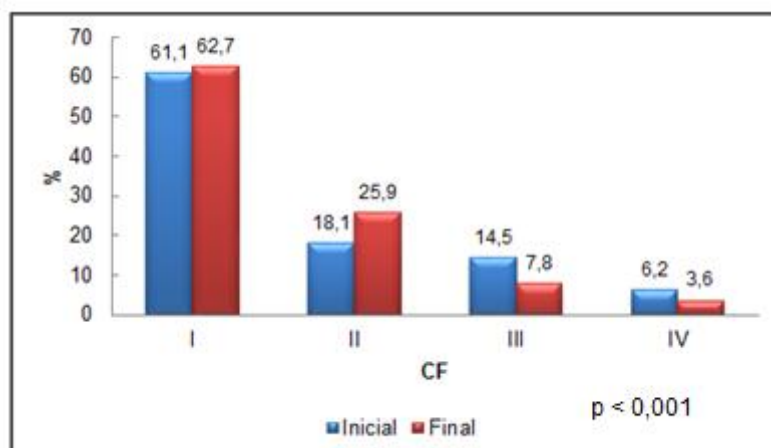
Variável (Isolado)	categorias	CF inicial (agrupada)			total	χ^2	p	p Fisher
		CFI+CFII	CFIII+CHIV					
CF final (agrupada)	CFI+CFII	N	148	23	171	48,3	<0,001*	<0,001*
		%	86,5%	13,5%	100,0%			
	CFIII+CHI V	N	5	17	22			
		%	22,7%	77,3%	100,0%			
	Total	N	153	40	193			
		%	79,3%	20,7%	100,0%			

N: número de indivíduos; CF: Classe funcional
Teste do qui-quadrado e exato de Fisher; *p < 0,05

Tabela 8 - Associação entre “classe funcional inicial” e “classe funcional final”, estratificada para os pacientes com miocárdio não compactado misto

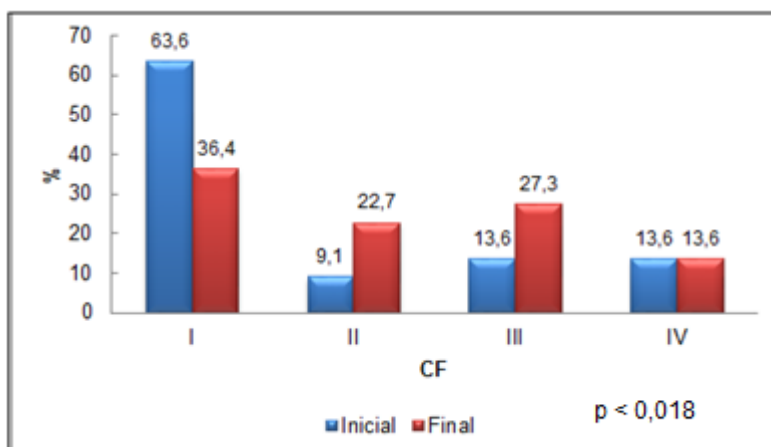
Variável (Misto)	categorias	CF inicial (agrupada)			total	χ^2	p	p Fisher
		CFI+CFII	CFIII+CHIV					
CF final (agrupada)	CFI+CFII	N	11	2	13	2,3	0,132	0,178
		%	84,6%	15,4%	100,0%			
	CFIII+CHIV	N	5	4	9			
		%	55,6%	44,4%	100,0%			
	Total	N	16	6	22			
		%	72,7%	27,3%	100,0%			

N: número de indivíduos; CF: Classe funcional
Teste do qui-quadrado e exato de Fisher; *p < 0,05



N: número de indivíduos; Método de McNemar, (p < 0,05)

Figura 8 - Análise da classe funcional no Grupo isolado (N=193) obtidas segundo as variáveis “classe funcional inicial” e “classe funcional final”



N: número de indivíduos; Método de McNemar, (p<0,05)

Figura 9 - Análise da classe funcional no Grupo misto (N=22) obtidas segundo as variáveis “classe funcional inicial” e “classe funcional final”

5.3.1 Curvas de sobrevida de acordo com classe funcional da primeira consulta

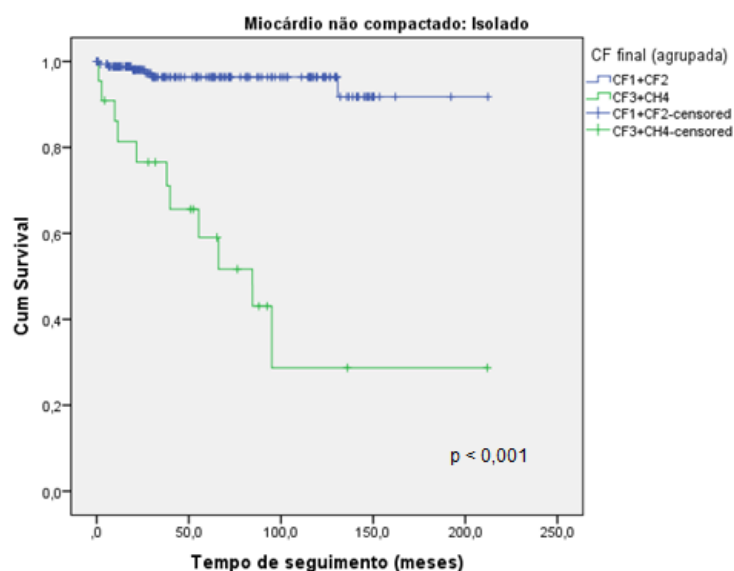
Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável CF inicial, foi utilizado o método de Kaplan-Meier (teste log-rank). As curvas foram analisadas separadamente para os Grupos isolados e mistos.

Foi detectada associação significativa entre as curvas de sobrevida segundo a variável CF inicial, no Grupo isolado ($p < 0,001^*$). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado para o Grupo 1 foi de 15,53 (Presença/Ausência), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) = 5,716-42,195 ($p < 0,001^*$). Para o Grupo misto, o valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado foi de 14,004 (Presença/Ausência), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,585-123,722 ($p < 0,018^*$). (Tabela 9). Nota-se menor sobrevida nos pacientes que se apresentavam em CF III e IV na primeira consulta em ambos os grupos (Figuras 10 e 11).

Tabela 9 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável “classe funcional inicial”, estratificadas para o Grupo isolado e misto

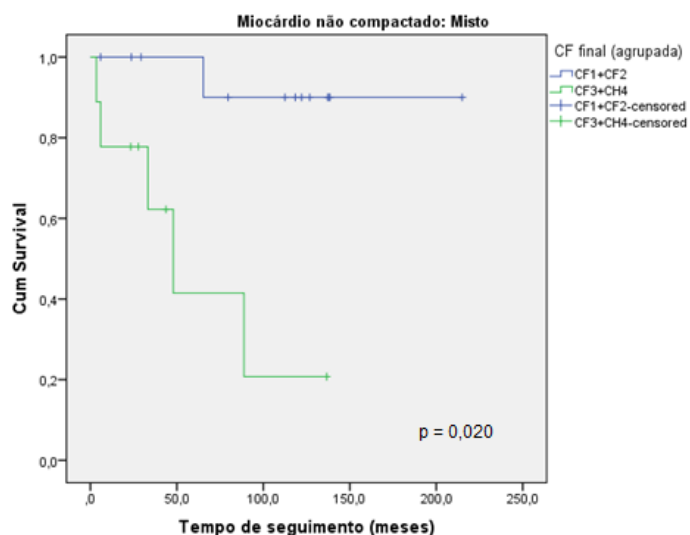
Variável (CF final)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N=193)	CFI+CFII	171	6	201,5	<0,001*
	CFIII+CFIV	22	11	96,8	
Misto (N=22)	CFI+CFII	13	1	200,0	0,020*
	CFIII+CFIV	9	5	62,9	

CF: classe funcional; N: número de indivíduos;
Método de Kaplan-Meier, * $p < 0,05$.



N: número de indivíduos; CF: classe funcional; Método de Kaplan-Meier, ($p < 0,05$)

Figura 10 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193), obtidas segundo a variável classe funcional final



N: número de indivíduos; CF: classe funcional; Método de Kaplan-Meier, ($p < 0,05$)

Figura 11 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22), obtidas segundo a variável classe funcional final

5.4 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE EVOLUÍRAM A ÓBITO OU TRANSPLANTE

Dos 215 pacientes, 23 (10,69%) evoluíram para óbito ou transplante cardíaco, sendo 14 (6,5%) para óbito e 9 (4,2%) para transplante cardíaco. A média da idade de sobrevida foi de $34,5 \pm 26,2$ anos, tendo o óbito ou transplante ocorrido após $7 \pm 6,15$ anos do início do primeiro sintoma no grupo de 215 pacientes, sendo após $8,3 \pm 6,85$ anos no Grupo 1 e após $6,54 \pm 6,05$ anos no Grupo 2.

No Grupo 1 (193 pacientes) ocorreram 17 (8,8%) perdas (9 óbitos e 8 transplantes cardíacos). No Grupo 2 (22 pacientes), ocorreram 5 (22,7%) perdas (4 óbitos e 1 transplante cardíaco).

O tempo médio de sobrevida dos 215 pacientes foi de $15,43 \pm 0,5$ anos, sendo de $15,6 \pm 0,5$ anos no grupo de MNC isolado e de $12,9 \pm 1,7$ anos no grupo dos mistos.

5.4.1 Curvas de sobrevida de acordo com a presença das variáveis AVCi + AIT, embolia geral, implante de ressinchronizadores e internação hospitalar por IC descompensada

Para verificar se as curvas de sobrevida (em meses) diferiram segundo as variáveis ACVi + AIT, embolia geral, implantes ressinchronizadores e internação hospitalar por IC descompensada, foi utilizado o método de Kaplan-Meier (teste log-rank). As curvas foram analisadas separadamente para os grupos de MNC isolados e mistos.

Foram detectadas associações significativas entre as curvas de sobrevida segundo a variável AIT+ AVCi (grupo isolado), embolia (grupo misto) e internações por IC descompensada (grupo Isolado) ($p < 0,05$). Desta forma, foram construídos modelos de regressão de Cox para o cálculo dos valores de risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) para AIT+ AVCi (grupo Isolado) calculado foi de 6,253 (Sim/Não), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 2,188-17,866 ($p = 0,001$). Para embolia (grupo Misto), o valor

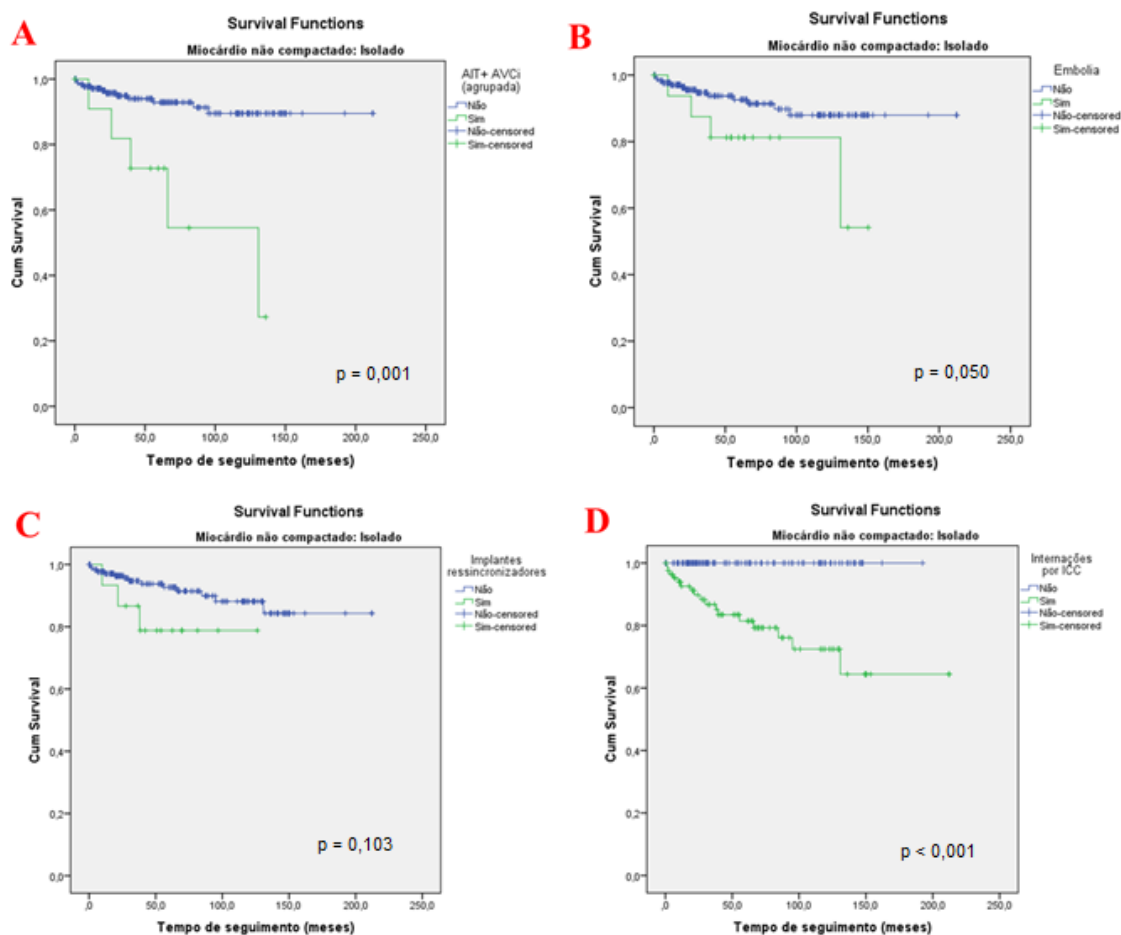
de HR foi de 5,845 (Sim/Não), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,059-32,243 ($p=0,043$). (Figuras 12 e 13).

Os seguintes fatores não apresentaram significância em relação a óbito e transplante cardíaco em ambos os grupos: ocorrência de TEP, implante de CDI, implante de ressincronizador e o histórico de morte súbita abortada (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise das curvas de sobrevida segundo as variáveis acidente vascular isquêmico + acidente isquêmico transitório, eventos embólicos, implantes ressincronizadores e internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado (N=193) ou misto (N=22)

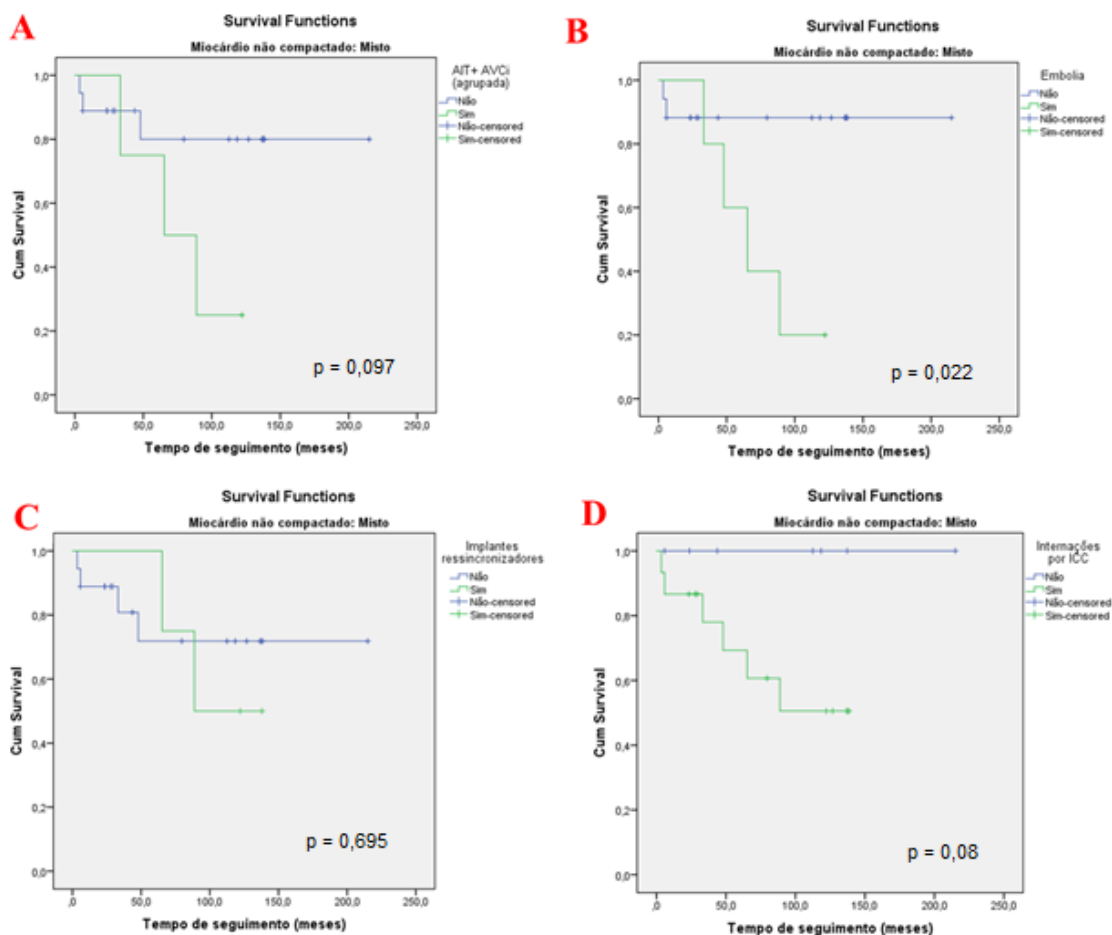
Variável	MNC	Categorias	N Casos	Sobrevida		
				N eventos	Média	p log-rank
AIT+ AVCi	Isolado	Não	181	12	194,7	<0,001*
		Sim	12	5	91,7	
	Misto	Não	18	3	176,8	0,097
		Sim	4	3	77,4	
Eventos embólicos	Isolado	Não	176	13	192,3	0,050
		Sim	17	4	121,6	
	Misto	Não	17	2	190,3	0,022*
		Sim	5	4	71,5	
Implantes Ressincronizadores	Isolado	Não	178	14	189,5	0,103
		Sim	15	3	104,6	
	Misto	Não	18	4	161,9	0,695
		Sim	4	2	107,5	
Internações por IC	Isolado	Não	108	0	-	<0,001*
		Sim	85	17	-	
	Misto	Não	7	0	-	0,08
		Sim	15	6	-	

ACVi (acidente vascular isquêmico) + AIT (acidente isquêmico transitório); IC: insuficiência cardíaca; MNC: miocárdio não compactado; N: número de indivíduos; * $p < 0,05$.



ACVi: acidente vascular isquêmico; AIT: acidente isquêmico transitório; IC: insuficiência; cardíaca; N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier, * $p < 0,05$

Figura 12 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) segundo as variáveis acidente vascular isquêmico + acidente isquêmico transitório, embolia geral, implantes ressintronizadores e internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada



ACVi: acidente vascular isquêmico; AIT: acidente isquêmico transitório; IC: insuficiência; cardíaca; N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier, *p<0,05

Figura 13 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) segundo as variáveis “acidente vascular isquêmico + acidente isquêmico transitório”, “embolia geral” “implantes ressinchronizadores” e “internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada”

5.5 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÕES ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E CURVAS DE SOBREVIDA

Para a análise de sobrevida nos dois grupos, considerou-se que o primeiro caso foi diagnosticado em julho de 1999 e o último acompanhamento foi realizado em agosto de 2017, sendo o tempo total máximo de seguimento de 215 meses.

Ao final do período de seguimento foram registradas 17 pacientes que atingiram o desfecho (Óbito e/ou Transplante) no grupo de MNC Isolado e 6 no grupo Misto. As análises das curvas de sobrevida foram realizadas separadamente para os Grupos 1 (N=193) e Grupo 2 (N=22).

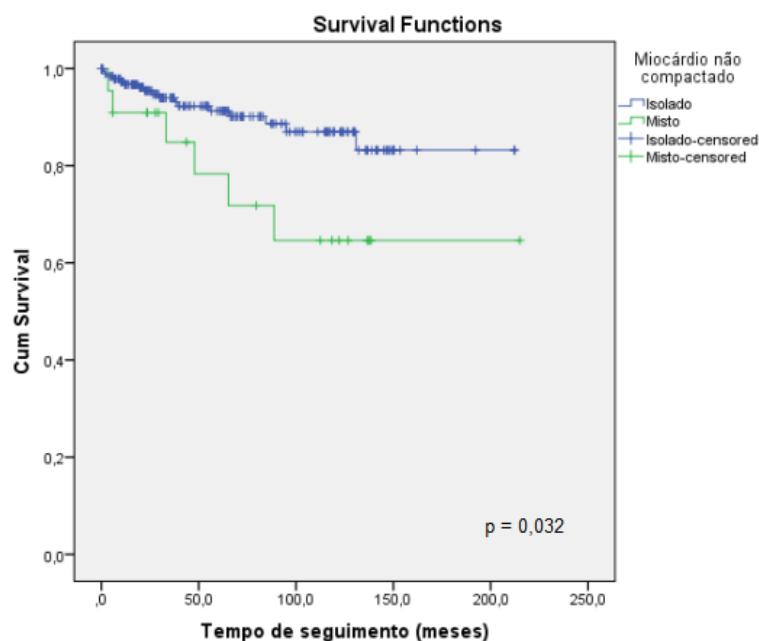
5.5.1 Curvas de sobrevida entre os grupos misto e isolado

Foi detectada associação significativa entre as curvas de sobrevida segundo a variável miocárdio não compactado ($p=0,032$), sendo que o grupo de pacientes com MNC misto apresentaram maior taxa de mortalidade em relação aos grupos isolado, com menor tempo de sobrevida (Tabela 11). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado foi de 2,669 (grupo Misto / Isolado), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,049-6,788 ($p=0,039$) (Figura 14).

Tabela 11 - Análise das curvas de sobrevida nos grupos com miocárdio não compactado isolado e misto

Variável	Categorias	Sobrevida			p log-rank
		N Casos	N eventos	Média	
MNC (n=215)	Isolado	193	17	187,2	0,032 *
	Misto	22	6	155,1	

MNC: miocárdio não compactado; N: número de indivíduos; * $p < 0,05$



N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 14 - Curvas de sobrevida obtidas segundo a variável miocárdio não compactado isolado X misto (N= 215)

5.5.2 Análises de associação entre parâmetros clínicos e parâmetros do eletrocardiograma e Holter 24 horas

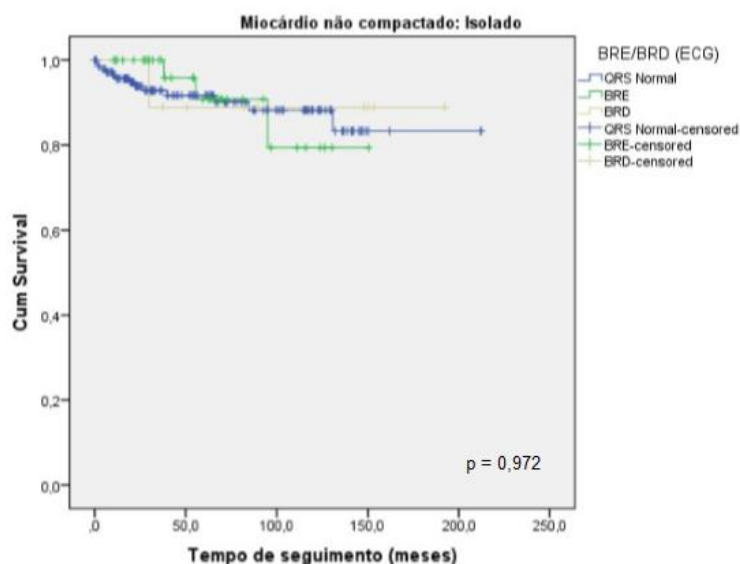
5.5.2.1 Curvas de sobrevida de acordo com a presença de bloqueios de ramo no eletrocardiograma

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável BRE/BRD, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Não foi detectada significância estatística nas curvas de sobrevida dos pacientes com BRE/BRD, em ambos os grupos isolado e misto ($p > 0,05$). (Tabela 12). As três curvas (normal x BRD x BRE) foram analisadas separadamente para os grupos de MNC isolados e mistos (Figuras 15 e 16).

Tabela 12 - Análise das curvas de sobrevida na presença de bloqueios do ramo esquerdo ou direito no eletrocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado

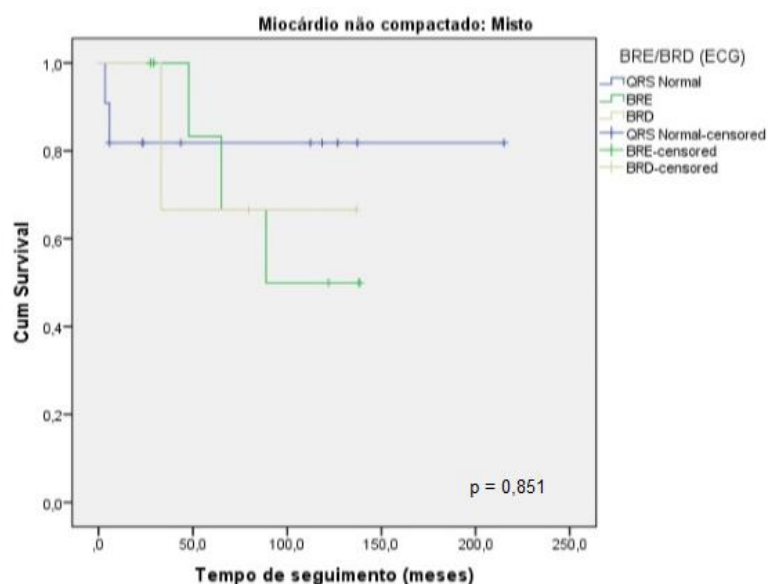
Variável BRD_BRE	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N = 193)	QRS Normal	147	13	187,3	0,972
	BRE	37	3	134,6	
	BRD	9	1	174,2	
Misto (N = 22)	QRS Normal	11	2	176,764	0,851
	BRE	8	3	102,917	
	BRD	3	1	102,133	

BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BRD: bloqueio do ramo direito; N: número de indivíduos



BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BRD: bloqueio do ramo direito; ECG: eletrocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 15 - Curva de sobrevida na presença de bloqueios do ramo esquerdo ou direito no eletrocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado (N=193)



BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BRD: bloqueio do ramo direito; ECG: eletrocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 16 - Curva de sobrevida na presença de bloqueios do ramo esquerdo ou direito no eletrocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado misto (N=22)

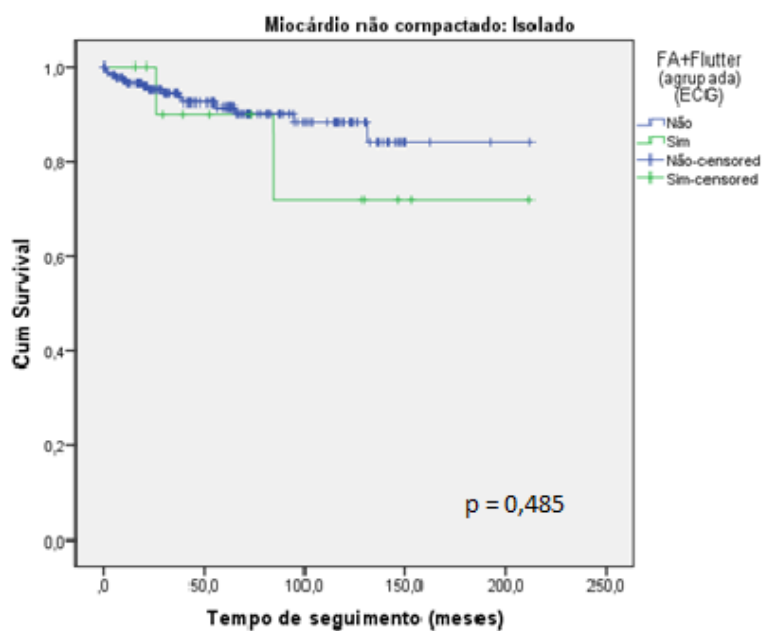
5.5.2.2 Curvas de sobrevida de acordo com a presença de FA e/ou flutter atrial no ECG ou Holter 24 horas

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável “presença de FA e/ou flutter atrial”, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Não foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida nos pacientes com FA e/ou flutter atrial no ECG ou Holter 24 horas, em ambos os grupos isolado e misto ($p > 0,05$) (Tabela 13; Figuras 17 e 18).

Tabela 13 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

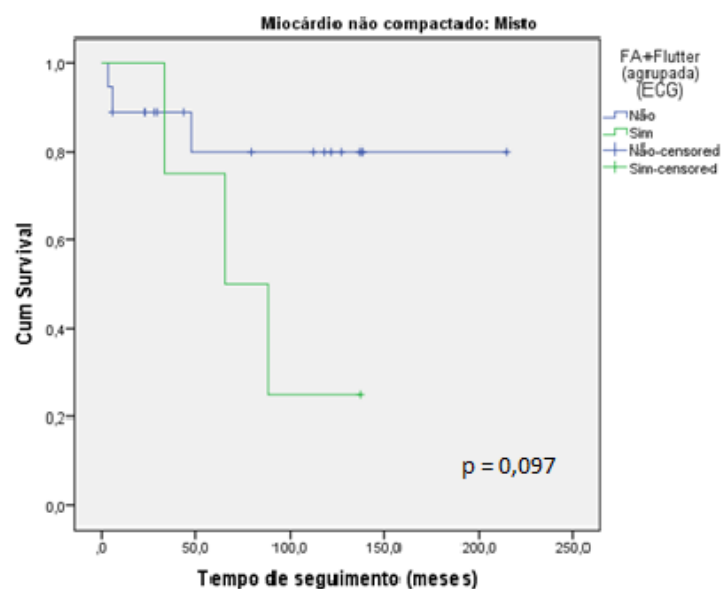
Variável (Presença de FA e/ou Flutter)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N= 193)	Não	181	15	188,5	0,485
	Sim	12	2	170,5	
Misto (N= 22)	Não	18	3	176,8	0,097
	Sim	4	3	81,1	

FA: fibrilação atrial; Flutter: flutter atrial; N: número de indivíduos; * $p < 0,05$



FA: fibrilação atrial; Flutter: flutter atrial; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 17 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas



FA: fibrilação atrial; Flutter: flutter atrial; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 18 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável “presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial” no eletrocardiograma ou Holter 24 horas

5.5.2.3 Associação entre presença de FA e/ou flutter atrial com fração de ejeção no ecocardiograma

Para verificar se houve associação entre as variáveis categóricas “presença de FA e/ou flutter atrial” e “fração de ejeção do VE”, separadamente para os grupos de MNC isolado e misto, foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher.

Observa-se que no grupo de MNC isolado com FA e/ou flutter atrial, a totalidade dos pacientes apresentavam FEVE menor que 40%. No grupo sem FA e/ou flutter atrial, apenas 41,7% apresentavam FEVE menor que 40% ($p = 0,0485$). No grupo de MNC misto, apenas 1 paciente apresentou FA, não demonstrando significância estatística com a FEVE ($p = 1,0$).

5.5.2.4 Associação entre presença de FA e/ou flutter atrial com eventos embólicos

Para verificar se houve associação entre as variáveis categóricas presença de FA e/ou flutter atrial e embolia geral, separadamente para os grupos de MNC isolado e misto, foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher.

Observa-se que indivíduos com presença de FA e/ou flutter atrial no ECG ou Holter 24 horas têm maior frequência de embolia. Foi detectada associação estatisticamente significativa entre as variáveis “presença de FA e/ou flutter atrial” e “eventos embólicos” no grupo de casos com MNC misto ($p < 0,05$) mas não no grupo de MNC isolado ($p > 0,05$) (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Associação entre presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas e eventos embólicos, estratificado para o grupo miocárdio não compactado isolado

Variável (Isolado)	Categorias	FA+Flutter atrial (ECG)		total	χ^2	p	p Fisher	
		Não	Sim					
Eventos embólicos	Não	N	166	10	176	0,984	0,321	0,285
		%	94,3%	5,7%	100,0%			
	Sim	N	15	2	17			
		%	88,2%	11,8%	100,0%			
	Total	N	181	12	193			
		%	93,8%	6,2%	100,0%			

FA: fibrilação atrial; ECG:eletrocardiograma; N: número de indivíduos; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, *p < 0,05.

Tabela 15 - Associação entre presença de fibrilação atrial e/ou flutter atrial no eletrocardiograma ou Holter 24 horas e eventos embólicos, estratificado para o grupo miocárdio não compactado misto

Variável (Misto)	Categorias	FA+Flutter atrial (ECG)		total	χ^2	p	p Fisher	
		Não	Sim					
Eventos embólicos	Não	N	16	1	17	7,607	0,006*	0,024*
		%	94,1%	5,9%	100,0%			
	Sim	N	2	3	5			
		%	40,0%	60,0%	100,0%			
	Total	N	18	4	22			
		%	81,8%	18,2%	100,0%			

FA: fibrilação atrial; ECG:eletrocardiograma; N: número de indivíduos; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, *p < 0,05.

5.5.3 Análises de associação entre parâmetros clínicos e parâmetros do Holter 24 horas

5.5.3.1 Curvas de sobrevida baseadas na presença de arritmias ventriculares complexas

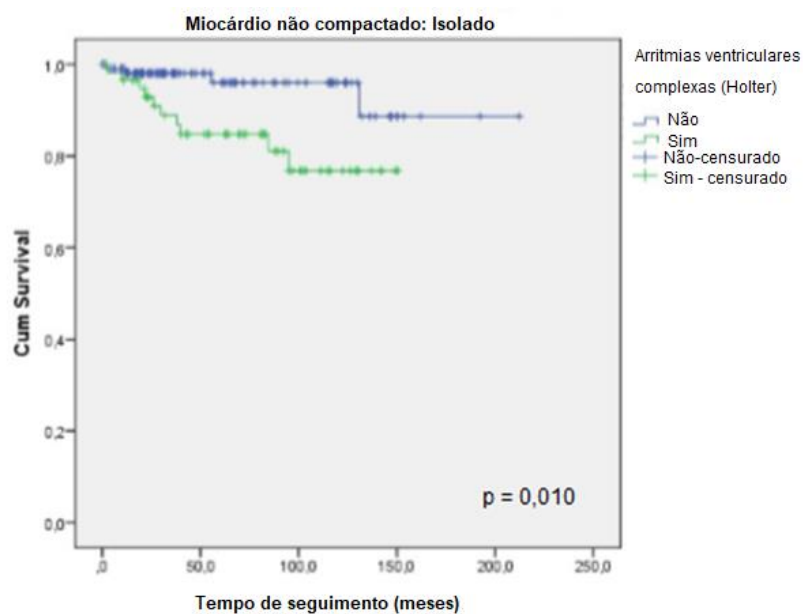
Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável arritmias ventriculares complexas, foi utilizado o método de Kaplan-Meier.

O grupo misto apresentou categorias que não atingiram nenhum evento (desfecho) e, portanto, não foram calculados os valores médios de sobrevida. Foi detectada associação significativa entre as curvas de sobrevida segundo a variável arritmias ventriculares complexas, no grupo de MNC isolados ($p=0,010^*$), mas não no grupo dos mistos ($p = 0,069$) (Tabela 16). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de Hazard Ratio (HR) calculado foi de 4,081 (presente/ausente), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,275-13,062 ($p=0,018^*$) (Figuras 19 e 20).

Tabela 16 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável arritmias ventriculares complexas, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

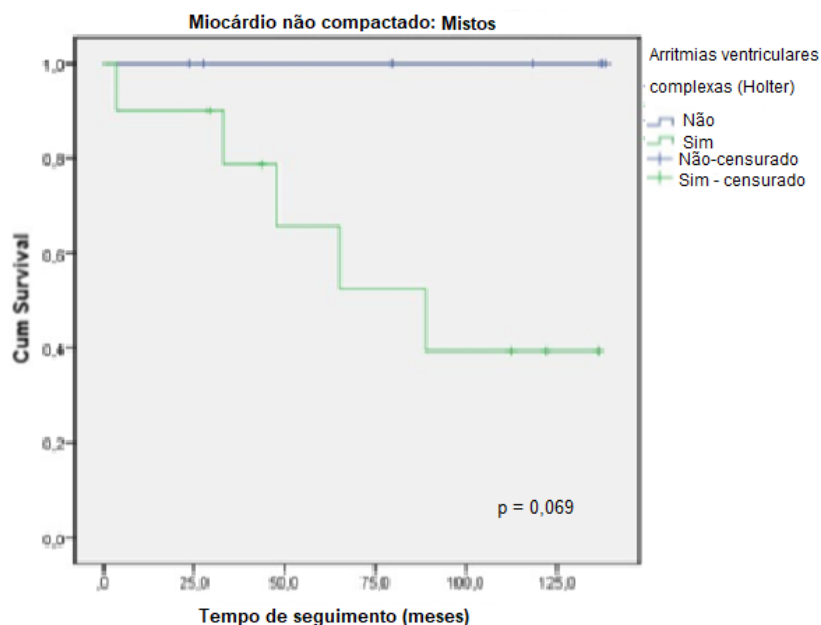
Variável arritmias ventriculares complexas (Holter)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N= 193)	Não	110	4	199,1	0,010*
	Sim	59	10	126,3	
Misto (N= 22)	Não	6	0	-	0,069
	Sim	10	5	-	

N: Número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.



N: Número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 19 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193), segundo a variável arritmias ventriculares complexas



N: Número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 20 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22), segundo a variável arritmias ventriculares complexas

5.5.4 Análises das curvas de sobrevida de acordo com parâmetros ecocardiográficos

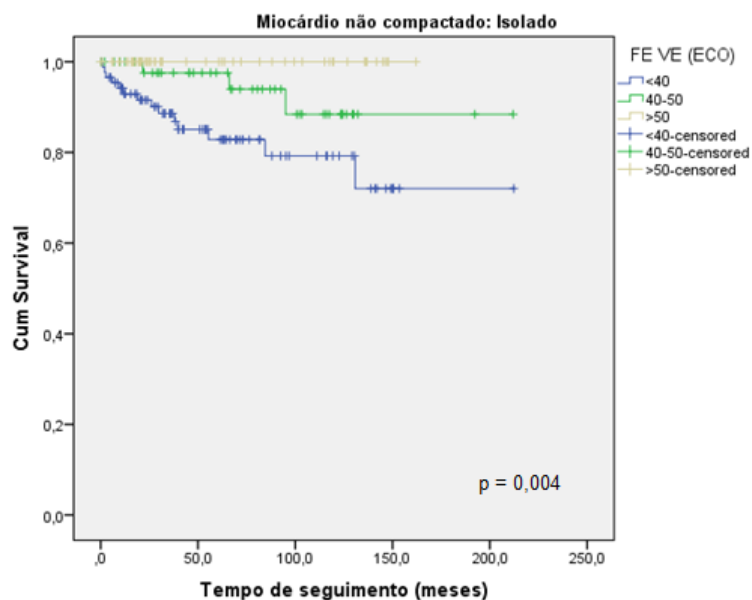
5.5.4.1 Análise das curvas de sobrevida de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável fração de ejeção VE pelo ecocardiograma foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Foi detectada significância estatística no grupo de MNC isolados ($p=0,004^*$) porém, não foi visualizado o mesmo resultado para o grupo dos mistos ($p = 0,163$) (Tabela 17; Figuras 21 e 22). Nenhum óbito ocorreu nos pacientes com FEVE maior que 50% em ambos os grupos e, a maioria dos eventos (82,6 %) ocorreram nos pacientes com FEVE inferior a 40%.

Tabela 17 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

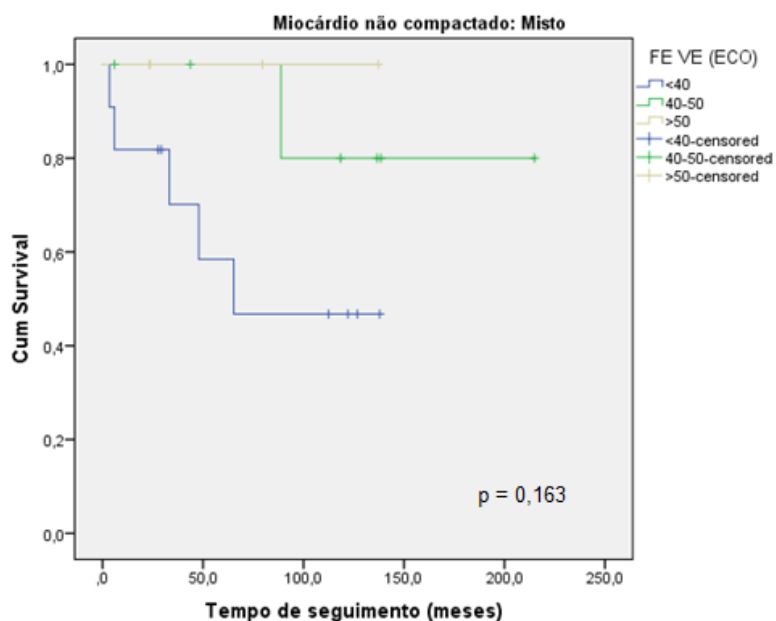
Variável FE VE (ECO)	Categorias	N Casos	Sobrevida	
			N eventos	p log-rank
Isolado (N= 193)	<40	88	14	0,004*
	40-50	48	3	
	>50	57	0	
Misto (N= 22)	<40	11	5	0,163
	40-50	7	1	
	>50	4	0	

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier, * $p<0,05$.



N: Número de indivíduos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.

Figura 21 - Curva de sobrevida para pacientes com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma



N: Número de indivíduos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.

Figura 22 - Curva de sobrevida para pacientes com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma

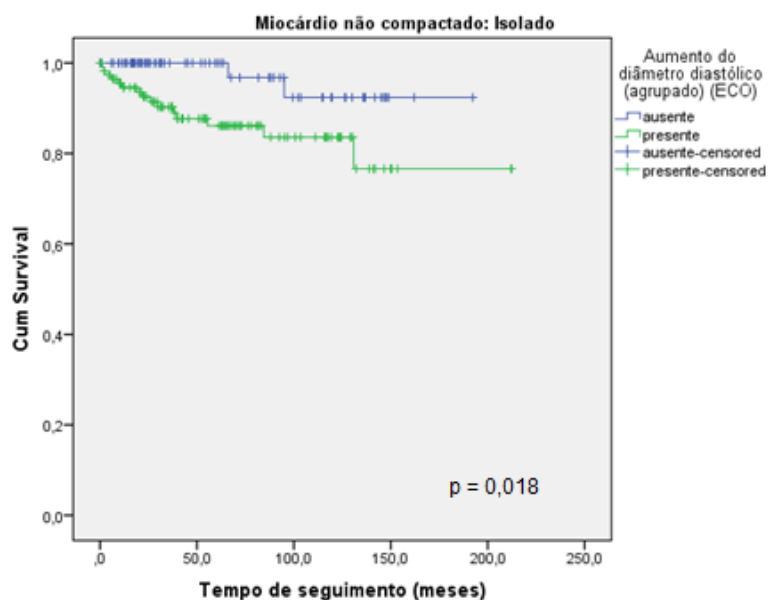
5.5.4.2 Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com o aumento do diâmetro diastólico ventrículo esquerdo

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável aumento do diâmetro diastólico do VE, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida no grupo de MNC isolados ($p=0,018$), mas não dos mistos ($p = 0,359$). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco (Tabela 18; Figuras 23 e 24). O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado foi de 5,001 (Presença/Ausência), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,142-21,893 ($p=0,033$).

Tabela 18 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

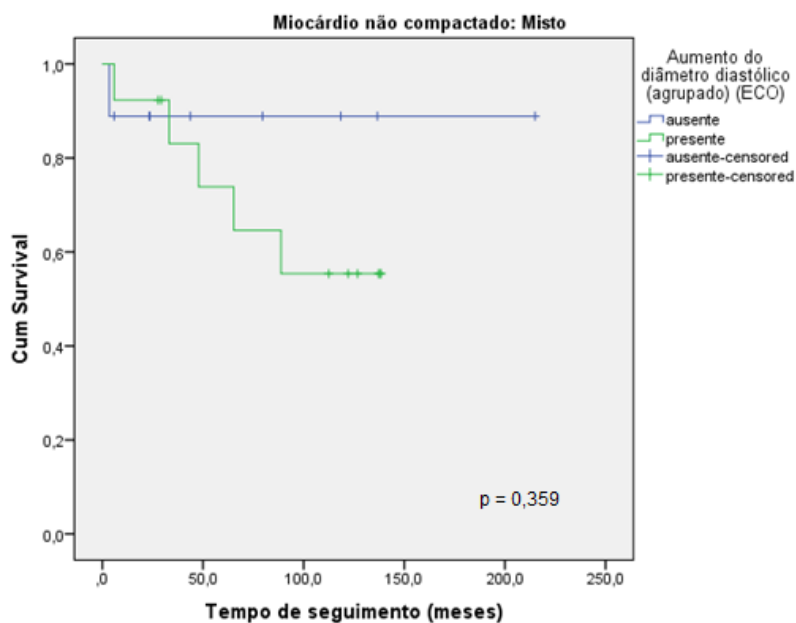
Variável (aumento diâmetro diastólico VE)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N= 193)	Ausência	77	2	183,9	0,018*
	Presença	116	15	177,1	
Misto (N= 22)	Ausência	9	1	191,5	0,359
	Presença	13	5	98,9	

N: número de indivíduos; VE: ventrículo esquerdo; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$



ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.

Figura 23 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo



ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.

Figura 24 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

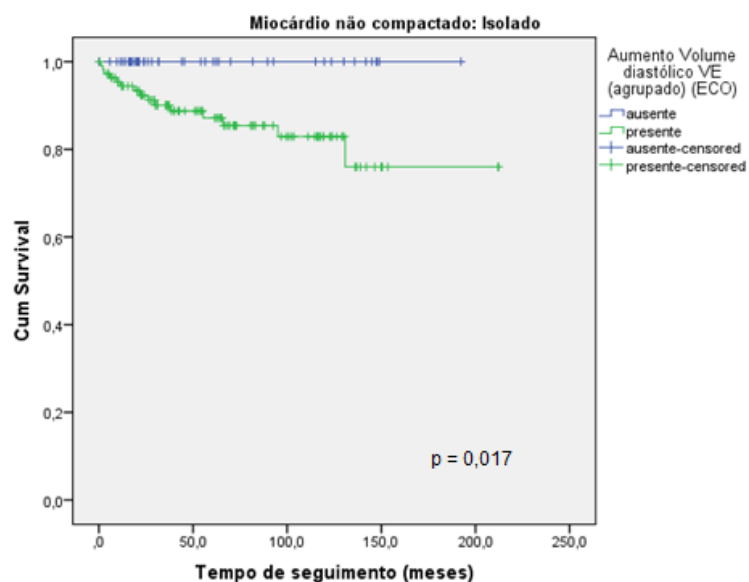
5.5.4.3 Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com o aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável aumento do volume diastólico final do VE, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. O grupo MNC isolado apresentou categoria que não atingiu o evento (desfecho) e, portanto, não foram calculados os valores médios de sobrevida. Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável aumento do volume diastólico final do VE, no grupo de MNC isolados ($p=0,017^*$), porém, não entre os mistos ($p = 0,949$) (Tabela 19; Figuras 25 e 26).

Tabela 19 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

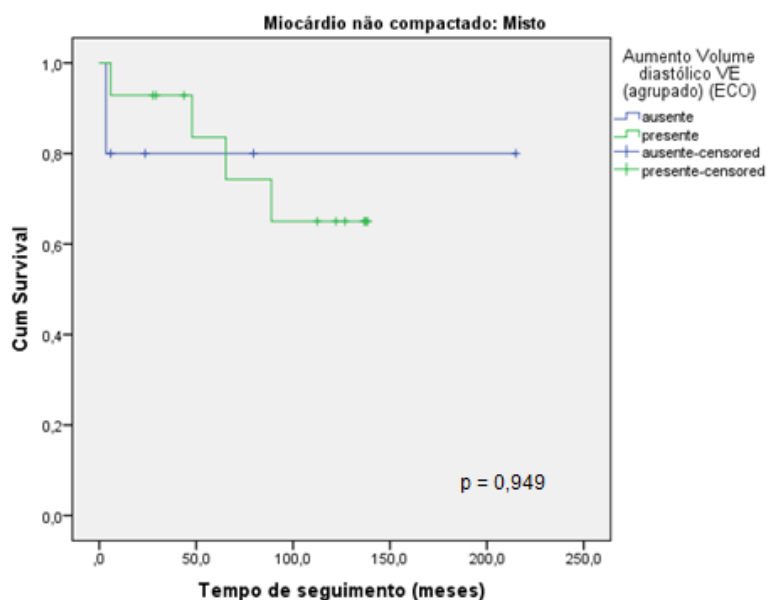
Variável (Aumento volume diastólico do VE)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N=193)	ausente	47	0	-	0,017*
	presente	111	15	-	
Misto (N=22)	ausente	5	1	172,7	0,949
	presente	14	4	109,2	

N: número de indivíduos; VE: ventrículo esquerdo; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.



N: Número de indivíduos; VE: ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.

Figura 25 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo



N: Número de indivíduos; VE: ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$.

Figura 26 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo

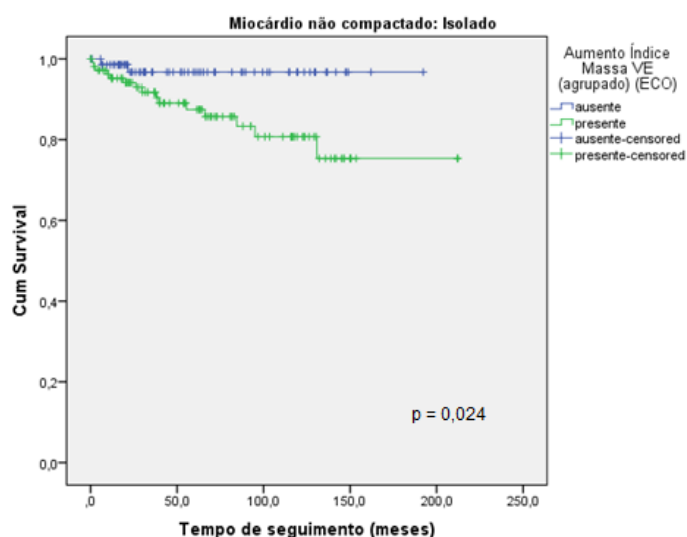
5.5.4.4 Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com o aumento índice de massa do ventrículo esquerdo

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável aumento índice de massa do VE, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. O grupo MNC misto apresentou categoria que não atingiu o evento (desfecho) e, portanto, não foram calculados os valores médios de sobrevida. Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável aumento índice de massa do VE, no grupo de MNC isolados ($p=0,024$), mas não nos mistos ($p = 0,632$) (Tabela 20; Figuras 27 e 28). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado foi de 4,69 (presença/ausência), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,072-20,518 ($p=0,004^*$).

Tabela 20 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento índice de massa do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

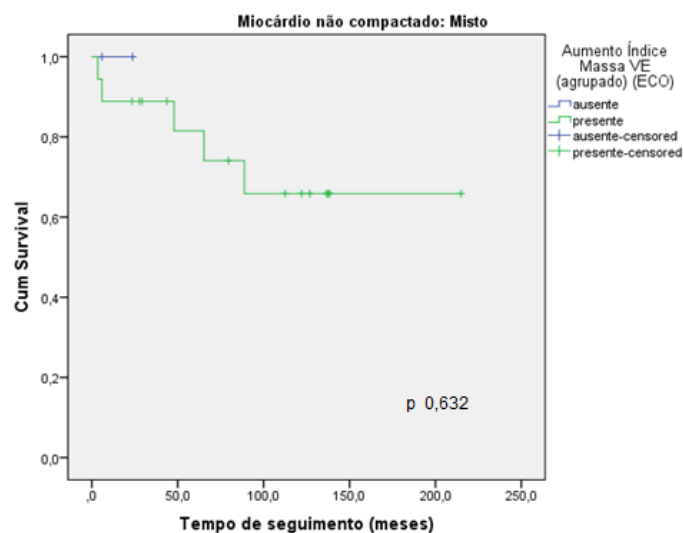
Variável (aumento Índice Massa VE)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N= 193)	ausente	74	2	186,5	0,024*
	presente	109	15	175,7	
Misto (N= 22)	ausente	2	0	-	0,632
	presente	18	5	-	

N: número de indivíduos; VE: ventrículo esquerdo; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$



VE: ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 27 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável aumento índice de massa do ventrículo esquerdo



VE: ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 28 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável aumento índice de massa do ventrículo esquerdo

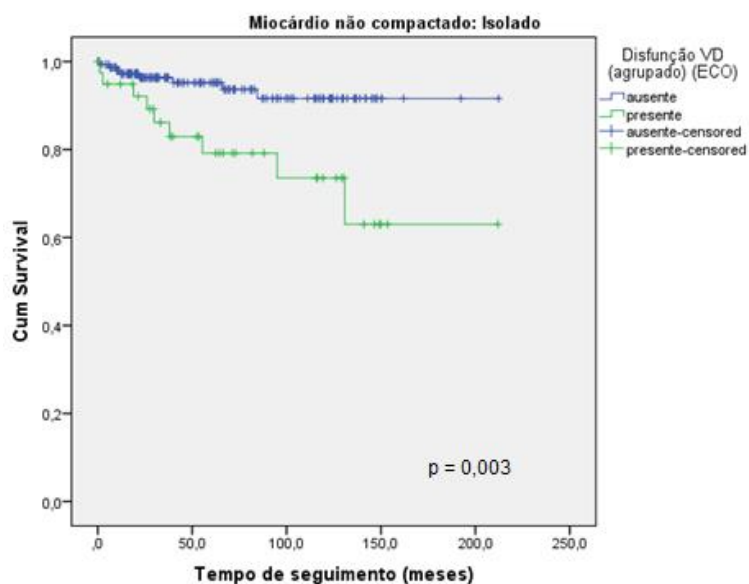
5.5.4.5 Análise da diferença nas curvas de sobrevida de acordo com a presença de disfunção sistólica do ventrículo direito

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo as variáveis presença de disfunção sistólica do VD e grau de disfunção sistólica do VD (sem disfunção, disfunção de graus discreto, moderado ou importante), foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica do VD, no grupo de MNC isolados ($p=0,003^*$), o que não foi visualizado no grupo dos mistos ($p = 0,063$) (Tabela 21; Figuras 29 a 32), o que ocorreu também na análise de grau de disfunção sistólica do VD (isolados com $p = 0,001$ e mistos com $p = 0,063$). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado foi de 3,794 (Presença/Ausência), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 3,794-9,856 ($p=0,006^*$).

Tabela 21 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

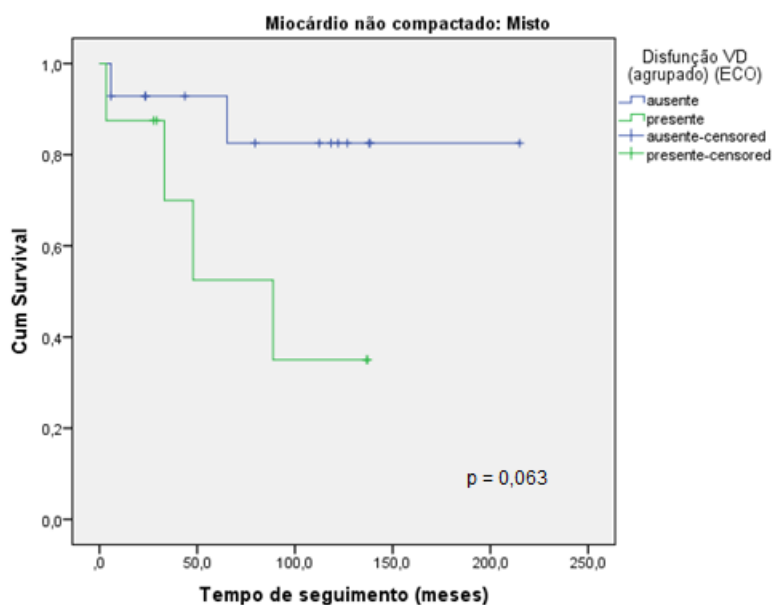
Variável (disfunção do VD)	Categorias	Sobrevida			p log-rank
		N Casos	N eventos	Média	
Isolado (N= 193)	ausente	153	8	198,1	0,003*
	presente	40	9	158,3	
Misto (N= 22)	ausente	14	2	184,6	0,063
	presente	8	4	78,2	

N: número de indivíduos; VD: ventrículo direito; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$



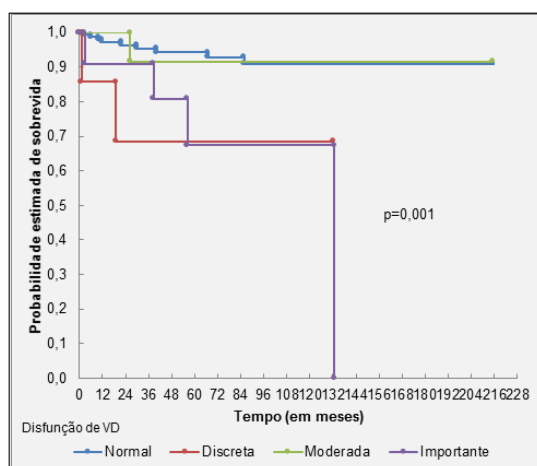
VD: ventrículo direito; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 29 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito



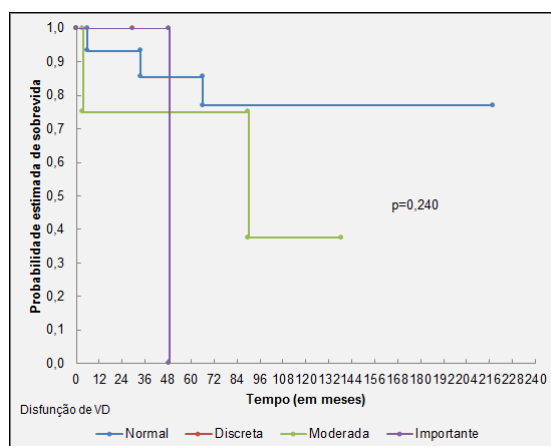
VD: ventrículo direito; ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 30 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito



VD: ventrículo direito; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05.

Figura 31 - Curva de sobrevivida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável grau de disfunção do ventrículo direito



VD: ventrículo direito; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05.

Figura 32 - Curva de sobrevivida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável grau de disfunção do ventrículo direito

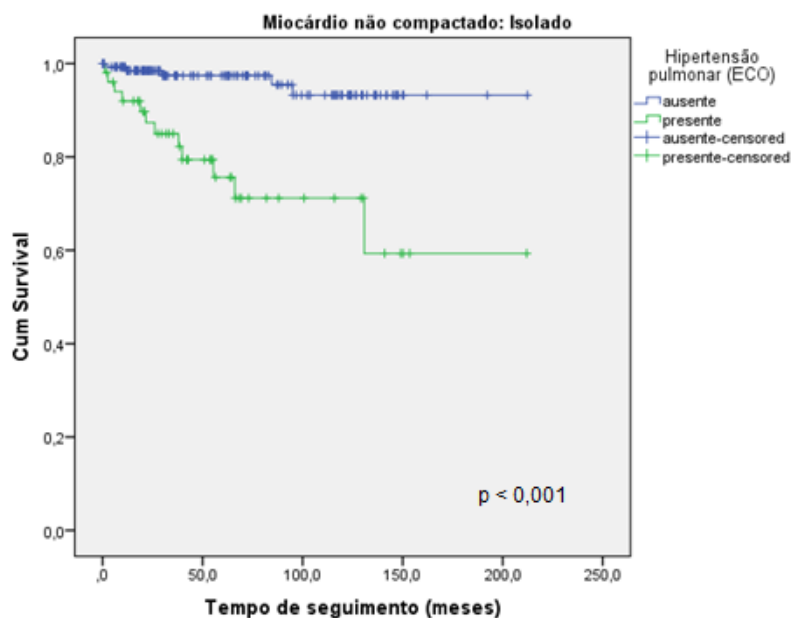
5.5.4.6 Análise das curvas de sobrevida de acordo com a presença de hipertensão arterial pulmonar

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável hipertensão arterial pulmonar, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida no grupo de MNC isolados ($p < 0,001^*$), porém não nos mistos ($p = 0,138$). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado foi de 7,233 (presente/ausente), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 2,54-20,60 ($p < 0,001^*$) (Tabela 22; Figuras 33 e 34).

Tabela 22 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável hipertensão arterial pulmonar, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

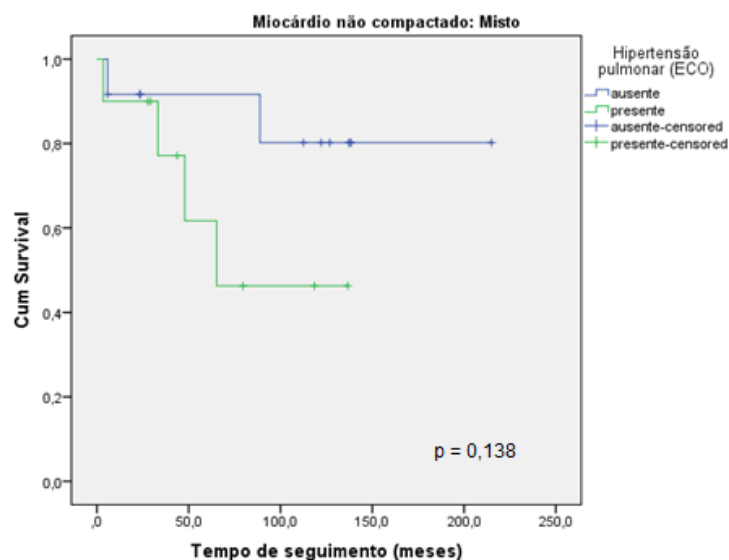
Variável (hipertensão arterial pulmonar)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N= 193)	ausente	142	5	202,1	<0,001*
	presente	51	12	150,4	
Misto (N= 22)	ausente	12	2	183,1	0,138
	presente	10	4	85,3	

N: número de indivíduos; * $p < 0,05$.



ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 33 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável hipertensão arterial pulmonar



ECO: ecocardiograma; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 34 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável hipertensão arterial pulmonar

5.5.4.7 Análise de associação entre as variáveis hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do ventrículo direito

Para verificar se houve associação entre as variáveis hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do VD, foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. Foram detectadas associações significativas entre a variável hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do VD, no grupo de casos com MNC isolado ($p < 0,05$) e misto ($p < 0,05$) (Tabelas 23 e 24). Foi observado que indivíduos que apresentaram disfunção sistólica do VD também apresentaram maior frequência de hipertensão arterial pulmonar.

Tabela 23 - Associação entre hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do ventrículo direito, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado isolado

Variável (Isolado)	Categorias	Hipertensão arterial pulmonar(ECO)		total	χ^2	p	p Fisher	
		ausente	presente					
Disfunção VD (agrupado) (ECO)	ausente	N	129	24	153	43,786	<0,001*	<0,001*
		%	84,3%	15,7%	100,0%			
	presente	N	13	27	40			
		%	32,5%	67,5%	100,0%			
	Total	N	142	51	193			
		%	73,6%	26,4%	100,0%			

N: número de indivíduos; VD: ventrículo direito; ECO: ecocardiograma; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher; * $p < 0,05$

Tabela 24 - Associação entre hipertensão arterial pulmonar e disfunção sistólica do ventrículo direito, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado misto

Variável (Misto)	Categorias	Hipertensão arterial pulmonar(ECO)		total	χ^2	p	p Fisher	
		ausente	presente					
Disfunção VD (agrupado) (ECO)	ausente	N	10	4	14	4,426	0,035*	0,074
		%	71,4%	28,6%	100,0%			
	presente	N	2	6	8			
		%	25,0%	75,0%	100,0%			
	Total	N	12	10	22			
		%	54,5%	45,5%	100,0%			

N: número de indivíduos; VD: ventrículo direito; ECO: ecocardiograma; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher; * $p < 0,05$

5.5.4.8 Análise das curvas de sobrevida de acordo a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

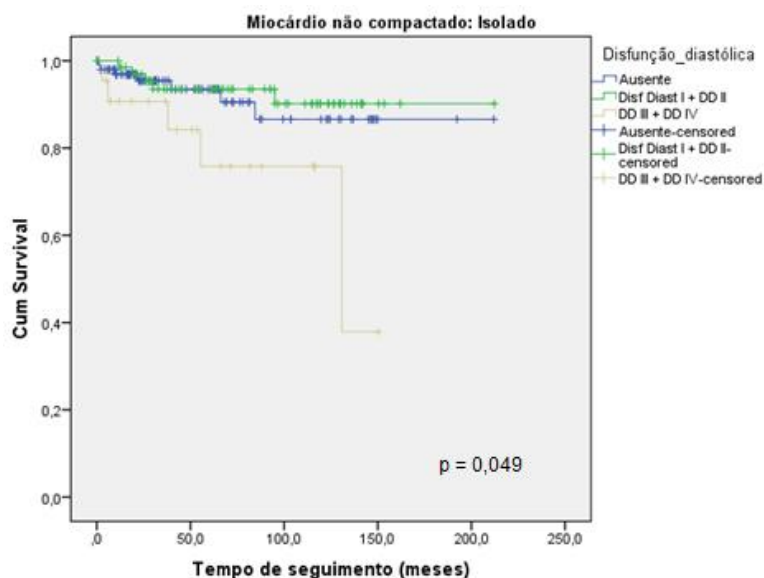
Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável disfunção diastólica do VE, foi utilizado o método de Kaplan-Meier.

O grupo MNC misto apresentou categoria que não atingiu o evento (desfecho) e, portanto, não foram calculados os valores médios de sobrevida. Foram detectadas significância estatística nas curvas de sobrevida em ambos os grupos ($p < 0,05$) (Tabela 25; Figuras 35 e 36).

Tabela 25 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

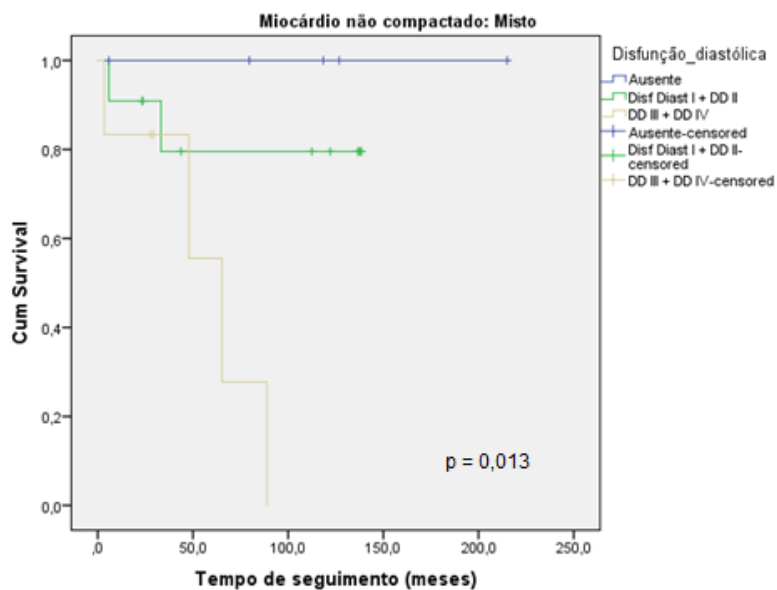
Variável (disfunção diastólica do VE)	Categorias	N Casos	Sobrevida		p log-rank
			N eventos	Média	
Isolado (N=193)	Ausente	101	7	190,07	0,049*
	DD I + DD II	70	5	196,02	
	DD III + DD IV	22	5	114,05	
Misto (N=22)	Ausente	5	0		0,013*
	DD I + DD II	11	2	-	
	DD III + DD IV	6	4		

N: número de indivíduos; DD: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; * $p < 0,05$.



DD: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05

Figura 35 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas, segundo a variável disfunção diastólica do ventrículo esquerdo



DD: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05

Figura 36 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas, segundo a variável disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

5.5.5 Análises das curvas de sobrevida de acordo com parâmetros da ressonância magnética cardíaca com a técnica de realce tardio

A média da relação NC/C foi de $3,04 \pm 0,87$ no grupo de MNC isolado e de $3,45 \pm 1,19$ no grupo de MNC misto. Esse dado é muito relevante para esse estudo, pois a RMC mede o grau de trabeculação com maior precisão em relação ao ecocardiograma.

5.5.5.1 Análise de associação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e desfechos clínicos

O objetivo dessa análise foi verificar se o valor médio da FEVE tem relação entre a presença ou ausência dos seguintes desfechos clínicos: arritmias ventriculares complexas, AVC isquêmico + AIT, embolia geral, morte súbita abortada, óbito e transplante cardíaco e internações por IC descompensada.

No grupo de MNC isolado foi detectada significância estatística ($p < 0,05$) entre o valor médio da FEVE e a presença dos seguintes desfechos: arritmias ventriculares complexas; AVCi + AIT; eventos embólicos; óbito e/ou transplante cardíaco e internações por IC descompensada. A morte súbita abortada foi o único parâmetro analisado que não apresentou diferença estatística. (Tabela 26).

No grupo de MNC misto foi detectada significância estatística ($p < 0,05$) entre a variável FEVE e a presença dos seguintes desfechos: óbito e/ou transplante cardíaco e internações por IC descompensada. Para ambas as comparações, os valores médios de FEVE foram maiores nos grupos com AUSÊNCIA dos desfechos citados (Tabela 27).

Tabela 26 Relação entre os valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com desfechos clínicos, no grupo de miocárdio não compactado isolado

Variáveis (MNC: ISOLADO)	Fração de ejeção do VE (RM)	N	Média	DP	Mediana	Mín	Max	U	p
Arritmias ventriculares complexas	Não	126	47,8	16,8	50	8	76	1824	<0,001*
	Sim	54	34,2	14,7	31,5	9	69		
	Total	180	43,7	17,3	45,5	8	76		
AIT+ AVCi (agrupada)	Não	170	44,7	16,9	47	8	76	393	0,004*
	Sim	10	27,7	16,7	23,5	9	58		
	Total	180	43,7	17,3	45,5	8	76		
Embolia	Não	164	45,2	16,9	47,5	8	76	586,5	<0,001*
	Sim	16	28,4	13,8	25,5	9	58		
	Total	180	43,7	17,3	45,5	8	76		
Morte súbita abortada	Não	172	44,0	17,5	46	8	76	517,5	0,236
	Sim	8	37,4	13,6	38,5	16	55		
	Total	180	43,7	17,3	45,5	8	76		
Desfecho (Óbito e/ou Transplante)	Não	169	45,1	16,8	47	8	76	307	<0,001*
	Sim	11	23,5	13,1	25	9	50		
	Total	180	43,7	17,3	45,5	8	76		
Internações por ICC	Não	106	50,3	16,1	55	14	76	1824,5	<0,001*
	Sim	74	34,4	14,7	32,5	8	69		
	Total	180	43,7	17,3	45,5	8	76		

U: Teste de Mann-Whitney; MNC: miocárdio não-compactado; N: número de indivíduos; DP: desvio-padrão; Mín: Mínimo; Máx: Máximo; VE: ventrículo esquerdo; RM: ressonância magnética cardíaca; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC i: acidente vascular cerebral isquêmico; ICC: insuficiência cardíaca congestiva, * p<0,05.

Tabela 27 - Relação entre os valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com desfechos clínicos, no grupo de miocárdio não compactado misto

Variáveis (MNC: MISTO)	Fração de ejeção do VE (RM)	N	Média	DP	Mediana	Mín	Max	U	p
Arritmias ventriculares complexas	Não	12	36,7	18,8	34	15	63	34,5	0,297
	Sim	8	26,9	13,3	20,5	15	52		
	Total	20	32,8	17,1	26	15	63		
AIT+ AVCi (agrupada)	Não	16	36,2	17,5	36	15	63	17	0,156
	Sim	4	19,0	2,2	19,5	16	21		
	Total	20	32,8	17,1	26	15	63		
Embolia	Não	15	37,5	17,3	40	15	63	16,5	0,066
	Sim	5	18,6	2,1	19	16	21		
	Total	20	32,8	17,1	26	15	63		
Morte súbita abortada	Sim	0	-	-	-	-	-	-	-
	Não	20	32,8	17,1	26	15	63		
	Total	20	32,8	17,1	26	15	63		
Desfecho (Óbito e/ou Transplante)	Não	14	38,7	17,2	40	15	63	16	0,032*
	Sim	6	18,8	2,9	18	16	24		
	Total	20	32,8	17,1	26	15	63		
Internações por ICC	Não	6	45,3	9,8	44,5	32	59	15,5	0,029*
	Sim	14	27,4	16,9	19,5	15	63		
	Total	20	32,8	17,1	26	15	63		

U: Teste de Mann-Whitney; MNC: miocárdio não-compactado; N: número de indivíduos; DP: desvio-padrão; Mín: Mínimo; Máx: Máximo; VE: ventrículo esquerdo; RM: ressonância magnética cardíaca; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC i: acidente vascular cerebral isquêmico; ICC: insuficiência cardíaca congestiva, * p<0,05.

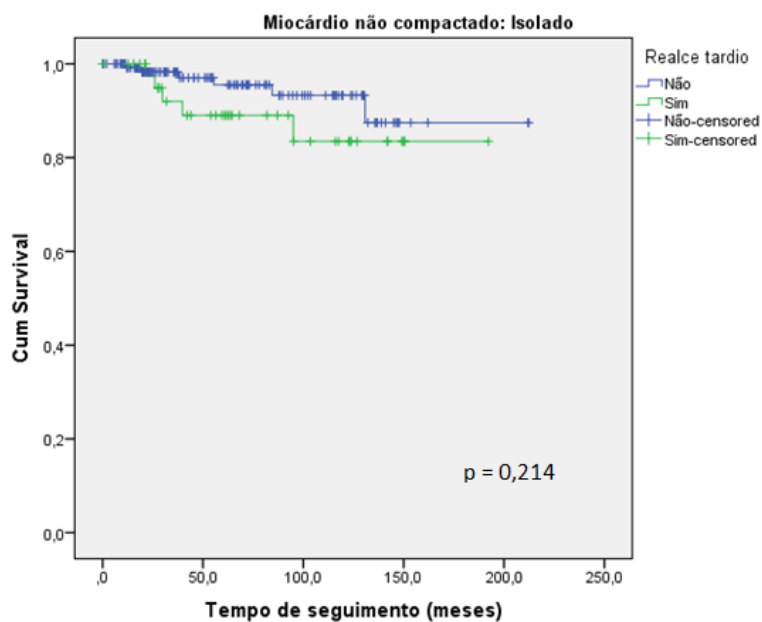
5.5.5.2 Análise das curvas de sobrevida de acordo com presença ou ausência de realce tardio

Não foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a presença ou ausência realce tardio ($p > 0,05$) (Tabela 28; Figuras 41 e 42).

Tabela 28 - Análise das curvas de sobrevida segundo presença ou ausência de realce tardio, nos grupos com miocárdio não compactado isolado e misto

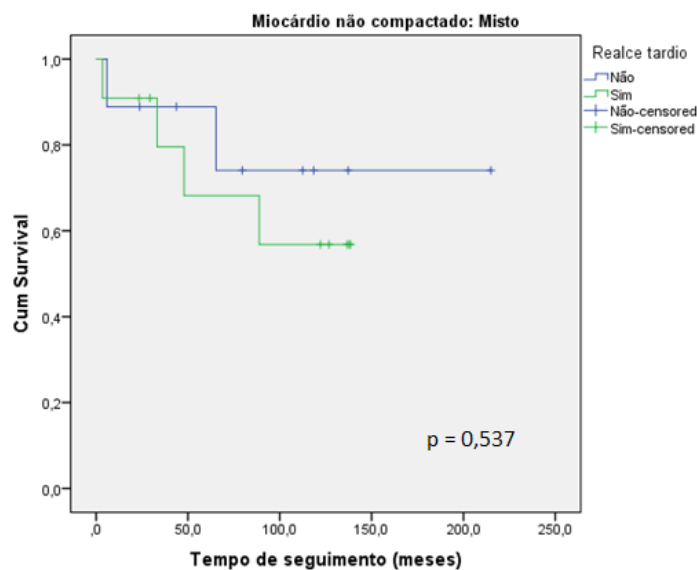
Realce Tardio	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N=193)	Ausência	136	6	196,8	0,214
	Presença	45	5	169,1	
Misto (N=22)	Ausência	9	2	169,6	0,537
	Presença	11	4	98,3	

N: número de indivíduos



Não: ausência de realce tardio; Sim: presença de realce tardio; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05

Figura 37 - Curva de sobrevida dos pacientes com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a presença ou ausência de realce tardio



Não: ausência de realce tardio; Sim: presença de realce tardio; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05

Figura 38 - Curva de sobrevida dos pacientes com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a presença ou ausência de realce tardio

5.5.5.3 Relação entre as arritmias ventriculares complexas no Holter 24 horas e a presença ou ausência de realce tardio

Para verificar se houve associação entre as variáveis categóricas arritmias ventriculares complexas ao Holter 24 horas e realce tardio na RMC, para os grupos de MNC isolado e misto, foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher.

No grupo de casos com MNC isolado, foi detectada significância estatística entre as variáveis mencionadas ($p < 0,05$) (Tabela 29), o que não foi observado no grupo com MNC Misto ($p > 0,05$) (Tabela 30). Dentre os pacientes com presença de realce tardio, existe maior incidência de indivíduos que apresentam arritmias ventriculares complexas.

Tabela 29 - Relação entre arritmias ventriculares complexas ao Holter 24 horas e realce tardio na ressonância magnética cardíaca no grupo miocárdio não compactado isolado

Variável (Isolado)	categorias	Realce Tardio		total	χ^2	p	p Fisher	
		Não	Sim					
Arritmias ventriculares complexas (Holter 24 horas)	Não	N	86	20	106	7,5	0,006*	0,008*
		%	81,1%	18,9%	100,0%			
	Sim	N	35	22	57			
		%	61,4%	38,6%	100,0%			
	Total	N	121	42	163			
		%	74,2%	25,8%	100,0%			

N: número de indivíduos; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, * $p < 0,05$

Tabela 30 - Relação entre arritmias ventriculares complexas ao Holter 24 horas e realce tardio na ressonância magnética cardíaca no grupo miocárdio não compactado misto

Variável (Misto)	categorias	Realce Tardio		total	χ^2	p	p Fisher	
		Não	Sim					
Arritmias ventriculares complexas (Holter 24 horas)	Não	N	4	1	5	3,3	0,067	0,119
		%	80,0%	20,0%	100,0%			
	Sim	N	3	7	10			
		%	30,0%	70,0%	100,0%			
	Total	N	7	8	15			
		%	46,7%	53,3%	100,0%			

N: número de indivíduos; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, * $p < 0,05$

5.5.5.4 Análise das curvas de sobrevida na presença de aumento do átrio esquerdo

Para verificar se existe diferença nas curvas de sobrevida de acordo com a variável aumento átrio esquerdo, no grupo MNC isolado, foi utilizado o método de Kaplan-Meier.

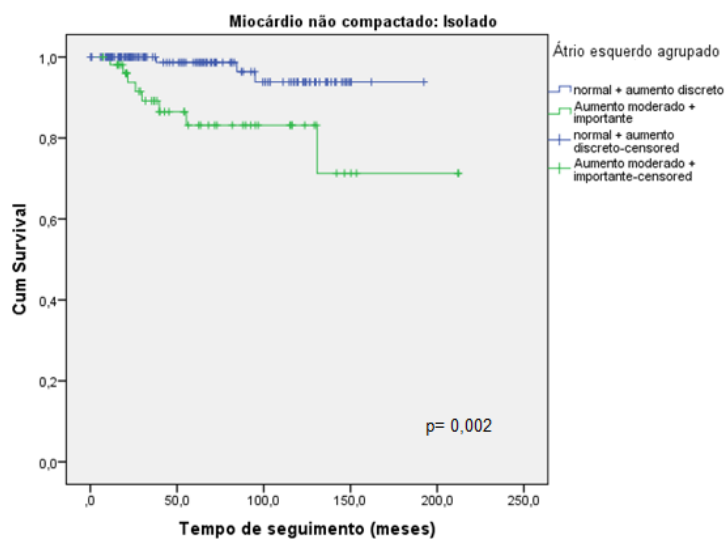
Essa variável foi categorizada em duas novas variáveis de acordo com dois cortes: “normal + aumento discreto” *versus* “aumento moderado + importante”

Foi detectada diferença estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável aumento átrio esquerdo, no grupo de MNC isolado ($p=0,002^*$) (Tabela 31, Figura 39). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado para o grupo Isolado foi de 6,03 (aumento moderado + importante / ausente + aumento discreto), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,599-22,738 ($p \leq 0,008^*$).

Tabela 31 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável aumento do átrio esquerdo, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado isolado, categorizado como “normal + aumento discreto” *versus* “aumento moderado + importante”

Variável (átrio esquerdo)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N= 193)	Normal + aumento discreto	124	3	185,3	0,002*
	Aumento moderado + importante	53	8	172,1	

N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05



Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05

Figura 39 - Curva de sobrevivência para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) segundo a variável aumento do átrio esquerdo, categorizado como “normal + aumento discreto” versus “aumento moderado + importante”

5.5.5.5 Análise das curvas de sobrevida na disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

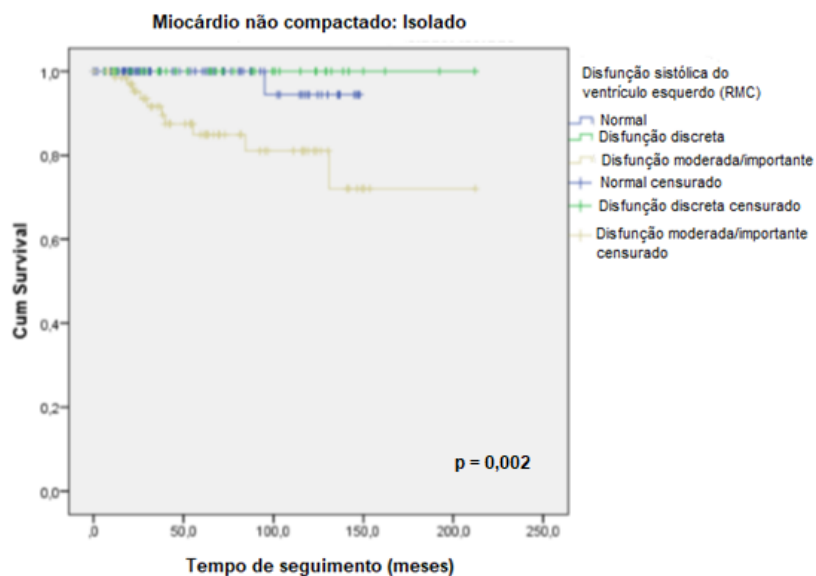
Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável disfunção sistólica do VE (ausente, e disfunção de grau discreto, moderado e importante),

Ambos os grupos apresentaram categorias que não atingiram nenhum evento (desfecho) e, portanto, não foram calculados os valores médios de sobrevida. Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida no grupo de MNC isolados ($p=0,002$) e não nos mistos ($p = 0,131$) (Tabela 32; Figuras 40 e 41). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de Hazard Ratio (HR) calculado foi de 9,121 (disfunção moderada a importante /Normal), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,167-71,282 ($p=0,035$).

Tabela 32 - Análise das curvas de sobrevida segundo a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ressonância magnética cardíaca, estratificadas para os grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

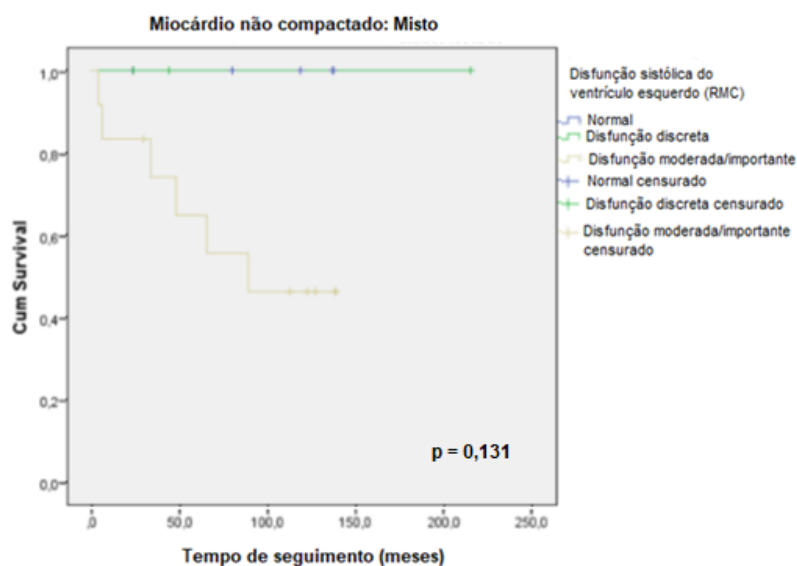
Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	Categorias	Sobrevida		
		N Casos	N eventos	p log-rank
Isolado (N=193)	normal	74	1	0,002*
	disfunção discreta	36	0	
	disfunção moderada a importante	71	10	
Misto (N=22).	normal	5	0	0,131
	disfunção discreta	3	0	
	disfunção moderada a importante	12	6	

N: número de indivíduos; * $p<0,05$



RMC: ressonância magnética cardíaca; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 40 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ressonância magnética cardíaca



RMC: ressonância magnética cardíaca; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 41 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=22) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na ressonância magnética cardíaca

5.5.5.6 Análise das curvas de sobrevida de acordo com a disfunção sistólica do ventrículo direito

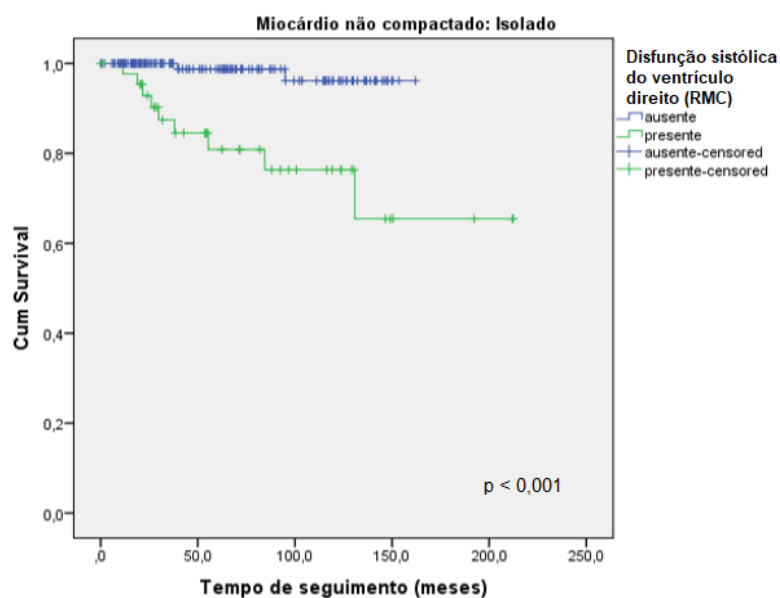
Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na RMC, foi utilizado o método de Kaplan-Meier

Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na RMC, no grupo de MNC isolados ($p < 0,001^*$), o que não ocorreu nos mistos ($p = 0,346$) (Tabela 33; Figuras 42 e 43). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de Hazard Ratio (HR) calculado foi de 11,978 (Presente/Ausente), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 2,586-55,474 ($p = 0,001^*$).

Tabela 33 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca nos grupos com miocárdio não compactado isolado ou misto

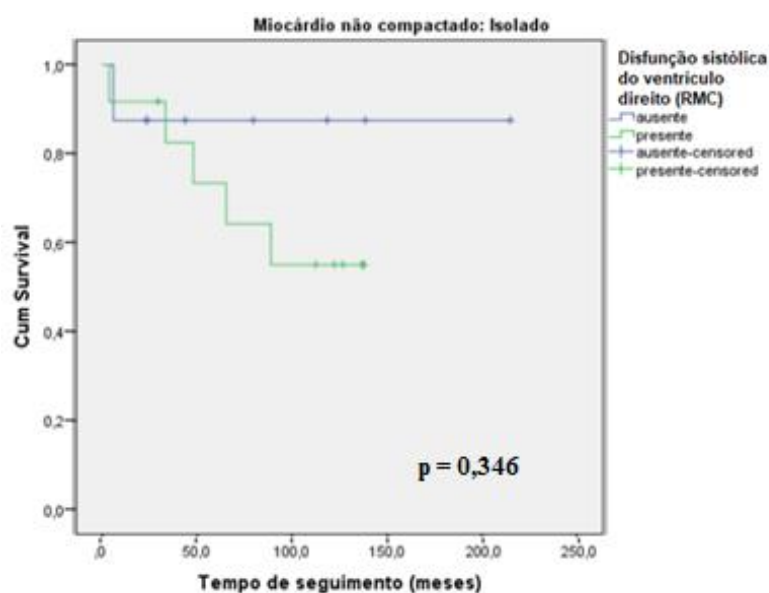
Disfunção sistólica do VD	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N=193)	ausente	137	2	158,7	<0,001*
	presente	44	9	162,9	
Misto (N=22)	ausente	8	1	188,9	0,346
	presente	12	5	97,7	

VD: ventrículo direito; N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$



RVC: ressonância magnética cardíaca; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 42 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca

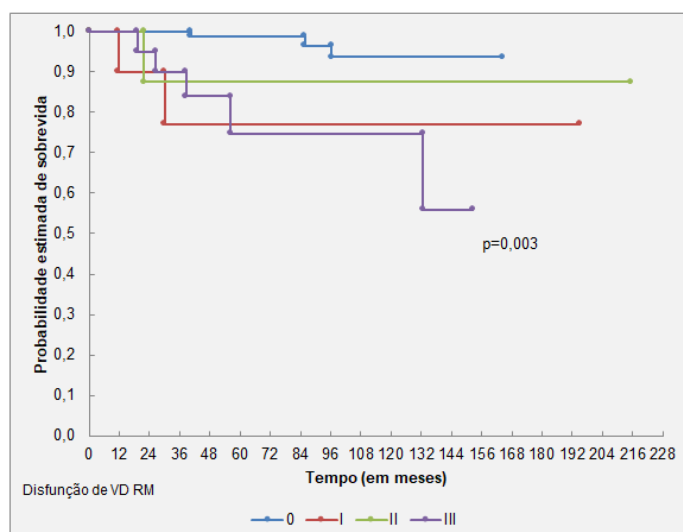


RVC: ressonância magnética cardíaca; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 43 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca

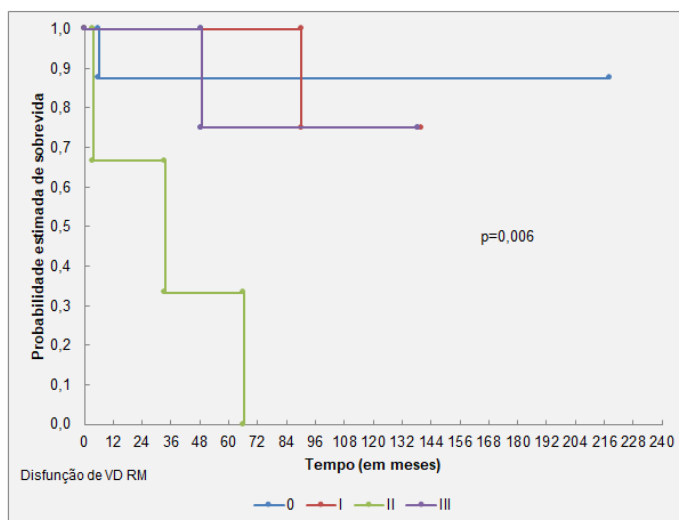
Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a variável grau de disfunção sistólica do ventrículo direito na RMC, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As curvas foram analisadas separadamente considerando a seguinte classificação: função normal (0), disfunção leve (I), moderada (II) e importante (III).

Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável grau de disfunção sistólica do ventrículo direito na RMC, no grupo de MNC isolados ($p = 0,003$), e no grupo dos Mistos ($p = 0,006$) (Figuras 44 e 45).



RM: ressonância magnética cardíaca; VD: ventrículo direito; 0: função normal, I: disfunção discreta, II: disfunção moderada e III: disfunção grave; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05

Figura 44 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável grau disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca



RM: ressonância magnética cardíaca; VD: ventrículo direito; 0: função normal, I: disfunção discreta, II: disfunção moderada e III: disfunção grave; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05.

Figura 45 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado misto (N= 22) obtidas segundo a variável grau disfunção sistólica do ventrículo direito na ressonância magnética cardíaca

5.5.5.7 Análise de associação disfunção sistólica do ventrículo direito na RMC com desfechos clínicos

O objetivo dessa análise foi verificar se houve associação entre disfunção sistólica do VD, considerando FEVD \leq 40%, e os seguintes desfechos clínicos: eventos embólicos, morte súbita abortada, óbito e transplante cardíaco e internações por IC descompensada. Foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher.

No grupo de MNC isolado foi detectada significância estatística da disfunção sistólica do VD com as seguintes variáveis: óbito e/ou transplante cardíaco e internações por IC descompensada. Para ambas as variáveis, indivíduos que apresentaram disfunção sistólica do VD também apresentaram maior frequência de óbito e/ou transplante cardíaco e internações por IC descompensada (Tabela 34).

No grupo de MNC misto a análise não foi realizada para a variável “morte súbita abortada”, pois nenhum indivíduo desse grupo apresentou essa variável. Não foram detectadas significância estatística entre disfunção sistólica do ventrículo direito e as variáveis acima solicitadas ($p > 0,05$) (Tabela 35).

Tabela 34 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo direito e desfechos clínicos no grupo miocárdio não compactado isolado

Variável (Isolado)	Categorias	Disfunção sistólica do ventrículo direito (RMC)		total	χ^2	p	p Fisher	
		ausente	presente					
Eventos embólicos	Não	N	126	39	165	0,5	0,498	0,544
		%	76,4%	23,6%	100,0%			
	Sim	N	11	5	16			
		%	68,8%	31,2%	100,0%			
	Total	N	137	44	181			
		%	75,7%	24,3%	100,0%			
Morte súbita abortada	Não	N	132	41	173	0,8	0,374	0,405
		%	76,3%	23,7%	100,0%			
	Sim	N	5	3	8			
		%	62,5%	37,5%	100,0%			
	Total	N	137	44	181			
		%	75,7%	24,3%	100,0%			
Óbito e/ou Transplante cardíaco	Não	N	135	35	170	21,1	<0,001*	<0,001*
		%	79,4%	20,6%	100,0%			
	Sim	N	2	9	11			
		%	18,2%	81,8%	100,0%			
	Total	N	137	44	181			
		%	75,7%	24,3%	100,0%			
Internações por IC descompensada	Não	N	97	10	107	31,8	<0,001*	<0,001*
		%	90,7%	9,3%	100,0%			
	Sim	N	40	34	74			
		%	54,1%	45,9%	100,0%			
	Total	N	137	44	181			
		%	75,7%	24,3%	100,0%			

IC: insuficiência cardíaca descompensada; N: número de indivíduos; RMC: ressonância magnética cardíaca; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, *p<0,05

Tabela 35 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo direito e desfechos clínicos no grupo miocárdio não compactado misto

Variável (Misto)	Categorias		Disfunção sistólica do ventrículo direito (RMC)		total	χ^2	p	p Fisher
			ausente	presente				
Eventos embólicos	Não	N	8	7	15	4,4	0,035	0,055
		%	53,3%	46,7%	100,0%			
	Sim	N	0	5	5			
		%	0,0%	100,0%	100,0%			
	Total	N	8	12	20			
		%	40,0%	60,0%	100,0%			
Óbito e/ou Transplante	Não	N	7	7	14	1,9	0,163	0,325
		%	50,0%	50,0%	100,0%			
	Sim	N	1	5	6			
		%	16,7%	83,3%	100,0%			
	Total	N	8	12	20			
		%	40,0%	60,0%	100,0%			
Internações por IC descompensada	Não	N	4	2	6	2,5	0,111	0,161
		%	66,7%	33,3%	100,0%			
	Sim	N	4	10	14			
		%	28,6%	71,4%	100,0%			
	Total	N	8	12	20			
		%	40,0%	60,0%	100,0%			

IC: insuficiência cardíaca descompensada; N: número de indivíduos; RMC: ressonância magnética cardíaca; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, *p<0,05

5.5.5.8 Análise de associação entre disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito

Nessa análise, foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher para avaliar a relação entre a presença de disfunção sistólica do VE (função sistólica normal se FEVE > 50%, disfunção leve se FEVE entre 40-49%, disfunção moderada de FEVE entre 30-39% e disfunção importante se FEVE < 30%), e do VD (função sistólica normal se FEVD > 40% e disfunção se FEVD ≤ 40%).

Foi detectada significância estatística entre as variáveis disfunção sistólica do VD e do VD, no grupo de pacientes com MNC isolado e misto ($p < 0,05$) (Tabelas 36 e 37). Indivíduos com redução da FEVE apresentaram maior frequência de disfunção do VD. Da mesma forma, a presença da disfunção do VE classificada como “moderada e importante” também estava mais associada à “presença” de disfunção do VD.

Tabela 36 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, estratificada para o grupo miocárdio não compactado isolado

Variável (Isolado)	categorias	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (RMC)			total	χ^2	p	p Fisher	
		normal	disfunção discreta	disfunção moderada a importante					
Disfunção sistólica do ventrículo direito (RMC)	ausente	N	73	28	36	137	45,4	<0,001*	<0,001*
		%	53,3%	20,4%	26,3%	100,0%			
	presente	N	1	8	35	44			
		%	2,3%	18,2%	79,5%	100,0%			
	Total	N	74	36	71	181			
		%	40,9%	19,9%	39,2%	100,0%			

N: número de indivíduos; RMC: ressonância magnética cardíaca; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, * $p < 0,05$

Tabela 37 - Associação entre disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, estratificada para o grupo miocárdio não compactado misto

Variável (Misto)	categorias	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (RMC)			total	χ^2	p	p Fisher	
		normal	disfunção discreta	disfunção moderada a importante					
Disfunção sistólica do ventrículo direito (RMC)	ausente	N	3	3	2	8	8,1	0,018*	0,012*
		%	37,5%	37,5%	25,0%	100,0%			
	presente	N	2	0	10	12			
		%	16,7%	0,0%	83,3%	100,0%			
	Total	N	5	3	12	20			
		%	25,0%	15,0%	60,0%	100,0%			

N: número de indivíduos; RMC: ressonância magnética cardíaca; Teste do qui-quadrado e exato de Fisher, *p<0,05

5.5.5.9 Análise das curvas de sobrevida de acordo com a variável disfunção sistólica associada dos ventrículos direito e esquerdo

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram segundo a presença de disfunção sistólica do VD+VE, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. A função sistólica do VE foi classificada conforme os seguintes parâmetros: função sistólica normal se FEVE > 50%, disfunção leve se FEVE entre 40-49%, disfunção moderada de FEVE entre 30-39% e disfunção importante se FEVE < 30%. E a função sistólica do VD: função sistólica normal se FEVD > 40% e disfunção se FEVD ≤ 40%.

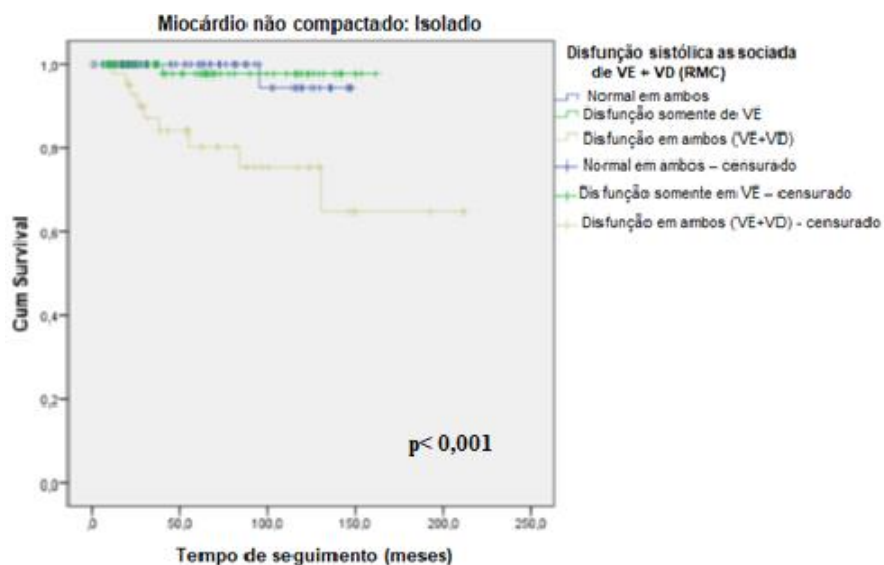
As três curvas função normal x pacientes com disfunção sistólica somente VE x pacientes com disfunção sistólica em ambos VE + VD foram comparadas por meio do teste log-rank e foram analisadas separadamente para os grupos de MNC isolados e mistos (Tabela 38; Figuras 46 e 47).

O grupo MNC misto apresentou categorias que não atingiram nenhum evento e, portanto, os valores médios de sobrevida não foram calculados. Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica do VD+VE no grupo de MNC isolado ($p < 0,001$), mas não no misto ($p = 0,22$). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de Hazard Ratio (HR) calculado foi de 2,336 (disfunção em ambos VD+VE/normal em ambos), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 1,561-97,472 ($p = 0,017$).

Tabela 38 - Análise das curvas de sobrevida segundo a variável disfunção sistólica associada do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo pela ressonância magnética cardíaca, nos grupos com miocárdio não compactado isolado

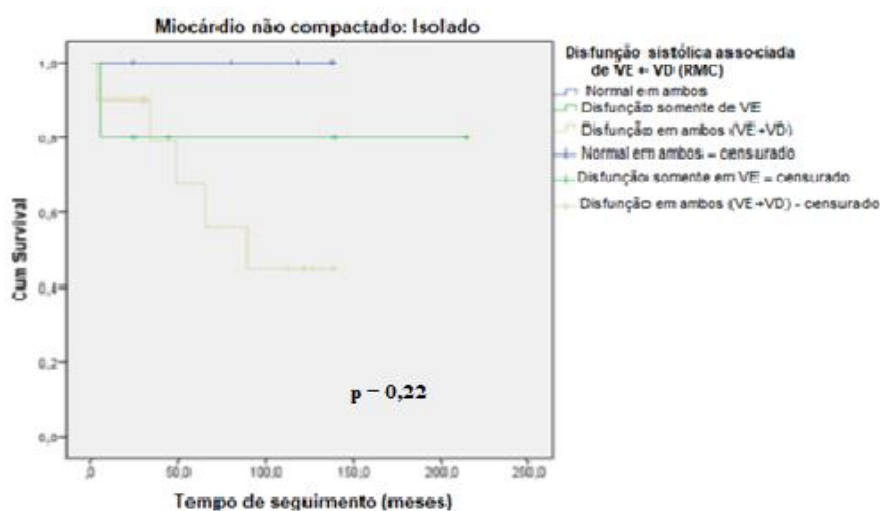
Disfunção sistólica associada de VE + VD (RMC)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N=193)	normal em ambos	74	1	145,0	<0,001*
	disfunção somente em VE	64	1	159,1	
	disfunção em ambos (VD+VE)	43	9	161,7	
Misto (N=22)	normal em ambos	5	0	-	0,22
	disfunção somente em VE	5	1	-	
	disfunção em ambos (VD+VE)	10	5	-	

VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito, RMC: ressonância magnética cardíaca; N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier * $p < 0,05$.



VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; RMC: ressonância magnética cardíaca; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 46 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas segundo a variável disfunção sistólica associada do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo pela ressonância magnética cardíaca



VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; RMC: ressonância magnética cardíaca; Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 47 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio compactado não misto (N=22) obtidas segundo a variável disfunção sistólica associada do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo pela ressonância magnética cardíaca

5.5.6 Análises dos pacientes recrutados pelo rastreamento familiar

Dentre os 215 pacientes analisados, 79 (36,7%) têm histórico familiar de MNC, sendo que 57 (26,5%) vieram de rastreamento familiar, destes, 25 (43,8%) são do sexo masculino, com idade média do início do acompanhamento de $34,35 \pm 19,4$ anos. Desses, um paciente (1,7%) evoluiu para óbito e um (1,7%) para transplante cardíaco. Dezesete (29,8%) deles apresentaram histórico de morte súbita sem causa conhecida na família (Tabela 39).

Vinte e sete (47,36%) deles eram assintomáticos, 8 (14%) apresentavam histórico de dor precordial no momento do diagnóstico e 12 (21%) apresentavam palpitações. Em relação à classe funcional, 47 (82%) pacientes estavam em CF I na primeira consulta, e 45 (78,9%) permaneceram nessa classe na última consulta do seguimento. Quatro (7%) deles apresentaram AVC isquêmico, sendo que os dois apresentavam disfunção ventricular esquerda e FA já ao diagnóstico. A média de relação NC/C desses pacientes era de 2,6 na RMC.

O eletrocardiograma apresentava ritmo sinusal em 55 (96%) pacientes, sendo 11 (19%) deles com BRE. No Holter 24 horas, dois (3,5%) dos pacientes apresentaram em seu seguimento episódios de fibrilação atrial e 5 (8,6%) de arritmias ventriculares complexas.

Os parâmetros ecocardiográficos desse grupo foram: FEVE de $56,44\% \pm 13,5$, sendo que 38 (66,6%) deles apresentava FEVE $> 50\%$, 15 (26,3%) com FEVE entre 40 e 49% e 4 (7%) com FEVE $< 40\%$. A média do diâmetro diastólico do VE foi de $50,42 \pm 9,25$ cm, índice de massa do VE de $99,12 \pm 39,80$ g/m². Oito (14%) dos pacientes apresentaram aumento dos diâmetros do átrio esquerdo e 2 (3,7%) pacientes apresentaram disfunção do ventrículo direito ao primeiro ecocardiograma. A hipertensão arterial pulmonar estava presente em 5 (8,7%) pacientes e a disfunção diastólica do VE em 16 (28%).

Os parâmetros da ressonância magnética apresentados no primeiro exame foram: Relação NC/C média de 3,06 ($\pm 0,93$), média da FEVE de

54,91% (\pm 14,9), sendo 16 (28%) pacientes com disfunção do VE. A média do volume diastólico final indexado do VE foi de 87,17 (\pm 35,91) ml, a média do volume sistólico final indexado foi de 42,14 (\pm 33,89) ml. Quatorze (24,56%) dos pacientes apresentaram aumento dos diâmetros do átrio esquerdo e 3 (5,2%) pacientes apresentaram disfunção do ventrículo direito, sendo $54,5 \pm 10,81\%$ a média da FEVD. O realce tardio esteve presente em 3 (5,6%) dos pacientes.

Tabela 39 - Idade de acompanhamento e tempo até o diagnóstico entre os pacientes recrutados do rastreamento familiar no Incor

Variável	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade de início do acompanhamento (anos)	48	34,35	19,40	36,50	2,00	78,00
Idade do diagnóstico (anos)	48	34,52	19,28	33,00	2,00	78,00
Tempo acompan/diag (meses)	48	8,67	16,69	3,50	0,00	96,00

N: número de indivíduos; DP: Desvio Padrão

5.5.7 Características do grupo de pacientes com faixa etária inferior a 12 anos (crianças)

No grupo de pacientes com MNC até 12 anos de idade, temos 23 pacientes, sendo 12 (52,2%) do sexo masculino, com média de idade de $5,52 \pm 3,62$ anos no início do acompanhamento e tempo médio de seguimento de $4,41 \pm 4,91$ anos. Dentre esses há 20 pacientes com MNC isolado e 3 pacientes do Grupo misto (1 criança com síndrome de Down, 1 com CMP hipertrófica e a outra com uma síndrome genética não identificada). Dez (43,5%) dos pacientes apresentava histórico de MNC na família e 8 (34,8%) vieram de rastreamento familiar.

Dentre os sintomas, palpitações foram relatadas em 2 (8,7%) dos pacientes e 3 (13%) relataram síncope. Internações hospitalares por IC descompensada foram descritas em 8 (34,8%) dos pacientes. Morte súbita abortada foi descrita em apenas 1 (4,34%) paciente. Duas (8,69%) crianças apresentaram arritmias ventriculares complexas, 1 (4,34%) fibrilação atrial, 2 (8,7%) tinham BRE e 2 (8,7%) BRD. Não houve relato de eventos embólicos durante todo o seguimento desse grupo, nem de implante de dispositivos como marcapasso, ressinchronizador ou CDI.

Em relação aos resultados de exames de imagem realizados por esse grupo, a disfunção sistólica ventricular esquerda (FEVE < 50%) foi diagnosticada em 15 (65,2%) pacientes, sendo 5 (21,7%) com FEVE entre 40-49% e 10 (43,5%) com FEVE < 40%. A disfunção diastólica do VE foi relatada em 8 (34,8%) dos pacientes na faixa etária infantil. Cinco (21,7%) pacientes apresentavam também disfunção sistólica do ventrículo direito, todos com disfunção sistólica do VE associada. Dentre esses 5 pacientes com acometimento da câmara ventricular direita, 4 deles apresentavam também hipertensão arterial pulmonar no ecocardiograma. O realce tardio esteve presente em apenas 1 (4,34%) paciente.

Ocorreram 8 (34,8%) perdas (2 óbitos e 6 transplantes cardíacos), sendo a média de idade ao óbito ou transplante de $5,6 \pm 4,2$ anos. O tempo

médio de seguimento dos pacientes que evoluíram a óbito ou transplante foi de $2,0 \pm 2,9$ anos.

5.5.7.1 Análise das curvas de sobrevida de acordo com a precocidade dos sintomas

Essa variável foi categorizada de acordo com a idade de início de acompanhamento menor ou igual à 12 anos *versus* maior que 12 anos.

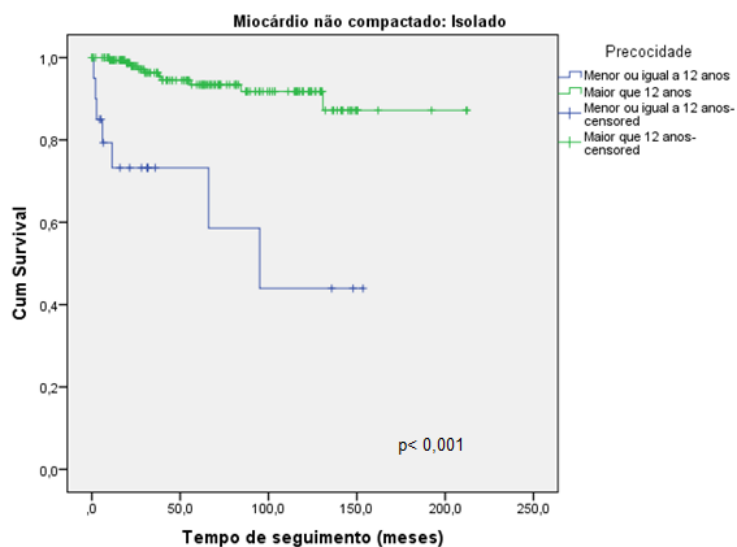
Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As curvas foram analisadas apenas para o grupo de MNC isolado, devido ao número de pacientes menores de 12 anos no grupo dos mistos ser muito reduzido.

Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável precocidade dos sintomas, no grupo de MNC isolados ($p < 0,001^*$) (Tabela 40; Figura 48). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado para o grupo Isolado foi de 16,428 (menor ou igual a 12 anos / maior que 12 anos), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 5,905-45,702 ($p < 0,001^*$).

Tabela 40 - Análise das curvas de sobrevida segundo a precocidade dos sintomas, estratificada para o grupo com miocárdio não compactado isolado

Variável (CF final)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado (N= 193)	Menor ou igual a 12 anos	20	7	92,4	<0,001*
	Maior que 12 anos	173	10	194,6	

N: número de indivíduos; Método de Kaplan-Meier; *p < 0,05



Método de Kaplan-Meier; * $p < 0,05$

Figura 48 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas pelo método de Kaplan-Meier, segundo a precocidade dos sintomas

5.5.8 Perfil do grupo de pacientes que apresentaram remodelamento cardíaco

O remodelamento ventricular esquerdo foi observado em 52 (24,2%) dos 215 pacientes, sendo que a redução da função sistólica do VE foi observada em 24 (11,2%) pacientes e o remodelamento reverso foi observado em 28 (13,02%) pacientes.

Entre os pacientes que apresentaram queda da fração de ejeção, 18 (75%) eram do grupo de MNC isolado e 6 (25%) do grupo misto, sendo 13 (54,16%) deles do sexo masculino, com média de idade no início do acompanhamento de $33,66 \pm 22,46$ anos, 10 (41,6%) apresentavam histórico familiar de MNC, sendo que 8 (33,3%) pacientes vieram de rastreamento familiar. Em relação aos sintomas, a dor precordial esteve presente em 9 (37,5%) pacientes, palpitação em 7 (29,2%), síncope foi referida por 7 (29,2%) deles e 9 (37,5%) pacientes necessitaram de internação por IC descompensada ao logo do seguimento. Apenas 1 (4,2%) desses pacientes apresentava DM2 e 10 (41,6%) HAS. Quatro (16,6%) apresentaram FA, 5 (20,8%) arritmias ventriculares complexas e 4 (16,6%) eventos embólicos. Nenhum dos pacientes desse grupo apresentou morte súbita abortada e não houve necessidade de implante de CDI. Um (4,2%) dos pacientes evoluiu para implante de ressincronizador após queda da fração de ejeção, sem resposta satisfatória até a data final desse estudo. Os desfechos óbito ou transplante ocorreram em 3 (12,5%) pacientes em um período de $6,91 \pm 1,25$ anos após início do seguimento no Incor e $7,6 \pm 1,69$ anos após início dos sintomas. Em relação aos exames de imagem, registrou-se queda da FEVE de $30,8 \pm 8,9\%$ em relação ao exame inicial, em uma média de tempo entre os exames de $4,37 \pm 3,8$ anos, com aumento dos diâmetros ventriculares em todos os casos. A disfunção sistólica esteve presente no ecocardiograma inicial de 19 (67,85%) pacientes e em 4 (14,3%) deles no exame final. A disfunção diastólica esteve presente no ecocardiograma inicial de 7 (29,2%) pacientes e em 11 (45,8%) deles, no exame final.

No grupo dos pacientes que apresentaram remodelamento reverso, 27 (96,4%) eram do grupo de MNC isolado e apenas 1 (3,6%) do misto, sendo 13 (46,42%) deles do sexo masculino, com média de idade no início do acompanhamento de $36,89 \pm 15,07$ anos, 10 (35,71%) apresentavam histórico familiar de MNC, sendo que 2 (7,2%) vieram de rastreamento familiar. Em relação aos sintomas, a dor precordial esteve presente em 16 (57,2%) pacientes, a palpitação em 15 (53,6%), síncope foi referida por 9 (31,03%) deles e 15 (53,6%) pacientes necessitaram de internação por IC descompensada ao logo do seguimento. Apenas 3 (10,7%) desses pacientes apresentava DM2 e 10 (35,7%) HAS. Cinco (17,8%) apresentaram FA, 12 (42,8%) arritmias ventriculares complexas e nenhum deles apresentou eventos embólicos. Quatro (14,3%) dos pacientes desse grupo apresentaram morte súbita abortada e 2 (7,14%) deles foram submetidos a implante de CDI. Um (3,57%) dos pacientes evoluiu para implante de ressincronizador com resposta satisfatória na recuperação da FEVE até a data final desse estudo. Os desfechos óbito ou transplante não ocorreram em nenhum dos pacientes desse grupo. O remodelamento reverso contou com um aumento da FEVE de $80,72 (\pm 72,32)$ % em relação ao exame inicial, em uma média de tempo entre os exames de $3,42 \pm 3,25$ anos, com redução dos diâmetros ventriculares em 80% dos casos. A disfunção diastólica esteve presente no ecocardiograma inicial de 19 (67,85%) pacientes e em 4 (14,3%) deles, no exame final.

5.5.9 Estudo multivariado com as variáveis independentemente associadas a óbito e transplante no grupos de pacientes com miocárdio não compactado isolado

As análises univariadas demonstraram que as seguintes variáveis foram independentemente associadas à sobrevida no grupo de pacientes com MNC Isolado:

- Precocidade do início dos sintomas (pacientes \leq 12 anos / pacientes $>$ 12 anos de idade).
- Internações por IC descompensada (sim/não)
- CF de entrada (CFI + II / CF III + IV)
- Arritmias ventriculares complexas (presente/ausente)
- AVC isquêmico+AIT agrupados (sim/não)
- Disfunção sistólica do VE (normal/disfunção discreta + moderada a importante)
- Disfunção sistólica do VD (presente/ausente)
- Disfunção sistólica biventricular
- Aumento do diâmetro diastólico do VE (presente/ausente)
- Aumento índice de massa do VE (presente/ausente)
- Hipertensão arterial pulmonar (presente/ausente)
- Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (presente/ausente)
- Aumento do átrio esquerdo (normal + aumento discreto/aumentos moderado e importante)

Dessa forma, foi realizada uma regressão de Cox multivariada para verificar quais variáveis independentemente associadas ao desfecho, são capazes de prever risco aumentado após ajuste para covariáveis de confusão. A Tabela 42 apresenta os valores de *Hazard Ratio* e IC 95% para as variáveis avaliadas.

Tabela 42 - Modelo de regressão logística multivariada para cada covariável independentemente associada ao desfecho, no grupo de miocárdio não compactado isolado

Variáveis	p	IC 95%	
		Inferior	Superior
Precocidade dos sintomas (≤ 12 anos / > 12 anos)	0,001*	18,49	35973,67
Internações por IC descompensada (sim/não)	0,134	0,18	422144,83
CF inicial agrupada (CFIII+CHIV/CFI+CFII)	0,077	0,84	28,05
Arritmias ventriculares complexas (presente/ausente)	0,074	0,83	53,83
AIT+AVCi agrupados (sim/não)	0,008*	2,09	125,31
Disfunção sistólica do VE pela RMC (disfunção discreta + moderada a importante/normal)	0,997	0	1,53E+109
Disfunção sistólica do VD pela RMC (presente/ausente)	0,986	0	8,68E+109
Disfunção sistólica biventricular pela RMC (função VE normal/disfunção somente em VE/disfunção biventricular)	0,989	0	1,51E+108
Aumento do DdVE pelo ECO (presente/ausente)	0,24	0,12	4269,53
Aumento do índice de massa do VE pelo ECO (presente/ausente)	0,101	0	1,68
Hipertensão arterial pulmonar pelo ECO (presente/ausente)	0,307	0,03	2,91
Disfunção diastólica do VE pelo ECO (ausente+DDI/DD II+III+IV)	0,543	0,24	15,55
Aumento do átrio esquerdo (normal + aumento discreto/aumento moderado + importante)	0,79	0,15	11,86

N: número de indivíduos; HR: *Hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; ajustado para todas as variáveis independentemente associadas nas análises univariadas; CF: classe funcional; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC i: acidente vascular cerebral isquêmico; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; IC: insuficiência cardíaca; RMC: ressonância magnética cardíaca; ECO: ecocardiograma; DdVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DD: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Cálculo do *Hazard Ratio*, * $p < 0,05$

Após ajuste para as variáveis independentemente associadas nas análises multivariadas, as variáveis **AIT+AVCi agrupadas e precocidade dos sintomas** foram capazes de atuar como fatores de risco ($p < 0,05$) e prever uma pior sobrevida ($HR > 1$) nos casos de MNC isolado, mesmo após ajuste para as covariáveis inseridas no mesmo modelo.

O artigo publicado por O'Mahony C *et al.*¹⁰⁷ foi utilizado como referência para as análises desse escore. Foram calculados valores de escore por meio da transformação linear dos valores do coeficiente Beta oriundos da regressão de Cox, para ambas as variáveis **AIT+AVCi agrupadas e precocidade dos sintomas**. Os valores do coeficiente Beta foram divididos pelo menor valor de Beta, que foi de 2,783 (correspondente à variável AIT+AVCi). Em seguida os valores foram multiplicados por 2 e arredondados para o maior valor inteiro (Tabela 43).

Tabela 42 - Modelo de regressão logística multivariada para cada covariável independentemente associada ao desfecho, no grupo de miocárdio não compactado isolado

Variável	Coeficiente Beta	Coeficiente Beta dividido por 2,783	multiplicado por 2	ESCORE
Precocidade	6,704	2,41	4,82	5
AIT+AVCi	2,783	1,00	2	2

Em seguida, cada indivíduo da amostra teve seus valores de escore somados, com base na presença das categorias de risco das variáveis “precocidade dos sintomas” e “AIT+AVCi”. Ou seja, foi somado “0” quando o indivíduo não apresentava a categoria de risco; “5” quando o indivíduo apresentava a categoria de risco para a variável “precocidade dos sintomas (≤ 12 anos)”; e/ou “2” quando apresentava a presença de “AIT+AVCi”.

Por meio da soma dos escores dessas variáveis, foi possível observar a formação de quatro diferentes grupos de indivíduos:

- ✓ Soma = 0 → pacientes sem nenhuma das duas categorias de risco (N=162)
- ✓ Soma = 2 → pacientes com a presença de AIT+AVCi (N=11)
- ✓ Soma = 5 → pacientes com a presença de precocidade dos sintomas (N=5)
- ✓ Soma = 7 → pacientes que apresentaram ambas as categorias de risco para as 2 variáveis (N=7).

Os indivíduos foram reclassificados em dois novos grupos (grupo de menor risco ou de maior risco), com base nos valores da soma dos escores das duas variáveis. Indivíduos com soma = 0 ou 2 foram classificados como “menor risco” e indivíduos com soma = 5 ou 7 foram classificados como “maior risco”. Desta forma, 20 pacientes foram agrupados como maior risco e 173 pacientes como menor risco.

Para verificar se as curvas de sobrevida diferiram entre os grupos criados a partir dessa nova variável (Escore), foi utilizado o método de Kaplan-Meier (teste log-rank).

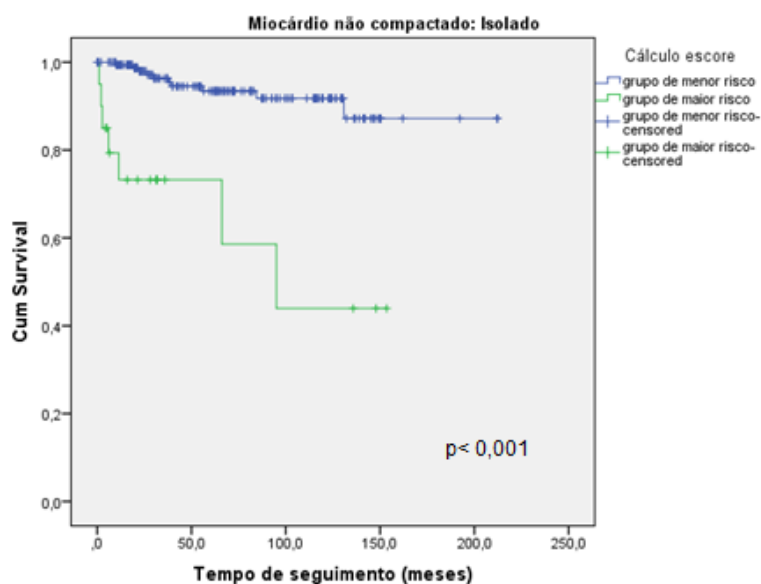
Foi detectada significância estatística entre as curvas de sobrevida segundo a variável Escore, no grupo de MNC isolado ($p < 0,001^*$) (Tabela 43; Figura 49). Desta forma, foi construído um modelo de regressão de Cox para cálculo do risco. O valor de *Hazard Ratio* (HR) calculado para o grupo Isolado foi de 8,677 (grupo de maior risco em relação ao de menor risco), com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) = 3,27-23,022 ($p \leq 0,001^*$). Portanto, o novo modelo de predição proposto com base nos escores calculados pelas duas variáveis independentemente associadas no modelo multivariado (precocidade dos sintomas e AIT+AVCi) pode ser utilizado para predizer risco no paciente com MNC.

Tabela 43 - Análise das curvas de sobrevida segundo a precocidade dos sintomas, estratificadas para o grupo com miocárdio não compactado isolado

Variável (ESCORE)	Categorias	Sobrevida			
		N Casos	N eventos	Média	p log-rank
Isolado	grupo de menor risco	173	10	194,591	<0,001*
	grupo de maior risco	20	7	92,372	

p	HR	95% CI	
		Lower	Upper
0	8,677	3,27	23,022

HR: Hazard ratio; N: número de indivíduos; Cálculo do Hazard Ratio, *p<0,05



Método Kaplan-Meier, *p < 0,05

Figura 49 - Curva de sobrevida para casos com miocárdio não compactado isolado (N=193) obtidas pelo método de Kaplan-Meier, segundo o escore de risco obtido pela análise multivariada

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 OBSERVAÇÕES GERAIS

As análises realizadas nesse seguimento longo e minucioso nos permitem traçar um perfil da população com MNC, seguidos em hospital cardiológico terciário, e avaliar as possíveis relações entre os desfechos clínicos com índices morfológicos e funcionais em pacientes com MNC isolado ou associado a outras doenças, e quais as variáveis clínicas e dados de exames diagnósticos se relacionam com a precocidade e gravidade da forma de apresentação da doença. Os resultados confirmam tratar-se de doença grave, sem predileção por sexo, com maior incidência de manifestações em torno da terceira década de vida e com morbidade e mortalidade elevadas. O seguimento e abordagem clínicos podem mudar o curso da doença, reduzindo as taxas de óbito e transplante cardíaco. A taxa de mortalidade encontrada em nosso estudo foi menor que a descrita pelos estudos atuais, inclusive quando comparamos com os casos de CMP dilatada, que é em torno de 20%, o que pode resultar de uma abordagem terapêutica e acompanhamento periódicos desses pacientes ^{37,38,108,109}.

O MNC quando associado a outras doenças (forma mista) apresentou-se mais grave, com menor idade de início dos sintomas, menor tempo entre o início dos sintomas e desfechos, maior taxa de mortalidade e transplante cardíaco e menor tempo de sobrevida durante o seguimento. A incidência dessa forma de apresentação é muito rara, não precisa na literatura e, muitas vezes, baseada em relatos de casos, levantando a discussão se o MNC é uma CMP distinta ou uma característica morfológica compartilhada por diferentes tipos de cardiomiopatias ou de alterações genéticas ¹¹⁰⁻¹¹³.

Algumas doenças associadas em nossa amostra merecem destaque, por terem relatos de associação genética com MNC, como a CMP hipertrófica, que foi encontrada em 4 dos nossos pacientes, todos com

acometimento em idade mais jovem e com evolução e prognóstico reservados, com evolução para óbito ou transplante cardíaco em todos os casos. A associação genética dessas CMP já foi escrita por alguns autores, que diagnosticaram genes comuns em ambas as doenças, reforçando a hipótese de estarmos diante de uma mesma CMP com diferentes fenótipos de apresentação ^{113,114}. A síndrome de Noonan é outra alteração genética presente em três de nossos pacientes do grupo misto, que tiveram o diagnóstico na segunda década de vida. Todos esses evoluíram a óbito ou transplante em curto tempo de seguimento, após o início dos sintomas. Tais fatos nos remete ao MNC como uma doença de pior prognóstico e maior gravidade quando associado a outras doenças genéticas ¹¹⁵⁻¹¹⁷. As CMP congênitas (CIA, CIV, Tetralogia de Fallot e anomalia de Ebstein) também apresentam poucos relatos de associação com MNC na literatura, sendo referida mais na população pediátrica. O aparecimento de sintomas mais precoces, pode não ser atribuído apenas ao MNC em si, mas decorrer de manifestações e alterações hemodinâmicas dessas outras CMP associadas ¹¹⁰.

A forma isolada de MNC é a mais frequente, com maior número absoluto de desfechos e o principal foco de nosso estudo. Nesse grupo observamos uma idade de início dos sintomas durante a terceira década de vida, como encontrado no grupo dos mistos. A IC foi a manifestação clínica mais comum entre os pacientes do estudo (68,8%), seguida de eventos arrítmicos (36,7%) e depois embólicos (10,23%), concordando com os relatos da literatura ^{37,38}. A classe funcional de acordo com a NYHA, que é a representação clínica mais relacionada a IC, apresentou significância estatística entre a primeira e última consulta médicas, sendo observado aumento do número de pacientes em CF I e II e redução do número de pacientes em CF III e IV ($p < 0,001$). Tal fato pode ser atribuído à abordagem terapêutica e seguimento periódico dos pacientes que se apresentaram em nosso ambulatório.

No grupo de pacientes com MNC misto, notamos aumento dos pacientes em classe funcional III e manutenção do número de pacientes em

CF IV, o que sugere maior gravidade nesse grupo, que poderia estar relacionado à cardiopatia associada ao MNC.

O RT é um achado na RMC que ganhou importância como fator de pior prognóstico em diferentes CMP. Vários estudos mostram que o RT está associado à maior incidência de arritmias ventriculares complexas, e ao comprometimento sistólico biventricular no MNC^{48,82,118,119}. Em nossa casuística não houve relação entre realce tardio e mortalidade, entretanto, houve significância estatística desse com arritmias ventriculares complexas, o que sugere que a fibrose intersticial está associada a formas de apresentação mais graves.

O grau de trabeculação miocárdica não apresentou significância estatística em relação à ocorrência de óbito ou transplante cardíaco, o que já foi demonstrado nos últimos estudos de MNC^{82,119,120}. Apesar da metodologia da medida das trabéculas ser padronizada na literatura^{51,80}, esse critério apresenta limitações pela análise não ser tridimensional, podendo subestimar sua quantificação. Outro aspecto importante que se acredita é que o MNC representa uma doença difusa do coração, não restrita à região das trabéculas, como já demonstrado em outras metodologias como PET, índices de deformação miocárdica e análise da rotação do coração. Tais achados podem explicar a não relação desse índice com fatores prognósticos nessa doença.

6.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC, evolução mais comumente encontrada entre os pacientes de ambos os grupos, em sua forma refratária, foi responsável por todos os casos de óbito e transplante cardíaco. A FEVE é o parâmetro de imagem mais relacionado a essa evolução e apresentou relação com desfechos como óbito, transplante, ocorrência de arritmias ventriculares complexas, eventos embólicos e internação hospitalar por IC descompensada. O maior número de óbitos e transplantes cardíacos ocorreu entre os pacientes com

FEVE inferior a 40% em ambos os grupos, documentado no primeiro ecocardiograma. Os pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49%, classificada como intervalo médio de acometimento da FEVE (*mid-range*), também apresentaram desfechos com significância estatística, como óbito e transplante cardíaco. Esse achado corrobora os resultados de outros trabalhos recentes referentes ao MNC e às diferentes cardiopatias, que colocam a FEVE como um importante parâmetro prognóstico na população cardiopata^{121,122}.

Outros parâmetros em exames de imagem que apresentaram relação com mortalidade e transplante cardíaco no grupo dos isolados foram: aumento do diâmetro e volume diastólicos do VE, aumento do átrio esquerdo, além aumento do índice de massa do VE, que estão relacionados ao remodelamento ventricular que é comum na IC de diferentes etiologias^{108,109}. Tais parâmetros não mostraram significância estatística no grupo dos pacientes com acometimento misto, possivelmente devido à influência das outras doenças no remodelamento cardíaco e ao menor número de casos nesse grupo.

A disfunção diastólica do VE demonstra associação com pior prognóstico em alguns estudos com MNC, o que se repetiu no presente seguimento. Os pacientes de ambos os grupos que apresentaram disfunção diastólica (em diferentes graus) tiveram piores curvas de sobrevida ($p = 0,049$ nos isolados e $p = 0,013$ nos mistos). Essa alteração também está associada a piores classes funcionais e internações mais frequentes por insuficiência cardíaca. A opção pelo transplante cardíaco num paciente com disfunção sistó-diastólica importante e sintomática, em qualquer faixa etária, é algo sempre a ser considerado. No entanto, tratando-se de crianças, tal opção se mostra mais premente, ou seja, a não realização dessa intervenção mais precocemente poderá acarretar desfechos de pior prognóstico, como hipertensão arterial pulmonar, IC refratária e arritmias^{88,123,124}.

A necessidade de internação hospitalar por IC descompensada apresentou menor sobrevida nos pacientes do grupo dos isolados

($p < 0,001$), podendo ser considerada como um marcador de gravidade da doença, como já descrito anteriormente por Habib *et al.* e Tian *et al.*^{37,38}, cujos trabalhos avaliaram 105 e 106 pacientes respectivamente e relacionaram a internação hospitalar com piores desfechos.

6.2.1 Acometimento ventricular direito

O VD é uma câmara pouco acometida nos pacientes com MNC, e especificar suas características nessa doença ainda continua um desafio. Apesar de alguns questionamentos, seu envolvimento com dilatação e/ou disfunção sistólica estão relacionados a pior prognóstico em estudos anteriores e em nossa casuística, onde observamos significância estatística com óbito, transplante e internação por IC descompensada. Apesar de no grupo dos mistos a presença de disfunção sistólica do VD não ter demonstrado relação com desfechos como óbito e transplante ($p = 0,346$), metade dos pacientes que evoluíram dessa forma apresentavam a disfunção^{125,126}. É importante ressaltar que todos os casos de disfunção sistólica do VD no presente estudo apresentavam disfunção sistólica do VE de grau moderado a importante em ambos os grupos, e que a mortalidade foi significativamente maior em ambos os grupos, quando houve disfunção biventricular, quando comparado à disfunção sistólica do VE isolada ($p < 0,001$ no isolado e $p = 0,012$ nos mistos). Apesar de pouco documentado o comprometimento do VD na história natural do MNC, tais achados nos permitem inferir que o envolvimento dessa câmara está relacionado a quadros mais avançados e de maior gravidade.

Foi observado também que indivíduos com disfunção sistólica do VD apresentaram maior frequência de hipertensão arterial pulmonar em ambos os grupos ($p < 0,001$ nos isolados e $p = 0,035$ nos mistos). O VD é uma câmara que tolera bem e por muito tempo sobrecarga de volumes. A sobrecarga pressórica, porém, não é bem tolerada e sua presença pode corroborar para a disfunção dessa câmara. A hipertensão arterial pulmonar não é uma alteração frequente no MNC, mas sua presença se relaciona com

desfechos graves sendo considerado um preditor independente de mortalidade no MNC isolado, como demonstrado por nossa análise e em outros estudos com CMP dilatada e MNC ^{122,127-129}.

6.3 ANÁLISE DOS EVENTOS ARRÍTMICOS E ALTERAÇÕES NA CONDUÇÃO DO ESTÍMULO ELÉTRICO DO CORAÇÃO

As arritmias cardíacas mais comuns registradas em nossa amostra foram fibrilação atrial, flutter atrial e arritmias ventriculares complexas. Observou-se também que a disfunção sistólica do VE, com FEVE inferior a 40% estava presente em todos os casos de FA ou flutter atrial, relacionando essas arritmias a quadros mais graves e evoluídos do MNC ($p= 0,0485$).

As arritmias ventriculares complexas foram as mais comuns e significativamente relacionadas à presença de realce tardio ($p= 0,008$) na RMC e aos desfechos de óbito e transplante no grupo de pacientes com MNC isolado ($p= 0,010$). Em ambos os grupos, porém, observamos menor sobrevida em pacientes que apresentaram essas arritmias.

A associação de realce tardio com arritmias ventriculares complexas já foi descrita em outros trabalhos ^{48,82,130}. A presença de realce tardio na RMC tem relação com fibrose miocárdica e age como um substrato para o mecanismo de reentrada e formação dessas arritmias e piores desfechos em nosso e em outros estudos ^{48,82,130}.

O implante de CDI e de ressincronizador não apresentou significância estatística em relação à sobrevida de nossos pacientes, mas apenas na melhora dos sintomas dos mesmos. Desfecho semelhante também foi observado por Cazco *et al*, que em seguimento médio de 32 meses, de 19 pacientes com MNC submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, relatou melhora da sobrevida estatisticamente significativa em pacientes com fração de ejeção muito baixa, com melhora da classe funcional ¹³¹.

6.4 ANÁLISE DOS EVENTOS EMBÓLICOS

Dentre os eventos embólicos, o AVC isquêmico foi o mais comum, chegando a ocorrer em quase 8% dos casos, sendo mais frequente nos pacientes com disfunção ventricular esquerda e arritmias atriais (FA e flutter atrial).

O espaço formado entre as trabéculas promove estase sanguínea, que associado à disfunção ventricular, torna-se um substrato para a formação de trombos, que podem embolizar, promovendo eventos que podem ir desde AVC isquêmicos, TEP ou outras embolias arteriais sistêmicas, ocasionando sérias consequências. Alguns autores preconizam a anticoagulação oral, mesmo na ausência de disfunção ventricular ou visualização de trombo pelos exames de imagem. Isso se deve ao relato de casos de embolias prévias em pacientes com MNC e função sistólica preservada, o que não é consenso na literatura ^{91,132}.

Em relação às arritmias, estudos sobre AVC isquêmicos de diversas etiologias mostram que cerca de 20 a 30% desses eventos são de origem cardioembólica, sendo a fibrilação atrial a principal causa cardiogênica ¹³³. Em nosso estudo, 29,8% dos pacientes com AVC isquêmico ou AIT tiveram registro de FA ou flutter atrial, todos não anticoagulados. O TEP também foi evento relativamente frequente em nossos pacientes (27,3% dos eventos embólicos) e todos os paciente não estavam anticoagulados. Assim, tais resultados reforçam os dados de seguimentos anteriores que orientam a anticoagulação no MNC como uma medida necessária e obrigatória (na ausência de contra-indicações) nos pacientes com trombos intracavitários, disfunção ventricular, FA e/ou flutter atrial ^{37,66,134}.

O anticoagulante de uso estabelecido na literatura é a varfarina. Há poucos estudos sobre o uso das novas classes de anticoagulantes orais e, portanto, seu uso deve ser limitado ⁶⁶.

No grupo dos pacientes com MNC isolado, não ocorreu relação entre a incidência de eventos embólicos em pacientes com disfunção ventricular e arritmias atriais, o que pode ser explicado pela menor porcentagem de

pacientes nessa amostra em relação ao grupo dos mistos, e reforça a observação desse último grupo evoluir com desfechos de maior gravidade.

6.5 ABORDAGEM E RASTREAMENTO FAMILIAR

O longo seguimento clínico dos nossos pacientes com MNC nos permitiu avaliar desfechos, evolução e prognóstico dos casos diagnosticados a partir do rastreamento familiar. A literatura relata a incidência de MNC em 8 a 30% dos parentes de primeiro, segundo e terceiro graus^{37,38,135}. A elevada incidência familiar encontrada em nossa amostra (36,7%) deve-se ao amplo rastreamento (parentes de primeiro e segundo graus, principalmente) e seguimento ativo dos casos índices.

A análise estatística desses pacientes demonstrou relação apenas com a variável “internação hospitalar” onde os pacientes provenientes de rastreamento apresentaram menor índice de internação hospitalar em relação aos que vieram como casos índices. Tal fato se deve à menor gravidade na apresentação nesse grupo, onde a maioria dos pacientes foi diagnosticado em fase assintomática da doença.

Os estudos de seguimento clínico de MNC reforçam a importância do rastreamento ecocardiográfico para os parentes, no intuito de prevenir e conduzir mais precocemente esses pacientes, evitando desfechos maiores^{11,37,38}. Apesar de a maioria dos pacientes serem assintomáticos (56,2%) ou apresentarem sintomas inespecíficos como dor precordial (16,7%) ou palpitações (25%) no início do acompanhamento na instituição, alguns já apresentavam disfunção ventricular esquerda (33,3% deles) ou direita (3,5% deles) e necessidade de abordagem terapêutica, incluindo indicação precisa de anticoagulação.

Assim como já descrito na literatura, os eventos arrítmicos também se destacaram nessa população (sendo as arritmias ventriculares complexas relatadas em 10,4% dos casos e a fibrilação atrial em 4,2%), e os eventos embólicos foram os menos frequentes, sendo AVC a única forma de

apresentação (em 4,2% dos pacientes). E, mesmo com a abordagem terapêutica, desfechos mais graves como óbito e transplante cardíaco ocorreram em 4,2% dos casos.

A CMPH foi relatada como histórico familiar em 4 (1,86%) de nossos 215 pacientes, e outros 4 pacientes apresentavam a forma de apresentação de MNC e CMPH em *overlapping*, destacando mais uma vez a importância de rastreamento familiar em ambas as doenças: MNC e CMPH.

Por tratar-se de um estudo longo, complicações como evolução para disfunção ventricular, eventos arrítmicos ou embólicos já foram notificados em nossa amostra de rastreados, que iniciaram o seguimento de forma assintomática, o que reforça a necessidade de tal abordagem, e acompanhamento ambulatorial periódico, visando evitar o remodelamento ventricular e a ocorrência de desfechos graves. Os testes genéticos são aliados nesse diagnóstico, apesar de não mudar o manejo clínico da doença.

A forma como esses pacientes assintomáticos irão evoluir futuramente não é bem definida pela literatura. Nosso estudo visa a continuidade desse seguimento e posterior análise desse grupo de pacientes com abordagem precoce.

6.6 ABORDAGEM DAS CRIANÇAS COM MNC

A faixa etária infantil também apresentou resultados interessantes, demonstrando maior agressividade da doença quando os sintomas iniciam em idade mais precoce. A proporção de óbitos ou transplantes foi três vezes maior que na população adulta, sendo a insuficiência cardíaca a evolução mais encontrada e causa de todos esses desfechos. As arritmias cardíacas que são manifestações comumente descritas no MNC foram raras e os eventos embólicos não foram encontrados nesse seguimento, o que difere parcialmente da literatura, onde eventos arrítmicos são descritos em até 30% das crianças¹³⁶⁻¹³⁸.

O tratamento da IC na população pediátrica deve ser baseado em achados clínicos e de exames de imagem e deve seguir as diretrizes atuais¹³⁹. Estudos prévios mostram que, assim como a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo está associada a pior prognóstico, a disfunção diastólica também demonstra associação com evolução para óbito e transplante cardíaco, de forma mais agressiva do que na população adulta. Os pacientes pediátricos com disfunção sistólica, que apresentam também disfunção diastólica do VE devem ser abordados com medicamentos mais precocemente e com acompanhamento mais frequente, por evoluírem com maior gravidade, quando comparados aos com disfunção sistólica isolada^{39,123,140}. Nessa população a incidência de AVC isquêmico e outros eventos embólicos é pouco caracterizada na literatura e o uso de anti-agregantes plaquetários podem ser considerados nos casos de importante dilatação atrial ou ventricular, disfunção sistólica do VE e presença de contraste espontâneo. A anticoagulação deve ser considerada em casos de fibrilação atrial^{41,141}.

A incidência de óbitos e transplantes encontrada na faixa etária pediátrica em nossa casuística foi de 34,8% e é semelhante à da literatura, que vai de 30-40%^{41,141}, porém ocorreu em tempo consideravelmente menor, o que pode ser explicado pela maior complexidade dos casos que são referenciados para nosso hospital terciário.

6.7 REMODELAMENTO VENTRICULAR ESQUERDO

O remodelamento ventricular esquerdo tem sido descrito na literatura, mas sua fisiopatologia não é muito bem definida, e sua ocorrência tem sido relacionada à prognóstico nos casos do MNC, assim como de outras CMP. O “padrão ondulante” de disfunção miocárdica com períodos de melhora e piora da fração de ejeção também são relatados na literatura. O remodelamento reverso que compreende a redução dos diâmetros ventriculares e a melhora na FEVE está associado à redução dos níveis de

trabeculação miocárdica e melhora na sobrevida dos pacientes, ocorrendo em nossa casuística em 13,02% do total de pacientes. Tal processo ocorreu em sua totalidade, em pacientes com medicação para IC otimizada e acompanhamento regular, ressaltando a importância da abordagem terapêutica¹⁴²⁻¹⁴⁵.

O seguimento dessa amostra do nosso estudo poderá mostrar maior número de casos de remodelamento, com abordagem medicamentosa ou através do uso de ressincronizadores cardíacos. Vale ressaltar a importância na prática clínica desses dispositivos, que apesar de não terem apresentado significância na sobrevida dos pacientes com MNC, têm demonstrado melhora na classe funcional dos mesmos em nosso seguimento^{131,146}.

6.8 ESCORE DE RISCO BASEADO EM MODELO MULTIVARIADO EM PACIENTES COM MIOCÁRDIO NÃO COMPACTADO ISOLADO

O modelo de escore baseado no presente estudo visa a identificação dos principais fatores de risco nos pacientes com MNC, que formam uma população heterogênea em sua forma de apresentação e de evolução.

A análise das variáveis que demonstraram significância estatística isoladamente em relação à sobrevida no MNC nos permite traçar um perfil de gravidade dessa população. Porém quando associamos todas as variáveis e analisamos em conjunto, observamos que o aparecimento mais precoce dos sintomas e a ocorrência de AVC isquêmico ou AIT foram os preditores mais importante de sobrevida nos pacientes com MNC isolado ($p < 0,001$), o que reforça o que já foi discutido acima: a abordagem terapêutica mais precoce em crianças e a necessidade de anticoagulação rigorosa nesses pacientes.

O melhor entendimento do MNC e análise de seus principais índices prognósticos é algo que desafia a comunidade científica. Traçar o perfil de risco de cada paciente pode guiar o planejamento terapêutico mais precoce e mais agressivo pode mudar o curso de vida nessa doença.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo do MNC, assim como de outras CMP, é um assunto de interesse mundial e necessita de longos períodos de acompanhamento e novos estudos para o aprimoramento de critérios e técnicas diagnósticas, novas terapêuticas e índices prognósticos. A análise genética para o MNC já é um parâmetro promissor no diagnóstico e vem se tornando uma ferramenta cada vez mais útil para prever a gravidade da doença.

O perfil dos pacientes que têm o diagnóstico através do rastreamento deve ser melhor traçado e o seguimento de longo prazo, pode nos dar respostas da evolução dessa doença nessa população.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

- Em relação aos objetivos **primários**, concluímos que os principais critérios prognósticos clínicos foram: idade precoce do início dos sintomas, ocorrência de eventos embólicos, internação por insuficiência cardíaca descompensada e classe funcional III e IV na primeira consulta.
- Os principais critérios prognósticos baseados em métodos de imagem foram: redução da fração de ejeção dos ventrículos; disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; aumento do diâmetro diastólico e do volume diastólico final do ventrículo esquerdo; aumento dos diâmetros do átrio esquerdo; aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo; hipertensão arterial pulmonar e ocorrência de arritmias ventriculares complexas.
- O comprometimento sistólico do ventrículo esquerdo está relacionado aos seguintes desfechos: arritmias ventriculares complexas; acidente isquêmico transitório + acidente vascular cerebral; outros eventos embólicos; óbito e/ou transplante cardíaco e internações por insuficiência cardíaca descompensada.
- O comprometimento sistólico do ventrículo direito associado ao do ventrículo esquerdo mostrou-se importante fator prognóstico nessa população. O comprometimento sistólico do ventrículo direito mostrou-se relevante índice prognóstico desses pacientes e está relacionado aos seguintes desfechos: óbito e/ou transplante cardíaco e internações por IC descompensada.
- A ocorrência de fibrilação atrial e/ou flutter atrial nos grupos de pacientes com miocárdio não compactado isolado esteve associada à disfunção ventricular esquerda em todos os pacientes.

- A hipertensão arterial pulmonar esteve relacionada estatisticamente à disfunção sistólica do ventrículo direito.
- Embora o grau de trabeculação seja o critério diagnóstico mais importante, este não demonstrou valor prognóstico nos pacientes com MNC.
- Apesar de o realce tardio não ter valor prognóstico, houve maior incidência de arritmias ventriculares complexas nos indivíduos que o apresentaram na ressonância magnética cardíaca.
- O miocárdio não compactado em sua forma mista mostrou-se com evolução clínica mais grave em relação ao isolado. Nesse grupo foram encontrados os seguintes fatores prognósticos: classe funcional da primeira consulta, eventos embólicos, presença de fibrilação atrial e flutter atrial, comprometimento sistólico biventricular, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada.
- Em relação aos objetivos **secundários**, concluímos que o rastreamento familiar é muito importante para o diagnóstico precoce da doença e deve ser realizado em parentes de primeiro, segundo e terceiro graus.
- Em nossa casuística, mais de um terço dos pacientes diagnosticados a partir do rastreamento apresentavam disfunção sistólica ventricular esquerda, disfunção diastólica ventricular esquerda e aumento do átrio esquerdo. A hipertensão arterial pulmonar estava presente em mais de 10% desses pacientes.

- No grupo das crianças, 34,8% vieram de rastreamento familiar, sendo que a disfunção sistólica ventricular esquerda foi diagnosticada em dois terços dos pacientes. O comprometimento sistólico biventricular foi registrado em 21,7% desses pacientes, já no exame admissional e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em 34,8% dos pacientes.
- O escore de risco é uma ferramenta muito importante para traçar o perfil de gravidade desses pacientes e orientar uma abordagem mais agressiva nos pacientes de maior risco.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart*. 1926;13:273–83.
2. 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*. 2012;25(4):363-75.
3. 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 Function. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
4. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
5. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
6. Dusek J, Ostádal 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. 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.
10. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(1):26-31.
11. 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.
12. 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.
13. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail.* 2006;12(9):726-33.

14. Zhang W, Chen H, Qu X, Chang C-P, 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.
15. Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. *Echocardiography.* 2008;25(1):8-12.
16. Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(5):659-81.
17. Ng D, Bouhlal Y, Ursell PC, Shieh JTC. Monoamniotic monochorionic twins discordant for noncompaction cardiomyopathy. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(6):1339-44.
18. Ganame J. Left ventricular non-compaction: from recognition to treatment. *Curr Pharm Des.* 2015;21(4):484-90.
19. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin.* 2008;4(3):235-45.
20. Paterick TE, Tajik AJ. Left ventricular noncompaction: a diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circ J.* 2012;76(7):1556-62.
21. Han P, Bloomekatz J, Ren J, Zhang R, Grinstein JD, Zhao L, et al. Coordinating cardiomyocyte interactions to direct ventricular chamber morphogenesis. *Nature.* 2016;534(7609):700-4.

22. Val-Bernal JF, Nistal JF, Martino M, Garijo MF. Isolated non-compaction of the left ventricular myocardium in an adult treated with heart transplantation. *Pathol Int.* 2006;56(1):35-9.
23. 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.* 2006;88(1):71-7.
24. 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.
25. 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.* 2011;17(9):771-8.
26. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet.* 2015;386(9995):813-25.
27. Freedom RM, Yoo SJ, Perrin D, Taylor G, Petersen S, Anderson RH. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young.* 2005;15(4):345-64.
28. Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, Maron BJ, Sherrid M, Ho CY, et al. Gene Mutations in Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112(18):2805-11.
29. Dellefave LM, Pytel P, Mewborn S, Mora B, Guris DL, Fedson S, et al. Sarcomere mutations in cardiomyopathy with left ventricular hypertrabeculation. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):442-9.

30. Ouyang P, Saarel E, Bai Y, Luo C, Lv Q, Xu Y, et al. A de novo mutation in NKX2.5 associated with atrial septal defects, ventricular noncompaction, syncope and sudden death. *Clin Chim Acta*. 2011;412(1-2):170-5.
31. Postma A V., van Engelen K, van de Meerakker J, Rahman T, Probst S, Baars MJH, et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(1):43-50.
32. 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*. 2008;93(4):468-74.
33. Finsterer J, Stöllberger C. Spontaneous left ventricular hypertrabeculation in dystrophin duplication based Becker's muscular dystrophy. *Herz*. 2001;26(7):477-81.
34. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn*. 2013;15(2):158-70.
35. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109.
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*. 2010;3(3):232-9.

37. Habib G, Charron P, Eicher J-C, 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.* 2011;13(2):177-85.
38. 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.
39. 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.* 2013;127(22):2202-8.
40. 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.* 2012;109(2):276-81.
41. Zuckerman WA, Richmond ME, Singh RK, Carroll SJ, Starc TJ, Addonizio LJ. Left-ventricular noncompaction in a pediatric population: predictors of survival. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(4):406-12.
42. 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.
43. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J.* 2011;32(12):1446-56.
44. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the Ventricular Myocardium. *Circulation.* 2004;109(24):2965-71.

45. 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.* 2012;109(2): 276-81.
46. Tavares de Melo MD, Giorgi MCP, Assuncao AN, Dantas RN, Araujo Filho J de A, 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 Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2017;55:1-7.
47. Jenni R, Wyss CA, Oechslin EN, Kaufmann PA. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(3):450-4.
48. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, Masci PG, Lombardi M. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):170–6.
49. Cheng H, Lu M, Hou C, Chen X, Li L, Wang J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance characteristics and clinical consequences in children and adolescents with isolated left ventricular non-compaction with and without late gadolinium enhancement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):1-7.
50. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(4):879-86.

51. 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*. 2005;46(1):101-5.
52. Peters F, Khandheria BK, Libhaber E, Maharaj N, dos Santos C, Matioda H, et al. Left ventricular twist in left ventricular noncompaction. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2014;15(1):48-55.
53. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Forster T. Identification of left ventricular “rigid body rotation” by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in a patient with noncompaction of the left ventricle: a case from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography*. 2012;29(9):E237-40.
54. van Dalen BM, Caliskan K, Soliman Oll, Kauer F, van der Zwaan HB, Vletter WB, et al. Diagnostic Value of rigid body rotation in noncompaction cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):548-55.
55. Leung SW, Elayi C-S, Charnigo RJ, Syed MA. Clinical significance of right ventricular dysfunction in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(5):1123-31.
56. Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, Phan A, Schwarz ER. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(5):260-73.
57. Parent JJ, Towbin JA, Jefferies JL. Medical therapy leads to favorable remodeling in left ventricular non-compaction cardiomyopathy: dilated phenotype. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(4):674-7.

58. Derval N, Jais P, O'Neill MD, Haissaguerre M. Apparent idiopathic ventricular tachycardia associated with isolated ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):385-8.
59. Steffel J, Hürlimann D, Namdar M, Despotovic D, Kobza R, Wolber T, et al. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction. *Circ J*. 2011;75(7):1728-34.
60. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Canpolat U, Cay S, Topaloglu S, Temizhan A, et al. Usefulness of fragmented QRS complex to predict arrhythmic events and cardiovascular mortality in patients With noncompaction cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;117(9):1516-23.
61. Junga G, Kneifel S, Von Smekal A, Steinert H, Bauersfeld U. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 1999;20(12):910-6.
62. 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.
63. Finsterer J, Stöllberger C. Primary prophylactic anticoagulation is mandatory if noncompaction is associated with atrial fibrillation or heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;184:268-9.
64. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, Hanafin A, Wegner C, Finsterer J. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):1021-3.
65. Finsterer J, Stollberger C, Mölzer G, Winkler-Dworak M, Blazek G. Cerebrovascular events in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction with and without myopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):344-8.

66. Stöllberger C, Finsterer J. New oral anticoagulants for stroke prevention in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction? *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2910-1.
67. 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.
68. Ning XH, Tang M, Chen KP, Hua W, Chen RH, Sha J, et al. The prognostic significance of fragmented QRS in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2012;28(4):508-14.
69. Ozcan F, Turak O, Canpolat U, Avci S, Tok D, Isleyen A, et al. Fragmented QRS predicts the arrhythmic events in patients with heart failure undergoing ICD implantation for primary prophylaxis: more fragments more appropriate ICD shocks. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(4):351-7.
70. 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.
71. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol.* 2002;90(8):899-902.
72. 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.

73. 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.* 2012;25(2):194-202.
74. 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.* 2008;29(1):89-95.
75. Koo BK, Choi D, Ha J-W, Kang S-M, Chung N, Cho S-Y. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: contrast echocardiographic findings and review of the literature. *Echocardiography.* 2002;19(2):153-6.
76. Salemi VMC, Araujo AQ, Arteaga E, Mady C. Images in cardiology. Pitfalls in the echocardiographic diagnosis of isolated non-compaction of the ventricular myocardium. *Heart.* 2005;91(11):1382.
77. Correia E, Santos LF, Rodrigues B, Gama P, Ferreira P, Nunes L, et al. Left ventricular noncompaction: diagnosis by three-dimensional echocardiography. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(11):1277-83.
78. 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.
79. Andersen N, 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.* 2003;16(7):716-23.

80. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert J-Y, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104.
81. Dodd JD, Holmvang G, Hoffmann U, Ferencik M, Abbara S, Brady TJ, et al. Quantification of left ventricular noncompaction and trabecular delayed hyperenhancement with cardiac MRI: correlation with clinical severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(4):974-80.
82. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, Roghi A, Barison A, Schwitter J, et al. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2166-81.
83. Zhou H, Lin X, Fang L, Zhao X, Ding H, Chen W, et al. Characterization of compacted myocardial abnormalities by cardiac magnetic resonance with native T1 mapping in left ventricular non-compaction patients - a comparison with late gadolinium enhancement. *Circ J*. 2016;80(5):1210-6.
84. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 2013;99(13):932-7.
85. Benjamin MM, Khetan RA, Kowal RC, Schussler JM. Diagnosis of left ventricular noncompaction by computed tomography. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012;25(4):354-6.
86. Sidhu MS, Uthamalingam S, Ahmed W, Engel L-C, Vorasettakarnkij Y, Lee AM, et al. Defining left ventricular noncompaction using cardiac computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2014;29(1):60-6.

87. Cheng H, Zhao S, Jiang S, Lu M, Yan C, Ling J, et al. Comparison of cardiac magnetic resonance imaging features of isolated left ventricular non-compaction in adults versus dilated cardiomyopathy in adults. *Clin Radiol*. 2011;66(9):853-60.
88. Salemi VM, Rochitte CE, Lemos P, Benvenuti LA, Pita CG, Mady C. Long-term survival of a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(3):3564.e1-354.e3.
89. Toyono M, Kondo C, Nakajima Y, Nakazawa M, Momma K, Kusakabe K. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. *Heart*. 2001;86(1):E4.
90. Shemisa K, Li J, Tam M, Barcena J. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3(3):170-5.
91. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS2- and CHA2DS2VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):709-12.
92. Fan KY, Chan CWS, Cheng LC, Ko RLY, Lam YM, Jim MH, et al. Isolated left ventricular non-compaction: an unusual indication for heart transplantation. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi*. 2009;15(5):378-80.
93. Cheng Z, Gao P, Cheng K, Chen T, Deng H, Fang L, et al. Left ventricular non-compaction benefit from cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2012;155(1):e9-10.

94. Wong PHC, Fung JWH. Regression of non-compaction in left ventricular non-compaction cardiomyopathy by cardiac contractility modulation. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):e50-1.
95. Oginosawa Y, Nogami A, Soejima K, Aonuma K, Kubota S, Sato T, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy in isolated ventricular noncompaction in adults: follow-up of four cases. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(9):935-8.
96. Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, Biagini E, Rocchi G, Martignani C, et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular non-compaction. *Heart.* 2011;97(4):295-300.
97. Kobza R, Steffel J, Erne P, Schoenenberger AW, Hürlimann D, Lüscher TF, et al. Implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular noncompaction. *Hear Rhythm.* 2010;7(11):1545-9.
98. Muser D, Nucifora G, Gianfagna E, Pavoni D, Rebellato L, Facchin D, Daleffe E, Proclemer A. Clinical spectrum of isolated left ventricular non-compaction: thromboembolic events, malignant left ventricular arrhythmias and refractory heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(16):e39.
99. Jenni R. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):666-71.
100. Myerburg RJ. CA. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 2010. 933-73 p.

101. Guimarães JI, et al. Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2003;80(supl. II).
102. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification☆. Eur J Echocardiogr. 2006;7(2):79-108.
103. Armstrong WF, Thomas R. Assessment of left ventricular diastolic function. In: Feigenbaum' Echocardiography. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. p. 157-81.
104. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17(1):1-33.
105. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):1.
106. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. Boston: Brooks/Cole; 1986. 584 p.
107. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). Eur Heart J. 2014;35(30):2010-20.
108. Dec GW. The natural history of acute dilated cardiomyopathy. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2014;125:76-86.

-
109. Miura K, Matsumori A, Nasermoaddeli A, Soyama Y, Morikawa M, Kitabatake M, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan. *Circ J*. 2008;72(3):343-8.
 110. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, Colan SD, Lu M, Pahl E, et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry and the Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators HHS Public Access. *J Card Fail*. 2015;21(11):877-84.
 111. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorgcopulo C, Fitzgerald K, Gandy SJ, Lambert M, et al. Left ventricular noncompaction: anatomical phenotype or distinct cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2157-65.
 112. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1840-50.
 113. Lorca R, Martín M, Gómez J, Santamarta E, Morís C, Reguero JJR, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction: Different manifestations of the same cardiomyopathy spectrum? *Int J Cardiol*. 2015;190:26-8.
 114. Laaroussi L, Ben Halima A, Boukhris M, Addad F, Kachboura S. Niescalenie lewej komory i kardiomiopatia przerostowa u tego samego pacjenta. *Kardiologia Pol*. 2017;75(4):397-397.
 115. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):629-34.
 116. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):4.

117. Sun X-L, Zhao J-X, Chen X-J, Zeng Z, Chen Y-C, Zhang Q. A unique case of a 12-year-old boy with noonan syndrome combined with noncompaction of the ventricular myocardium. *Int Heart J.* 2016;57(2):258-61.
118. Martín M, Santamarta E, Corros C, Benito EM, León D, Velasco E, et al. Left ventricle non-compaction cardiomyopathy: Different clinical scenarios and magnetic resonance imaging findings. *Arch Cardiol México.* 2013;83(1):35-9.
119. Cheng H, Lu M, Hou C, Chen X, Li L, Wang J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance characteristics and clinical consequences in children and adolescents with isolated left ventricular non-compaction with and without late gadolinium enhancement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):44.
120. Wang C, Takasaki A, Watanabe Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, et al. Long-term prognosis of patients with left ventricular noncompaction- comparison between infantile and juvenile types. *Circ J.* 2017;81(5):694-700.
121. Farré N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open.* 2017;7(12):e018719.
122. McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res.* 2017;121(7):731-48.

123. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, Colan SD, Lu M, Pahl E, et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail.* 2015;21(11):877-84.
124. Ergul Y, Nisli K, Varkal MA, Oner N, Dursun M, Dindar A, et al. Electrocardiographic findings at initial diagnosis in children with isolated left ventricular noncompaction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(2):184-91.
125. Chiribiri A, Leuzzi S, Salvetti I, Patané S, Bonamini R, Trevi GP, et al. Isolated noncompaction of the right ventricular myocardium in the adulthood? *Int J Cardiol.* 2009;134(1):e17-9.
126. Bekheit S, Karam B, Daneshvar F, Zaidan J, Tabet R, Spagnola J, et al. Sudden cardiac death in isolated right ventricular hypertrabeculation/noncompaction cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;(May):1–5.
127. André F, Burger A, Loßnitzer D, Buss SJ, Abdel-Aty H, Giannitsis E, et al. Reference values for left and right ventricular trabeculation and non-compacted myocardium. *Int J Cardiol.* 2015;185:240-7.
128. Adusumalli S, Mazurek JA. Pulmonary hypertension due to left ventricular cardiomyopathy: is it the result or cause of disease progression? *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(6):507-13.
129. Musumeci MB, Mastromarino V, Casenghi M, Tini G, Francia P, Maruotti A, et al. Pulmonary hypertension and clinical correlates in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2017;248:326-32.

130. Ashrith G, Gupta D, Hanmer J, Weiss RM. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:64.
131. Cazco MDP, Ferreira L, Rocha C, Hanna A, Guirão C, Spaggiari C, Nishioka S, Martinelli M. Terapia de ressincronização cardíaca em portadores de miocárdio não compactado: seguimento clínico em serviço terciário. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5 supl.1):26.
132. Tavares de Melo MD, Araújo Filho JAB de, Parga Filho JR, de Lima CR, Mady C, Kalil-Filho R, et al. Noncompaction cardiomyopathy: a substrate for a thromboembolic event. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15(1):7.
133. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962.
134. 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.
135. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2005;26(2):187-92.
136. 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.

137. Hughes ML, Carstensen B, Wilkinson JL, Weintraub RG. Angiographic diagnosis, prevalence and outcomes for left ventricular noncompaction in children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2007;17(1):56-63.
138. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol*. 2013;9(6):817-48.
139. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. agosto de 2016 [citado 26 de fevereiro de 2018];18(8):891–975.
140. Czosek RJ, Spar DS, Khoury PR, Anderson JB, Wilmot I, Knilans TK, et al. Outcomes, arrhythmic burden and ambulatory monitoring of pediatric patients with left ventricular non-compaction and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):962-6.
141. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):453-69.
142. Stöllberger C, Keller H, Finsterer J. Disappearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction after biventricular pacing in a patient with polyneuropathy. *J Card Fail*. 2007;13(3):211-4.
143. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(13):1468-76.

144. Finsterer J, Stöllberger C. Regression of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Cardiol*. 2016;68(4):357-8.
145. Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, Miura T, Ebisawa S, Motoki H, et al. Regression of left ventricular hypertrabeculation is associated with improvement in systolic function and favorable prognosis in adult patients with non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2016;68(5):431-8.
146. Sousa O, Silva G, Sampaio F, Oliveira M, Gonc H, Primo J, et al. Isolated left ventricular non-compaction: a single-center experience. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(3):229-38.