

AFONSO AKIO SHIOZAKI

**Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética e
tomografia computadorizada com múltiplos detectores na
cardiomiopatia hipertrófica**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Shiozaki, Afonso Akio

Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética e tomografia
computadorizada com múltiplos detectores na cardiomiopatia hipertrófica /
Afonso Akio Shiozaki. -- São Paulo, 2011.

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

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Cardiomiopatia hipertrófica 2.Fibrose 3.Tomografia
computadorizada 4.Ressonância magnética cardiovascular 5.Prognóstico

USP/FM/DBD-164/11

Dedicatória

À minha família querida, que sempre me apoiou em todos os momentos da minha vida...

Por todas as faltas, por todas as ausências, Pai e Mãe, Mari e Marcos, irmãos amados, dedico esta tese a vocês.

À mulher que renunciou a si para estar ao meu lado, que me fez entender o significado da compaixão me dando suporte incondicional em todos os momentos... Que me tornou uma pessoa melhor... Vanessa somente a dedicação desta tese não seria suficiente para agradecer tudo que fez por mim.

Agradecimentos

Aos PACIENTES, que gentilmente concordaram em participar do estudo;

Ao meu “irmão”, Dr. Tiago Senra, presente em todos os momentos deste estudo. Sem ele, a conclusão desta tese não seria possível;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte. Na cultura japonesa, o respeito e a admiração ao professor devem ser prestados sempre e são quase tão grandes quanto o respeito e a admiração dedicados aos próprios pais. Prof. Rochitte, obrigado por me orientar e conduzir nestes anos como a um filho;

Ao Prof. Dr. Edmundo Arteaga, pelo grande apoio e enriquecimento científico propiciado a tese;

À Dra. Cristiane Guedes Pita, por todo o empenho no processo de recrutamento e acompanhamento dos pacientes com cardiodesfibriladores;

Ao Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, por todo suporte e apoio dedicados ao projeto;

Aos Drs. Roberto Cury e Ricardo Cury, por ajudarem no desenvolvimento da técnica do realce tardio pela tomografia;

Aos Drs. Luis Ávila e José Parga, pelo apoio incondicional a este projeto;

À toda equipe de Biomédicos, pelo empenho na aquisição dos exames;

À toda equipe de Enfermagem, em especial às enfermeiras Neusa e Cristina, pelo apoio e cuidado com que trataram os pacientes do estudo;

À grande amiga Lenira Cipriano, por todo apoio, disponibilidade e ajuda em todos os momentos do estudo;

Ao Dr. Adriano Camargo de Castro Carneiro, pela ajuda e empenho na validação da técnica do realce tardio pela tomografia;

A todos os ~~ex~~-estagiários, funcionários e amigos, que me acompanharam nesta jornada, o meu muito obrigado;

À FAPESP, pelo suporte financeiro e por ter acreditado neste projeto;

Ao InCor.HC-FMUSP; por todo suporte e pela disponibilidade da infra-estrutura necessária para a realização deste estudo;

À Sociedade Brasileira de Cardiologia, pelo suporte dado ao doutorando durante dois anos do projeto;

Agradeço principalmente a DEUS, por permitir que tudo isso fosse realizado.

Normalização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. 3^a ed. São Paulo: Serviço 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 Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
3 MÉTODOS	9
3.1 População do estudo	10
3.2 Critérios de inclusão	13
3.3 Critérios de exclusão	14
3.4 Protocolo de aquisição de imagens pela RMC	15
3.4.1 Preparo e posicionamento do paciente para RMC.....	15
3.4.2 Aquisição da ressonância magnética cardiovascular	15
3.4.2.1 Cine-ressonância	16
3.4.2.2 Realce tardio pela RMC	17
3.4.2.3 Análise das imagens da RMC	20
3.5 Protocolo de aquisição pela TCMD.....	21
3.5.1 Preparo e posicionamento do paciente para TCMD	21
3.5.2 Protocolo das imagens de aquisição pela TCMD	22
3.5.2.1 Análise das imagens pela TCMD	23
3.6 Análise estatística e cálculo amostral	25
4 RESULTADOS	29
4.1 Resultados da ressonância magnética cardiovascular	30
4.2 Resultado da comparação entre RMC e TCMD	43
4.3 Resultados da avaliação da fibrose miocárdica pela TCMD em pacientes com CMH e CDI	47
5 DISCUSSÃO	57
5.1 Comparação da presença e localização entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica em pacientes com CMH	58
5.2 Avaliação da TCMD com realce tardio na detecção da fibrose miocárdica usando a RMC como referência.....	63
5.3 Avaliação da fibrose miocárdica em pacientes com CMH e cardiodesfibrilador e sua correlação com as arritmias detectadas e tratadas pelo cardiodesfibrilador	64
5.4 Limitações	69
6. CONCLUSÃO	71
7. REFERÊNCIAS	73

Lista de abreviaturas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACO	Anticoagulante Oral
AD	Átrio Direito
AE	Átrio Esquerdo
AHA	American Heart Association
BRA	Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
EC	Eixo Curto
ECA	Enzima de Conversão da Angiotensina
EL	Eixo Longo
FA	Fibrilação Atrial
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FIESTA	Fast Imaging Employing-steady State Acquisition
FM	Fibrose Miocárdica
FMRM	Fibrose Miocárdica pela Ressonância Magnética
FMTC	Fibrose Miocárdica pela Tomografia Computadorizada
FV	Fibrilação Ventricular
i	Indexado
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva

InCor.HC-FMUSP	Instituto do Coração. Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
kV	Kilovoltagem
mA	Miliamperagem
Max	Máxima
mSv	Milisievert
NYHA	New York Heart Association
pts	Pacientes
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
SC	Superfície Corpórea
SSFP	Precessão Livre em Estado de Equilíbrio (<i>Steady State Free Precession</i>)
TCMD	Tomografia Computadorizada Com Múltiplos Detectores
TV	Taquicardia Ventricular
TVNS	Taquicardia Ventricular Não Sustentada
VD	Ventrículo Direito
VDF	Volume Diastólico Final
VE	Ventrículo Esquerdo

Lista de figuras

	página
Figura 1 - Organograma do protocolo do estudo	12
Figura 2 - Esquema de segmentação miocárdica segundo a orientação da American Heart Association.....	17
Figura 3 - Realce tardio representando as áreas de fibrose miocárdica em indivíduo portador de CMH	19
Figura 4 - Ressonância magnética demonstrando hipertrofia septal assimétrica	32
Figura 5 - Ressonância magnética retrata imagens em eixo longo e curto de acentuada hipertrofia apical	33
Figura 6 - Ressonância magnética retrata imagens em eixo longo e curto de acentuada hipertrofia na porção basal da parede anterior	33
Figura 7 - Ressonância magnética retrata imagens em eixo longo e curto de hipertrofia mais acentuada na parede lateral	34
Figura 8 - Análise interobservador para as medidas da massa de fibrose miocárdica pela ressonância magnética por Bland-Altman	35
Figura 9 - Análise por regressão linear entre os segmentos hipertrofiados e os segmentos com fibrose miocárdica	36
Figura 10 - Estratificação dos pacientes por níveis de concordância entre hipertrofia e fibrose miocárdica segundo análise de Kappa por paciente	38
Figura 11 - Ressonância magnética de 4 pacientes demonstrando amplo espectro de apresentação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica	39
Figura 12 - Análise de regressão linear entre a massa do ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea e a percentagem da fibrose miocárdica	40

Figura 13 -	Regressão linear entre a idade e a percentagem da fibrose miocárdica	41
Figura 14 -	Análise de regressão linear entre a percentagem de fibrose miocárdica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo	42
Figura 15 -	Análise visual entre as técnicas do realce tardio para avaliação da fibrose miocárdica pela tomografia e pela ressonância magnética	44
Figura 16 -	Análise da regressão linear entre a percentagem da fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio da tomografia e a percentagem da fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio da ressonância magnética	45
Figura 17 -	Análise de Bland-Altman comparando o percentual de fibrose miocárdica medidas pela tomografia com múltiplos detectores e pela ressonância magnética	46
Figura 18 -	Comparação das massas de fibrose miocárdica entre os pacientes com e sem registos de FV/TV	51
Figura 19 -	A análise da regressão logística aplicada à massa de fibrose indicando a quantidade de fibrose com maior sensibilidade e especificidade para detecção de FV/TV	52
Figura 20 -	Curva ROC demonstrando a área sob a curva da fibrose miocárdica em relação aos episódios de FV/TV	53
Figura 21 -	Curvas de sensibilidade e especificidade da fibrose miocárdica em relação aos episódios de FV/TV	54
Figura 22 -	Análise de Kaplan Meier demonstrando o seguimento de pacientes com >18 e <18 gramas de fibrose miocárdica	55

Lista de tabelas

	página
Tabela 1 - Parâmetros da Cine-ressonância.....	16
Tabela 2 - Parâmetros do realce tardio	18
Tabela 3 - Parâmetros de aquisição do realce tardio pela tomografia.....	22
Tabela 4 - Características gerais dos pacientes hipertróficos	31
Tabela 5 - Comparação das variáveis categóricas entre os grupos com e sem FV/TV	49
Tabela 6 - Comparação das variáveis contínuas entre os grupos com e sem FV/TV.....	50

Resumo

Shiozaki AA. *Avaliação da fibrose miocárdica pela ressonância magnética e tomografia computadorizada com múltiplos detectores na cardiomiopatia hipertrófica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011. 80p.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca genética e se caracteriza como a principal causadora de morte súbita em jovens, com apresentação clínica variável, desde assintomáticos a morte súbita, o que dificulta sua estratificação de risco. Tanto a ressonância magnética cardiovascular (RMC) como a tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) mostraram-se capazes de avaliar a fibrose miocárdica, que é frequentemente encontrada nos casos de CMH. Os objetivos desta tese são: avaliar a distribuição e a correlação entre as áreas de hipertrofia e fibrose miocárdica pela RMC em pacientes com CMH; comparar a avaliação da fibrose miocárdica pela TCMD com a avaliação da fibrose miocárdica pela RMC; avaliar a fibrose miocárdica pela TCMD em pacientes com CMH portadores de cardiodesfibriladores e correlacionar a fibrose miocárdica pela TCMD com as arritmias ventriculares com terapia apropriada pelo CDI. Foram selecionados 145 pacientes com CMH, dos quais 13 apresentaram critérios de exclusão, sendo, portanto, incluídos 132 pacientes em seguimento ambulatorial, que assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Destes, 91 pacientes foram submetidos à RMC para avaliação das características morfofuncionais do coração, incluindo a caracterização da fibrose miocárdica. Outros 15 pacientes foram submetidos tanto à TCMD quanto à RMC para avaliação e comparação da fibrose miocárdica por ambos os métodos. Finalmente, 26 pacientes hipertróficos portadores de CDI foram submetidos somente à TCMD para a avaliação da fibrose miocárdica e seguimento. Entre os 91 pacientes submetidos à RMC, a idade média foi de $37,9 \pm 17$ anos, dos quais 58% eram homens. A média da espessura máxima da maior parede hipertrofiada do VE foi de $24,2 \pm 6,3$ mm e a média da FEVE, de $73,3 \pm 13,3$ %. A fibrose miocárdica foi observada em 76,9% dos 91 pacientes com uma média da massa de fibrose indexada pela superfície corpórea de $8,1 \pm 11,0$ g/m². Dos 1547 segmentos miocárdicos pertencentes aos 91 pacientes, 18,9% (293) apresentaram fibrose miocárdica. Destes, 35,2% dos segmentos com fibrose apresentavam espessura miocárdica normal. Por outro lado, 58,6% dos segmentos hipertrofiados não apresentavam fibrose miocárdica. Além disso, não foi observada correlação significativa entre os segmentos hipertrofiados e os segmentos com fibrose miocárdica pela regressão linear. ($r = 0,13$ $p = 0,21$). Adicionalmente, a análise por paciente demonstrou que 65,8% dos indivíduos não apresentavam concordância significativa (Kappa < 0,40, p NS) entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica, enquanto 34,2% apresentavam concordância moderada, boa ou excelente entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica (Kappa > 0,40, $p < 0,001$). A comparação da análise do percentual da fibrose miocárdica no grupo de 15 pacientes submetidos tanto a TCMD quanto a RMC, demonstrou boa correlação com $r = 0,77$ e $p = 0,0001$ e

média das diferenças de 0,99 gramas. A análise da fibrose miocárdica pela TCMD dos 26 pacientes com CMH e portadores de desfibriladores implantáveis há mais de um ano demonstrou que a fibrose miocárdica estava presente em 96,1% desta população de alto risco, com média de $20,5 \pm 15,8$ gramas de fibrose. Em um segmento médio de $38,5 \pm 25,5$ meses, 50% destes pacientes apresentaram choques apropriados secundários - na maioria à fibrilação ventricular (12/13 eventos). Naqueles que receberam choques apropriados, a massa de fibrose era significativamente maior do que naqueles que não se observaram o registro das arritmias ($29,10 \pm 19,13$ g vs $13,57 \pm 8,31$ g, $p=0,01$). Utilizando 18 gramas de fibrose como ponto de corte, a chance de registro de FV/TV com terapia apropriada pelo CDI foi de 75%. O seguimento dos pacientes demonstrou que massa de fibrose miocárdica acima de 18 gramas apresentava taxa de arritmias ventriculares com terapia apropriada pelos desfibriladores significativamente maior ($p=0,02$). Na análise multivariada, a massa de fibrose miocárdica foi a única a se correlacionar independentemente com as arritmias ventriculares adequadamente tratadas pelos CDIs. Concluimos que a apresentação das áreas de hipertrofia e fibrose miocárdica é heterogênea e que a correlação entre elas nas imagens de RMC é variável, não sendo significativa na maioria dos pacientes. Nossos dados de validação da TCMD permitem concluir que quando a RMC não pode ser utilizada, a tomografia pode ser uma alternativa adequada. A análise da fibrose miocárdica em pacientes com CMH e CDI demonstrou associação significativa e independente entre a magnitude da fibrose miocárdica e terapia apropriada pelos desfibriladores.

Descritores: cardiomiopatia hipertrófica, fibrose miocárdica, tomografia computadorizada, ressonância magnética cardiovascular, prognóstico.

Summary

Shiozaki AA. *Myocardial fibrosis evaluation by magnetic resonance and multidetector computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011. 80p.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic cardiac disorder leading cause of sudden death in young people with extremely variable presentation, from asymptomatic to sudden death as first symptom, leads to challenging risk stratification. Recently, both cardiovascular magnetic resonance (CMR) and multidetector computed tomography (MDCT) were able to assess myocardial fibrosis (MF) often found in cases of HCM. Our objectives were to evaluate the distribution and correlation of myocardial hypertrophy (MH) and myocardial fibrosis by CMR in patients with HCM; to compare and validate the assessment of myocardial fibrosis by MDCT and CMR and to evaluate the correlation between myocardial fibrosis by MDCT and ventricular arrhythmias appropriately treated by defibrillators, due to contraindications to CMR in this group. 145 HCM patients were selected with 13 having exclusion criteria. Then 132 outpatients were included and signed informed consent for this study. First, 91 patients were submitted to CMR to evaluate the morphofunctional characteristics of the heart including myocardial fibrosis; Second, 15 patients were submitted to both MDCT and CMR in order to evaluate myocardial fibrosis by both methods, and finally 26 HCM patients with implantable cardiac defibrillator (ICD) were submitted to MDCT, for assessment MF. Among 91 patients submitted to CMR the mean age was 37.9 ± 17 years old, and 58% were men. The LV maximum end diastolic wall thickness was 24.2 ± 6.3 mm and LVEF mean was $73.3\% \pm 13.3$. MF was evident in 76.9% of patients with a mean fibrosis mass index of 8.1 ± 11.0 g/m². Of all the 1547 myocardial segments from 91 HCM patient, 35.2% of segments with MF occurred in segments without MH, 58.6% of MH segments had no signs of MF. Linear regression showed no significant correlation between number of segments with MH and MF ($r = 0.13$, $p = 0.21$). A per patient Kappa analysis showed no significant agreement ($\text{Kappa} \leq 0.40$, p ns) between MH and MF in 65.8% of the population and the remaining 34.2% of this population showed a significant agreement between MH and MF ($\text{kappa} > 0.40$, $p < 0.001$). The analysis of MF% in the group of 15 HCM patients submitted by both MDCT and MR showed a good correlation by linear regression between the two methods with $r = 0.77$ and $p = 0.0001$ with mean difference of 0.99g. The MF analysis by TCMD in 26 HCM patients with ICD, clinically indicated, for at least one year demonstrated that MF was present in 96.1% of patients with a mean fibrosis mass of 20.5 ± 15.8 g. During the mean follow-up of 38.5 ± 25.5 months, 50% of these patients present appropriated shocks due to ventricular fibrillation in most of cases (12/13 registered events). Patients with appropriate ICD shocks had significantly greater MF mass than those without (29.10 ± 19.13 g vs 13.57 ± 8.31 g, $p=0.01$). The best MF mass cut off was 18g, with an accuracy of 0.75 for predicting ICD firing. Patients with MF mass ≥ 18 g had a significantly higher event rate in the follow up

($p=0.02$). MF mass was independently associated with ventricular tachycardia/fibrillation on ICD-stored electrograms by multivariate analysis. We conclude that the presentation of myocardial hypertrophy and fibrosis areas is heterogeneous and the correlation between MH and MF is variable and non significant in the most of the patients in CMR images. The validation data of MF techniques showed that in cases where CMR can not be used, MDCT may be a good alternative to assessment of fibrosis. The MF analysis in HCM patients with ICD showed a significant and independent association between MF extent and VF / VT appropriated therapy by ICDs.

Key Words: hypertrophic cardiomyopathy, myocardial fibrosis, cardiovascular magnetic resonance, multidetector computed tomography, prognosis.

1 Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca genética que mais causa morte súbita em jovens¹, com uma prevalência relativamente frequente de 1 para cada 500 adultos².

O caráter poligênico da doença, com mais de 400 mutações³⁻⁵, leva a uma expressão fenotípica extremamente variável⁶. Há desde portadores clinicamente assintomáticos por toda a vida⁷, enquanto outros têm a morte súbita como primeira apresentação da doença⁸.

Septo maior que 30mm^{9, 10}, morte súbita prematura na família, história de síncope sem etiologia definida¹¹, taquicardia ventricular não sustentada ao Holter¹² e resposta anormal da pressão arterial ao teste de esforço em indivíduos com menos de 40 anos¹³ constituem os critérios clínicos de pior prognóstico¹⁴ e são de grande valia para estratificação de risco e orientação da terapêutica para os portadores de CMH.

Entretanto, a sensibilidade e especificidade desses critérios são limitadas, deixando dúvidas sobre o prognóstico de um paciente com CMH evoluir para cardiomiopatia dilatada ou morte súbita. Se por um lado é desastrosa a perda de pacientes jovens assintomáticos por morte súbita, por outro a excessiva indicação de cardiodesfibriladores é proibitiva devido ao alto custo.

Com isso, torna-se fundamental a aplicação de novos métodos diagnósticos, com poder prognóstico de identificar os potenciais pacientes com maior risco de morte súbita. O desenvolvimento de novas técnicas poderia permitir uma terapêutica direcionada e custo-efetiva neste grupo de doentes.

A exclusão de Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) emergiu como ferramenta de grande acurácia diagnóstica na CMH¹⁵, sendo considerada como um exame de escolha para avaliação de fibrose nessa doença¹⁶.

Estudos comparativos entre a RMC e a ecocardiografia demonstraram melhor sensibilidade na detecção de segmentos hipertrofiados, principalmente nos casos de cardiomiopatia hipertrófica apical e nos de hipertrofia da parede lateral^{17, 18}.

Adicionalmente, a RMC possibilita a análise anatômica detalhada de todos os segmentos do miocárdio por meio da utilização de contraste paramagnético. Dessa maneira, alguns minutos após a aplicação da injeção de contraste denominado gadolínio, é possível realizar a caracterização tecidual não invasiva das áreas de fibrose miocárdica, que apresenta excelente correlação com as áreas identificadas na análise macroscópica do exame anatomopatológico¹⁹. Essa técnica, denominada de realce tardio, descrita primeiramente para avaliação de áreas de fibrose miocárdica em pacientes infartados¹⁹⁻²³, permitiu a identificação, quantificação e distribuição das áreas de fibrose miocárdica também em pacientes com CMH, podendo ser encontrada em até 80% dos portadores dessa doença^{24, 23}.

O padrão de fibrose miocárdica descrito para cardiomiopatia hipertrófica é peculiar, habitualmente multifocal, não respeitando a anatomia coronária. Frequentemente as áreas da junção entre o septo interventricular e a parede livre do ventrículo direito, nas porções média e basal das paredes anterosséptal e inferosséptal, são acometidas pela fibrose miocárdica, padrão este conhecido como “junção ventricular”. Entretanto, as áreas de fibrose miocárdica na CMH podem acometer qualquer segmento de maneira confluenta ou difusa^{23, 24}. Na maioria das vezes, os padrões de realce tardio podem ser diferenciados da cardiomiopatia

isquêmica e de cardiomiopatias não isquêmicas, podendo ser úteis e ajudando a melhorar a sensibilidade e a especificidade diagnóstica de CMH pela RMC.

Nos casos de dúvida diagnóstica em que as áreas de hipertrofia miocárdica não são exuberantes, ou em casos de diferenciação de hipertrofia miocárdica em atletas, o achado de áreas de fibrose miocárdica com padrão multifocal ou confluyente pode auxiliar no diagnóstico da doença, uma vez que a hipertrofia fisiológica do exercício não resulta habitualmente em áreas de fibrose miocárdica.

Uma das justificativas para a fibrose miocárdica seria a presença da hipertrofia, que levaria ao aumento do consumo de oxigênio com uma inadequada relação entre a demanda e a oferta de O₂, levando à isquemia^{25,23}. Assim, uma direta correlação entre a magnitude da hipertrofia miocárdica e a morte súbita foi sugerida²⁶.

A relação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica apresenta dados divergentes na literatura. Estudos anatomopatológicos apresentaram uma fraca, porém significativa correlação entre a hipertrofia septal e a fibrose miocárdica^{27, 28}, postulando-se que as áreas com fibrose miocárdica geralmente aparecem em áreas com hipertrofia. Por outro lado, estudos genéticos vêm demonstrando que até 20% dos indivíduos portadores de mutações para CMH não apresentam hipertrofia ao ecocardiograma^{29, 30}, porém ainda permanecem com risco de morte súbita aumentado⁶.

Analogamente à miocardiopatia isquêmica²⁰, vários indícios apontam que o mecanismo envolvido com a arritmogênese que levaria a morte súbita nos portadores de CMH esteja diretamente ligado à fibrose miocárdica, como sugerido por estudos demonstrando direta correlação entre a presença de fibrose miocárdica visível na

RMC e TVNS registradas no Holter^{31, 32}. O mecanismo proposto nesses trabalhos envolve a maior probabilidade de ocorrência do fenômeno de reentrada na interface entre o miocárdio e a fibrose miocárdica.

Trabalho pioneiro, realizado por Arteaga et al, demonstrou pior prognóstico (morte súbita e evolução para ICC) em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica com maior quantidade porcentual de colágeno no miocárdio identificado pela biópsia³³. Esses dados vêm sendo confirmados em importantes e recentes publicações que seguiram mais de 600 pacientes com CMH e RMC para identificação da fibrose miocárdica, e que demonstraram pior prognóstico (maior taxa de mortalidade) nos pacientes com fibrose miocárdica identificadas pela RMC^{31, 34-36}.

Entretanto, nem todos os pacientes podem ser submetidos à RMC. É o caso dos que foram submetidos ao implante do cardiodesfibrilador implantável³⁷ (CDI), uma vez que as ondas eletromagnéticas emitidas pela RMC podem interferir com a programação dos CDIs provocando choques inapropriados, ou dissipar a corrente elétrica em forma de calor, causando lesões nos tecidos adjacentes aos cabos dos CDIs. Assim, a presença de CDIs consiste atualmente em contraindicação considerada absoluta à realização de RMC, na prática clínica.

Com a recente demonstração de que a Tomografia Computadorizada com Múltiplas Colunas de Detectores (TCMD) também permite visualizar áreas de fibrose em pacientes com infarto agudo do miocárdio analogamente à RMC^{38, 39}, levantamos a hipótese de que a fibrose encontrada nos portadores de CMH também pudesse ser identificada pela tomografia por meio de uma técnica semelhante. Assim, recentemente demonstramos a possibilidade da avaliação da fibrose miocárdica pela

TCMD de maneira análoga à RMC em um relato de caso pioneiro na CMH⁴⁰ com o uso deste tipo de técnica. Dessa forma, a demonstração da fibrose nos portadores de CMH pela TCMD possibilitaria sua avaliação, mesmo após o implante de CDIs, uma vez que estes não se constituem em contraindicação à técnica de tomografia computadorizada.

Baseados nos dados acima, levantamos a hipótese de que a fibrose miocárdica avaliada pela TCMD em pacientes com CMH e CDI poderia estar correlacionada com os registros das arritmias ventriculares (fibrilação ventricular/taquicardia ventricular) armazenadas nos CDIs. A possível demonstração da correlação entre a fibrose miocárdica nos pacientes com CMH e as arritmias ventriculares armazenadas nos CDIs poderia ser considerada como um dado adicional para o entendimento da fisiopatologia das arritmias, potencialmente responsáveis pela morte súbita nesse grupo de pacientes.

2 Objetivos

Os objetivos deste estudo consistiram em:

- 1- Avaliar a distribuição e a correlação entre as áreas de hipertrofia e fibrose miocárdica pela ressonância magnética em portadores de cardiomiopatia hipertrófica.
- 2- Comparar a avaliação da fibrose miocárdica pela tomografia computadorizada com a avaliação da fibrose pela ressonância magnética em portadores de cardiomiopatia hipertrófica.
- 3- Avaliar a fibrose miocárdica pela tomografia computadorizada em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica portadores de cardiodesfibriladores e correlacionar a fibrose miocárdica com as arritmias ventriculares (Fibrilação Ventricular e Taquicardia Ventricular Sustentada) que necessitaram de terapia apropriada registrada nos desfibriladores.

3 Métodos

3.1 População do estudo

Foram incluídos 145 pacientes com diagnóstico de Cardiomiopatia Hipertrófica acompanhados nas Unidades Clínicas de Miocardiopatias e Estimulação Cardíaca Artificial do InCor.HC-FMUSP.

Primeiramente, no período entre fevereiro de 2001 a julho de 2007, 100 pacientes portadores de CMH foram consecutivamente encaminhados à ressonância magnética para avaliação anatomofuncional e de fibrose miocárdica.

Destes, 9 pacientes foram excluídos: 3 em razão de claustrofobia, 2 por apresentarem creatinina $>1,5\text{mg/dl}$ e 4 por apresentarem possíveis causas confundidoras de hipertrofia e/ou fibrose miocárdica (miectomia, estenose aórtica associada). Desta forma, 91 pacientes submeteram-se à ressonância magnética para análise do estudo (vide organograma) figura 1.

Posteriormente, no período entre novembro de 2006 a agosto de 2007, 15 pacientes hipertróficos foram submetidos tanto à ressonância magnética quanto à tomografia computadorizada com múltiplos detectores para desenvolvimento e comparação das técnicas da avaliação da fibrose miocárdica por ambos os métodos.

Finalmente, 30 pacientes hipertróficos com cardiodesfibrilador implantado há pelo menos 12 meses por indicação clínica foram submetidos somente à tomografia, devido a contraindicação à ressonância, para avaliação da fibrose miocárdica com intuito de avaliar a correlação da fibrose com as arritmias

ventriculares malignas registradas nos cardiodesfibriladores - no período de agosto de 2007 a março de 2008 (vide organograma).

Os pacientes receberam orientação detalhada sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após lerem o documento. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 1339/06, e obteve suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo número 07/58876-8)

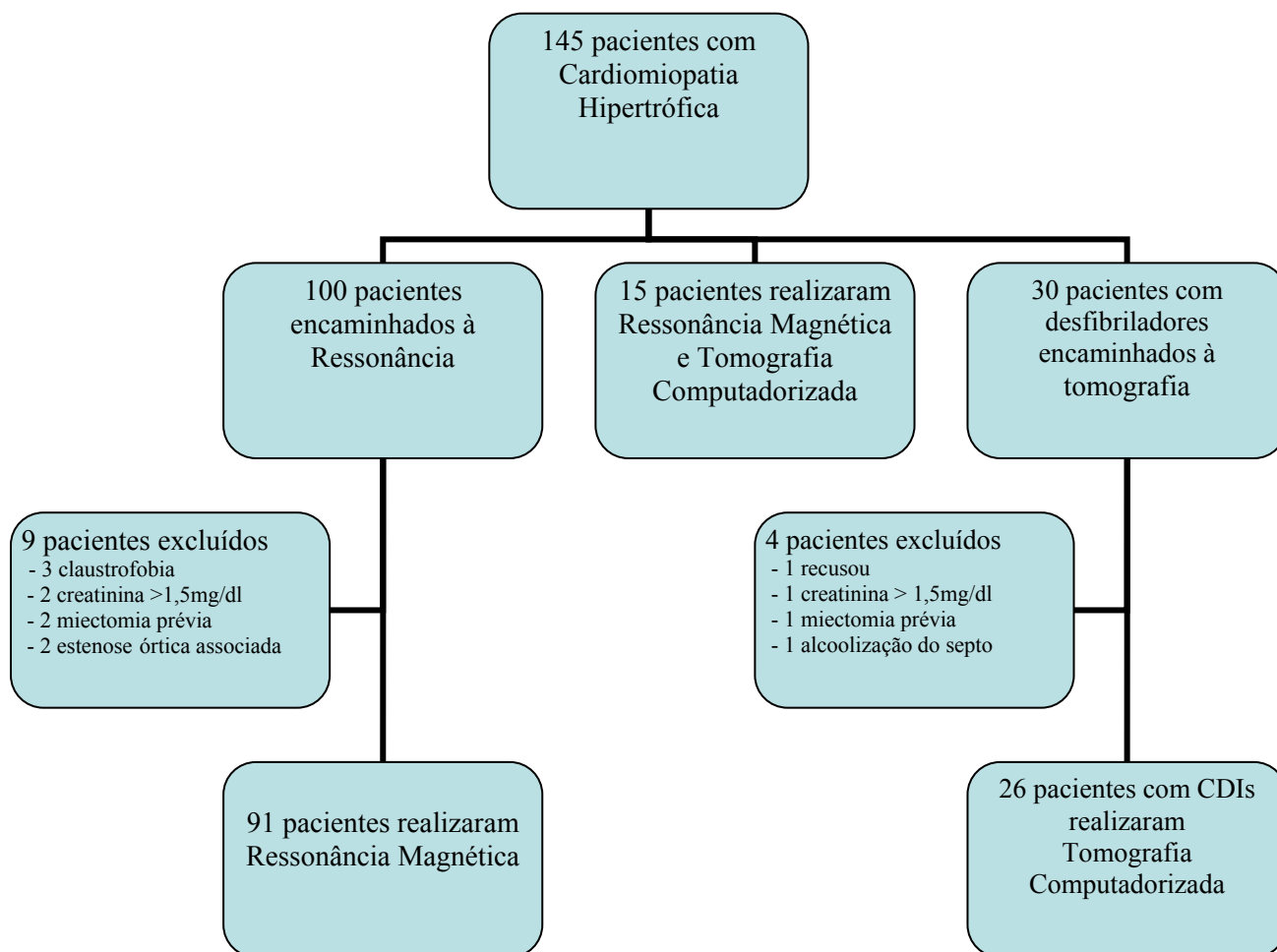


Figura1. Organograma do protocolo do estudo

3.2 Critérios de inclusão

- a. Para avaliação da fibrose miocárdica pela Ressonância Magnética:

Pacientes com diagnóstico clínico e ecocardiográfico de CMH, ou seja, hipertrofia \geq a 15 mm, geralmente assimétrica de um ou mais segmentos do VE, na ausência de outras doenças cardíacas ou sistêmicas que pudessem resultar em hipertrofia miocárdica.

- b. Para avaliação da fibrose miocárdica pela Ressonância Magnética Cardíaca e pela Tomografia Computadorizada com Múltiplos Detectores:

Os mesmos critérios do item a.

- c. Para avaliação da fibrose miocárdica pela Tomografia Computadorizada com Múltiplos Detectores e sua correlação com os registros de arritmia ventricular complexa do cardiodesfibrilador implantável.

Pacientes com diagnóstico clínico e ecocardiográfico de CMH, que foram submetidos ao implante do cardiodesfibrilador há pelo menos 1 ano, por indicação clínica, ou seja, baseada nos critérios clínicos de pior prognóstico: morte súbita recuperada, e/ou fatores de risco para morte súbita em CMH (septo $>$ 30 mm, síncope sem etiologia esclarecida, TVNS e história de morte súbita na família).

3.3 Critérios de exclusão

- a. Contraindicação à Ressonância Magnética Cardiovascular:
 - Portadores de marcapasso
 - Portadores de desfibrilador implantável
 - Portadores de cliques cerebrais
 - Portadores de implantes cocleares
 - Com fragmentos metálicos nos olhos
 - Com alergia conhecida ao contraste paramagnético (gadolínio)
 - Com Insuficiência Renal (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl e/ou ≤ 60 ml/min estimado pela fórmula de Cockroft & Gault)

- b. Contraindicação à Tomografia Computadorizada com Múltiplos Detectores:
 - Alergia conhecida a contraste iodado
 - Insuficiência Renal (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl e/ou taxa de filtração glomerular ≤ 60 ml/min estimado pela fórmula de Cockroft & Gault)

- c. Situações que possam causar fibrose miocárdica artificialmente, como miectomia ou redução septal transcoronariana (alcoholização).

3.4 Protocolo de aquisição das imagens pela RMC

3.4.1 Preparo e posicionamento do paciente para RMC

Os pacientes foram orientados a comparecer no setor de ressonância em jejum de pelo menos 3 horas.

Foi certificado que os pacientes não portavam objetos ferromagnéticos que contraindicassem a realização da RMC.

Foi puncionado um acesso venoso periférico calibroso (*Abocath*TM de número 18-20) localizado preferencialmente na fossa cubital do membro superior direito de cada paciente.

Os pacientes foram posicionados na mesa da ressonância em decúbito dorsal, com os pés voltados para o *gantry* (entrada da ressonância).

Para a monitorização eletrocardiográfica e sincronização com a aquisição das imagens, foram acoplados quatro eletrodos na parede anterior do hemitórax esquerdo do paciente. Todas as aquisições foram obtidas com pausa respiratória ao final da expiração para minimizar os artefatos decorrentes dos movimentos respiratórios.

3.4.2 Aquisição da Ressonância Magnética Cardiovascular

Todos os exames de RMC foram realizados no Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP), em aparelho com campo magnético de 1,5 T (*Signa CV/i, General Electric Medical Systems, Waukesha, MN, EUA*) equipado com sistema de gradientes com intensidade de 40 mT/m e taxa de ascensão (*slew rate*) de 150 T/m/s.

Foi utilizada bobina de superfície composta de quatro canais para exames cardíacos, comercialmente disponível.

Foram realizadas aquisições nos três planos ortogonais (transversal, sagital e coronal) para localização do coração usando uma seqüência convencional de gradiente-eco. A partir de imagens preliminares, foram programadas as seqüências de cine-ressonância e realce tardio miocárdico.

3.4.2.1 Cine-ressonância

Para a avaliação das áreas com hipertrofia miocárdica e contratilidade miocárdica global, foram realizadas aquisições de imagens dinâmicas de cine-ressonância, empregando seqüência de pulso gradiente-eco em estado de equilíbrio denominada FIESTA – *Fast Imaging Employing Steady State Acquisition*, com os seguintes parâmetros:

Tabela 1 - Parâmetros da Cine-ressonância

Parâmetros	
Matriz (<i>pixel</i>)	256 x 160
Campo de visão (cm)	34 a 38
Tempo de repetição (ms)	3,9
Tempo de eco (ms)	1,4
Largura de banda (kHz)	31,2
<i>Flip angle</i>	45°
Número de excitações	1
Número de fases	20

As imagens foram geradas após a programação de planos de corte em eixo curto e eixo longo do VE. Os cortes em eixo curto foram adquiridos com 8 mm de espessura e 2 mm de espaçamento, cobrindo toda a extensão dos ventrículos (8 a 12 cortes), possibilitando a análise da espessura da parede miocárdica em diástole máxima nos 17 segmentos miocárdicos, conforme classificação e orientação da *American Heart Association* (AHA) (Figura 2).

Na porção basal os segmentos: anterior – 1, ântero-septal - 2, ínfero-septal – 3, inferior – 4, ínfero-lateral – 5, ântero-lateral – 6; na porção média os segmentos: anterior – 7, ântero-septal - 8, ínfero-septal – 9, inferior – 10, ínfero-lateral – 11, ântero-lateral – 12, anterior; na porção apical os segmentos: anterior – 13, septal – 14, inferior – 15, lateral – 16 e, finalmente, o segmento 17 – o ápex.

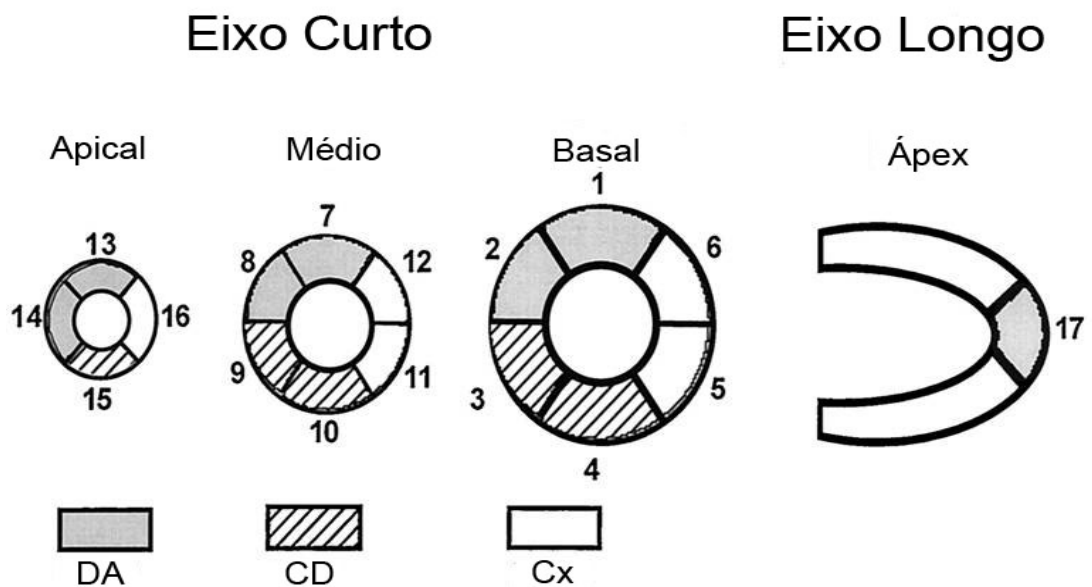


Figura 2 - Esquema de segmentação miocárdica, segundo orientação da American Heart Association

Os cortes em eixo longo foram planejados a partir das imagens em eixo curto, com 8 mm de espessura e a intervalos radiais de 45°, sendo em número de quatro no total. As dimensões de cada *voxel* (unidade de formação da imagem) foram de aproximadamente 1,4 x 2,8 x 8,0 mm.

3.4.2.2 Realce tardio miocárdico pela Ressonância Magnética

Para a avaliação das áreas de fibrose miocárdica, as imagens foram adquiridas cerca de 10 a 20 minutos após a administração intravenosa de 0,2 mmol/kg de contraste à base de gadolínio (ácido gadotérico, Dotarem®, *Guerbet, Aulnay Sous Bois*, França), empregando-se sequência específica de gradiente-eco com pulso preparatório de inversão-recuperação com os seguintes parâmetros:

Tabela 2 - Parâmetros do realce tardio

Parâmetros	
Matriz (<i>pixel</i>)	256 x 192
Campo de visão (cm)	34 a 38
Tempo de repetição (ms)	10,2
Tempo de eco (ms)	4,7
Largura de banda (kHz)	31,2
<i>Flip angle</i>	30°
Número de excitações	1
Tempo de inversão (ms)	150 a 250

O tempo de inversão foi cuidadosamente ajustado com o objetivo de anular o sinal do miocárdio normal.

Os planos de corte foram programados exatamente nas mesmas posições da cine-ressonância, proporcionando a exata correspondência entre as imagens dinâmicas utilizadas para a avaliação da hipertrofia e as de realce tardio miocárdico para a avaliação da fibrose.

As dimensões de cada *voxel* foram de aproximadamente 1,4 x 1,9 x 8,0 mm. Com essa técnica, o miocárdio sem fibrose mostrou-se sem sinal (escuro) enquanto as áreas de fibrose apareceram com alto sinal (branco) (figura 2), proporcionado pelo clareamento (clereance) do contraste lentificado nas áreas de fibrose miocárdica (explicando o nome da técnica de realce tardio) em relação às outras áreas sem fibrose, em que o clareamento do contraste ocorre bem mais rapidamente.

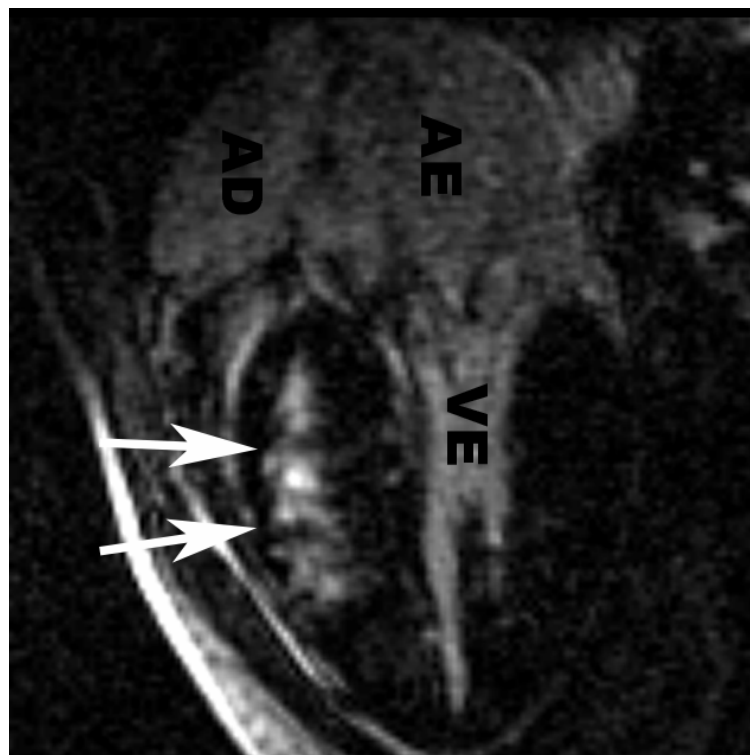


Figura 3 - Realce Tardio indicando as áreas de fibrose miocárdica (setas brancas) em indivíduo portador de CMH
AE – átrio esquerdo AD – átrio direito VE – Ventrículo Esquerdo

3.4.2.3 Análise das Imagens da Ressonância Magnética Cardiovascular

As imagens foram analisadas com o auxílio de uma estação de trabalho (Report Card General *Electric Medical Systems*) e com um software dedicado (NIH Image J) por dois observadores experientes em RMC, em momentos distintos com posterior análise inter observador, para garantir a reprodutibilidade dos dados. A avaliação das seqüências de cine-ressonância e do realce tardio miocárdico foi realizada de forma “cega” e independente entre os observadores. Foram registradas as medidas em diástole máxima da espessura do maior segmento miocárdico hipertrofiado, bem como as clássicas medidas do septo e da parede ínfero-lateral (parede livre) do VE. Também foram utilizados os diâmetros em diástole e sístole máximas para a aferição das dimensões do VE.

Com as medidas dos volumes dos contornos endocárdicos e epicárdicos em sístole e diástole máximas dos cortes em eixo curto que cobriram toda a extensão do VE, foram calculados os seguintes parâmetros: volumes diastólico e sistólico finais, fração de ejeção (pelo método de *Simpson*) e massa do ventrículo esquerdo, que foi definida pela multiplicação do volume miocárdico do VE pela densidade específica do miocárdio (1,05).

As áreas de realce tardio miocárdico (fibrose) foram demarcadas com o auxílio dos programas supracitados, delimitando-se de maneira semiautomática as áreas com maior intensidade de sinal, utilizando-se como controle na mesma imagem a planimetria visual das áreas de fibrose. A fim de assegurar a real existência das áreas de realce tardio e diferenciá-las de possíveis artefatos, os achados das imagens em eixo curto foram confirmados nas imagens de eixo longo, quando alguma

imagem era questionável. As alterações no ápex do ventrículo esquerdo (segmento 17) foram visualizadas somente nos planos de corte em eixo longo.

O volume da fibrose miocárdica foi calculado multiplicando-se as áreas delimitadas da fibrose pela espessura do corte da imagem. A massa da fibrose foi estimada multiplicando-se o volume da fibrose miocárdica pela densidade específica da fibrose.

3.5 Protocolo de aquisição das imagens pela TCMD

3.5.1 Preparo e posicionamento do paciente para TCMD

Os pacientes foram orientados a comparecer no setor de tomografia em jejum de pelo menos 4 horas.

Foi puncionado um acesso venoso periférico calibroso (*Abocath*TM de número 18-20) localizado preferencialmente na fossa cubital do membro superior direito de cada paciente.

Os pacientes foram posicionados na mesa da TCMD em posição de decúbito dorsal, discretamente deslocados para a direita, mantendo o coração no centro do foco de Raios-X, com os pés voltados para o *gantry* (entrada do tomógrafo). Receberam monitorização eletrocardiográfica com 3 eletrodos posicionados na face anterior do hemitórax esquerdo para sincronização da aquisição da imagem pelo tomógrafo com a frequência cardíaca para minimizar os artefatos de movimento do coração possibilitando a sua adequada reconstrução volumétrica.

3.5.2 Protocolo da aquisição das imagens da TCMD

Os exames de realce tardio pela TCMD foram realizados no aparelho de 64 colunas de detectores (*Aquilion64™ - Toshiba™ Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão) no Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP).

Inicialmente, foi obtida imagem localizatória do tórax para restringir os feixes de Raio-X à silhueta cardíaca, diminuindo ao mínimo possível a dose de radiação a que o paciente foi exposto. As imagens para a aquisição do realce tardio pela tomografia foram adquiridas de maneira helicoidal, utilizando sincronização retrospectiva, após 7 minutos da injeção intravenosa de 150 ml de contraste iodado (*Iopamiron 370™ - Bracco*, Itália, distribuído no Brasil por Schering) administrados por meio de um injetor automatizado (*Stellant™ - Medrad*, Indianola, PA, EUA) a uma velocidade de 3ml/s, com os seguintes parâmetros:

Tabela 3 - Parâmetros de aquisição do realce tardio pela TCMD

Velocidade de rotação (ms)	400
Colimação	64x0,5
Pitch	0,2 a 0,225
kV	120
mA	500
Campo de Visão (mm)	320
Matriz	512x512
Espessura de corte adquirida (mm)	0,5
Espessura de corte reconstruída (mm)	0,3
Resolução espacial (mm)	0,35x0,35x0,35
Resolução temporal (ms)	250/62,5*

kV – Kilovtagem, mA – miliamperagem do tubo de raio-X. * Resolução temporal utilizando reconstrução parcial ou multisegmentada, respectivamente

Para minimizar os artefatos de movimento respiratório e de reconstrução volumétrica, todas as imagens foram adquiridas com o auxílio de uma pausa respiratória de cerca de 10 segundos e reconstruídas no mesmo momento diastólico.

As imagens resultantes foram reconstruídas a partir de *voxels* isométricos com espessura de 0,5 mm, permitindo a obtenção de dados volumétricos passíveis de serem analisados fidedignamente em qualquer plano após sua reconstrução.

A dose de radiação a que os pacientes foram expostos variou de 15 a 20 mSv, sendo, portanto, inferior a uma cintilografia miocárdica para análise de viabilidade¹⁶.

3.5.2.1 Análise das imagens pela TCMD

As imagens foram analisadas com o auxílio de uma estação de trabalho (workstation *Vitrea*TM2, versão 3,5 - *Vital Images Inc*, Plymouth, MN, EUA) e por um software dedicado (*Image J NIH*) por dois observadores experientes em TCMD, de maneira independente.

A avaliação das imagens do realce tardio miocárdico foi realizada de forma “cega” em relação à terapia dos CDIs ou aos clássicos fatores de risco de pior prognóstico para morte súbita.

Para validação do realce tardio obtida pela TCMD com a RMC, as imagens adquiridas pela tomografia com 0,5 mm de espessura foram reconstruídas com espessura de 10 mm para corresponder à mesma espessura da aquisição das imagens pela ressonância. Por meio de ferramenta denominada *average* aplicada pelo software dedicado da estação de trabalho foi realizada uma média das densidades dos pixels em toda a espessura do corte, de maneira que nenhum ponto de fibrose que estivesse caprichosamente presente dentro da espessura do corte fosse perdido.

As medidas dos volumes dos contornos endocárdicos e epicárdicos em diástole máxima dos cortes em eixo curto de todo VE foram utilizadas para aferição dos volumes de cada corte, multiplicando-se as áreas de cada corte pela espessura. A multiplicação destes cortes volumétricos pela densidade específica do miocárdio resultou na massa ventricular em gramas.

A cinética do contraste iodado utilizada na TCMD é semelhante à cinética do contraste paramagnético utilizado na RMC, em que há predominância do contraste no domínio extracelular. Como o espaço intersticial do miocárdio é muito pequeno devido à disposição das fibras miocárdicas, o clareamento do contraste é rápido no miocárdio normal, não se observando áreas de realce tardio minutos após a injeção do contraste. Entretanto, nas áreas de injúria miocárdica, onde existe a substituição das fibras miocárdicas por áreas de fibrose, após a injeção do contraste iodado ocorre um retardo acentuado do clareamento do contraste nas regiões das áreas fibróticas devido ao maior espaço intersticial nessas áreas em comparação com as áreas de tecido miocárdico sadio. Dessa forma, a realização da TCMD após sete minutos da injeção de contraste provoca uma grande diferença entre as áreas fibróticas ocupadas pelo contraste que tardiamente não foram clareadas (realce tardio), comparadas às áreas de miocárdio íntegro, com pouco espaço intersticial, onde o contraste é rapidamente clareado (áreas sem realce tardio).

Dessa maneira, as áreas de realce tardio miocárdico, provenientes das imagens que cobriram todo o VE, foram planimetradas com o auxílio dos programas supracitados, de modo semiautomático, delimitando-se apenas as áreas com maior densidade impregnadas de contraste, utilizando-se a avaliação visual do realce tardio como controle destas áreas demarcadas.

O volume da fibrose miocárdica foi calculado multiplicando-se as áreas delimitadas da fibrose pela espessura do corte da imagem e a massa da fibrose foi estimada multiplicando-se o volume da fibrose miocárdica pela densidade específica da fibrose.

Nos casos específicos de portadores de CMH com CDI, os artefatos causados pelos cabos do dispositivo foram excluídos em todos os segmentos que se fizeram presentes para não serem incluídos como fibrose miocárdica.

3.6 Análise estatística e cálculo amostral

A análise estatística foi realizada com o auxílio dos programas *Stata*TM/SE 8 (StataCorp LP, College Station, TX) e *SPSS for Windows*, versão 10.0.1.

No caso da análise das características morfofuncionais dos pacientes submetidos à RMC, não houve cálculo amostral devido ao ser caráter exploratório.

Para o cálculo do tamanho amostral para validação e comparação da avaliação da fibrose miocárdica entre a TCMD e a RMC, foi considerado que a RMC é capaz de diferenciar a fibrose miocárdica da CMH com acurácia de 95% e desvio padrão de 15% e que a TCMD é capaz de diferenciar a fibrose do miocárdico hipertrófico com acurácia de 85% e desvio padrão de 20%. Dessa maneira, considerando-se um erro alfa de 5% e um poder de estudo de 80%, seria necessária uma amostra mínima de 13 pacientes portadores de CMH submetidos aos dois métodos.

Para a avaliação da correlação da fibrose miocárdica visibilizada pela TCMD com as arritmias malignas registradas no CDI, um novo cálculo amostral foi realizado, considerando a hipótese de que os portadores de CMH com CDI que estão apresentando registro de arritmias malignas (fibrilação ventricular e taquicardia ventricular) e que necessitaram de terapia apropriada pelo dispositivo, possuem uma massa de fibrose miocárdica maior ou igual a 15% com desvio padrão de ± 10 quando comparada com aqueles sem arritmias malignas, apresentando massa de fibrose miocárdica de 10% com desvio padrão de ± 10 .

Baseada nesta hipótese, considerando-se um erro alfa de 5% e um poder de estudo de 80%, seria necessária uma amostra mínima de 32 pacientes portadores de CMH com implante de CDI a serem encaminhados para tomografia para análise da fibrose miocárdica.

As variáveis descritivas foram expressas como médias e desvio-padrão e medianas, se apropriado.

Havendo distribuição normal, foi utilizado o teste t de Student pareado para comparação das variáveis contínuas. O teste exato de Fisher foi aplicado para comparação das variáveis categóricas.

A análise pela regressão linear foi aplicada para avaliação da correlação entre:

- O número de segmentos hipertrofiados e o número de segmentos com fibrose avaliadas pela ressonância, utilizando a segmentação miocárdica recomendada pela AHA.
- A porcentagem da fibrose miocárdica e a massa do VE indexada pela superfície corpórea avaliadas pela ressonância.

- A porcentagem da fibrose miocárdica e a fração da ejeção avaliadas pela ressonância.
- A porcentagem da fibrose miocárdica avaliada pela ressonância e a idade, em anos.
- A fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio da tomografia e pelo realce tardio da ressonância.

A análise pelo Kappa foi aplicada para avaliar a correlação entre a hipertrofia e a fibrose adquiridas pela ressonância, no modelo de 17 segmentos recomendado pela AHA, utilizando-se três modelos distintos:

- Correlação geral entre a presença de hipertrofia e fibrose miocárdica para todos os 1547 segmentos analisados de todos os pacientes. (aplicado um único Kappa para todos os segmentos).
- Correlação entre a presença de hipertrofia e fibrose miocárdica paciente a paciente. (aplicado um valor de Kappa para cada um dos pacientes).
- Correlação entre a presença de hipertrofia e fibrose miocárdica segmento a segmento (aplicado um valor de Kappa para cada um dos 17 segmentos).

Os valores de Kappa foram interpretados seguindo os níveis de concordância segundo *Altman*⁴¹ : < 0.20 correlação muito fraca; 0.21 – 0.40 correlação fraca; 0.41 – 0.60 correlação moderada; 0.61 – 0.80 correlação boa e 0.81 – 1.00 correlação excelente (valores estatisticamente significantes para $p < 0.05$).

A análise de Bland-Altman foi utilizada para validação da comparação entre as medidas de porcentual da fibrose miocárdica aferidas pela Ressonância Magnética e pela Tomografia Computadorizada no mesmo grupo de pacientes com CMH não

portadores de desfibrilador, e também para realização da análise inter observador das medidas de fibrose miocárdica feitas no grupo que realizou a ressonância magnética.

A regressão logística foi utilizada para determinar o valor da fibrose miocárdica com maior sensibilidade e especificidade em prever as arritmias ventriculares malignas (Fibrilação Ventricular/ Taquicardia Ventricular) registradas e que desencadearam terapia apropriada pelo CDI.

A curva ROC foi utilizada para avaliar a acurácia da fibrose miocárdica em prever as arritmias ventriculares malignas (FV/TV) registradas e que desencadearam terapia apropriada pelo CDI.

A curva de Kaplan Meier foi utilizada para a análise das taxas de eventos (FV/TV) registradas no CDI entre os pacientes com CMH com mais e menos fibrose analisadas pela tomografia.

A análise multivariada, utilizando a regressão logística de Cox escalonada (*forward stepwise*), foi aplicada para a determinação das variáveis independentemente relacionadas à FV/TV.

4 Resultados

4.1 Resultados da Ressonância Magnética Cardiovascular

Após a aplicação dos critérios inclusão, exclusão e assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 91 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica realizaram a ressonância magnética.

A idade média foi de $37,9 \pm 17$ anos e 58% dos pacientes eram homens. A espessura média do septo (parede ântero-septal) medida em diástole máxima foi de $21,6 \pm 7,2$ mm, a espessura máxima média da maior parede hipertrofiada do VE aferida em qualquer segmento miocárdico em diástole máxima foi de $24,2 \pm 6,3$ mm, a média da FEVE $73,3 \pm 13,3\%$ e a média da massa do VE indexada pela superfície corpórea, de $121,6 \pm 47$ g/m². A opção da indexação pela superfície corpórea foi secundária à grande variabilidade do tamanho entre os pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 - Características gerais dos pacientes Hipertroáficos

	Total N= 91
Idade (anos)	37,9 ± 17,0
Homens n (%)	53(58,2)
Altura (cm)	162,8 ± 18,6
Peso (Kg)	67,4 ± 17,3
Área de Superfície Corpórea SC (m ²)	1,7 ± 0,3
Volume Diastólico Final (ml)	127,9 ± 35,8
Volume Diastólico Final i/SC(ml/m ²)	74,3 ± 16,8
FEVE (%)	73,3 ± 13,4
Massa (g)	208,3 ± 86,0
Massa i/SC (g/m ²)	121,6 ± 47,0
CMH com FM n (%)	70(76,9)
Massa de Fibrose (g)	14,6 ± 19,2
Massa de Fibrose i/SC (g/m ²)	8,2 ± 11,0
% da fibrose da massa VE	6,2 ± 7,8
Espessura septal máx. (mm)	21,7 ± 7,2
Espessura máx. da parede VE (mm)	24,3 ± 6,3
Espessura da parede lateral	9,5 ± 2,5
N. de segmentos hipertrofiados por pts	5,0 ± 2,8
N. de segmentos com fibrose por pts	3,1 ± 2,8
Relação septo/parede lateral	2,4 ± 0,9
Relação > parede/parede lateral	2,7 ± 0,9
Relação > parede/VDFi (mm x m ² x ml)	0,34 ± 0,10

SC - Superfície Corpórea;
 VE - Ventrículo Esquerdo
 FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
 Max. - Máxima
 VDF - Volume Diastólico Final
 i - indexado pts. - pacientes

A análise dos 1547 segmentos dos 91 pacientes submetidos à ressonância se mostrou distribuição heterogênea da hipertrofia com uma média de $5 \pm 2,8$ segmentos hipertrofiados por paciente.

A hipertrofia septal isolada ou associada a outros segmentos hipertrofiados foi demonstrada em 88% desta amostra. A hipertrofia septal isolada (segmentos 2, 3, 8 e 9) foi observada em 27% deste grupo. Pacientes com hipertrofia miocárdica em outros segmentos que não septo foram observados em 12% da amostra. Destes, 6,5% apresentaram hipertrofia ântero-lateral isolada (segmentos 1, 6, 7 e 12) e os 5,5% pacientes restantes apresentaram hipertrofia apical isolada (segmentos 13 a 17) (Figuras 4 a 7).

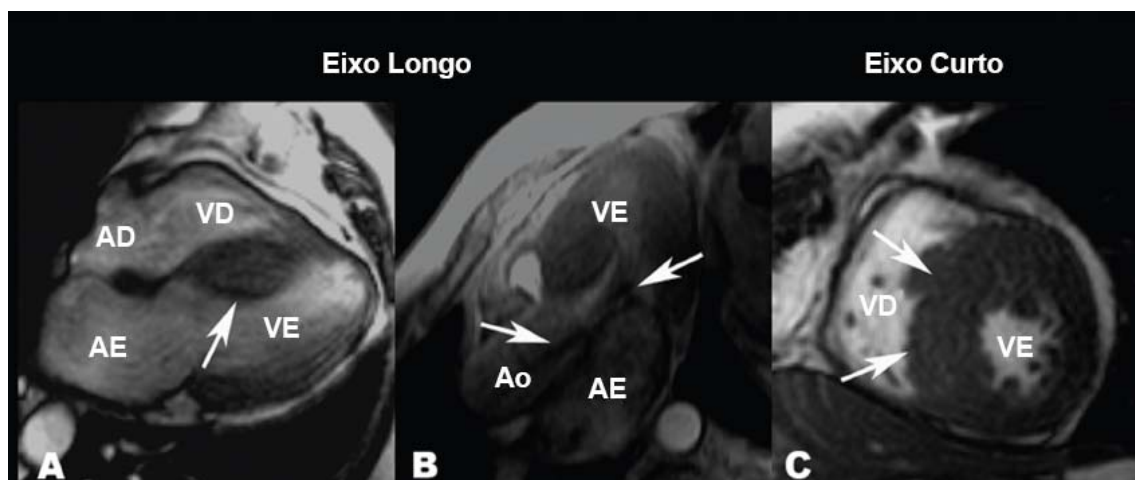


Figura 4 - Ressonância Magnética demonstrando hipertrofia septal assimétrica. Quadro A – imagem em eixo longo em 4 câmaras, demonstrando acentuada hipertrofia septal assimétrica (seta). B - imagem em eixo longo da via de saída do VE, com artefatos de fluxo apontados pelas setas secundários à obstrução dinâmica da via de saída do VE. C – imagem em eixo curto realçando a acentuada hipertrofia septal assimétrica

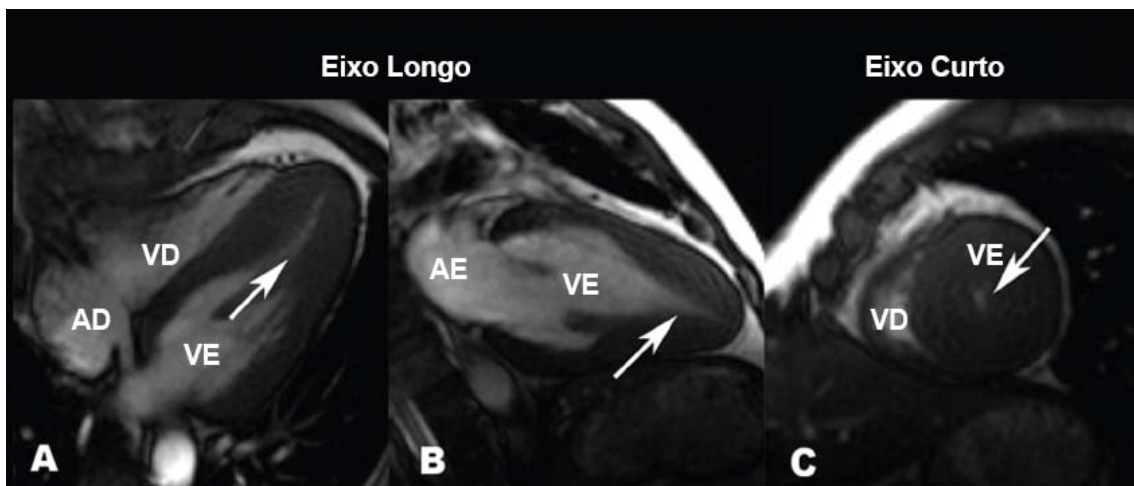


Figura 5 - Ressonância Magnética retrata imagens em eixo longo e curto de acentuada hipertrofia apical. As setas indicam a pequena cavidade virtual remanescente no momento da sístole no ápice. Essa forma de cardiomiopatia hipertrófica apical também ficou conhecida como doença de Yamaguchi

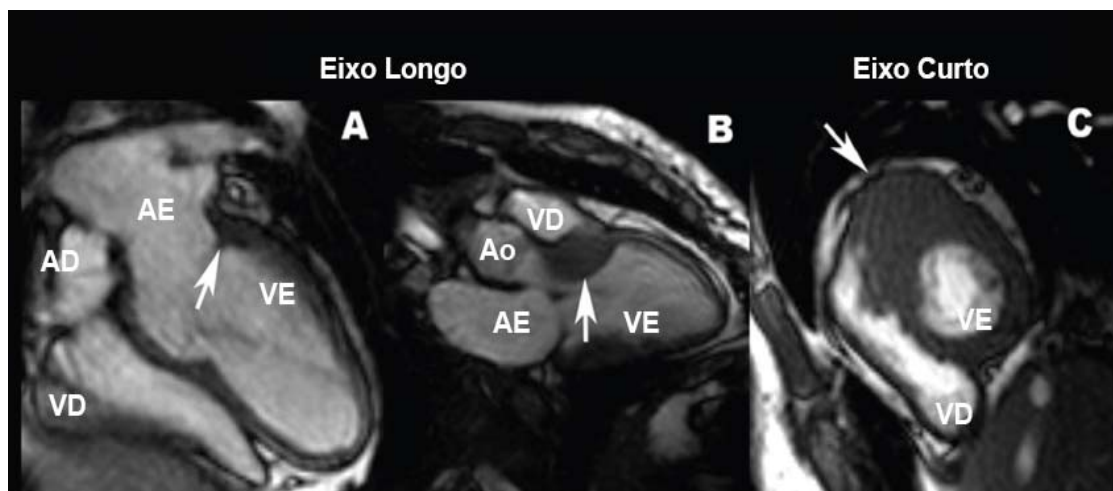


Figura 6 - Ressonância Magnética retrata imagens em eixo longo e curto de acentuada hipertrofia na porção basal da parede anterior. O quadro A demonstra visão em 4 câmaras que subestima a análise da hipertrofia miocárdica neste caso específico. O quadro B demonstra a acentuada hipertrofia na porção basal da parede anterior resultando em obstrução dinâmica da via de saída do VE (seta). O quadro C mostra a acentuada hipertrofia da porção basal da parede anterior e a importância da análise de hipertrofia miocárdica cobrindo toda a extensão do VE

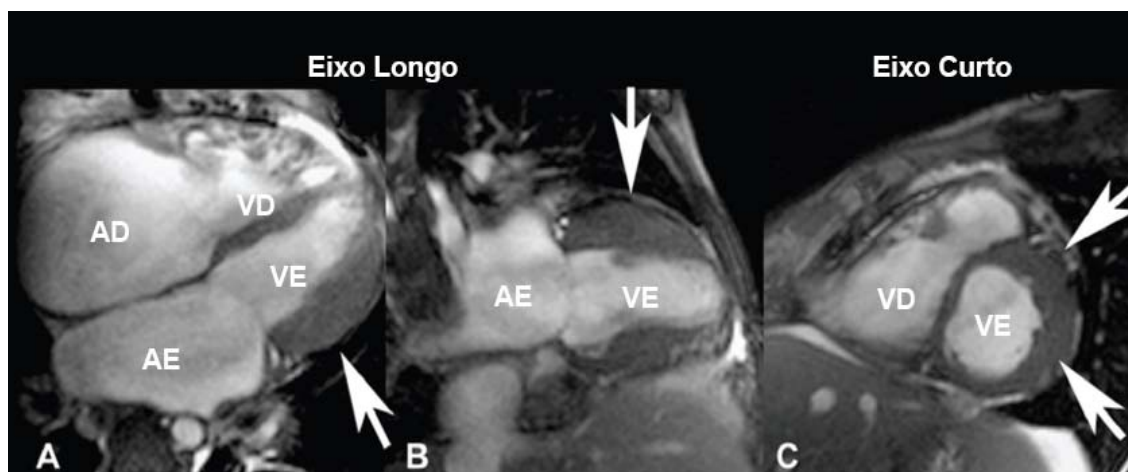


Figura 7 - Ressonância Magnética retrata imagens em eixo longo e curto de hipertrofia mais acentuada na parede lateral (setas)

Em 42% dos pacientes foram observadas maior espessura da parede miocárdica em diástole máxima em outro segmento além da parede ântero-septal.

Análise da relação da espessura septo/parede lateral mostrou que 89% dos pacientes desta amostra apresentaram relação $>1,3$, enquanto a relação da máxima parede hipertrofiada do VE/parede lateral $>1,3$ foi demonstrada em 98% deste grupo. A recentemente descrita relação entre a espessura máxima da maior parede hipertrofiada/volume diastólico final indexado pela superfície corpórea $> 0,14$ foi observada em 96% dos pacientes.

Um aspecto importante é que a fibrose miocárdica foi observada em 76,9% da amostra com uma média da massa de fibrose indexada pela superfície corpórea de $8,1 \pm 11,0 \text{g/m}^2$. A média dos segmentos com fibrose miocárdica foi de $3,1 \pm 2,8$ segmentos por paciente, distribuídos de maneira heterogênea pelo ventrículo esquerdo.

A análise inter observador demonstrou diferença média de 0,1 grama de fibrose com intervalo de confiança de 95% de -0,131 a 0,324 com limites de concordância variando de -1,209 a 1,402 grama (Figura 8).

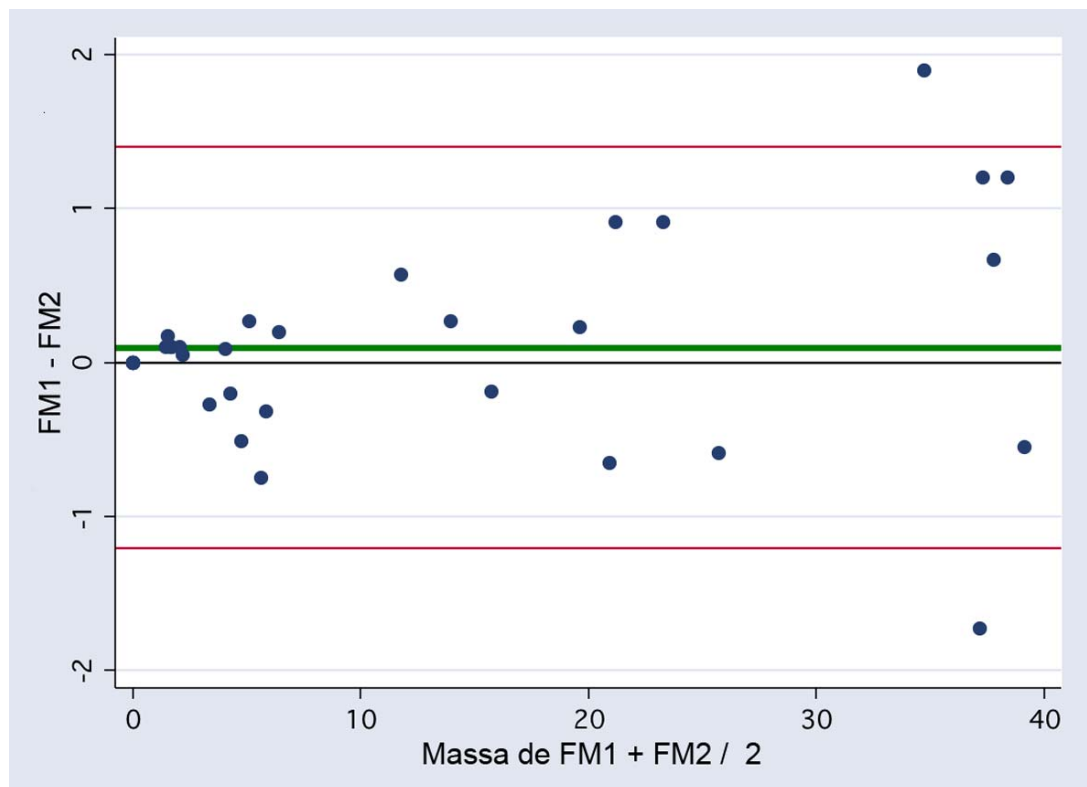


Figura 8 - Análise interobservador para as medidas da massa de fibrose miocárdica pela ressonância magnética por Bland-Altman
FM – Fibrose miocárdica

De todos os 1547 segmentos dos 91 pacientes analisados, 35,2% dos segmentos com fibrose apresentavam espessura miocárdica normal, enquanto 58,6% dos segmentos hipertrofiados não apresentavam sinais de fibrose miocárdica.

Além disso, não foi observada correlação significativa entre o número de segmentos hipertrofiados e o número de segmentos com fibrose miocárdica pela regressão linear numa análise por paciente. ($r = 0,13$ $p = 0,21$) (Figura 9)

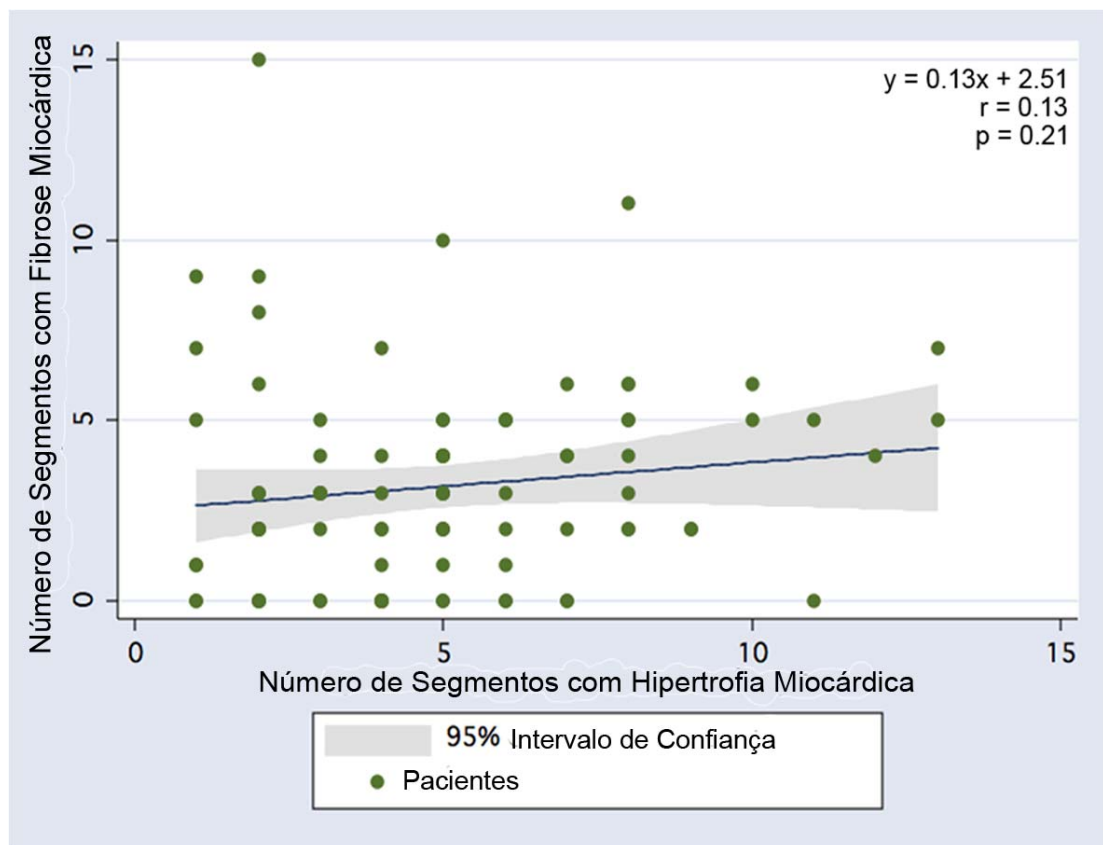


Figura 9 - Análise por regressão linear entre os segmentos hipertrofiados e os segmentos com fibrose miocárdica

Adicionalmente, a correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica também foi analisada por meio do Kappa:

Dessa forma, a correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica nos 1547 segmentos (um valor de Kappa para todos os segmentos) dos 91 pacientes foi fraca (Kappa=0,36 $p < 0,0001$). Mesmo ao excluir os pacientes com dilatação do VE (diâmetro diastólico final do VE $> 55\text{mm}$ ou volume diastólico final indexado $> 95\text{ml/m}^2$) ou fração de ejeção do VE $< 55\%$ ou ambos, os valores de Kappa mantiveram-se fracos, Kappa=0,38 $p < 0,0001$, Kappa=0,35 $p < 0,0001$, Kappa=0,39 $p < 0,0001$, respectivamente.

Também foi analisada a correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica segmento a segmento (um valor de Kappa para cada um dos 17 segmentos) que se mostrou fraca ou sem correlação significativa. Assim, 16 dos 17 segmentos apresentaram Kappa $< 0,40$, $p = \text{NS}$, exceto o segmento 8, que apresentou correlação moderada (Kappa 0,41 $p < 0,0001$).

A análise do Kappa também foi aplicada para avaliação da correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica paciente a paciente (um valor de Kappa aplicado para cada paciente). Assim, 18,6% desta população apresentou boa ou excelente correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica (Kappa $> 0,6$); 15,3% dos pacientes apresentaram correlação moderada entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica (Kappa=0,41-0,6); 38,4% desta amostra apresentaram fraca ou muito fraca correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica. Finalmente, os 27,4% restantes desta população não apresentou correlação significativa entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica (Kappa < 0) (Figura 10).

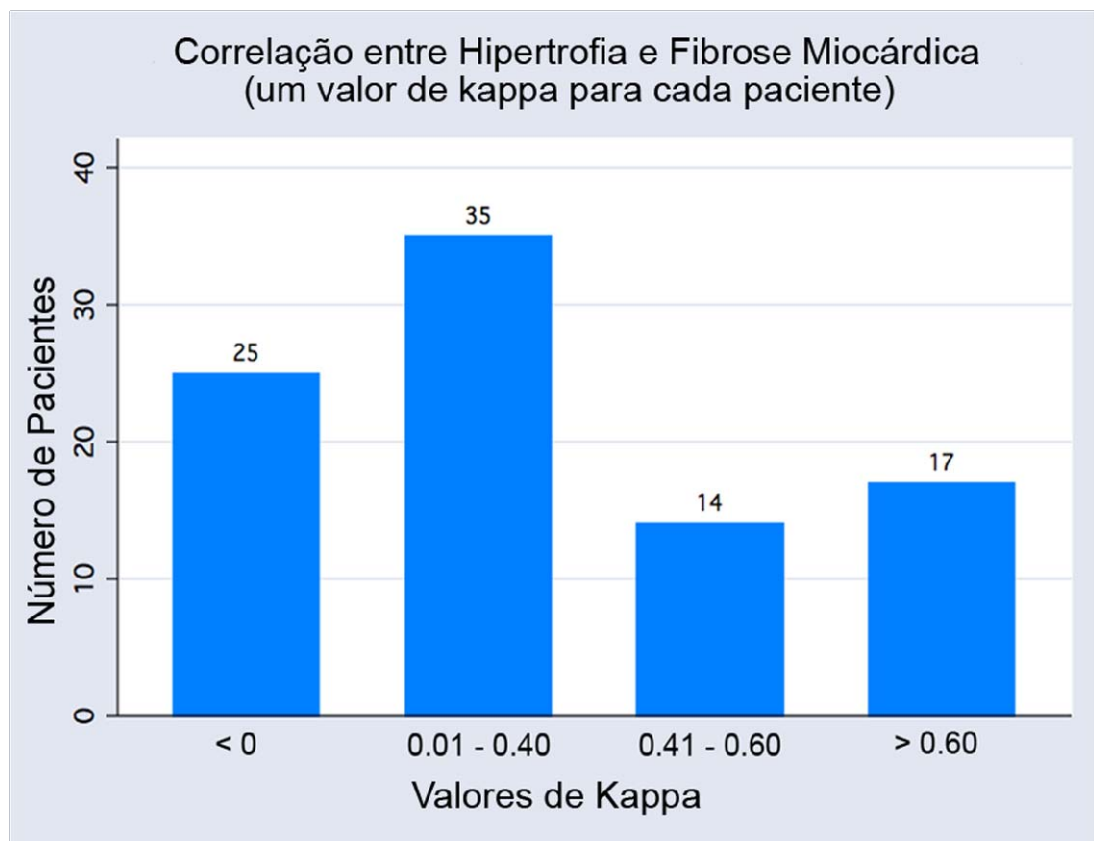


Figura 10 - Estratificação dos pacientes por níveis de correlação entre hipertrofia e fibrose miocárdica segundo análise de Kappa por paciente

Dessa forma, 65,8% dos indivíduos apresentaram fraca, muito fraca ou nenhuma correlação significativa entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica (Kappa < 0,40) e 34,2% desta amostra apresentavam correlação moderada, boa ou excelente correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica (Kappa > 0,40) (Figuras 10 e 11).

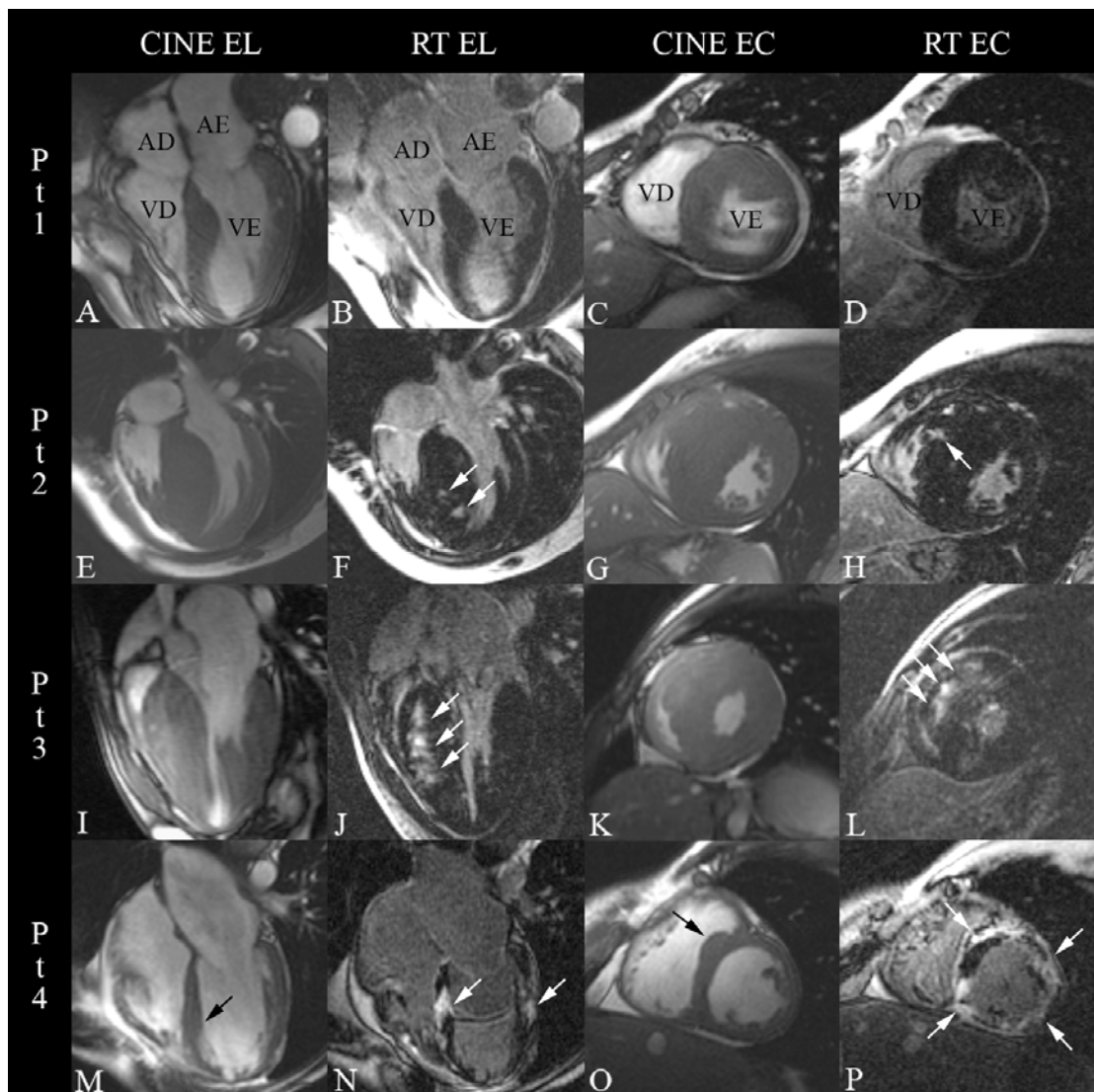


Figura 11 - Ressonância Magnética de 4 pacientes demonstrando amplo espectro de apresentação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica:

Pt 1 – (A) Eixo longo (EL) e (C) eixo curto (EC) das imagens obtidas pela técnica de estado de precessão livre (Cine) demonstrando hipertrofia septal de um paciente com CMH sem evidência de fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio (B e D)

Pt 2 – Eixo longo (E) e curto (G) das imagens obtidas em cine retratando acentuada hipertrofia septal de um paciente com CMH com pequenas áreas de fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio (setas brancas) (F e H)

Pt 3 – Eixo longo (I) e curto (K) das imagens obtidas em Cine demonstrando acentuada hipertrofia miocárdica de paciente com CMH apresentando boa correlação com a acentuada fibrose miocárdica observada pela técnica do realce tardio (setas brancas) (J e L)

Pt 4 – Eixo longo (M) e curto (O) das imagens obtidas em SSFP com mínima hipertrofia septal (setas negras) de jovem paciente com CMH, filho de mãe hipertrófica e com morte súbita recuperada enquanto jogava futebol, apresentando acentuada fibrose miocárdica (setas brancas) mesmo em áreas sem hipertrofia miocárdica

Legendas:

Cine – imagens de Ressonância Magnética em *Steady State Free Precession*

RT – Realce Tardio; EL – Eixo Longo; EC – Eixo Curto; Pt – Paciente; AD – Átrio Direito

AE – Átrio Esquerdo; VE – Ventrículo Esquerdo; VD – Ventrículo Direito

A falta de correlação significativa entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica observada na maioria dos pacientes também não se mostrou significativa quando foram retirados os pacientes com dilatação ventricular ($DDVE > 55$) e os com disfunção do VE ($FEVE < 55$), $Kappa \leq 0.4$ em 64% da amostra. Os 36% restantes apresentaram correlação de $Kappa > 0,40$, entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica.

Adicionam-se a esses dados a análise da regressão linear entre a massa do ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea e a porcentagem da fibrose miocárdica que também não mostraram correlação entre a massa do VE e a fibrose miocárdica ($r = 0,13$, $p = 0,22$) (Figura 12).

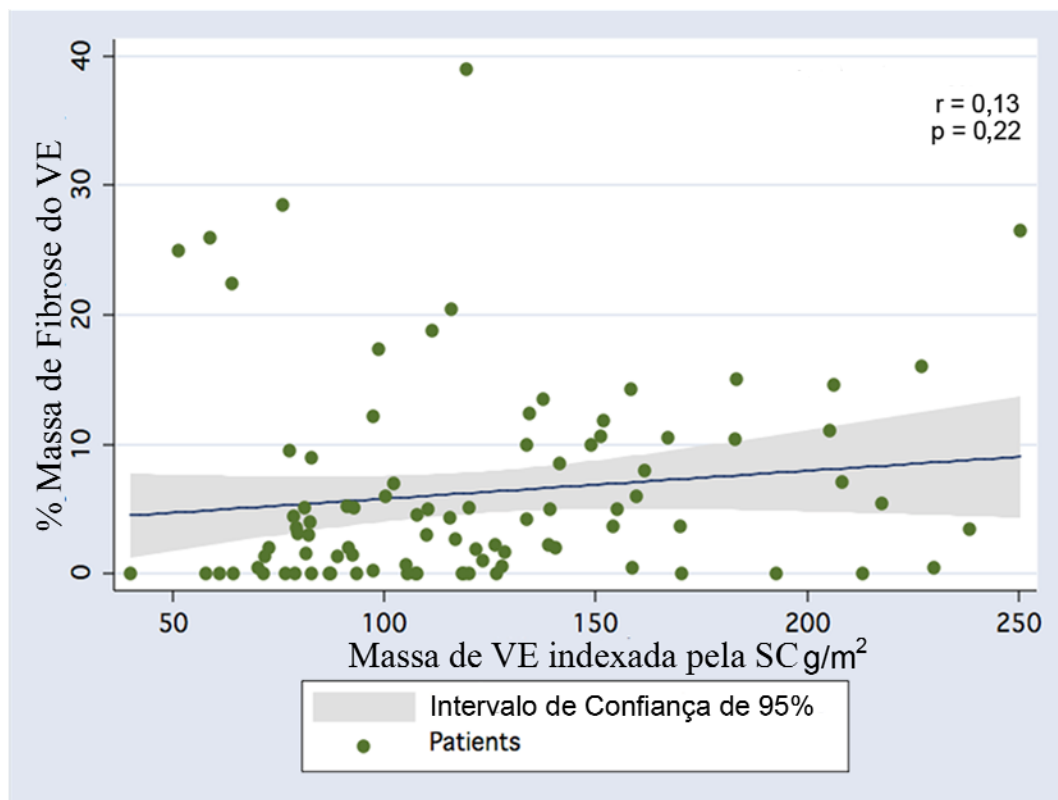


Figura 12 - Análise de regressão linear entre a massa do ventrículo esquerdo indexada pela superfície corpórea e a porcentagem da fibrose miocárdica

Da mesma forma, a regressão linear entre a idade e a porcentagem da fibrose miocárdica também não mostrou correlação significativa ($r=0,03$, $p=0,61$), sugerindo que a idade não influenciou na porcentagem da fibrose miocárdica (Figura 13).

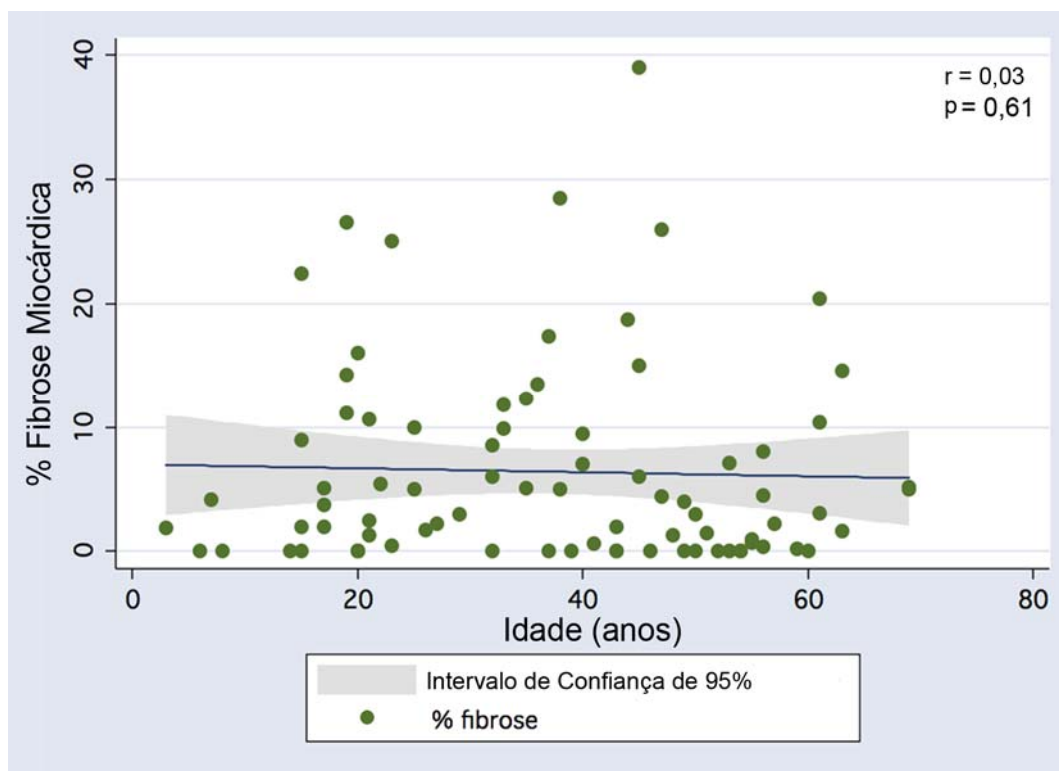


Figura 13 - Regressão linear entre a idade e a porcentagem da fibrose miocárdica

Dado interessante, foi observada moderada correlação inversa entre a porcentagem de fibrose miocárdica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($r=0,59$, $p<0,0001$), Figura 14, mesmo se forem excluídos os pacientes sem fibrose miocárdica a correlação se mantém ($r=0,61$, $p<0,0001$).

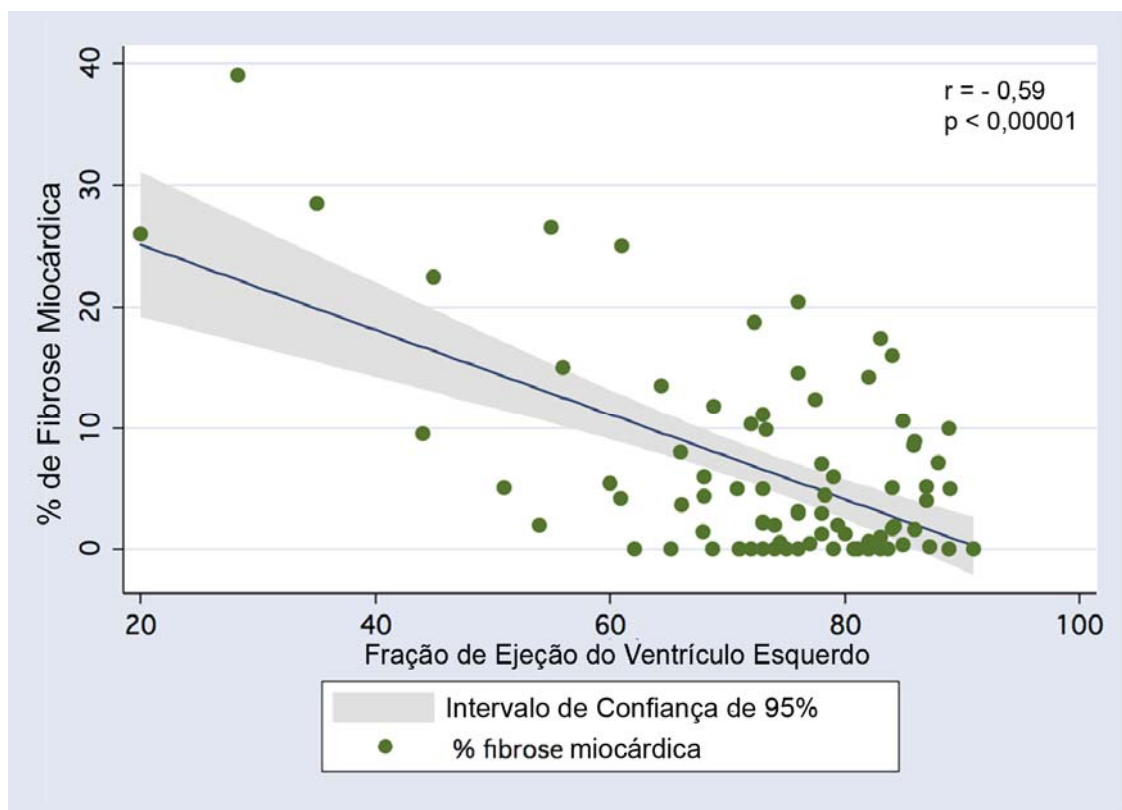


Figura 14 - Análise de regressão linear entre a porcentagem de fibrose miocárdica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

4.2 Resultados da comparação entre a ressonância e a tomografia

Dos 15 pacientes hipertróficos sem desfibrilador que foram submetidos tanto à ressonância quanto à tomografia para avaliação e validação da técnica do realce tardio para o estudo da fibrose miocárdica pela tomografia, temos os seguintes resultados:

A média do percentual de fibrose miocárdica do VE encontrada nesse grupo de hipertróficos submetidos a ambos os métodos foi de 12,7% de fibrose $\pm 11,1$ aferidas pela ressonância e 11,7% de fibrose $\pm 5,4$ sem diferença estatisticamente significativa $p=0,62$, entre as medidas realizadas pelos dois métodos.

A comparação visual da fibrose miocárdica após os ajustes e desenvolvimento da técnica do realce tardio para avaliação da fibrose miocárdica pela tomografia e sua comparação com a estabelecida técnica do realce tardio realizada pela ressonância apresentou boa correlação (Figura 15).

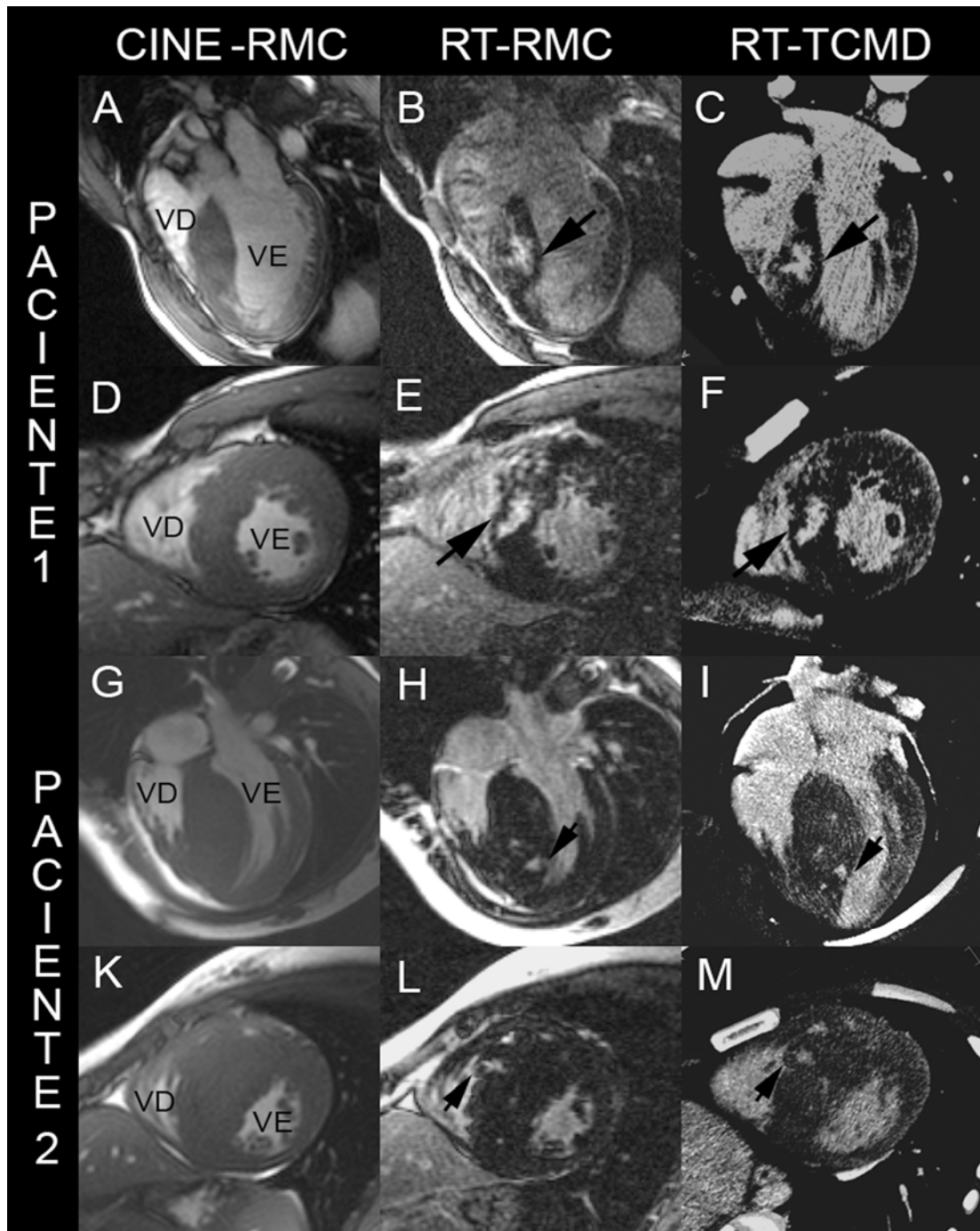


Figura 15 - Análise visual entre as técnicas do realce tardio para avaliação da fibrose miocárdica pela Tomografia e pela Ressonância Magnética

Paciente 1 (A) Eixo longo (D) e curto em cine *SSFP* (estado de precessão livre) pela RMC. (B) Eixo longo e (E) curto pela técnica do realce tardio pela ressonância demonstrando extensa área de fibrose miocárdica septal (setas pretas). (C) Eixo longo e (F) curto do realce tardio pela tomografia retratando a mesma área de fibrose miocárdica sob outro ângulo (setas pretas).

Paciente 2 (G) Eixo longo (K) e curto em cine *SSFP* pela RMC. (H) Eixo longo e (L) curto do realce tardio pela ressonância demonstrando pequenas áreas de fibrose miocárdica (setas pretas). (I) Eixo longo e (M) curto do realce tardio pela TCMD retratando as mesmas áreas de fibrose miocárdica (setas pretas).

Nos dois exemplos, há excelente correlação entre as áreas de fibrose miocárdica observadas tanto pela ressonância como pela tomografia

Aplicando-se a análise de regressão linear entre a porcentagem da fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio da tomografia e a porcentagem da fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio da ressonância no mesmo paciente hipertrófico, observamos uma boa correlação estatisticamente significativa entre os dois métodos para a avaliação da fibrose miocárdica (Figura 16).

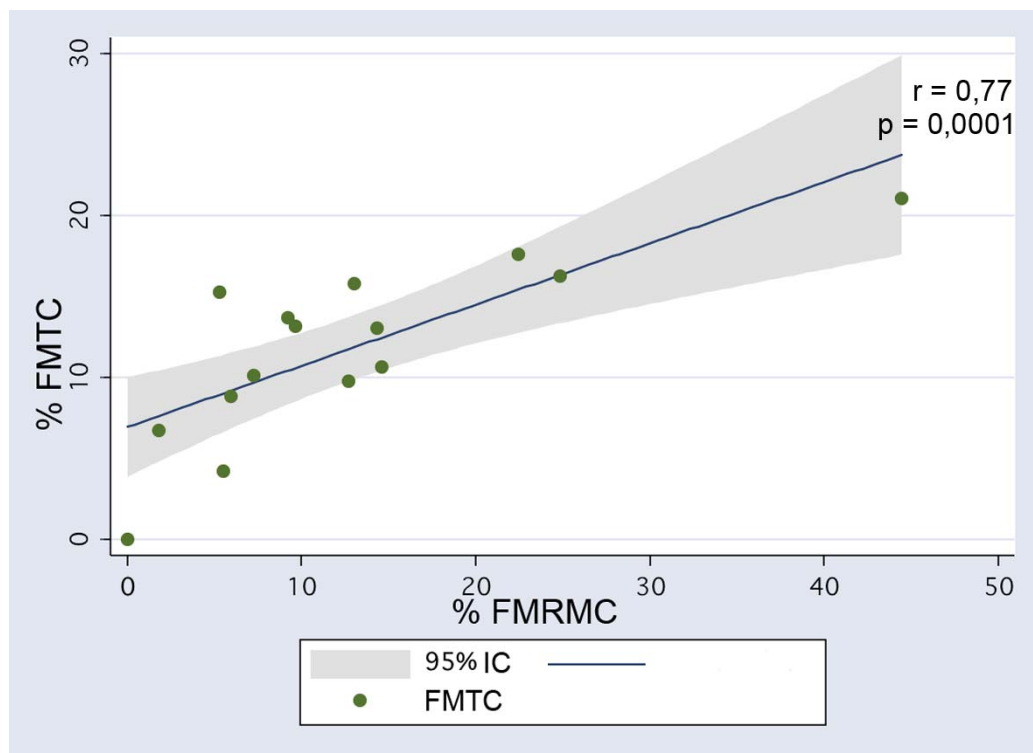


Figura 16 - Análise da regressão linear entre a porcentagem da fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio da tomografia e a porcentagem da fibrose miocárdica avaliada pelo realce tardio da ressonância magnética
FMRMC – Fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardiovascular
FMTC – Fibrose miocárdica pela tomografia computadorizada
IC – Intervalo de confiança

Adicionalmente, a análise de Bland-Altman utilizada para avaliar a concordância entre o percentual da fibrose miocárdica pela tomografia e pela ressonância demonstrou diferença média de 0,99% com intervalo de confiança (IC de -3,2 a 5), ou seja, próximo a zero, apesar de um outlier (Figura 17).

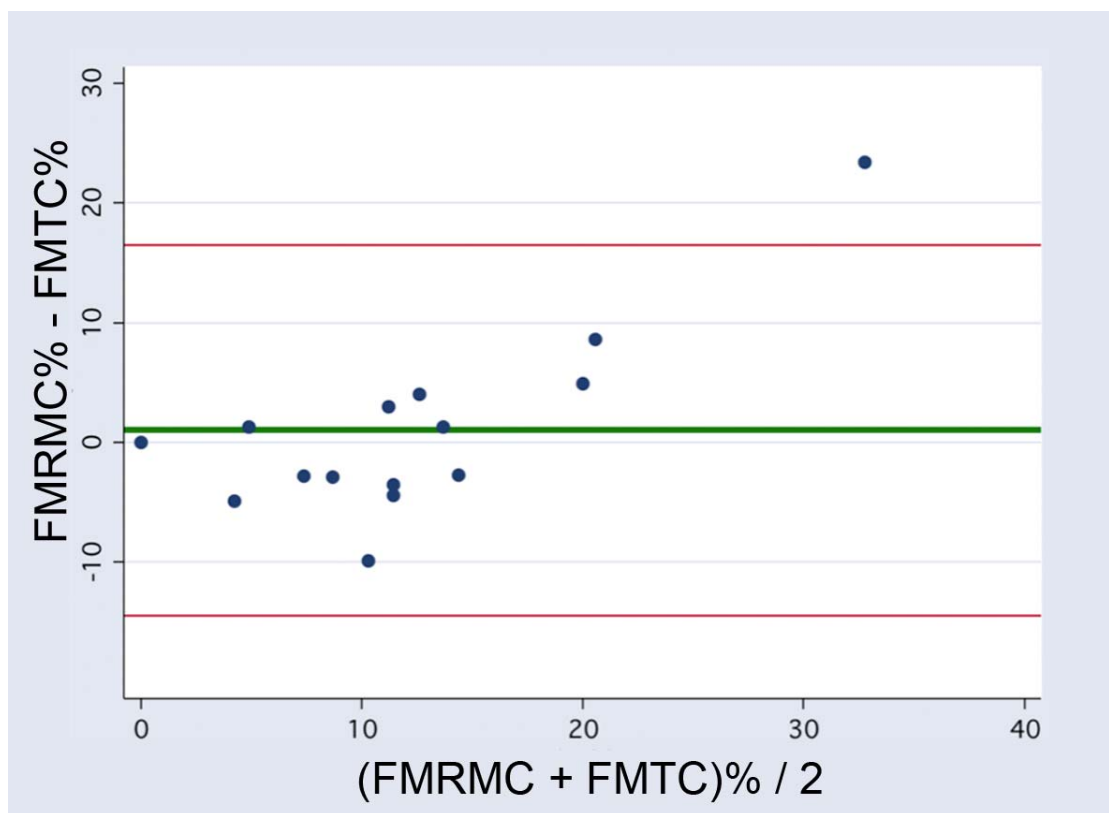


Figura 17 - Análise de Bland-Altman comparando o percentual de fibrose miocárdica medidas pela tomografia com múltiplos detectores e pela ressonância magnética

Legenda: FMRM – Fibrose miocárdica pela ressonância magnética

FMTC – Fibrose miocárdica pela tomografia computadorizada

4.3 Resultados da avaliação da fibrose miocárdica pela tomografia em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica com cardiodesfibriladores

Após a demonstração da capacidade da tomografia em avaliar a fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio de maneira análoga à ressonância magnética, foram selecionados todos os 30 pacientes, com acompanhamento trimestral no ambulatório de Estimulação Cardíaca Artificial do InCor-HC.FMUSP com cardiomiopatia hipertrófica e implante de CDI por indicação clínica há pelo menos 12 meses para serem submetidos à técnica do realce tardio pela tomografia para avaliação da fibrose miocárdica.

Desse grupo, apenas 1 paciente não foi localizado, 1 paciente se recusou a participar do estudo e 2 pacientes foram excluídos por terem sido submetidos a cirurgia de miectomia prévia ou alcoolização do septo, podendo apresentar fibrose miocárdica secundária a miectomia, restando 26 pacientes (Figura1).

Esses 26 pacientes hipertróficos com pelo menos 12 meses de implante do CDI foram submetidos à tomografia para avaliação da fibrose miocárdica. É importante ressaltar que nesta amostra de pacientes a fibrose miocárdica foi analisada de maneira “cega” para os registros de arritmias ventriculares (FV/TV) registradas no CDI que tivessem requeridos terapia apropriada pelo dispositivo.

Os resultados foram os seguintes:

Do total, 50% já haviam apresentada registro de terapia apropriada pelo CDI. Destes, 92% por fibrilação ventricular e 12% por taquicardia ventricular registradas pelos CDIs com terapia apropriada pelos dispositivos. Os outros 50% da amostra não

apresentaram registros de arritmias ventriculares com necessidade de terapia apropriada pelo CDI.

Dos fatores de risco classicamente aceitos como pior prognóstico para morte súbita no caso desta amostra, a prevalência de morte súbita na família foi de 80,8%, de síncope de etiologia não definida foram 69,2%, de TVNS registrada no Holter foi de 34,6% e de septo maior que 30 mm, de 23,1%.

História de morte súbita recuperada foi observada em 19,2% da amostra e a obstrução intraventricular maior que 30mmHg registradas ao ecocardiograma foi observada em 46,1%. Já 96% dos pacientes encontravam-se em ICC classe funcional I e II. O restante estava em classe funcional III e nenhum paciente encontrava-se em classe funcional IV.

Ressalta-se que 96% dos pacientes desta amostra apresentavam fibrose miocárdica detectada pela tomografia.

Aplicando-se o teste exato de Fisher para todas as variáveis categóricas e o teste da razão de verossimilhança para avaliar a classe funcional de ICC, segundo a NYHA, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a distribuição destas variáveis nos grupos com e sem registros de terapia apropriada para FV/TV no CDI (Tabela 5).

Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na terapia farmacológica entre os grupos com ou sem terapia apropriada para FV/TV registradas no CDI: betabloqueadores (92,3% vs 76,9%, respectivamente, $p=0,59$); antagonistas dos canais de cálcio (30,8% vs 30,8%, respectivamente, $p=1,00$), inibidores da ECA (7,7% vs 0,00%, respectivamente, $p=1,00$), antagonistas do angiotensina II (30,8% vs 30,8%, respectivamente, $p=1,00$), espirolactona (15,4%

vs 15,4%, respectivamente, $p=1,00$) e estatinas (23,1% vs 0,00%, respectivamente, $p=0,22$). Entretanto, a utilização de antiarrítmicos (amiodarona e propafenona) foi significativamente maior no grupo com FV/TV do que no grupo sem os registros das arritmias ventriculares no CDI.(76,9% vs 53,8% respectivamente, $p=0,047$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação das variáveis categóricas entre os grupos com e sem FV/TV

<i>N(%)</i>	<i>FV/TV + N=13</i>	<i>FV/TV – N=13</i>	<i>Total N=26</i>	<i>P</i>
Septo > 30mm	4(30,8)	2 (15,4)	6(23,1)	0,64
Síncope sem etiologia	9(69,2)	9 (69,2)	18(68,2)	1,00
TVNS	5(38,4)	4 (30,1)	9(34,6)	1,00
Morte súbita na família	11(84,6)	10 (76,9)	21(80,1)	1,00
Obstrução interventricular > 30	5(38,4)	7 (53,8)	12(46,1)	0,69
Prevenção secundária	2(15,3)	3 (23,1)	5(19,2)	1,00
Presença de fibrose pela TCMD	13(100)	12 (92,3)	25(96,1)	1,00
ICC classe funcional				0,48
1	7(53,9)	8 (61,5)	15(57,7)	
2	5(38,4)	5 (38,4)	10(38,4)	
3	1(7,7)	0 (0)	1(3,8)	
Antiarrítmicos	10(76,9)	4 (30,8)	14(53,8)	0,04
Betabloqueadores	12(92,3)	10 (76,9)	22(84,6)	0,59
Antagonistas do cálcio	4(30,1)	4 (30,8)	8(30,8)	1,00
IECA	1(7,7)	0 (0)	1(3,8)	1,00
BRA	4(30,1)	4 (30,8)	8(30,1)	1,00
Espironolactona	2(15,3)	2 (15,4)	4(15,4)	1,00
Furosemida	3(23,1)	0 (0)	3(11,5)	0,22
Estatina	3(23,1)	0 (0)	3(11,5)	0,22
AAS/ACO	4(30,1)	3 (23,1)	7(26,9)	1,00
FA	4(30,1)	4 (30,8)	8(30,8)	1,00
Sexo (M)	6(46,1)	6 (46,1)	12(46,1)	1,00

Legenda: FV/TV – Fibrilação ventricular/taquicardia ventricular
 TVNS – Taquicardia ventricular não sustentada
 ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
 IECA - Inibidores da enzima de conversão de angiotensina
 BRA – Bloqueadores dos receptores de angiotensina
 AAS – Ácido acetilsalicílico
 ACO – Anticoagulante Oral
 FA – Fibrilação atrial

Não houve também diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem registros de FV/TV no CDI nas seguintes variáveis contínuas: Idade (43,4 vs 36 anos, respectivamente, $p=0,27$); Hipertrofia do septal interventricular (26,4 mm vs 21,4 mm, respectivamente, $p=0,06$); FEVE (68% vs 73% respectivamente, $p=0,29$); Átrio Esquerdo (44mm vs 43,7 mm, respectivamente, $p=0,80$); Diâmetro Diastólico do VE (40 mm vs 42,3 mm respectivamente, $p=0,46$); massa do VE (130,4 g vs 126,3 g, respectivamente, $p=0,84$) ou no perímetro da fibrose miocárdica (área de transição entre a musculatura “normal” com a fibrose miocárdica) (349,9 mm vs 237,4 mm, respectivamente, $p=0,11$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação das variáveis contínuas entre os grupos com e sem FV/TV

<i>Média±DP</i>	<i>FV/TV + N = 13</i>	<i>FV/TV – N = 13</i>	<i>p</i>
Idade	43,4 ± 18,3	36 ± 15,4	0,27
Septo (mm)	26,4 ± 6,7	21,4 ± 6,1	0,06
FEVE (%)	68 ± 12	73 ± 12	0,29
AE (mm)	44 ± 4,9	43,7 ± 7,2	0,80
DDVE (mm)	40 ± 4,2	42,3 ± 6,5	0,46
Massa VE(g)	130,4 ± 44	126,3 ± 58,5	0,84
Massa de fibrose(g)	29,1 ± 19,1	13,6 ± 8,3	0,01
% Fibrose miocárdica	21 ± 10,5	11,8 ± 8,1	0,02
Perímetro da fibrose(mm)	349,9 ± 194,7	237,4 ± 153,4	0,11
Perímetro da fibrose/ Massa VE (g)	2,6 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,11

Pacientes com FV/TV tratados apropriadamente pelo CDI apresentaram mais que o dobro de fibrose miocárdica quando comparados com o grupo de pacientes com CDI sem arritmias registradas, com diferença estatisticamente significativa em número absoluto em gramas ($29,10 \pm 19,13\text{g}$ vs $13,57 \pm 8,31\text{g}$, $p=0.01$) e relativo ($21,02 \pm 10,49\%$ vs $11,85 \pm 8,12\%$, $p=0.02$), em que a porcentagem de fibrose miocárdica consiste na massa de fibrose miocárdica dividido pela massa do miocárdio (Figura 18).

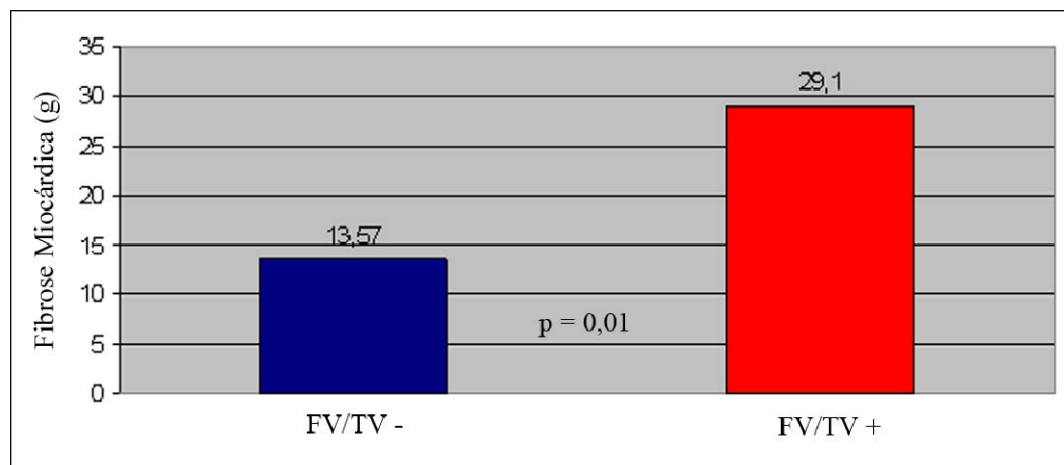


Figura 18 - Comparação das massas de fibrose miocárdica entre os pacientes com e sem registros de FV/TV

A análise da regressão logística aplicada à massa de fibrose do VE demonstrou que nesta amostra específica a melhor sensibilidade e especificidade que pode correlacionar os registros de FV/TV com a fibrose miocárdica é de 18 gramas (Figura 19).

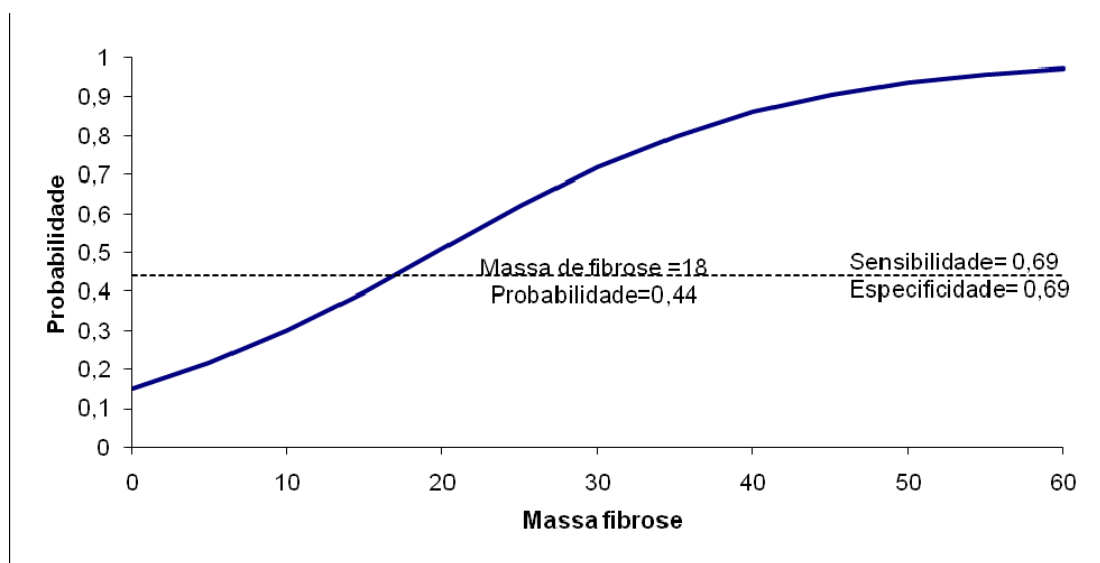


Figura 19 - A análise da regressão logística aplicada à massa de fibrose indicando a quantidade de fibrose com maior sensibilidade e especificidade para detecção de FV/TV

Assim, aplicando-se a curva ROC nesta amostra, o ponto de 18 gramas de massa de fibrose conseguiria se correlacionar com uma acurácia de até 75% (IC 56-95%), os registros de FV/TV com terapia apropriada pelo CDI (Figuras 20 e 21).

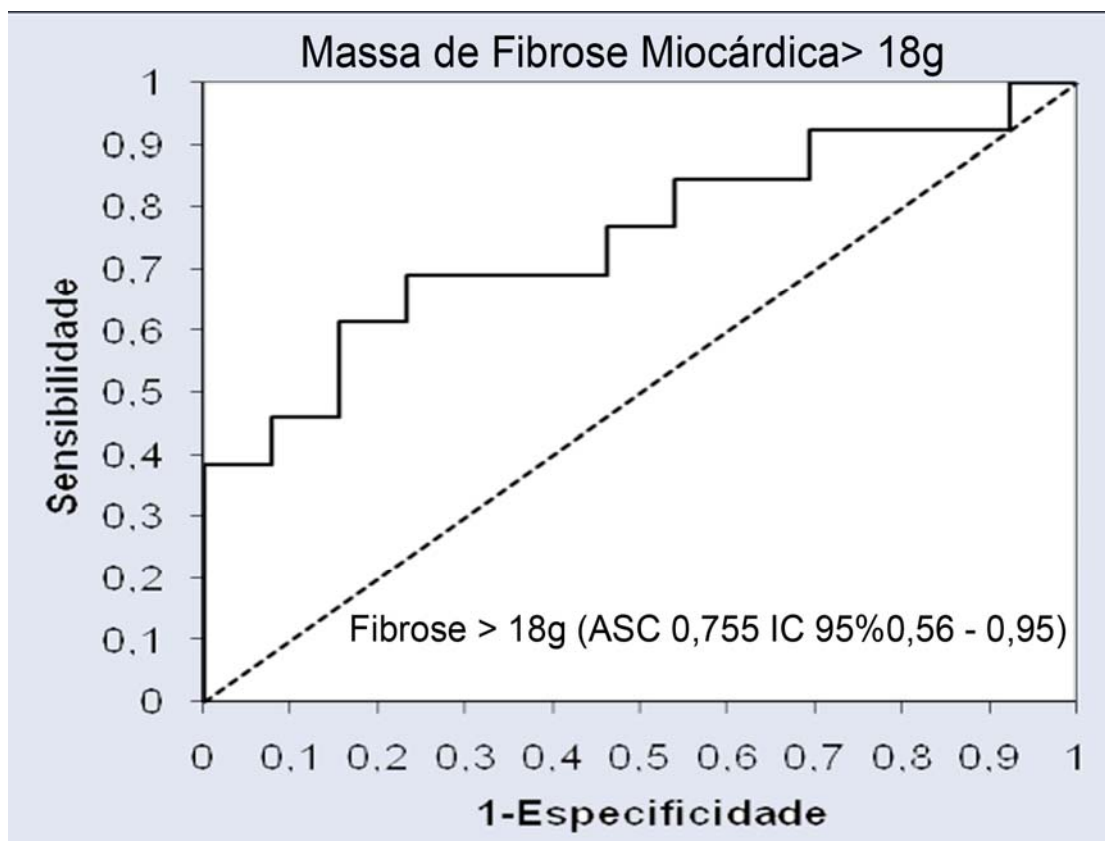


Figura 20 - Curva ROC demonstrando área sob a curva da fibrose miocárdica em relação aos episódios de FV/TV

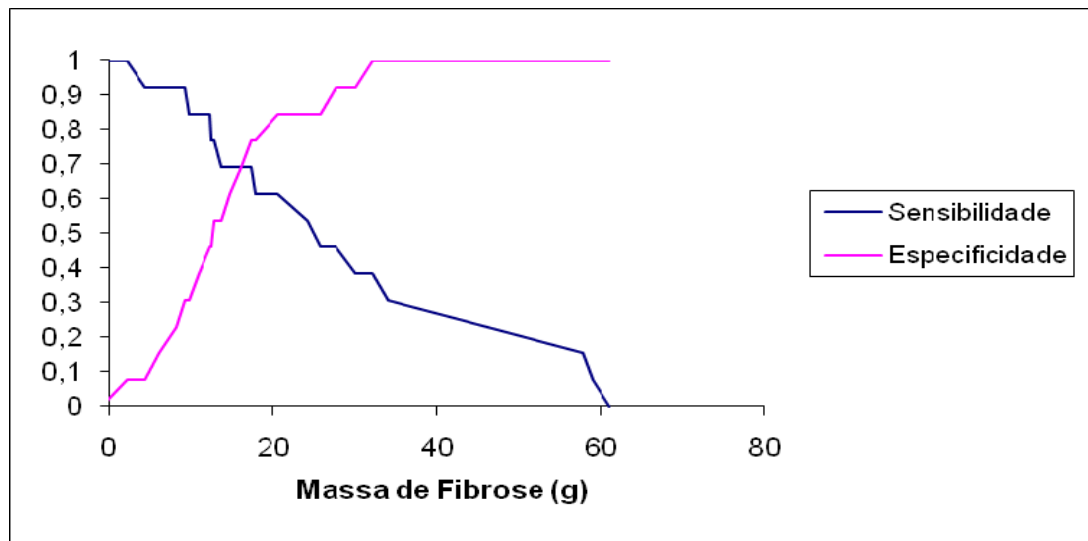


Figura 21 - Curvas de sensibilidade e especificidade da fibrose miocárdica em relação aos episódios de FV/TV

Dividindo-se essa amostra de pacientes com CMH portadores de CDI com acompanhamento de tempo médio de $38,5 \pm 25,5$ meses em dois grupos: com mais e menos de 18g de massa de fibrose e aplicando a análise de Kaplan Meier, observamos diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$) entre os dois grupos, de forma que o grupo com mais de 18g de fibrose apresentou durante tempo médio de acompanhamento de $20,46 \pm 14,73$ meses, um número maior de registros de FV/TV com terapia apropriada pelo CDI quando comparado ao grupo com menos de 18 gramas de fibrose em um tempo de segmento médio de $56,5 \pm 21,01$ meses (Figura 22).

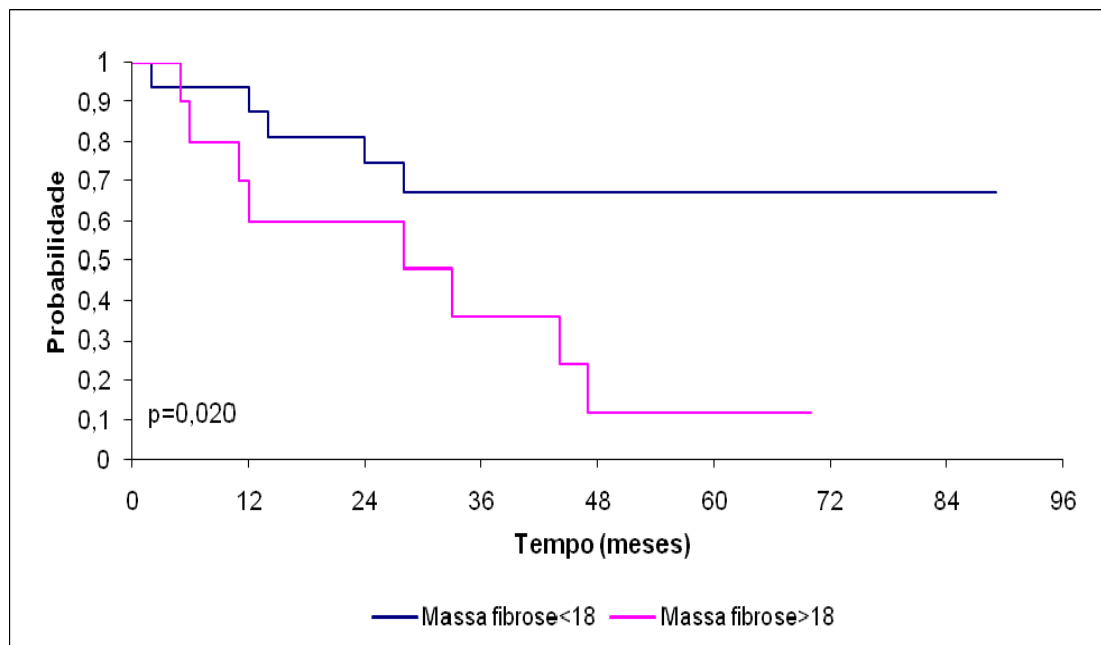


Figura 22 - Análise de Kaplan Meier demonstrando o seguimento de pacientes com >18 e <18 gramas de fibrose miocárdica

Para a análise de Kaplan Meier da amostra foi considerado como evento todo registro de FV/TV que requeresse terapia apropriada pelo CDI. Ressalta-se que o tempo de acompanhamento dos portadores CDI que não apresentaram registros de arritmias ventriculares que requeressem terapia apropriada pelo dispositivo foi maior que o dobro daqueles que tiveram FV/TV registradas no CDI ($56,5 \pm 21,01$ meses vs $20,46 \pm 14,73$), respectivamente.

A análise multivariada foi aplicada para avaliar os possíveis fatores de risco que independentemente se correlacionariam com as arritmias ventriculares (FV/TV) que necessitassem de terapia apropriada pelo CDI. Foram incluídos os valores com significância estatística com $p < 0,10$ como recomendado estatisticamente e também os fatores de risco clássicos aceitos como de pior prognóstico para morte súbita na CMH (hipertrofia miocárdica > 30 mm ao ecocardiograma, síncope sem etiologia definida, história familiar de morte súbita, TVNS registrada no Holter) e outros, como história de morte súbita recuperada, gradiente interventricular ao ecocardiograma > 30 mmHg, FEVE $< 60\%$, diâmetro diastólico do VE > 55 mm e fibrose miocárdica, uma vez que estes, apesar de nessa amostra não apresentarem significância estatística, são fatores de risco que podem estar associados à morte súbita.

Diante de todas as variáveis citadas e submetidas à análise multivariada nesta amostra específica, somente a massa fibrose miocárdica apresentou-se como fator de risco independente para FV/TV tratadas apropriadamente pelo CDI, em que uma massa de fibrose $> 0,18$ corresponderia a um *hazard ratio* de 3,46, (IC 95% 1,12-10,96, $p = 0,03$).

5 Discussão

Nosso projeto apresentou 3 grupos de resultados com implicações fisiopatológicas e clínicas e, embora inter-relacionadas, optamos por discutir seus aspectos em subitens específicos nesta seção de Discussão.

5.1 Comparação da presença e localização entre hipertrofia e fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

A análise anatômica e funcional pela ressonância magnética do grupo de 91 pacientes hipertróficos demonstrou predomínio de hipertrofia na parede septal isolada ou associada a outros segmentos hipertrofiados em 88% desta amostra, sendo que os 12% restantes apresentavam ou a forma apical da doença ou hipertrofia em outras paredes que não o septo, semelhante a outros estudos encontrados na literatura^{2, 4, 6, 24, 42}.

Como a medida da maior parede hipertrofiada tem significado prognóstico⁴³, a análise cuidadosa de todos os 17 segmentos do VE, como recomendados pela AHA, demonstrou ser relevante, uma vez que em até 42% das vezes a maior hipertrofia da parede não se encontrava necessariamente na parede ântero-septal. Enquanto alguns estudos comparativos demonstram boa concordância entre o ecocardiograma bidimensional e a Ressonância Magnética^{44, 45}, outros estudos comparativos utilizando os mesmos métodos demonstraram subestimação da hipertrofia miocárdica pelo ecocardiograma bidimensional quando comparadas às

medidas da hipertrofia miocárdica aferidas pela ressonância magnética⁴⁶. A subestimação da aferição da hipertrofia ficava mais evidente quando as áreas de hipertrofia miocárdica localizavam-se nas porções apicais⁴⁷ ou na parede lateral. Recente publicação do nosso grupo que realizou a comparação entre o ecocardiograma tridimensional e a ressonância magnética fazendo análise cuidadosa nos 17 segmentos preconizados pela AHA, demonstrou boa concordância entre as medidas de hipertrofia miocárdica realizadas pelos dois métodos^{35, 36, 48}.

A fibrose miocárdica também foi um achado frequente nesta amostra de pacientes predominantemente assintomáticos ou pouco sintomáticos encontrada em até 76% dos pacientes avaliados pela RMC. Este achado frequente de fibrose miocárdica nesta população de hipertróficos está de acordo com outros trabalhos publicados na literatura com outras populações de pacientes com CMH no restante do mundo, sugerindo ser uma característica comum e marcante da cardiomiopatia hipertrófica^{23, 24, 34, 35}.

Recentes trabalhos de seguimento de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica avaliados pela RMC têm demonstrando pior prognóstico entre aqueles que apresentavam fibrose miocárdica³⁴⁻³⁶. Dessa forma, há uma crescente demonstração da importância da avaliação da fibrose miocárdica nos pacientes hipertróficos.

Entretanto, se consideramos a hipótese de que a fibrose miocárdica é o resultado do desequilíbrio entre a oferta de oxigênio e da alteração da microvasculatura (displasia intramural das artérias coronárias)⁴⁹ em territórios com maior hipertrofia, poderíamos esperar que a fibrose ocorresse preferencialmente, nos segmentos com hipertrofia miocárdica. Dessa forma, seria lícito supor que a análise

das áreas com hipertrofia miocárdica fosse suficiente e a análise da fibrose miocárdica tivesse pouco a acrescentar em termos diagnósticos e prognósticos. Trabalhos na literatura suportaram o conceito de que a fibrose e a hipertrofia ocorriam nos mesmos segmentos^{27, 28}, diferentemente dos dados encontrados do nosso estudo. Um dos motivos para explicar estes resultados conflitantes poderia ser a fase em que os pacientes foram analisados. Em trabalhos que usaram a patologia, é provável que os pacientes estivessem em fase muito avançada da doença, diferentemente dos nossos pacientes, em fase mais precoce da doença, em grande parte assintomáticos.

Desta forma, nesta nossa população de 91 pacientes com CMH assintomáticos ou pouco sintomáticos, não se demonstrou correlação significativa entre as áreas de hipertrofia e as áreas de fibrose miocárdica, mesmo realizando várias análises estatísticas independentes neste trabalho.

Assim, em mais de um terço dos segmentos que apresentavam fibrose miocárdica não se observou hipertrofia e, paralelamente, em quase 60% dos segmentos hipertrofiados não havia evidência de fibrose miocárdica.

Também não encontramos correlação significativa pela análise global entre os segmentos com hipertrofia e os segmentos com fibrose miocárdica, bem como não encontramos correlação significativa entre a massa do VE e a porcentagem de fibrose miocárdica pelas diversas análises utilizando a regressão linear.

Adicionalmente, a correlação entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica analisada pelo teste Kappa, também se mostrou fraca quando analisados os 1547 segmentos dos 91 pacientes hipertrofiados como um todo; bem como a análise segmento a segmento entre a hipertrofia e a fibrose miocárdica não demonstrou

concordância significativa pelo teste Kappa em 16 dos 17 segmentos analisados, segundo segmentação preconizada pela American Heart Association.

Ressalta-se ainda que a análise por paciente da concordância pelo teste Kappa também não demonstrou concordância significativa entre as áreas de hipertrofia e a fibrose em quase dois terços dos pacientes analisados.

Em uma primeira análise, parece que os dados estão discordantes com a literatura⁵⁰ que sugere haver uma correlação moderada entre as áreas de hipertrofia e fibrose miocárdica encontradas em estudos anatomopatológicos^{27, 28}. No entanto, possivelmente, haja um viés de seleção destes pacientes que tiveram seus corações analisados somente à necrópsia, uma vez que estes pacientes que tiveram morte súbita arritmogênica ou por disfunção ventricular aparentemente apresentavam um grande grau de hipertrofia e fibrose miocárdica.

É possível que a análise por paciente realizada pelo teste Kappa na nossa amostra reflita uma realidade mais próxima daquela, em que se encontra a maior parte dos pacientes hipertróficos, com hipertrofia e fibrose miocárdica de grau discreto e intermediário. Neste grupo é possível que estes pacientes estejam sobre risco menor tanto pela magnitude da hipertrofia e da fibrose miocárdica quando comparados àqueles pacientes dos estudos anatomopatológicos citados^{27, 28}.

Portanto, nossos resultados, demonstrados em parte pela figura 11, indicam uma grande variabilidade na apresentação das áreas de hipertrofia e fibrose miocárdica, não demonstrando concordância significativa na maior parte dos pacientes, sendo possível que a hipertrofia e a fibrose miocárdica possam se manifestar de maneira independente.

Adicionalmente, observamos na nossa amostra casos em que se observam grandes áreas de fibrose com pouca ou ausência de hipertrofia, em geral associados a pacientes e famílias com prognóstico desfavorável, em geral em razão de arritmia ventricular, o que constitui evidência de suporte ao potencial arritmogênico da fibrose^{31, 34-36}. Este pior prognóstico fica mascarado pela pouca hipertrofia, podendo este dado prognóstico ser perdido se for avaliado somente pelo ecocardiograma ou pela RMC apenas morfológica e sem o uso da técnica de realce tardio após o uso de contraste.

Em suma, os achados da nossa amostra sugerem que a hipertrofia e a fibrose miocárdica estão heterogeneamente distribuídas nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e que podem ter diversos aspectos de apresentação, como observada nas figuras 10 e 11, mesmo excluindo-se os pacientes com dilatação ventricular.

A extensa quantidade de mutações encontradas nos portadores desta doença⁴ poderia explicar essa heterogeneidade de apresentação, bem como a discordância entre as áreas de hipertrofia e fibrose miocárdica. É possível que o local de uma mutação específica tenha efeito completamente diferente nas proteínas contráteis do miocárdio, gerando preferencialmente predomínio de hipertrofia, fibrose ou uma variável associação entre essas fundamentais características da CMH.

Ressalta-se que em até 20% dos pacientes com registros de mutações documentadas para cardiomiopatia hipertrófica não se observam áreas de hipertrofia miocárdica⁵¹, apesar da possibilidade de manutenção do risco para morte súbita, ou seja, não necessariamente a hipertrofia miocárdica pode ser a responsável pelo pior prognóstico nesta doença, podendo haver outro substrato arritmogênico além da hipertrofia como a fibrose miocárdica.

Dessa forma, a pesquisa genética dos pacientes e familiares com suspeita da doença poderia melhorar a sensibilidade diagnóstica nos casos em que o ecocardiograma não faz o diagnóstico da hipertrofia miocárdica. Contudo, atualmente a grande quantidade de mutações que podem ocasionar a doença podem inviabilizar economicamente a investigação genética completa dos potenciais portadores da doença.

5.2 Avaliação da TCMD com realce tardio na detecção da fibrose miocárdico usando a RMC como referência

Recentes trabalhos em pacientes infartados demonstraram que a tomografia computadorizada com múltiplos detectores é capaz de identificar áreas de fibrose miocárdica de maneira similar à ressonância magnética^{38, 39}.

Observamos em caso piloto uma alta concordância das áreas de fibrose identificadas pela TCMD com a RMC⁴⁰

Assim, em um grupo de pacientes com CMH não portadores de CDI, de maneira análoga, aplicamos a técnica de realce tardio pela tomografia e pela ressonância e demonstramos a viabilidade da técnica para identificação da fibrose miocárdica pela tomografia.

Dessa forma, observamos uma boa correlação entre as técnicas de realce tardio pela tomografia e pela ressonância identificando as áreas de fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, indicando que a técnica pode ser aplicada na prática clínica, de modo semelhante aos achados da identificação de fibrose miocárdica em pacientes infartados citados acima.

Embora o padrão-ouro não invasivo para avaliar a fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica seja a ressonância, a tomografia computadorizada pode ser uma alternativa útil em pacientes com contraindicação formal à RMC, como portadores de marcapasso, desfibrilador cardioversor implantável ou claustrofobia.

Não encontramos na literatura comparação semelhante à realizada pelo nosso estudo, e que tenha utilizado os dois tipos de exame, tomografia e ressonância, nos mesmos pacientes portadores de CMH.

A exposição à radiação gerada pela tomografia é uma clara desvantagem em relação à RMC para o diagnóstico da fibrose miocárdica. No entanto, a geração mais nova de tomógrafos com doses de radiação muito baixas poderá permitir a investigação da fibrose miocárdica pela tomografia com segurança.

5.3 Avaliação da fibrose miocárdica em pacientes com CMH e cardiodesfibrilador e sua correlação com as arritmias ventriculares detectadas e tratadas pelos CDIs

A fibrose miocárdica é uma manifestação fenotípica comum nos portadores da cardiomiopatia hipertrófica e pode ser pesquisada de maneira não invasiva de modo simples pela ressonância, podendo consistir em substrato arritmogênico de grande relevância resultando nas arritmias ventriculares causadoras da morte súbita, como discutido anteriormente.

No entanto, atualmente, nem todos os pacientes podem ser submetidos de forma rotineira à RMC. Os portadores de cardiodesfibriladores implantáveis são

considerados como forte contraindicação à realização da RMC na rotina de serviços não especializados, apesar de estudos relatarem a realização de RMC em pacientes com CDIs em centros com grande experiência em RMC, sob rigoroso controle e com a presença de profissional capaz de interrogar e programar os CDIs^{52, 53}. Estão também em desenvolvimento equipamentos de marcapasso e CDIs compatíveis com a RMC. Todavia, como essa situação é particular e não rotineira avaliamos também a tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores, e que não apresenta contraindicação em pacientes portadores de CDIs, após demonstrarmos que a avaliação da fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio pela tomografia é factível e com resultados similares aos da avaliação da fibrose pela ressonância.

Dessa forma, conseguimos avaliar a fibrose miocárdica pela tomografia computadorizada em pacientes com CMH que foram previamente considerados como de alto risco para morte súbita, uma vez que eles já eram portadores de cardiodesfibriladores por indicação clínica (morte súbita recuperada e/ou mais do que dois fatores clínicos de pior prognóstico).

Assim, estudamos uma amostra específica de pacientes com CMH e cardiodesfibriladores e observamos uma direta correlação entre a fibrose miocárdica e as arritmias ventriculares (fibrilação ventricular/taquicardia ventricular) registradas pelos cardiodesfibriladores, independentemente de outros critérios clássicos de pior prognóstico, o que se constitui em importante evidência de suporte à hipótese de que a fibrose miocárdica seja um importante substrato na origem das arritmias ventriculares que resultam em morte súbita nesta população específica de pacientes com CMH.

Adicionalmente, nesta população específica a quantificação da fibrose miocárdica foi crucial na determinação das arritmias ventriculares (FV/TV registradas nos CDIs). Ou seja, quanto maior a quantidade da fibrose miocárdica, maior a probabilidade de registros de fibrilação/taquicardia ventricular. Ressaltando-se que os pacientes com quantidade de fibrose miocárdica superior a 18 gramas apresentaram tempo livre de arritmias tratadas pelo CDI significativamente menores que os pacientes com menos de 18 gramas de fibrose miocárdica, em um seguimento de mais de 3 anos. Adicionalmente a predição da fibrilação/taquicardia ventricular, o limiar de 18 gramas de fibrose foi preditor do evento FV/TV independentemente dos demais fatores de risco classicamente utilizados na estratificação de risco dos pacientes com CMH.

Nossos achados foram concordantes com os dados publicados em outras cardiomiopatias bem como na própria CMH. Assim, na cardiomiopatia isquêmica, recentes trabalhos vêm demonstrando que a fibrose miocárdica consiste em significativo fator de pior prognóstico em relação aos fatores de risco clássicos para eventos coronarianos como queda na fração de ejeção²⁰, presença de diabetes, hipertensão, dislipidemia e tabagismo⁵⁴. Além disso, outros estudos com RMC demonstraram que as áreas na periferia da fibrose miocárdica denominadas “gray zones” (áreas peri-infarto onde se observam miócitos íntegros permeados de áreas infartadas) são mais arritmogênicas que a própria fibrose miocárdica com uma forte correlação com as arritmias ventriculares⁵⁵.

Paralelamente, os casos de cardiomiopatia dilatada idiopática demonstraram pior prognóstico em até um terço dos casos, em que foram caracterizadas faixas de fibrose mesocárdica no septo interventricular^{55, 56}, bem como nos casos de

cardiomiopatia valvar aórtica significativa (estenose/insuficiência aórtica importantes) em que a presença de fibrose miocárdica também se correlacionou com pior prognóstico⁵⁷. Adicionalmente, as diferentes cardiomiopatias cursam com um padrão específico de fibrose miocárdica avaliada pela RMC. Assim, a presença da fibrose miocárdica, além de auxiliar no diagnóstico específico da cardiomiopatia, parece ter um papel importante no prognóstico⁵⁸.

A observação nesta tese da direta correlação entre a fibrose miocárdica e as arritmias ventriculares na cardiomiopatia hipertrófica encontradas nesta população específica de pacientes com CMH com cardiodesfibriladores está alinhada com os demais estudos envolvendo a análise da fibrose miocárdica em outras cardiomiopatias citadas acima. Nestes dados, a evolução prognóstica da cardiomiopatia foi pior nos casos em que a fibrose miocárdica estava presente e em maior quantidade, independentemente da sua etiologia.

Adicionalmente a correlação direta e independente entre a fibrose miocárdica e os choques apropriados secundários a fibrilação/taquicardia ventricular registradas nos cardiodesfibriladores reforçam a tese da fibrose miocárdica ser um importante substrato desencadeador das arritmias ventriculares nos portadores de cardiomiopatia hipertrófica, estando de acordo com trabalhos que compararam a presença de fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio pela RMC, que observaram correlação direta entre as áreas de fibrose miocárdica e a presença de TVNS no Holter^{31, 32, 59}.

O fato de a fibrose miocárdica ser um significativo substrato no mecanismo da arritmogênese poderia justificar o motivo pelo qual a quantificação da fibrose miocárdica, mesmo em uma amostra pequena, se correlacionar tão fortemente com as arritmias ventriculares (FV/TV) e não se observar correlação dos demais fatores de

risco clássicos como septo > 30 mm, síncope sem etiologia definida, TVNS, história familiar de morte súbita, que possivelmente necessitariam de uma amostra maior para se mostrarem estatisticamente significantes.

Três trabalhos de impacto recentemente publicados, acompanhando um total de mais de 600 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica seguidos com ressonância magnética cardiovascular para avaliação de fibrose miocárdica e com seguimento médio superior a 3 anos, também demonstraram pior prognóstico nos pacientes com fibrose miocárdica com maior taxa de mortalidade e internações secundárias a causas cardíacas e registros de FV/TV naqueles que foram submetidos a implante de CDI após a realização da ressonância magnética³⁴⁻³⁶.

Dessa maneira, os nossos resultados neste projeto de pesquisa estão em concordância com os recentes dados publicados na literatura que apontam a fibrose miocárdica como um marcador importante de pior na CMH. Apesar do número da amostra limitado e com viés de seleção (população com maior risco), o registro preciso dos eventos arrítmicos armazenados nos CDIs com mais de três anos de seguimento médio fazem da amostra uma fonte fidedigna de registros de arritmias ventriculares complexas, que provavelmente são a principal causa de morte súbita nestes grupos de pacientes. A observação da direta correlação entre magnitude da fibrose miocárdica com a taxa de eventos de FV/TV, nesta população específica de pacientes com CMH, ainda que com grande chance de eventos arrítmicos, pode contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da morte súbita nesta doença, e reforça o provável papel da a fibrose miocárdica como importante substrato na gênese das arritmias ventriculares.

Sendo a cardiomiopatia hipertrófica uma doença com grande variabilidade de manifestações, desde assintomáticos à morte súbita como primeira manifestação da doença, e em que os fatores de risco clássicos podem apresentar, a pesquisa da fibrose miocárdica e sua quantificação poderia auxiliar de maneira significativa na estratificação de risco dos pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica., Frente aos nossos dados e aos recentes dados na literatura, podemos inferir que em um futuro próximo, a fibrose miocárdica provavelmente detectada pela RMC, poderá investigada em trabalhos multicêntricos como determinante na indicação de tratamentos mais invasivos, porém salvadores, como o implante de cardiodesfibriladores

5.4 Limitações

Apesar do nosso centro ser uma referência no diagnóstico e tratamento dos pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica, o estudo é unicêntrico.

O número de pacientes com CDI utilizados na análise é pequeno, Cabe ressaltar, no entanto, que incluímos todos os pacientes com mais de um ano de implante de CDI disponíveis e que aceitaram participar do estudo durante o período de inclusão.

Os artefatos secundários aos cabos do desfibrilador apresentados na tomografia podem ter subestimado a quantidade total de fibrose miocárdica em valores absolutos, uma vez que as áreas adjacentes foram excluídas. Entretanto, como todas as áreas destes artefatos foram excluídas da análise de todos os pacientes

igualmente, acreditamos que esta limitação não tenha influenciado os resultados absolutos de forma significativa. Os valores relativos de massa de fibrose deve ter tido ainda menor influência desta limitação.

Desordens genéticas raras como doença de Fabry e Síndrome de Noonan, que pudessem ter resultado em hipertrofia miocárdica similares aos da CMH não foram excluídas por estudo genético, apesar do fenótipo dos pacientes analisados não sugerir as síndromes genéticas citadas.

6 Conclusão

Os dados desta tese permitem conclusões distintas:

- 1- Na distribuição da hipertrofia miocárdica em pacientes com CMH avaliada pela RMC observou-se predomínio septal da hipertrofia. Porém, o segmento com maior grau de hipertrofia foi frequentemente (42%) observado em outro segmento que não o ântero-septal. A fibrose miocárdica foi um achado frequente (76,9%) nos 91 pacientes estudados pela RMC. A correlação entre a fibrose e a hipertrofia miocárdica nos pacientes com CMH pela RMC foi variável e não significativa na maioria dos pacientes (65,8%). A massa ventricular esquerda não apresentou correlação com a quantidade de fibrose miocárdica, assim como o número de segmentos com hipertrofia e fibrose em cada paciente.
- 2- Os dados da validação da técnica de realce tardio pela TCMD e RMC permitem concluir que, quando a RMC não pode ser utilizada, a tomografia pode ser uma alternativa adequada.
- 3- A análise da fibrose miocárdica em pacientes com alto risco para morte súbita e portadores de cardiodesfibriladores demonstrou associação significativa e independente entre a magnitude da fibrose miocárdica e terapia apropriada pelos desfibriladores.

7 Referências

- (1) McKenna WJ, Firoozi S, Sharma S. Arrhythmias and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev* 2002 February;6(1-2):26-31.
- (2) Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995 August 15;92(4):785-9.
- (3) Tirone AP, Arteaga E, Pereira AC, Krieger JE, Buck PC, Ianni BM, Mady C. [Research of markers for the genes of the heavy chain of cardiac beta-myosin and myosin binding protein C in relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy.]. *Arq Bras Cardiol* 2005 June;84(6):467-72.
- (4) Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, III, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003 November; 24(21):1965-91.
- (5) Marsiglia JD, Batitucci MC, Paula F, Barbirato C, Arteaga E, Araujo AQ. [Study of mutations causing hypertrophic cardiomyopathy in a group of patients from Espirito Santo, Brazil]. *Arq Bras Cardiol* 2010 January; 94(1):10-7.
- (6) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002 March 13;287(10):1308-20.
- (7) Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J* 2005 June;149(6):1099-105.
- (8) Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999 February 17;281(7):650-5.

-
- (9) Elliott PM, Gimeno B, Jr., Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001 February 10;357(9254):420-4.
 - (10) Medeiros PT, Martinelli FM, Arteaga E, Costa R, Siqueira S, Mady C, Piegas LS, Ramires JA. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of arrhythmic events in patients at risk for sudden cardiac death. *Arq Bras Cardiol* 2006 November;87(5):649-57.
 - (11) Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000 December;36(7):2212-8.
 - (12) Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981 August;48(2):252-7.
 - (13) Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997 November 4;96(9):2987-91.
 - (14) Maki S, Ikeda H, Muro A, Yoshida N, Shibata A, Koga Y, Imaizumi T. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998 September 15;82(6):774-8.
 - (15) Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004 November;25(21):1940-65.
 - (16) Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jatene A, Carvalho AC, Ribeiro JP, Ramires JA, Oliveira SA, Cattani CA, Jasinowodolinsk D, Lucchesi F, Rocha FB, Pedroti FC, Szarf G, Monte GU, Kuroki IR, Andrade J, Filho JR, Correia LC, Avila LF, Hadlich M, Zapparoli M, Barbosa M, Mugnaini ML, Siqueira MH, Uellendhal MM, Neto MA, Schwarzman PR, Filho RD, Loureiro R, Filho RK, Vieira RM, Rassi A, Jr. [Cardiovascular magnetic resonance and computed tomography imaging guidelines of the Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 2006 September; 87(3):e60-100.

-
- (17) Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004 June;90(6):645-9.
- (18) Shiozaki AA, Kim RJ, Parga JR, Tassi EM, Arteaga E, Rochitte CE. Cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2007 February;88(2):243-8.
- (19) Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999 November 9;100(19):1992-2002.
- (20) Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberger JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005 April 5;45(7):1104-8.
- (21) Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001 September 4;104(10):1101-7.
- (22) Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ, Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol* 2000 November 15;36(6):1985-91.
- (23) Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 7;41(9):1561-7.
- (24) Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002 December 18;40(12):2156-64.
- (25) Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003 September 11;349(11):1027-35.
- (26) Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000 June 15;342(24):1778-85.

-
- (27) Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000 August;31(8):988-98.
- (28) Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000 November;84(5):476-82.
- (29) McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997 February;77(2):130-2.
- (30) McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002 February; 87(2):169-76.
- (31) Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008 April 8;51(14):1369-74.
- (32) Dimitrow PP, Klimeczek P, Vliegenthart R, Pasowicz M, Oudkerk M, Podolec P, Tracz W, Dubiel JS. Late hyperenhancement in gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: comparison of hypertrophic cardiomyopathy patients with and without nonsustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008 January;24(1):77-83.
- (33) Arteaga E, de Araujo AQ, Bernstein M, Ramires FJ, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Prognostic value of the collagen volume fraction in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2009 March;92(3):210-20.
- (34) Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 September;56(11): 875-887.
- (35) O'Hanlon R, Grasso A, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulai-beekh L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-874.

-
- (36) Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, Ackerman MJ, Sorajja P, Bos JM, Tajik AJ, Valeti US, Nishimura RA, Gersh BJ. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010 January;3(1):51-8.
- (37) Faris OP, Shein M. Food and Drug Administration perspective: Magnetic resonance imaging of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator patients. *Circulation* 2006 September 19;114(12):1232-3.
- (38) Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, Gisellu G, Coche E, Vanoverschelde JL. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation* 2006 February 14;113(6):823-33.
- (39) Lardo AC, Cordeiro MA, Silva C, Amado LC, George RT, Saliaris AP, Schuleri KH, Fernandes VR, Zviman M, Nazarian S, Halperin HR, Wu KC, Hare JM, Lima JA. Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar. *Circulation* 2006 January 24;113(3):394-404.
- (40) Shiozaki AA, Santos TS, Artega E, Rochitte CE. Images in cardiovascular medicine. Myocardial delayed enhancement by computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2007 May 1;115(17):e430-e431.
- (41) Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman D.G., ed. *Practical Statistics for Medical Research*. first ed. London: Chapman & Hall; 1997. p. 396-439.
- (42) Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994 March 15;73(8):577-80.
- (43) Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990 June;15(7):1521-6.
- (44) Guarise A, Faccioli N, Foti G, Da PS, Meneghetti P, Morana G. Role of echocardiography and cardiac MRI in depicting morphological and functional imaging findings useful for diagnosing hypertrophic cardiomyopathy. *Radiol Med* 2011 March;116(2):197-210.

-
- (45) Syed IS, Ommen SR, Breen JF, Tajik AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008 May;1(3):377-9.
- (46) Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2010 June 15;105(12):1842-3.
- (47) Fattori R, Biagini E, Lorenzini M, Buttazzi K, Lovato L, Rapezzi C. Significance of magnetic resonance imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010 June 1;105(11):1592-6.
- (48) Bicudo LS, Tsutsui JM, Shiozaki A, Rochitte CE, Arteaga E, Mady C, Ramires JA, Mathias W, Jr. Value of real time three-dimensional echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: comparison with two-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *Echocardiography* 2008 August;25(7):717-26.
- (49) Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2009 July 14;54(3):242-9.
- (50) Suk T, Edwards C, Hart H, Christiansen JP. Myocardial scar detected by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Heart Lung Circ* 2008 October;17(5):370-4.
- (51) Maron BJ, Niimura H, Casey SA, Soper MK, Wright GB, Seidman JG, Seidman CE. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001 August;38(2):315-21.
- (52) Nazarian S, Roguin A, Zviman MM, Lardo AC, Dickfeld TL, Calkins H, Weiss RG, Berger RD, Bluemke DA, Halperin HR. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable-cardioverter defibrillators at 1.5 tesla. *Circulation* 2006 September 19;114(12):1277-84.

- (53) Roguin A, Zviman MM, Meininger GR, Rodrigues ER, Dickfeld TM, Bluemke DA, Lardo A, Berger RD, Calkins H, Halperin HR. Modern pacemaker and implantable cardioverter/defibrillator systems can be magnetic resonance imaging safe: in vitro and in vivo assessment of safety and function at 1.5 T. *Circulation* 2004 August 3;110(5):475-82.
- (54) Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006 June 13;113(23):2733-43.
- (55) Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, Di Carli MF, Reynolds HG, Stevenson WG, Kwong RY. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation* 2006 July 4;114(1):32-9.
- (56) Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006 November 21;48(10):1977-85.
- (57) Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M, Rochitte CE. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010 July 20;56(4):278-87.
- (58) Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, Lai S, Bluemke DA, Gerstenblith G, Marban E, Tomaselli GF, Lima JA. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008 June 24;51(25):2414-21.
- (59) Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, Sasaki K, Katsuyama H, Amino M, Abe Y, Yamashina A. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging* 2004 February;22(2):155-61.