

Arritmias Ventriculares e Hipertrofia Ventricular Esquerda na Cardiomiopatia Hipertrofica

Ventricular Arrhythmias and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertrophic Cardiomyopathy

Beatriz Piva e Mattos^{1,2}, Marco Antonio Rodrigues Torres^{1,2}, Valéria Centeno de Freitas¹, Fernando Luís Scolari², Melina Silva de Loreto²

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹; Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul², Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Na cardiomiopatia hipertrofica (CMH), o grau de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) poderia influenciar o desenvolvimento de arritmias ventriculares.

Objetivo: Analisar, na CMH, a associação entre a ocorrência de arritmias ventriculares no eletrocardiograma-Holter (ECG-Holter) e o grau de HVE determinado ao ecocardiograma pela espessura parietal máxima (EPM) e índice de massa (IM).

Métodos: Cinquenta e quatro pacientes consecutivos com CMH realizaram ECG-Holter de 24 horas e ecocardiograma para avaliação do grau de HVE através da EPM e IM. Foram estabelecidos dois níveis para a ocorrência de arritmias ventriculares: I - extrasístoles isoladas ou pareadas e II - taquicardia ventricular não sustentada (TVNS).

Resultados: Nos 13 pacientes (24%) com TVNS (nível II), houve maior frequência de EPM do ventrículo esquerdo (VE) ≥ 21 mm (n = 10, 77%; 25 ± 4 mm) e $IMVE \geq 144$ g/m² (n = 10, 77%; 200 ± 30 g/m²), em relação àqueles que apresentavam apenas arritmia extrassistólica (nível I) (n = 41, 76%), em que essas medidas foram identificadas em, respectivamente, 37% (n = 15, 23 ± 1 mm), p = 0,023, e 39% (n = 16, 192 ± 53 g/m²) dos casos, p = 0,026. Os citados valores de corte foram determinados por curva ROC com intervalo de confiança de 95%. O registro de TVNS foi mais comum em pacientes com $EPMVE \geq 21$ mm e $IMVE \geq 144$ g/m² (8 de 13; 62%), do que naqueles com uma (4 de 13; 31%) ou nenhuma (1 de 13; 8%) variável ecocardiográfica acima dos valores de corte, p = 0,04.

Conclusão: A ocorrência de arritmias ventriculares no ECG-Holter associou-se, na CMH, ao grau de HVE, avaliado pelo ecocardiograma através da respectiva EPM e IM (Arq Bras Cardiol. 2013; 100(5):452-459).

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas, Hipertrofia Ventricular Esquerda, Cardiomiopatia Hipertrofica.

Abstract

Background: In hypertrophic cardiomyopathy (HCM), the degree of left ventricular hypertrophy (LVH) could influence the development of ventricular arrhythmias.

Objective: In HCM, analyze the association between the occurrence of ventricular arrhythmias on Holter electrocardiogram (Holter ECG) and the degree of LVH determined by maximum wall thickness (MWT) and mass index (MI) on echocardiography.

Methods: Fifty-four consecutive patients with HCM underwent 24-hour Holter ECG and echocardiography for assessment of degree of LVH through MWT and MI. Two levels were established for the occurrence of ventricular arrhythmias: I - isolated or paired extrasystoles and II - non-sustained ventricular tachycardia (NSVT).

Results: In 13 patients (24%) with NSVT (level II), there was a higher frequency of left ventricular (LV) MWT ≥ 21 mm (n = 10, 77%, 25 ± 4 mm) and $LVMi \geq 144$ g/m² (n = 10, 77%, 200 ± 30 g/m²), in comparison with those presenting with only extrasystoles (level I) (n = 41, 76%), in which these measures were identified in, respectively, 37% (n = 15, 23 ± 1 mm), p = 0.023, and 39% (n = 16, 192 ± 53 g/m²) of the cases p = 0.026. The cut-off values mentioned were determined by the ROC curve with a 95% interval confidence. NSVT was more common in patients with $LVMWT \geq 21$ mm and $LVMi \geq 144$ g/m² (8 of 13, 62%) than in those with one (4 of 13, 31%) or none (1 of 13; 8%) echocardiographic variables above cut-off values (p = 0.04).

Conclusion: In HCM, the occurrence of ventricular arrhythmias on Holter-ECG was associated with the degree of LVH assessed by echocardiography through MWT and MI (Arq Bras Cardiol. 2013; 100(5):452-459).

Keywords: Arrhythmias, Cardiac; Hypertrophy, Left Ventricular; Cardiomyopathy, Hypertrophic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Beatriz Piva e Mattos •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2060, Rio Branco. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: bpmattos@cardiol.br

Artigo recebido em 26/06/12, revisado em 31/10/12, aceito em 19/11/12.

DOI: 10.5935/abc.20130078

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética complexa cujo diagnóstico fundamenta-se na identificação de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) evidenciada na ausência de dilatação da câmara e de qualquer outra condição capaz de causar anomalia em grau semelhante¹. Em jovens com menos de 25 anos e atletas, é causa principal de morte súbita, produzida por fibrilação ventricular precedida ou não por taquicardia ventricular²⁻⁴. O padrão histopatológico característico representado por hipertrofia e desorganização celular, aliadas a fibrose, predispõe ao surgimento de arritmias ventriculares, as quais expressam a condução eletrofisiológica anômala e a instabilidade elétrica do miocárdio⁵⁻⁷.

O registro de taquicardia ventricular não sustentada no eletrocardiograma-Holter (ECG-Holter) e HVE maciça com espessura parietal máxima ≥ 30 mm são considerados preditores de morte súbita nessa doença^{4,8-11}. Estudos baseados em necropsia ou em corações explantados com CMH identificam relação direta entre o grau de fibrose e a espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo (VE)^{12,13}. Áreas de fibrose, detectadas na forma de realce tardio por meio de ressonância magnética com gadolínio, relacionam-se ao registro de arritmias ventriculares e, provavelmente, a morte súbita¹⁴⁻¹⁹. Todavia, não foi ainda claramente demonstrado se o aumento das espessuras parietais do VE favorece a ocorrência de arritmias ventriculares^{14,20-22}. O objetivo deste estudo é analisar a associação entre o grau de HVE, determinado ao ecocardiograma, e a ocorrência de arritmias ventriculares registradas no ECG-Holter de 24 horas numa coorte ambulatorial não referenciada com CMH.

Métodos

Seleção de pacientes

Foram estudados 54 pacientes consecutivos de uma coorte não referenciada registrada no Ambulatório de CMH do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, entre março de 2007 e dezembro de 2011. O diagnóstico de CMH foi estabelecido com base no quadro clínico e na identificação por meio do ecocardiograma de HVE assimétrica com espessura parietal máxima ≥ 15 mm em qualquer segmento e razão septo/parede posterior $> 1,3$, na ausência de dilatação da câmara e de outra causa. Foram considerados critérios de exclusão: hipertrofia concêntrica do VE, outras formas de cardiomiopatia, doença arterial coronariana, valvopatias e cardiopatias congênitas. Os pacientes foram submetidos preliminarmente a avaliação clínica e eletrocardiográfica, seguida de ecocardiograma em repouso e ECG-Holter de 24 horas, realizados de forma contemporânea. O ecocardiograma foi registrado por um único examinador. Os resultados do ECG-Holter foram avaliados sem o conhecimento prévio do diagnóstico. Foi valorizada a utilização ou não de medicação cardioativa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico uni e bidimensional com Doppler pulsado e contínuo a cores foi realizado em repouso para avaliação da estrutura e função das câmaras cardíacas, incluindo a análise espectral dos fluxos de acordo com recomendações atuais²³. As avaliações foram realizadas com equipamento Vivid 7, General Electric (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). As imagens foram obtidas nos cortes paraesternal longitudinal, paraesternal transversal e apical de duas, três, quatro e cinco câmaras, com transdutores multifrequenciais de 2,5 a 3,5 MHz, posicionados de forma padronizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo. Foram valorizadas as seguintes medidas: diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro diastólico final do VE, diâmetro sistólico final do VE, espessura diastólica final do septo interventricular, espessura diastólica final da parede posterior do VE, massa do VE indexada para área de superfície corporal e fração de ejeção. A espessura parietal máxima foi considerada como aquela correspondente ao segmento do VE que exibia maior grau de espessamento. O grau de HVE foi avaliado mediante a respectiva espessura parietal máxima e índice de massa. O gradiente máximo no trato-de-saída do VE foi medido em repouso e sob manobra de Valsalva em corte apical de cinco câmaras com Doppler contínuo dirigido paralelamente à via de saída dessa câmara, de acordo com a equação de Bernoulli modificada. A presença de obstrução foi definida como impedância mecânica ao fluxo na via de saída do VE, resultante do contato ou aproximação da válvula mitral com o septo interventricular na mesossístole. O registro de gradiente sistólico máximo ≥ 30 mmHg em repouso foi considerado compatível com formas obstrutivas. Obstrução latente foi definida por gradiente < 30 mmHg em repouso, e ≥ 30 mmHg com manobra de Valsalva. Formas não obstrutivas corresponderam àquelas com gradiente em repouso e sob Valsalva < 30 mmHg.

Eletrocardiograma-Holter

O ECG-Holter ambulatorial de 24 horas constou do registro de três derivações, DII, V1 e V5 modificadas, com analisador GE Mars 8000 e gravador GE Seer Light (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Extrassístoles ventriculares pareadas foram caracterizadas como correspondentes a duas extrassístoles consecutivas e taquicardia ventricular não sustentada pela presença de três ou mais extrassístoles consecutivas com frequência cardíaca ≥ 100 batimentos/minuto. Nos pacientes com mais de um ECG-Holter, contemporâneo ao ecocardiograma, foi selecionado aquele com maior frequência de arritmias ventriculares. Foram estabelecidos dois níveis para arritmias ventriculares: I - extrassístoles isoladas ou pareadas, e II - taquicardia ventricular não sustentada.

Análise Estatística

Os dados quantitativos foram descritos pela média e desvio padrão ou por meio de medianas (Md) e intervalos interquartílicos (percentis 25 e 75). As variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta e relativa. As diferenças entre dois grupos, com base na comparação de variáveis contínuas com distribuição simétrica e assimétrica

foram analisadas, respectivamente, pelo teste *t* de Student para amostras independentes e teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado para heterogeneidade e qui-quadrado para tendência linear. A partir da curva ROC, com intervalo de confiança (IC) de 95%, foram determinados os valores de corte das medidas ecocardiográficas referentes à espessura parietal máxima do VE e índice de massa do VE, capazes de discriminar os pacientes com maior e menor frequência de arritmias ventriculares. Os dados foram processados no software SPSS versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Características dos pacientes

A média de idade foi de 54 ± 13 anos, sendo 48 (89%) ≥ 40 anos e 33 (61%) do sexo feminino. Houve predomínio de casos com leve ou moderado comprometimento da capacidade funcional (Classe Funcional New York Heart Association – CFNYHA I/II, $n = 40$; 74%) em relação àqueles com grave limitação (CFNYHA III/IV, $n = 14$; 26%). Todos os pacientes estavam sob uso de medicação: 41 (76%) betabloqueadores, 17 (31%) bloqueadores dos canais de cálcio, verapamil ou diltiazem, e 5 (9%) amiodarona (Tabela 1).

Eletrocardiograma-Holter

Arritmias ventriculares no ECG-Holter foram identificadas em todos os casos. Extrassístoles ventriculares isoladas manifestaram-se em 46 (85%) pacientes, com variação de 1 a 1461, média 130 ± 277 . Vinte (37%) exibiam extrassístoles ventriculares pareadas em número de 1 a 15 e 13 (24%) taquicardia ventricular não sustentada, com 1 a 7 salvas, de 3 a 24 batimentos. Os pacientes com taquicardia ventricular não sustentada apresentaram em relação aos sem essa arritmia ($n = 41$, 76%) maior número de extrassístoles ventriculares isoladas (Md 131, $p_{25} = 6,25$ e $p_{75} = 316$ versus Md 9, $p_{25} = 1$ e $p_{75} = 91$, $p = 0,027$) e pareadas (Md 2, $p_{25} = 0$, $p_{75} = 5$ versus Md 0 $p_{25} = 0$, $p_{75} = 1$, $p = 0,013$). Os dados demográficos e clínicos não diferiram entre os pacientes com nível I e II de arritmias ventriculares (Tabela 1).

Ecocardiograma

A média da espessura parietal máxima do VE observada foi de 20 ± 4 mm com variação de 15 a 34 mm. Houve predomínio de hipertrofia leve ou moderada do VE: 26 (48%) apresentavam medidas entre 15 e 19 mm, 21 (39%) entre 20 e 24 mm, 6 (11%) entre 25 e 29 mm e apenas 1 (2%) ≥ 30 mm. O índice de massa do VE evidenciou variação de 97 a 248 g / m², média de 158 ± 18 g/m². Formas obstrutivas incidiram em 21 (39%) pacientes, obstrutivas latentes em 6 (11%) e não obstrutivas em 27 (50%) (Tabela 2).

Arritmias ventriculares e hipertrofia ventricular esquerda

A espessura parietal máxima do VE foi significativamente mais elevada nos pacientes com taquicardia ventricular não sustentada (nível II) em relação àqueles que evidenciavam

apenas arritmia extrassistólica (nível I) (23 ± 5 mm versus 19 ± 4 mm; $p = 0,001$). O índice de massa do VE foi significativamente maior no nível II (182 ± 45 g/m² versus 151 ± 48 g/m²; $p = 0,049$). As demais variáveis ecocardiográficas não diferiram entre os grupos (Tabela 2).

Através de curva ROC com IC de 95%, foi demonstrado que espessura parietal máxima do VE ≥ 21 mm e índice de massa do VE ≥ 144 g/m² representaram os valores de corte capazes de identificar pacientes com taquicardia ventricular não sustentada no ECG-Holter. Nos 13 pacientes (24%) com taquicardia ventricular não sustentada, houve maior frequência de espessura parietal máxima do VE ≥ 21 mm ($n = 10$, 77%; 25 ± 4 mm) e índice de massa do VE ≥ 144 g / m² ($n = 10$, 77%; 200 ± 30 g/m²), em relação aqueles que exibiam apenas arritmia extrassistólica ($n = 41$, 77%), em que essas medidas foram identificadas em respectivamente 37% ($n = 15$, 23 ± 1 mm), $p = 0,023$, e 39% ($n = 16$, 192 ± 53 g/m²) dos casos, $p = 0,026$ (Figura 1).

O registro de taquicardia ventricular não sustentada foi mais comum em pacientes com espessura parietal máxima do VE ≥ 21 mm e índice de massa do VE ≥ 144 g / m² (8 de 13; 62%), do que naqueles com uma (4 de 13; 31%) ou nenhuma (1 de 13; 8%) variável ecocardiográfica acima dos valores de corte, $p = 0,04$. A prevalência de taquicardia ventricular não sustentada no ECG-Holter elevou-se de forma direta e progressiva com o número de descritores ecocardiográficos de HVE considerados para análise (qui-quadrado para tendência linear $p = 0,04$) (Figura 2). A curva ROC evidenciou que espessura parietal máxima do VE ≥ 21 mm apresentou sensibilidade de 77% e especificidade de 64%, com valor preditivo positivo e negativo de respectivamente 40% e 90%, para detecção de taquicardia ventricular não sustentada no ECG-Holter (área sob a curva ROC 0,767; IC95% 0,614 - 0,920). Índice de massa do VE ≥ 144 g/m² evidenciou sensibilidade de 77% e especificidade de 61%, com valor preditivo positivo de 39% e negativo de 89% (área sob a curva ROC 0,713; IC95% 0,534 - 0,892) (Figura 3).

Discussão

Este estudo demonstrou que a HVE, quanto mais acentuada, mais favorece a arritmogênese na CMH. A ocorrência de taquicardia ventricular não sustentada associou-se a maior grau de comprometimento do VE, quando avaliado pela espessura parietal máxima e índice de massa. O registro de taquicardia ventricular não sustentada mostrou-se mais frequente em situações em que ambos os descritores ecocardiográficos de HVE se apresentavam mais elevados. O caráter assimétrico da hipertrofia e sua distribuição heterogênea tornam menos fidedigna a aferição do índice de massa do VE por meio do ecocardiograma na CMH²⁴. Ainda que frequentemente elevado, exibe fraca correlação com a espessura parietal máxima do VE, quando da avaliação por meio de ressonância magnética²⁵. Todavia, na presente análise, evidenciou-se que o registro de taquicardia ventricular não sustentada, além de associar-se a maior índice de massa, foi mais frequente nos casos em que tanto este como a espessura parietal máxima encontravam-se elevados.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas de 54 pacientes consecutivos com cardiomiopatia hipertrófica e arritmias ventriculares no eletrocardiograma-Holter de 24 horas

	Todos os pacientes (n = 54)	Nível I (n = 41)	Nível II (n = 13)	p
Idade (anos)	54 ± 13	54 ± 14	53 ± 14	0,902
≥ 40 anos	48 (89%)	37 (90%)	11 (85%)	0,623
Sexo Feminino	33 (61%)	27 (66%)	6 (46%)	0,328
CF NYHA				
I/II	40 (74%)	28 (68%)	12 (92%)	0,146
III/IV	14 (26%)	13 (32%)	1 (8%)	0,146
Medicamentos				
Betabloqueadores	41 (76%)	30 (73%)	11 (85%)	0,485
Bloqueadores dos canais de cálcio	17 (31%)	13 (32%)	4 (31%)	1,00
Amiodarona	5 (9%)	5 (12%)	0 (0%)	0,321

Os valores de p referem-se à comparação dos pacientes com Nível I e II de arritmias ventriculares; Nível I: extrassístoles isoladas ou pareadas; Nível II: taquicardia ventricular não sustentada; CF: classe funcional; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2 - Medidas ecocardiográficas de 54 pacientes consecutivos com cardiomiopatia hipertrófica e arritmias ventriculares no eletrocardiograma Holter de 24 horas

	Todos os pacientes (n = 54)	Nível I (n = 41)	Nível II (n = 13)	p
Diâmetro de átrio esquerdo (mm)	45 ± 7	45 ± 8	44 ± 4	0,573
Diâmetro diastólico do VE (mm)	43 ± 6	43 ± 6	44 ± 5	0,381
Diâmetro sistólico do VE (mm)	26 ± 6	26 ± 6	27 ± 4	0,576
Fração de ejeção (%)	72 ± 6	73 ± 7	71 ± 4	0,145
Espessura parietal máxima do VE (mm)	20 ± 4	19 ± 4	23 ± 5	0,001
Índice de massa do VE (g/m ²)	158 ± 48	151 ± 48	182 ± 45	0,049
Formas obstrutivas	21 (39%)	18 (44%)	3 (23%)	0,21
Gradiente em repouso (mmHg)*	59 (37;79)	54 (32;81)	64 (38;-)	0,802
Formas obstrutivas latentes	6 (11%)	2 (5%)	4 (31%)	0,025
Gradiente em repouso (mmHg)*	23 (8;25)	13 (0;-)	23 (13;25)	0,623
Formas não-obstrutivas	27 (50%)	21 (51%)	6 (46%)	1,00
Gradiente em repouso (mmHg)*	0 (0;10)	0 (0;21)	0 (0;9)	0,451

Os valores de p referem-se à comparação dos pacientes com Nível I e II de arritmias ventriculares; Nível I: extrassístoles isoladas ou pareadas; Nível II: taquicardia ventricular não sustentada; VE: ventrículo esquerdo; *análise por teste de Mann Whitney.

As arritmias ventriculares constituem manifestação característica da CMH, uma doença que, pelo seu componente arritmogênico, é considerada de evolução imprevisível, com taxas anuais de morte súbita estimadas em 1%²⁶. Estudos fundamentados na análise do ECG-Holter de 24-48h em populações baseadas na comunidade²⁰ e em centros de referência²⁷⁻²⁹ identificaram extrassístoles ventriculares em 80%-95% dos casos, em número variável de 1 a 5.000. Batimentos extrassistólicos ventriculares pareados foram registrados em 30%-40% dos traçados e taquicardia ventricular não sustentada em 20%-30%, em salvas breves e pouco frequentes de 3 a 26 batimentos. No presente estudo,

extrassístoles ventriculares pareadas foram evidenciadas em 37% dos pacientes e taquicardia ventricular não sustentada em 24%, com salvas de 3 a 24 batimentos. Em relação a estudos prévios, observou-se prevalência semelhante de arritmias ventriculares, embora o menor grau de seleção da amostra e o predomínio de pacientes em faixa etária ≥ 40 anos com leve ou moderado grau de HVE.

O registro de taquicardia ventricular não sustentada no ECG-Holter elevaria a suscetibilidade à morte súbita, ainda que com reduzido valor preditivo positivo²⁷⁻³⁰. As arritmias ventriculares na CMH são originadas por reentrada e emergem de um substrato eletrofisiológico caracterizado por vias de condução

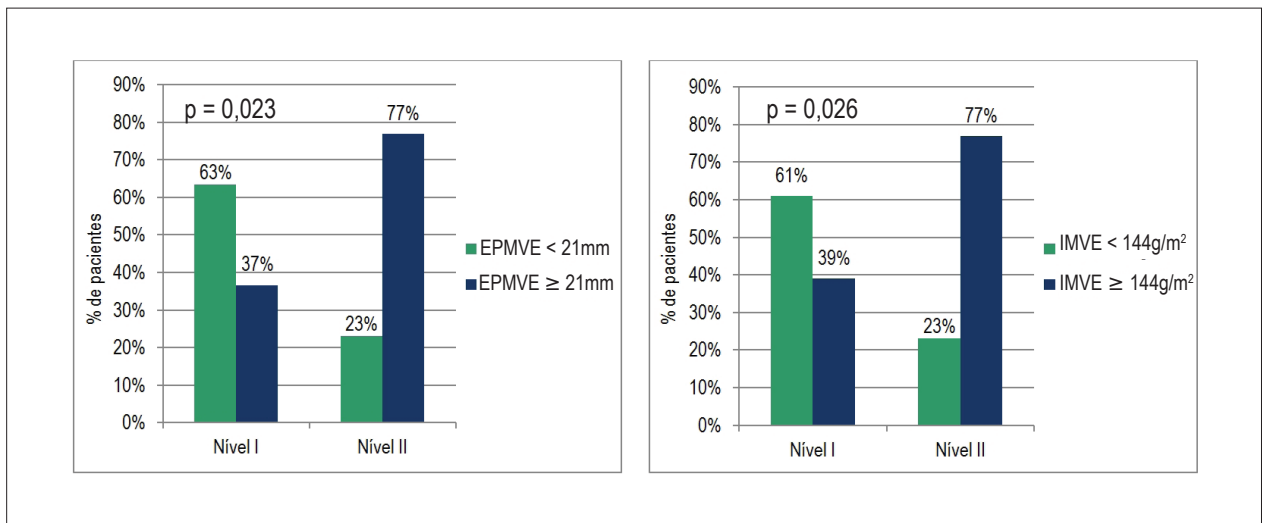


Figura 1 - Associação do grau de hipertrofia ventricular esquerda avaliado pelo ecocardiograma pela espessura parietal máxima e do índice de massa, com arritmias ventriculares no eletrocardiograma-Holter, em 54 pacientes consecutivos com cardiomiopatia hipertrófica; Nível I: extrassístoles isoladas ou pareadas; Nível II: taquicardia ventricular não sustentada; EPMVE: espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo.

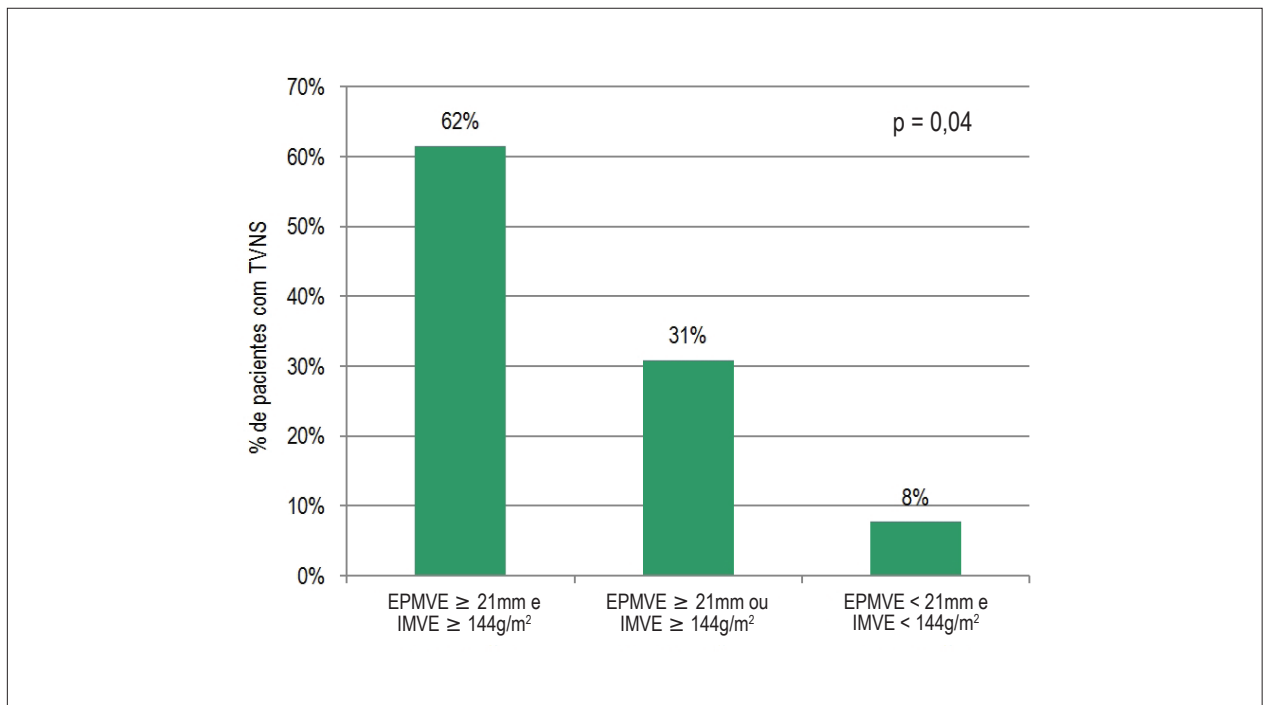


Figura 2 - A prevalência de taquicardia ventricular não sustentada elevou-se de forma direta e progressiva com o número de descritores ecocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda considerados para análise (qui-quadrado para tendência linear, $p = 0,04$); EPMVE: espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo.

lenta e ativação ventricular retardada^{4,7}. Em eletrogramas, o registro de potenciais de pequena amplitude e inscrição tardia, denominados fracionamentos, refletiriam a ativação ventricular anômala e predisporiam à morte súbita⁷. A maior parte dos episódios de taquicardia ventricular aqui observados eram monomórficos, precedidos por extrassístoles e seriam possivelmente abolidos por pacemento antitaquicardia³¹.

A hipótese de o grau de HVE influenciar a arritmogênese na CMH é considerada^{10,11}, embora sem a devida comprovação. Investigação inicial demonstrou relação entre a extensão da HVE e o registro de taquicardia ventricular no ECG-Holter³². Os estudos subsequentes que avaliaram a relação entre a espessura parietal máxima do VE e a ocorrência de taquicardia ventricular não

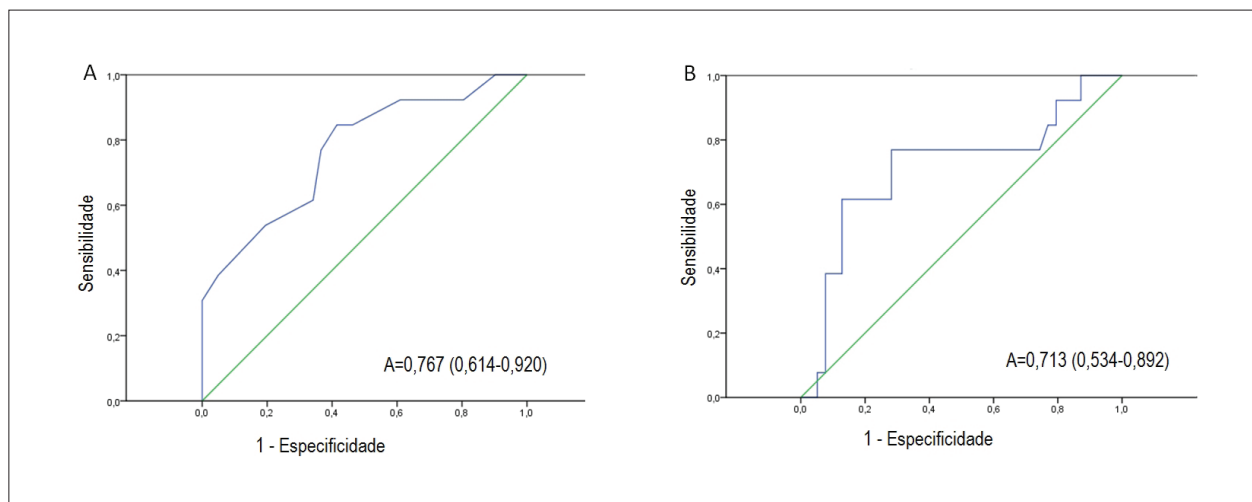


Figura 3 - Curvas ROC para avaliação da capacidade da espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo ≥ 21 mm (A) e do índice de massa ≥ 144 g/m² (B) para discriminar pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e taquicardia ventricular não sustentada no eletrocardiograma-Holter.

sustentada evidenciaram resultados discordantes^{14,20,21}, incluindo aqueles gerados numa mesma instituição, com algum grau presumível de superposição de amostras^{14,20}. Em uma dessas análises, foi demonstrado que o registro de taquicardia ventricular não sustentada incidia de forma proporcional ao grau de HVE, acometendo 50% daqueles com espessura parietal máxima ≥ 30 mm²⁰. Conclusões divergentes poderiam ser atribuídas ao grau de seleção da amostra, à metodologia utilizada e ao caráter heterogêneo da doença. Ao contrário do nosso estudo, em nenhum dos mencionados foram incluídos batimentos extrassistólicos isolados ou pareados. No entanto, predomínio de extrassístoles ventriculares multifocais ou pareadas e de taquicardia ventricular não sustentada foi descrito previamente em pacientes com HVE extensa, septal ou de parede livre anterolateral, em relação a casos com acometimento restrito ao septo²². Em modelos com mutações humanas da CMH, foi demonstrada associação do grau de hipertrofia e arritmias ventriculares induzidas³³. Em mutação do gene da α -tropomiosina, arritmias ventriculares foram induzidas em um terço dos casos e evidenciaram correlação com a espessura parietal máxima do VE e o número de fatores de risco para morte súbita³⁴.

Pacientes com espessura parietal máxima do VE ≥ 30 mm, particularmente jovens e idosos, apresentam maior mortalidade cardiovascular e risco de morte súbita^{10,11,35}. A HVE, ao aumentar o estresse parietal e o consumo de oxigênio, condicionaria à isquemia miocárdica, importante estímulo para o desenvolvimento de arritmias¹. O papel da hipertrofia miocárdica na arritmogênese da CMH poderia ser questionado, ante a descrição de morte súbita em carreadores de mutações do gene da troponina T com espessuras parietais do VE normais ou levemente aumentadas⁶. Fibrilação ventricular é igualmente relatada nas mutações da cadeia pesada da β -miosina cardíaca com HVE ausente ou de expressão tardia³⁶.

A arquitetura anômala do miocárdio, representada por desorganização celular e fibrose, interfere com a condução do estímulo, produz bloqueio unidirecional e favorece o mecanismo de reentrada^{4,7,11}. Fibrose reparativa desenvolve-se, provavelmente, induzida por isquemia miocárdica silenciosa e morte celular consequentes à hipertrofia do miócito e a doença da microcirculação^{12,15}. Estado pré-fibrótico indicativo do aumento da síntese de colágeno antecederia o desenvolvimento de HVE na CMH³⁷. A deposição de colágeno na forma de fibrose reparativa é identificada em faixa etária precoce e tende a expandir-se com o avançar da idade⁵. Em portadores de CMH acometidos por morte súbita, com doença causada por outros genes que não o da troponina T, a presença de extensas áreas de fibrose evidencia potencial relação entre o substrato histopatológico e o desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais⁶. Mais recentemente, a análise de biopsias endomiocárdicas de CMH demonstrou que a elevação da fração de volume de colágeno se associava a maior mortalidade³⁸.

O aumento da massa miocárdica e das espessuras parietais do VE na CMH não é somente determinado pela hipertrofia do miócito, mas decorre em grande parte da expansão da matriz extracelular, na forma de fibrose reparativa^{12,15}. Estudos com ressonância magnética com gadolínio demonstraram correlação da fibrose detectada por realce tardio com a espessura do septo interventricular, determinada tanto por esse método quanto pelo ecocardiograma^{16,39}, o mesmo não sucedendo em relação à massa global do VE³⁹. O realce tardio identifica a presença de fibrose intramiocárdica, de caráter reparativo em 40% a 80% dos casos de CMH, ocupando de 0,4% a 65% do miocárdio ventricular¹⁶⁻¹⁸. Em análise multivariada¹⁸ e em meta-análise recente¹⁹, a fibrose detectada por ressonância magnética mostrou-se preditor independente de mortalidade, mas para que essa seja considerada marcador de prognóstico e morte súbita, é necessária comprovação adicional¹. A associação

de fibrose identificada por ressonância magnética¹⁴⁻¹⁷ ou tomografia computadorizada com múltiplos detectores⁴⁰ e taquiarritmias ventriculares, de caráter fatal ou não, sugere a existência de um elo fisiopatológico entre arritmogênese e fibrose na CMH. Tal fato justificaria a constatada associação entre a maior frequência de arritmias ventriculares e o espessamento parietal do VE, do qual a fibrose é um dos fatores determinantes. Entretanto, não está esclarecido se o aumento das espessuras parietais do VE dependente de fibrose reflete as consequências de um processo de isquemia miocárdica crônica influenciado pela hipertrofia celular e doença da microcirculação ou resulta da ativação de fatores genéticos ainda não bem conhecidos.

A aqui demonstrada associação entre a ocorrência de arritmias ventriculares e o grau de HVE contribuiria para individualização de fatores que predisõem a arritmogênese na CMH. O presente estudo evidenciou que espessura parietal máxima do VE ≥ 21 mm e índice de massa ≥ 144 g/m² constituíram características capazes de conferir maior instabilidade elétrica ao miocárdio em portadores dessa doença.

Limitações do estudo

A possibilidade de nossos resultados refletirem em algum grau as características próprias da amostra não pode ser afastada. A inclusão predominante de indivíduos em faixa etária mais avançada com menor grau de seleção, provavelmente de menor risco, poderia limitar as conclusões a populações com esse perfil. No entanto, admite-se que a população estudada possa ser também representativa da doença, tanto quanto aqueles atendidos em centros de referência.

Referências

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):e783-831.
2. Mattos BP, Torres MA, Freitas VC. Avaliação diagnóstica da cardiomiopatia hipertrófica em fase clínica e pré-clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1):51-62.
3. Elliot PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2212-8.
4. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;121(3):445-56. Erratum in: *Circulation*. 2010 Jul 6;122(1):e7.
5. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):36-44.
6. Varnava AM, Elliot PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001;104(12):1380-4.
7. Saumarez RC, Pytkowski M, Sterlinski M, Bourke JP, Clague JR, Cobbe SM, et al. Paced ventricular electrogram fractionation predicts sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1653-61.
8. Mattos BP. Estratificação de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica: bases genéticas e clínicas. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):391-9.
9. Medeiros Pde T, Martinelli Filho M, Arteaga E, Costa R, Siqueira S, Mady C, et al. Cardiomiopatia hipertrófica: importância dos eventos arrítmicos em pacientes com risco de morte súbita. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):649-57.
10. 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;342(24):1778-85.
11. Elliot PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2001;357(9254):420-4.
12. Basso CD, 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;31(8):988-98.

Conclusões

Neste estudo baseado em uma coorte de pacientes ambulatoriais com CMH não referenciados, em faixa etária predominante acima de 40 anos, verificou-se associação entre a ocorrência de arritmias ventriculares no ECG-Holter e o grau de HVE avaliado ao ecocardiograma pela espessura parietal máxima e índice de massa. Maior prevalência de taquicardia ventricular não sustentada foi evidenciada nos casos em que ambos os descritores ecocardiográficos de HVE eram mais elevados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mattos BP, Torres MAR, Scolari FL; Obtenção de dados: Mattos BP, Freitas VC; Análise e interpretação dos dados: Mattos BP, Torres MAR, Freitas VC, Scolari FL, Loreto MS; Análise estatística: Mattos BP, Scolari FL, Loreto MS; Redação do manuscrito: Mattos BP, Scolari FL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Mattos BP, Torres MAR.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

13. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000;84(5):476-82.
14. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Burros JL, Gibson CM, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1369-74.
15. Kwon DH, Setser RM, Popovic ZB, Thamilarasan M, Sola S, Schoenhagen P, et al. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(6):617-25.
16. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, Ackerman MJ, Sorajja P, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):51-8.
17. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-74.
18. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):875-87.
19. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):370-7.
20. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):697-704.
21. Olivetto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):315-21.
22. Cheng X, Kusachi S, Urabe N, Nogami K, Takemoto M, Morishita N, et al. Association between high grade ventricular arrhythmia and extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Med Okayama*. 1991;45(3):155-9.
23. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
24. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum of left ventricular hypertrophic in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1699-708.
25. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):559-66.
26. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden death from genetic and acquired cardiomyopathies. *Circulation*. 2012;125(12):1563-76.
27. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981;48(2):252-7.
28. McKenna WJ, England D, Doi YL, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence and prognosis. *Br Heart J*. 1981;46(2):168-72.
29. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-9.
30. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1933-41.
31. O'Mahony C, Lambiase PD, Rahman SM, Cardona M, Calcagnino M, Quarta G, et al. The relation of ventricular arrhythmia electrophysiological characteristics to cardiac phenotype and circadian patterns in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2012;14(5):724-33.
32. Spirito P, Watson RM, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;60(14):1137-42.
33. Wang L, Seidman JG, Seidman CE. Narrative review: harnessing molecular genetics for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):513-20.
34. Hedman A, Hartikainen, Vanninen E, Laitinen T, Jääskeläinen P, Laakso M, et al. Inducibility of life-threatening ventricular arrhythmias is related to maximum left ventricular thickness and clinical markers of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to the Asp175Asn mutation in the α -tropomyosin gene. *J Moll Cell Cardiol*. 2004;36(1):91-9. Erratum in *J Moll Cell Cardiol*. 2004;36(4):607-8.
35. Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR, Ackerman MJ, Tajik AJ, Gersh BJ. Use of echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications of massive hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(6):788-95.
36. Cristiaans I, Lekanne dit Deprez RH, van Langen IM, Wilde AA. Ventricular fibrillation in MYH7-related hypertrophic cardiomyopathy before onset of ventricular hypertrophy. *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1366-9.
37. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2010;363(6):552-63.
38. Arteaga E, de Araújo AQ, Bernstein M, Ramires FJ, Ianni BM, Fernandes F, et al. Valor prognóstico da fração de volume de colágeno na cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(3):210-4, 216-20.
39. Prinz C, Hering D, Bitter T, Horstkotte D, Faber L. Left atrial size and left ventricular hypertrophy correlate with myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2011;66(2):153-7.
40. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Pita CC, Martinelli Filho M, Ávila LF, et al. Fibrose miocárdica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica com alto risco para morte súbita cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):535-40.