

Papel da Fibrose Miocárdica na Cardiomiopatia Hipertrófica: Revisão Sistemática e Metanálise Atualizada de Marcadores de Risco para Morte Súbita

Role of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Risk Markers for Sudden Death

Marcelo Imbroinise Bittencourt,^{1b} Samária Ali Cader,^{1b} Denizar Vianna Araújo,^{1b} Ana Luiza Ferreira Salles,^{1b} Felipe Neves de Albuquerque,^{1b} Pedro Pimenta de Mello Spinetti,^{1b} Denilson Campos de Albuquerque,^{1b} Ricardo Mourilhe-Rocha^{1b}
Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) está associada à morte súbita (MS). A fibrose miocárdica está supostamente correlacionada à MS.

Objetivo: Realizamos uma revisão sistemática com metanálise, atualizando os marcadores de risco (MR) em CMH enfatizando a fibrose miocárdica.

Métodos: Revisamos estudos de CMH que abordaram desfechos arrítmicos graves e certos MR: história familiar de MS, hipertrofia ventricular grave, síncope inexplicada, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) na monitorização com Holter de 24 horas, resposta anormal da pressão arterial ao exercício (ABPRE), fibrose miocárdica e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO. Utilizamos os riscos relativos (RRs) como uma medida de efeito e modelos aleatórios para a análise. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados: Vinte e um estudos foram selecionados (14.901 pacientes com idade de 45 ± 16 anos; homens, 62,8%). A fibrose miocárdica foi o principal MARCADOR DE RISCO (RR, 3,43; IC95%, 1,95-6,03). Os outros MR, exceto obstrução da VSVE, também foram preditores: história familiar de MS (RR, 1,75; IC95%, 1,39-2,20), hipertrofia ventricular grave (RR, 1,86; IC95%, 1,26-2,74), síncope inexplicada (RR, 2,27; IC95%, 1,69-3,07), TVNS (RR, 2,79; IC95%, 2,29-3,41) e ABPRE (RR, 1,53; IC95%, 1,12-2,08).

Conclusões: Confirmamos a associação de fibrose miocárdica e outros MR com desfechos arrítmicos graves na CMH e enfatizamos a necessidade de novos modelos de previsão no manejo desses pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(3):281-289)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar; Fibrose Endomiocárdica; Fatores de Risco; Morte Súbita Cardíaca; Revisão; Metanálise.

Abstract

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is associated with sudden death (SD). Myocardial fibrosis is reportedly correlated with SD.

Objective: We performed a systematic review with meta-analysis, updating the risk markers (RMs) in HCM emphasizing myocardial fibrosis.

Methods: We reviewed HCM studies that addressed severe arrhythmic outcomes and the certain RMs: SD family history, severe ventricular hypertrophy, unexplained syncope, non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) on 24-hour Holter monitoring, abnormal blood pressure response to exercise (ABPRE), myocardial fibrosis and left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO) in the MEDLINE, LILACS, and SciELO databases. We used relative risks (RRs) as an effect measure and random models for the analysis. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results: Twenty-one studies were selected (14,901 patients aged 45 ± 16 years; men, 62.8%). Myocardial fibrosis was the major RISK MARKER (RR, 3.43; 95% CI, 1.95-6.03). The other RMs, except for LVOTO, were also predictors: SD family history (RR, 1.75; 95% CI, 1.39-2.20), severe ventricular hypertrophy (RR, 1.86; 95% CI, 1.26-2.74), unexplained syncope (RR, 2.27; 95% CI, 1.69-3.07), NSVT (RR, 2.79; 95% CI, 2.29-3.41), and ABPRE (RR, 1.53; 95% CI, 1.12-2.08).

Conclusions: We confirmed the association of myocardial fibrosis and other RMs with severe arrhythmic outcomes in HCM and emphasize the need for new prediction models in managing these patients. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(3):281-289)

Keywords: Cardiomyopathy, Hypertrophic, Familial; Endomyocardial Fibrosis; Risk Factors; Death, Sudden, Cardiac; Review; Meta-Analysis.

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

Correspondência: Marcelo Imbroinise Bittencourt •

Rua Dona Maria, 71 BL 1 Apto 902. CEP 20541-030, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: mib@cardiol.br, marceloibittencourt@gmail.com

Artigo recebido em 04/04/2018, revisado em 05/07/2018, aceito em 05/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20190045

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença autossômica dominante caracterizada por hipertrofia ventricular na ausência de outras condições que causam sobrecarga cardíaca.¹⁻³ É a doença genética mais comum, com uma taxa de prevalência estimada em 1:500, afetando homens e mulheres.⁴ Sua apresentação pode variar de complicações assintomáticas a mais graves, como a morte súbita (MS), que tem uma taxa de incidência de 1% ao ano. CMH é o principal responsável pela MS em atletas jovens e competitivos.⁵⁻⁷ Há uma discussão sobre como deveríamos estratificar a MS e indicar o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) para a prevenção primária desta doença.^{8,9} Estratégias têm sido propostas para identificar esses pacientes, e marcadores de risco (MR) clássicos, como história familiar de MS, hipertrofia ventricular grave, síncope inexplicada, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) no Holter de 24 horas e resposta anormal da pressão arterial ao exercício (ABPRE), foram avaliados em vários estudos clínicos.¹⁰⁻¹³ Como tal, a fisiopatologia da MS na CMH não é totalmente compreendida. Alguns fatores parecem estar envolvidos, incluindo o desenvolvimento de fibrose miocárdica. Estudos que investigaram a fibrose miocárdica utilizando ressonância magnética (RM) mostraram correlações com desfechos graves. Em um estudo recente, Chan et al.,¹⁴ observaram que uma porcentagem de fibrose >15% da massa ventricular esquerda estava associada a um aumento de duas vezes no risco de MS em pacientes considerados inicialmente como de baixo risco. No entanto, a detecção de fibrose miocárdica utilizando RM cardíaca continua a gerar discussões entre especialistas e agora é considerada apenas um modificador de risco, como evidenciado pelo *American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*.¹ A reavaliação dos MR, considerando a presença de fibrose miocárdica, é fundamental para melhorar a estratificação de risco. Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais que examinaram os MR na CMH, enfatizando a presença de fibrose utilizando RM cardíaca, para avaliar seu poder estatístico na predição da MS.

Métodos

Desenho do estudo

Revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais da história natural da CMH que relataram MR de MS e desfechos arrítmicos graves.

Estratégia de busca

A pesquisa utilizou 3 bases de dados - MEDLINE, LILACS e SciELO - contemplando estudos prospectivos ou retrospectivos realizados entre 1980 e 2016, que analisaram a história natural de pacientes com CMH, independente de sexo ou etnia.¹⁵ Utilizamos a lista de verificação da declaração PRISMA para conduzir a revisão sistemática e a metanálise.¹⁶ A pesquisa detalhada adaptada para cada base de dados foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave do *Medical Subject Heading (MeSH)* e *DECS: Cardiomyopathy*,

Hypertrophic, Familial [MeSH] OU "*Cardiomyopathy, Hypertrophic*" [Mesh] OU "*cardiomyopathies*" [MeSH] OU "*cardiomyopathy [MEASURE]*" OU "*risk factors*" [MeSH] *Death [Text Word]* OU "*defibrillators, implantable*" [MeSH] OU "*cardioverter defibrillator, implantable*" [Text Word]. Apenas os artigos publicados em inglês, português e espanhol foram considerados para a revisão do texto completo.

Crítérios de Seleção

Incluimos apenas estudos observacionais (coorte prospectiva ou retrospectiva) que tiveram um desfecho arrítmico grave equivalente à MS. Os estudos que também analisaram pelo menos um dos seguintes MR foram incluídos: a) história familiar de MS, b) hipertrofia ventricular esquerda grave, c) síncope inexplicada, d) TVNS em Holter de 24 horas, e) ABPRE, f) presença de obstrução da VSVE, e g) presença de fibrose miocárdica na RM cardíaca. Os critérios de exclusão foram (1) estudos que eram relatos de casos ou artigos de revisão, (2) estudos que não atendiam aos critérios de inclusão previamente descritos e (3) estudos duplicados.

Definições

Os estudos incluídos em nossa metanálise frequentemente utilizaram conceitos de variáveis, mas se encaixam nas definições listadas na Tabela 1.

Extração de dados

A elegibilidade (utilizando os critérios de inclusão e exclusão) de cada estudo foi sistematicamente analisada por dois revisores (MIB e SAC), inicialmente pelos títulos e resumos. Os artigos selecionados foram lidos e analisados na íntegra para avaliar sua elegibilidade e qualidade metodológica; todas as referências foram revisadas para identificar qualquer estudo adicional. Diferenças na opinião entre os dois principais revisores foram resolvidas por um terceiro revisor (DV) de forma independente. Após essa fase, os dados foram extraídos. As informações coletadas em cada estudo incluíram desenho do estudo, número de pacientes, dados demográficos, seguimento, MR para a MS e desfechos arrítmicos graves. Os autores foram contatados quando qualquer informação adicional era necessária. Não houve restrição de tempo para os desfechos arrítmicos graves.

Análise estatística

A análise estatística utilizou o risco relativo (RR) como medida de efeito com intervalos de confiança (IC) de 95%. A metanálise foi realizada pelo método DerSimonian e Laird, no caso de heterogeneidade, e pelo método de Mantel-Haenszel, em caso de homogeneidade. A heterogeneidade foi analisada pelos testes Cochran Q e I² Higgins/Thompson. O risco de viés foi testado utilizando gráficos de funil e o teste de regressão linear de Egger. O software utilizado para a análise foi R 3.4.1. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Aspectos legais e éticos

O protocolo do estudo foi submetido ao Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto e recebeu parecer final em 14 de novembro de 2013.

Tabela 1 – Definições de desfechos e marcadores de risco utilizados na metanálise

Desfechos arritmicos graves	MS, MS abortada, taquicardia ventricular sustentada documentada ou choque apropriado em pacientes com CDI
História familiar de MS	História familiar de MS em parentes de primeiro grau de pacientes
Hipertrofia ventricular esquerda grave	Espessura ventricular >30 mm medida pela ecocardiografia em qualquer segmento do ventriculo esquerdo
Síncope inexplicada	História de perda de consciência inexplicada e transitória com recuperação espontânea
TVNS na monitorização por Holter de 24 horas	≥ 3 extra-sístoles ventriculares consecutivas com frequência cardíaca ≥ 120 bpm por <30 segundos
Obstrução da VSVE	Gradiente de pico ≥ 30 mmHg na via de saída do ventriculo esquerdo detectada na ecocardiografia
ABPRE	Pressão arterial sistólica aumentada (<20 mmHg) ou diminuída (>10 mmHg) ao pico de exercício
Fibrose miocárdica	Deteção de realce tardio na RM com gadolínio

MS: morte súbita; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; VSVE: via de saída do ventriculo esquerdo; ABPRE: resposta anormal da pressão arterial ao exercício; RM: ressonância magnética.

Resultados

Resultados da busca

A estratégia de busca identificou 809 artigos potencialmente relevantes (Figura 1). Após a leitura dos títulos e resumos, 123 permaneceram para a análise de elegibilidade. Após avaliação detalhada, 103 artigos foram excluídos e 1 artigo foi adicionado após a revisão das referências. Assim, foram selecionados 21 estudos observacionais, incluindo 14 estudos prospectivos e 7 estudos retrospectivos, com um total de 14.901 pacientes (idade de 45 ± 16 anos; 62,8% eram do sexo masculino).^{11-14,17-33} As principais características dos estudos incluídos são mostradas na Tabela 2.

Fibrose miocárdica

A revisão sistemática selecionou cinco artigos que correlacionaram a presença de fibrose na RM cardíaca com desfechos arritmicos graves. Um deles foi excluído da metanálise porque todos os pacientes que tiveram eventos apresentaram fibrose miocárdica usando a RM, impossibilitando o cálculo da medida de efeito.²⁴ Entre os quatro estudos restantes envolvendo 2549 pacientes, a presença de fibrose correlacionou-se com eventos equivalentes a MS em dois estudos;^{14,29} entretanto, isso ocorreu apenas na análise univariada dos outros dois.^{32,33} Na metanálise, encontramos uma probabilidade significativa de desfechos arritmicos graves na presença dessa variável (RR, 3,43; IC95%, 1,95-6,03). Destacamos a ausência de heterogeneidade no gráfico *forest plot* e o RR, que foi o maior entre todos os outros marcadores avaliados (Figuras 2A e 3). O gráfico de funil para fibrose miocárdica é mostrado na figura 2B.

Metanálise dos MR clássicos

Como mostrado na Figura 3, os seguintes MR clássicos demonstraram uma associação com os desfechos estudados: história familiar de MS (13 estudos - 9815 pacientes; RR, 1,75; IC95%, 1,39-2,20); hipertrofia ventricular esquerda grave (11 estudos - 5501 pacientes; RR, 1,86; IC95%, 1,26-2,74); síncope inexplicável (12 estudos - 10064 pacientes; RR, 2,27; IC95%, 1,69-3,07); TVNS em Holter de 24 horas (14 estudos - 9421 pacientes; RR, 2,79; IC95%, 2,29-3,41); e ABPRE (6 estudos - 3061 pacientes; RR, 1,53; IC95%, 1,12-2,08).

Em nossa análise, o único MARCADOR DE RISCO que não apresentou correlação com desfechos arritmicos graves foi a obstrução da VSVE (5 estudos - 4762 pacientes; RR, 1,72; IC95%, 0,97-3,02). Isso pode ter sido influenciado pelo pequeno número de estudos envolvidos na análise combinada. Deve-se enfatizar que a inclusão desse marcador na estratificação da MS sempre foi motivo de debate.

Quando avaliamos a heterogeneidade em todos os MR, observamos que apenas a hipertrofia ventricular esquerda grave foi significativa ($I^2 = 75\%$, $p < 0,01$), porém enfatizamos que o modelo de efeito aleatório utilizado na metanálise já atenua esse aspecto. O teste de Egger também aponta para um viés de publicação para este MARCADOR DE RISCO ($p = 0,002$). Não observamos viés de publicação pelo teste de Egger ou pelo gráfico de funil para os outros MR clássicos.

Com base nesses resultados, parece plausível que todos os MR clássicos ainda sejam utilizados na estratificação de MS na CMH, exceto na obstrução da VSVE.

Discussão

Esta revisão sistemática e metanálise mostra a importância de uma abordagem ampla na estratificação de risco de MS em pacientes com CMH, incluindo avaliação da fibrose miocárdica.

A avaliação de pacientes com CMH pode incluir múltiplos exames complementares na tentativa de prever a MS. Obviamente, isso tem vários efeitos, incluindo o ônus econômico. Assim, saber selecionar os MR mais importantes é essencial. Embora a prevenção primária tenha sido objeto de pesquisa em vários estudos nas últimas décadas, a tentativa de prever quais pacientes com CMH apresentam maior risco de MS permanece um desafio. Portanto, revisões sistemáticas e metanálises de um tema tão controverso tornam-se importantes. A presença dos MR aqui estudados pode definir a necessidade de colocação do CDI, considerando-se que é a única ferramenta segura e eficaz na prevenção de MS.³⁴⁻³⁶ Têm sido relatado que alguns MR são mais relevantes, como a história familiar de MS, que foi destacada no estudo de Dimitrow et al.¹⁰ no entanto, seus baixos valores preditivos positivos são uma limitação. No caso de síncope, é apenas indicativo de risco quando inexplicada. Portanto, todos os MR têm suas limitações.

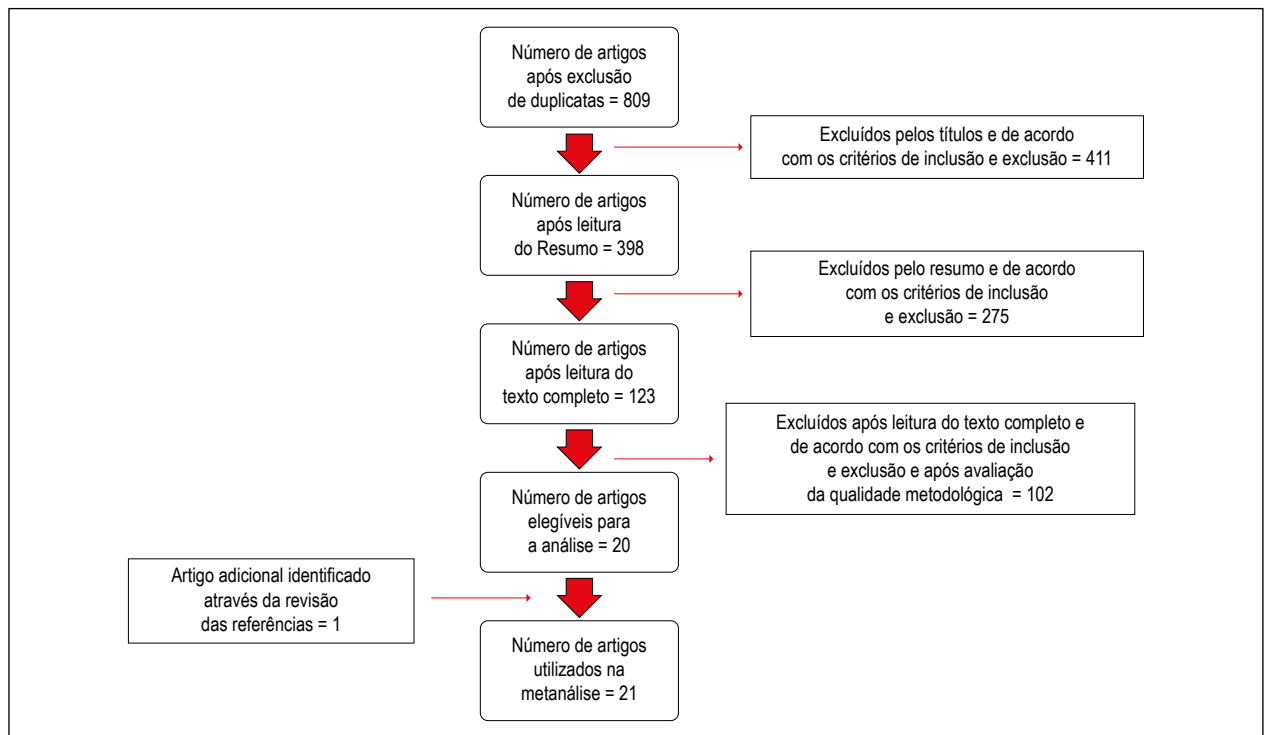


Figura 1 – Fluxograma da revisão sistemática.

Tabela 2 – Características dos estudos observacionais envolvendo MR de MS na CMH

Autor / ano de publicação	País	No de pacientes	Idade (anos)	% sexo masculino	Seguimento (meses)	Desfechos arritmicos graves
Elliott et al. 2006 ¹⁷	RU; 1988-2002	917	43	60,4	61	54
Elliott et al. 2000 ¹⁸	RU; 1988-1998	368	37	64,9	43,2	22
Gimeno et al. 2009 ¹³	RU; 1988 – 2004	1380	42	61,8	54	NI
Kofflard et al. 2003 ¹⁹	Países Baixos; 1970-1999	225	41	57,7	96	20
Kofflard et al. 1993 ²⁰	Países Baixos; 1970-1990	113	38	53,09	87,6	9
Maron B et al. 2007 ²¹	Multicêntrico; 1983-2005	383	41	62,9	44,4	51
Maron M et al. 2003 ²²	EUA e Itália; 1983- 2001	1101	45	59,4	75,6	71
Michaelides et al. 2009 ²³	Grécia; 1999-2001	81	42	70,3	63,6	8
Monserrat et al. 2003 ¹²	RU; 1988-2000	531	39	60,8	70	32
Rubinshtein et al. 2010 ²⁴	EUA; 2001-2007	424	55	59,1	43	8
Spirito et al. 2009 ²⁵	EUA e Itália; 1983-2005	1511	46	61,3	67,2	74
Spirito et al. 2000 ¹¹	EUA e Itália; 1983-1997	480	47	60	78	23
Syska et al. 2010 ²⁶	Polónia; 1996-2006	78	36,4	47,4	55,2	13
Chan et al. 2014 ¹⁴	EUA e Itália; 2001-2010	1293	46	63	39,6	37
Spirito et al. 2014 ²⁷	Multicêntrico; 1990-2009	653	44,4	70,5	63,6	24
Magnusson et al. 2016 ²⁸	Suécia; 1995-2002	237	52	69,2	64,8	77
Klopotowski et al. 2015 ²⁹	Polónia; 2008-2013	328	45	58,5	37	14
Mahony et al. 2014 ³⁰	Multicêntrico	3675	48	63,9	68,4	198
Debonnaire et al. 2015 ³¹	Países Baixos e Bélgica	195	52	61	68,4	26
Ismail et al. 2014 ³²	RU; 2000-2011	711	55	70,4	42	22
O’Hanlon et al. 2010 ³³	RU; 2000-2006	217	53,2	70,5	37,2	12

MR: marcadores de risco; MS: morte súbita; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; RU: Reino Unido; EUA: Estados Unidos da América; NI: não informado.

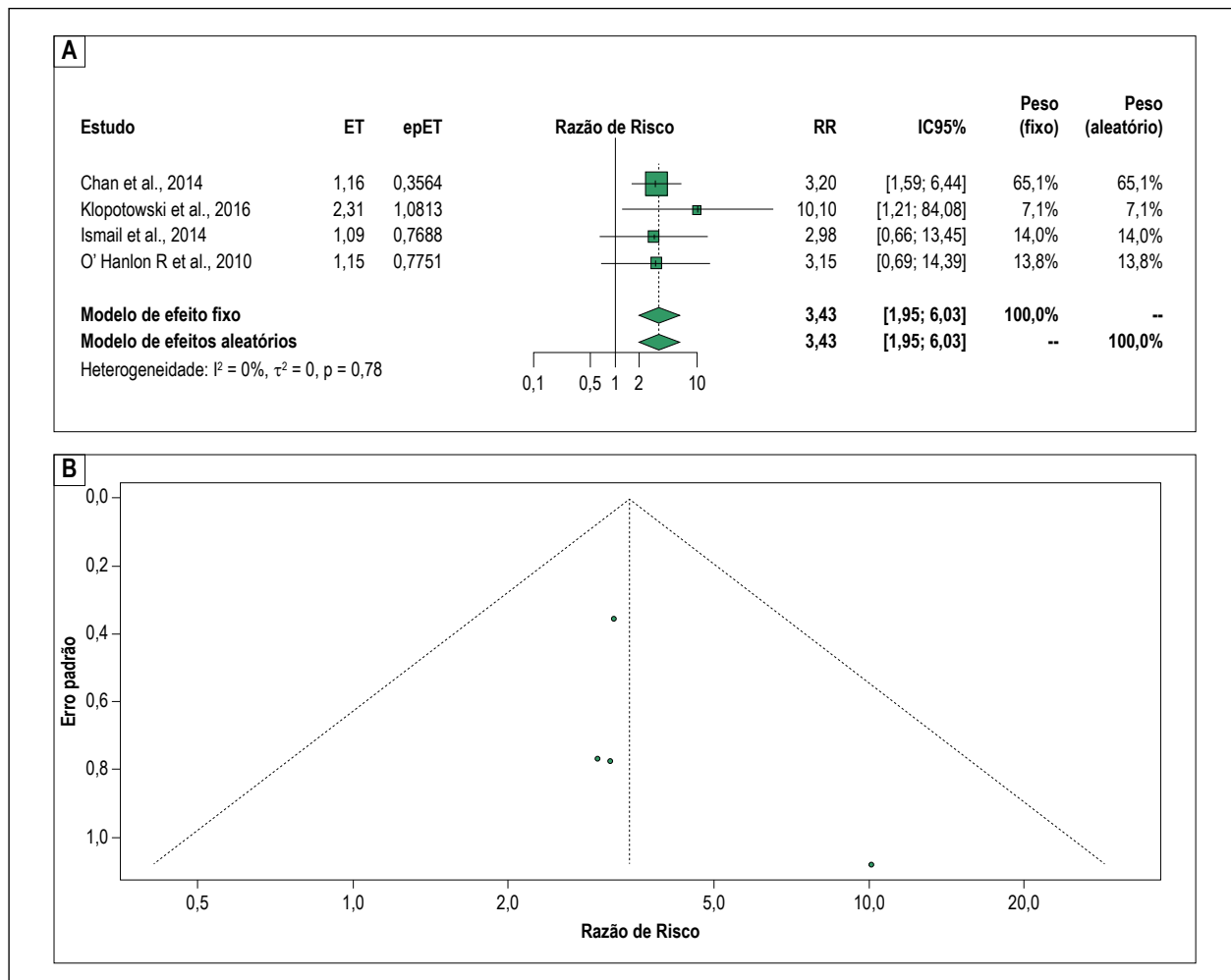


Figura 2 – A. Gráfico em floresta ou forest plot de fibrose miocárdica e risco relativo dos desfechos arritmicos graves. B. Gráfico em funil da fibrose miocárdica para avaliar o viés de publicação. ET: efeito estimado do tratamento; epTE: erro padrão da estimativa do tratamento; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Estratégias utilizando a soma de MR clássicos não foram viáveis. No registro multicêntrico realizado por Maron et al.,⁸ em pacientes com CMH tratados com colocação de CDI, observou-se que 35% que receberam um choque apropriado tinham apenas 1 MR. Esses dados foram reforçados por uma metanálise recente de pacientes com CMH e CDI que tinham, em média, 1,8 MARCADOR DE RISCO para a MS, os quais apresentavam uma taxa de 3,3% de choques apropriados por ano.³⁷ Também enfatizamos que a análise não incluiu estudos que tinham fibrose miocárdica como MR.

Entre os últimos marcadores estudados para estabelecer correlações com um risco aumentado de MS na CMH, o mais importante foi a fibrose miocárdica. O mecanismo sugerido para essa predisposição é que a presença de fibrose miocárdica poderia ser um substrato para áreas de reentrada ventricular. Um estudo clássico demonstrou que esse achado se correlaciona com a presença de TVNS na monitorização por Holter de 24 horas.³⁸ Shiozaki et al.,³⁹ em uma experiência nacional recente com 26 pacientes com CMH e CDI, avaliou a fibrose miocárdica por outro método,

a tomografia computadorizada com contraste, e encontrou uma taxa maior de choques apropriados em pacientes que tinham uma massa de fibrose >18 g. A maioria dos estudos que avaliou a fibrose miocárdica nessa população utilizaram a RM cardíaca, e essas foram as experiências que analisamos com foco nos desfechos associados à MS.

Colocando os resultados em contexto, esta metanálise de estudos observacionais relata uma associação estatisticamente significativa entre a fibrose miocárdica detectada na RM cardíaca e os resultados equivalentes à MS. Embora tenhamos utilizado poucos artigos, este é o achado mais importante deste estudo, mostrando o maior RR entre todos os MR estudados com um IC muito confiável. E mesmo que o gráfico de funil tenha revelado assimetria discreta, sugerindo um viés de publicação para a fibrose miocárdica, é importante observar que o pequeno número de artigos não nos permite fazer essa afirmação.

Uma metanálise publicada por Briasoulis et al.,⁴⁰ abordando apenas a fibrose miocárdica, encontrou resultados semelhantes. No entanto, um artigo utilizado nas

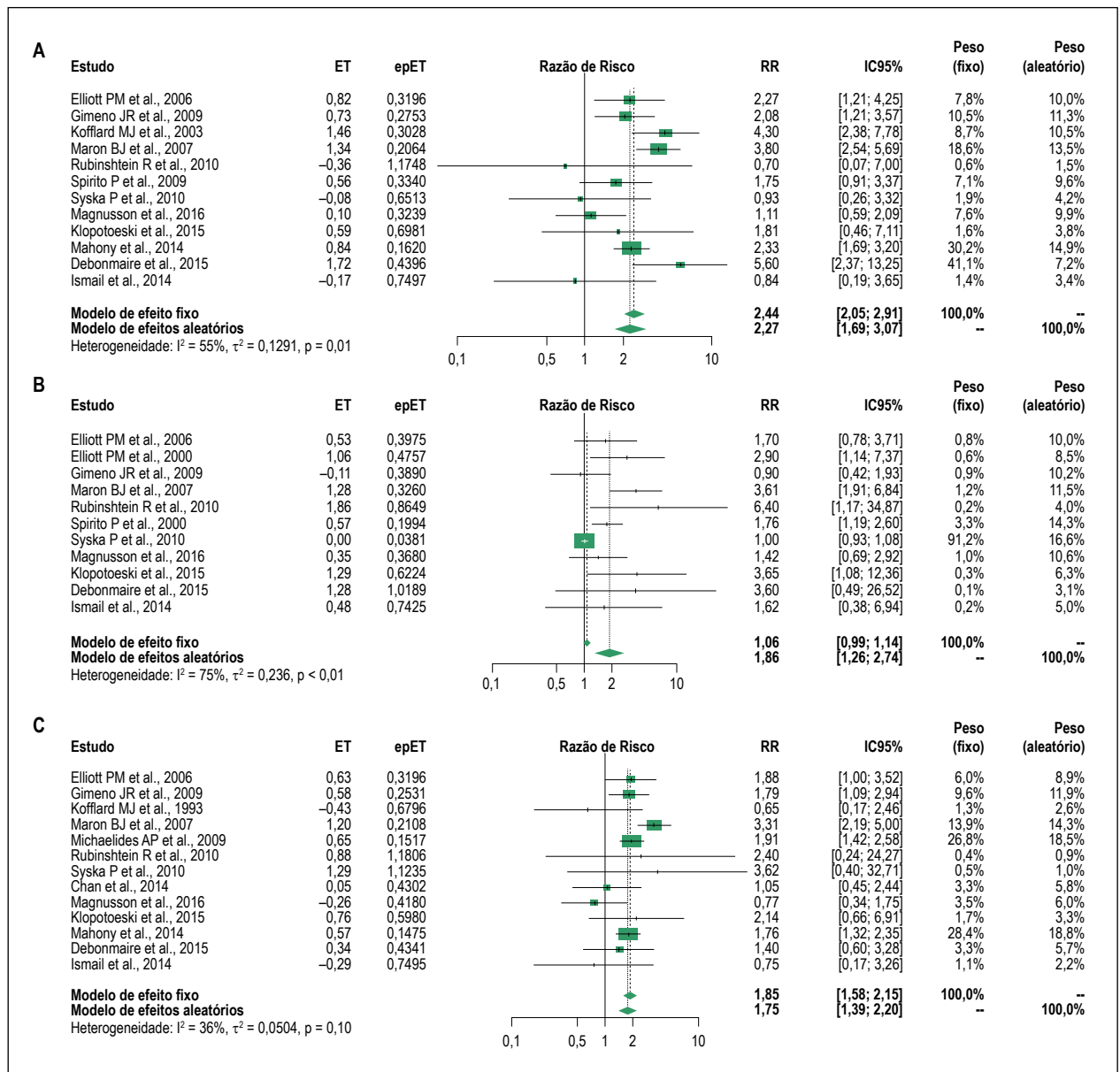


Figura 3 – Gráfico em floresta (forest plot) dos marcadores de risco e risco relativo de desfechos arritmicos graves: A: síncope inexplicada; B: hipertrofia ventricular grave; C: história familiar de morte súbita; D: taquicardia ventricular não-sustentada; E: resposta anormal da pressão arterial ao exercício; F: obstrução da via de saída do ventriculo esquerdo. ET: efeito estimado do tratamento; epET: erro padrão da estimativa do tratamento; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

análises não permitiu o cálculo preciso de uma medida de efeito, pois o grupo sem fibrose não apresentou nenhum evento.²⁴ Optou-se por removê-lo, pois entendemos que isso comprometeria a análise estatística. Destaca-se que esta metanálise incluiu o artigo de Klopotoeski et al.,²⁹ com 328 pacientes e atualizou outros MR.

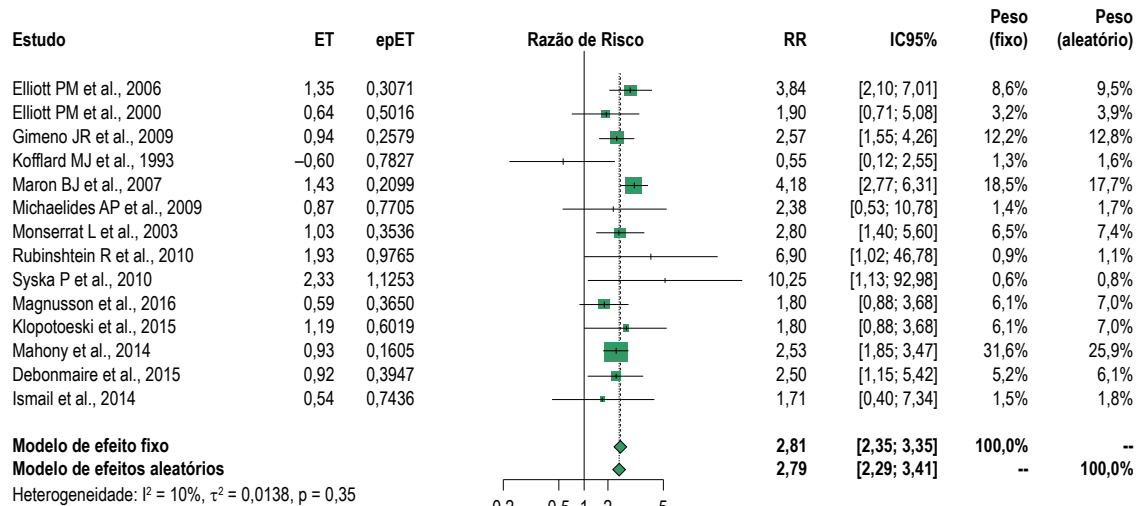
Consideramos que esse achado é de grande relevância clínica, uma vez que as diretrizes mais recentes sobre o assunto não abordam a presença de fibrose como MR. Em seu último documento sobre a doença, a Sociedade Europeia de Cardiologia baseou a indicação da colocação do CDI na utilização de um calculador de risco (HCM-Risk SCD) criado

para fornecer estratificações mais precisas.² Baseado em uma coorte, o modelo derivado utilizou os parâmetros de idade, espessura ventricular máxima, obstrução da VSVE, diâmetro do átrio esquerdo, história familiar de MS, presença de TVNS e síncope inexplicada.³⁰ Estudos subsequentes mostraram resultados conflitantes em relação ao calculador.^{41,42} Talvez, o fato de não avaliar a fibrose possa ser uma limitação.

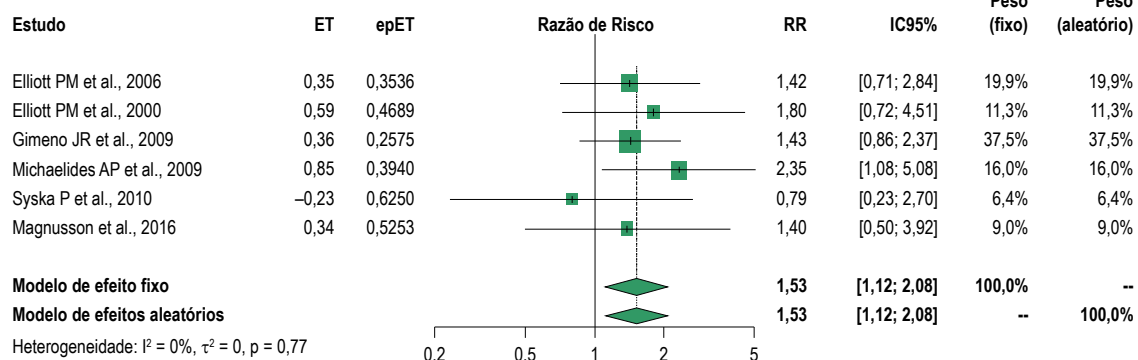
Em relação aos demais achados, observamos que todos os MR clássicos se correlacionaram com a ocorrência dos desfechos estudados, com exceção da obstrução da VSVE. Em contraste com o que foi observado em uma metanálise publicada anteriormente, nossos achados não indicam que

Artigo Original

D



E



F

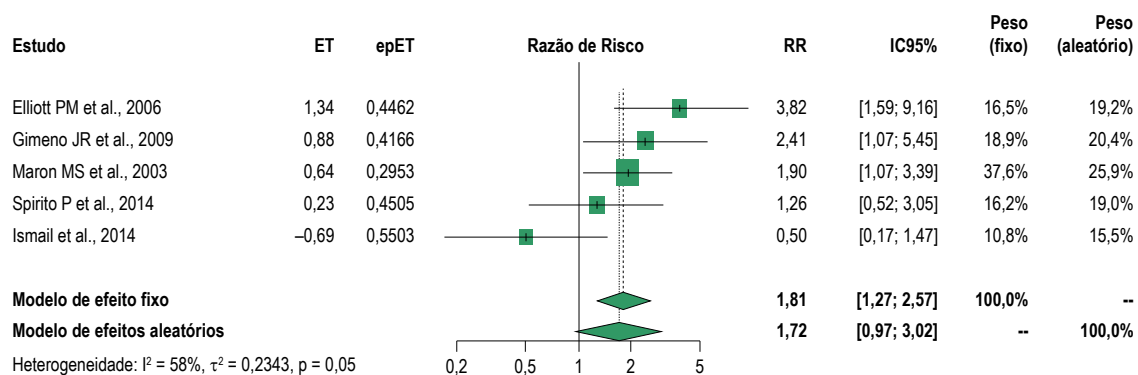


Figura 3 – Gráfico em floresta (forest plot) dos marcadores de risco e risco relativo de desfechos arritmicos graves: A: síncope inexplicada; B: hipertrofia ventricular grave; C: história familiar de morte súbita; D: taquicardia ventricular não-sustentada; E: resposta anormal da pressão arterial ao exercício; F: obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. ET: efeito estimado do tratamento; epET: erro padrão da estimativa do tratamento; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

a obstrução da VSVE possa estar associada a desfechos arritmicos graves.⁴³ Isso se deve provavelmente ao menor número de pacientes utilizados em nossa análise e à inclusão de dois estudos recentes cujos resultados não apontam para a associação entre esse marcador e a MS.

Os métodos que investigaram possíveis vies de publicação só encontraram resultado significativo para hipertrofia ventricular esquerda grave. Entretanto, a relevância clínica deste marcador de risco já foi documentada em vários estudos e enfatizada nas últimas diretrizes.^{1,2,11,18,43}

As limitações do nosso estudo incluem: (1) os critérios de inclusão e exclusão, métodos diagnósticos e definições variaram discretamente entre os diferentes estudos; (2) os dados dos pacientes da mesma instituição podem ter se sobreposto, embora isso não tenha ocorrido na maioria das análises; (3) a ausência de estudos randomizados também pode ser considerada uma limitação relativa, mas é importante lembrar que a revisão sistemática com metanálise tem a propriedade de minimizar esse problema, trazendo a informação dos estudos observacionais a um nível mais alto de evidência; (4) a fibrose miocárdica foi analisada em poucos estudos e de forma binária, não quantitativamente, embora o último caso tenha recebido atenção em publicações recentes.^{14,44} Embora o estudo de Chan et al.,¹⁴ que foi utilizado nesta metanálise, tenha fornecido informações quantitativas, utilizamos apenas o RR para a presença ou ausência de fibrose.¹⁴ Outra questão relevante para discussão, embora não abordada neste estudo, que pode ser considerada uma limitação, é o custo da RM cardíaca. Nenhuma análise de custo-efetividade direcionada à investigação da fibrose utilizando RM em pacientes com CMH foi realizada até hoje.

Apesar dessas limitações, confiamos nos achados de nosso estudo devido à sua metodologia, consistência de resultados (ausência de heterogeneidade na maioria das análises) e, principalmente, a estreita e conhecida associação entre fibrose miocárdica e arritmias. E com o objetivo de estudar essa relação, é importante enfatizar que optamos por incluir apenas estudos que avaliaram desfechos equivalentes à MS.

Conclusões

Em resumo, embora seja muito difícil tomar decisões clínicas de grande relevância para os pacientes com base

apenas em informações de estudos observacionais, é importante pesar os riscos e benefícios do uso de CDIs com os pacientes e suas famílias. Apesar disso, essa metanálise de estudos observacionais ressalta a importância da detecção de fibrose miocárdica pela RM cardíaca na estratificação de risco da MS na CMH e confirma o papel dos MR tradicionais, com uma dúvida para a obstrução da VSVE. Assim, novos modelos de predição clínica utilizando fibrose miocárdica devem ser considerados, no futuro, como uma estratégia de prevenção primária para a MS nesses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Bittencourt MI, Cader SA, Araújo DV, Mourilhe-Rocha R; obtenção de dados: Bittencourt MI, Cader AS; análise estatística: Bittencourt MI, Araújo DV; redação do manuscrito: Bittencourt MI, Cader SA, Mourilhe-Rocha R; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bittencourt MI, Cader SA, Araújo DV, Salles ALF, Albuquerque FN, Spinetti PPM, Albuquerque DC, Mourilhe-Rocha R.

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

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcelo Imbroinise Bittencourt pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto sob o número de protocolo 457893. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484-95.
2. Bittencourt MI, Cader SA, Araújo DV, Salles ALF, Albuquerque FN, Spinetti PPM, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(6):504-11.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
4. 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.
5. Elliott 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.
6. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):987-93.

7. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy observed in a large clinic population. *Am J Cardiol.* 1993;72(12):939-43.
8. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298(4):405-12.
9. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348(4):295-303.
10. Michaelides AP, Stamatopoulos I, Antoniadis C, Anastasakis A, Kotsiopoulos C, Theopistou A, et al. ST segment "hump" during exercise testing and the risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009;14(2):158-64.
11. 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.
12. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2009;119(13):1703-10.
13. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterliński M, Maciag A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):883-9.
14. Spirito P, Autore C, Formisano F, Assenza GE, Biagini E, Haas TS, et al. Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1550-5.
15. Magnusson P, Gadler F, Liv P, Mörner S. Risk markers and appropriate implantable defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(3):291-301.
16. Klopotoski M, Kukula K, Malek LA, Spiewak M, Polanska-Skrzypczyk M, Jamiolkowski J, et al. The value of cardiac magnetic resonance and distribution of late gadolinium enhancement for risk stratification of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2016;68(1):49-56.
17. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35(30):2010-20.
18. Debonnaire P, Katsanos S, Joyce E, VAN DEN Brink OV, Atsma DE, Schalij MJ, et al. QRS fragmentation and QTc duration relate to malignant ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(5):547-55.
19. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100(23):1851-8.
20. 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.
21. Almquist AK, Montgomery JV, Haas TS, Maron BJ. Cardioverter-defibrillator implantation in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2005;2(8):814-9.
22. Jayatilleke I, Doolan A, Ingles J, McGuire M, Booth V, Richmond DR, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter defibrillator therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1192-4.
23. Maron BJ, Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(10):1118-26.
24. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):552-9.
25. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros 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.
26. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli Filho M, Pita CG, Ávila LF, et al. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2013;7(3):173-81.
27. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart.* 2015;101(17):1406-11.
28. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Liebrechts M, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(4):829-35.
29. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent assessment of the European Society of Cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116(5):757-64.
30. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Elliott PM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace.* 2010;12(3):313-21.
31. Oliveira DC, Assunção FB, Santos AA, Nacif MS. Cardiac magnetic resonance and computed tomography in hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2):163-72.

