



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Thereza Cristina Pereira Gil

Avaliação ecocardiográfica na associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica pela técnica de *strain*

Rio de Janeiro

2019

Thereza Cristina Pereira Gil

Avaliação ecocardiográfica na associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica pela técnica de *strain*

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe-Rocha

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

G463 Gil, Thereza Cristina Pereira.

Avaliação ecocardiográfica na associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica pela técnica de *strain* / Thereza Cristina Pereira Gil – 2019.

85 f.

Orientadora: Marcia Bueno Castier.

Coorientador: Ricardo Mourilhe- Rocha.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Hipertensão - Teses. 2. Cardiomiopatia hipertrófica. 3. Miocárdio - Doenças - Teses. 4. Ecocardiografia – Teses. I. Castier, Marcia Bueno. II. Rocha, Ricardo Mourilhe. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.127

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Thereza Cristina Pereira Gil

Avaliação ecocardiográfica na associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica pela técnica de *strain*

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 21 de maio de 2019.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marcia Bueno Castier
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Mourilhe-Rocha
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Alfredo de Souza Bomfim
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Wolney de Andrade Martins
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Marcelo Iorio Garcia
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais, pelo apoio e amor incondicional. Dedico também ao meu filho, minha maior motivação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar aos pacientes pela confiança e disponibilidade. Eles são a verdadeira razão deste trabalho.

Agradeço à minha orientadora professora Prof^ª Dra Marcia Bueno Castier, pelo apoio e orientação, fundamentais nessa jornada.

Agradeço ao meu coorientador Prof. Dr. Ricardo Mourilhe-Rocha pela oportunidade de participar desse projeto, pela orientação e liberdade em desenvolver este trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves, pelas sugestões, orientações e conselhos nos momentos difíceis.

Agradeço especialmente à Alyne Feitas Pereira Gondar, companheira de trabalho que se tornou uma grande amiga. Obrigada pelo carinho e pelo incentivo que me deram forças para prosseguir.

Agradeço as professoras do PGCM Tatiana Tavares da Silva e Beatriz Rodrigues Lopes Vincent, fontes de inspiração e exemplos de ética e dedicação.

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco Manes Albanesi Filho, exemplo de professor e pesquisador, meu querido orientador no mestrado. Receba o meu carinho onde estiver.

Agradeço aos colegas e funcionários do setor de ecocardiografia do HUPE pela ajuda e suporte.

Agradeço aos meus pais, filho, irmão e cunhada, meus companheiros em todos momentos da vida, minha família amada, onde sempre encontro apoio e afeto.

Agradeço ao meu marido, com quem dividi minhas angústias e alegrias. Seu companheirismo e paciência foram fundamentais.

Agradeço imensamente a Deus, que esteve sempre ao meu lado nessa difícil jornada, iluminando meu caminho e me ajudando a superar os obstáculos e desafios.

Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.

Geraldo Eustáquio de Souza

RESUMO

GIL, Thereza Cristina Pereira. **Avaliação ecocardiográfica na associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica pela técnica de *strain***. 2019. 85f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca de origem genética mais frequente na população mundial, com prevalência de, pelo menos, 1/500. A associação com hipertensão arterial sistêmica (HAS) não é incomum uma vez que esta acomete aproximadamente 25% da população mundial. A maioria dos estudos objetiva o diagnóstico diferencial entre estas doenças, mas pouco se sabe sobre a magnitude desta associação. Não foram encontrados na literatura estudos que tenham utilizado a técnica de *strain* como parâmetro de avaliação dessa sobreposição de doenças. O objetivo deste trabalho foi comparar o *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de CMH com e sem HAS associada. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo que incluiu 45 pacientes portadores de CMH com fração de ejeção preservada, e diagnóstico confirmado por ressonância magnética, sendo 14 hipertensos. Realizada avaliação clínica e ecocardiográfica transtorácica bidimensional e tridimensional, com ênfase na análise do SLG do ventrículo esquerdo. O SLG foi também avaliado no átrio esquerdo e nas câmaras direitas. Ao ecocardiograma tridimensional foram analisados os volumes do ventrículo e átrio esquerdos. O resultado mais relevante, na comparação entre os grupos, foi a menor deformação miocárdica do ventrículo esquerdo nos hipertensos, quando comparados aos normotensos ($-10,29 \pm 2,46$ vs $-12,35 \pm 3,55\%$, $p=0,0303$). Conclui-se que a menor deformação miocárdica no grupo de pacientes com CMH e HAS demonstra maior comprometimento da função ventricular nestes pacientes.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica. Hipertensão arterial sistêmica. *Strain* longitudinal global.

ABSTRACT

GIL, Thereza Cristina Pereira. **Echocardiographic evaluation of the association between hypertrophic cardiomyopathy and hypertension using the *strain* technique.** 2019. 85f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic heart disease in the world population, with a prevalence of at least 1/500. The association with hypertension is not uncommon since it affects approximately 25% of the world population. Most studies aim at the differential diagnosis between these diseases, but little is known about the magnitude of this association. No studies were found in the literature that used the strain technique as a parameter to evaluate this disease overlap. The aim of this study was to compare left ventricular global longitudinal strain (SLG) in HCM patients with and without associated hypertension. We conducted a retrospective cross-sectional study that included 45 patients with HCM with preserved ejection fraction and diagnosis confirmed by magnetic resonance imaging, 14 hypertensive. Two-dimensional and three-dimensional transthoracic echocardiographic evaluation was performed, with emphasis on left ventricular SLG analysis. SLG was also evaluated in the left atrium and right chambers. The three-dimensional echocardiogram analyzed left ventricular and atrial volumes. The most relevant result, when comparing the groups, was the lower myocardial deformation of the left ventricle in hypertensive patients when compared to the normotensive ones (-10.29 ± 2.46 vs $-12.35\% \pm 3.55\%$, $p = 0, 0303$). It is concluded that the lower myocardial deformation in the HCM and hypertension group shows greater impairment of ventricular function in these patients.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy. Arterial hypertension. Global longitudinal strain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Classificação fenotípica da CMH segundo a classificação de Maron BJ et al.....	21
Figura 2 -	Doppler tecidual colorido e pulsado.....	22
Figura 3 -	Ilustração esquemática das três direções da deformação miocárdica no sistema de coordenadas cardíacas.....	24
Figura 4 -	Curvas do pico sistólico do SLG do VE e a respectiva imagem paramétrica	24
Figura 5 -	Fluxograma da amostragem dos pacientes.....	27
Figura 6 -	Fluxograma da análise da função diastólica do VE.....	32
Figura 7 -	Valva mitral e obstrução no TSVE.....	40
Figura 8 -	Obstrução médio ventricular e regurgitação mitral.....	41
Figura 9 -	Avaliação da massa do VE ao eco unidimensional e tridimensional.....	43
Figura 10 -	Medidas de volume do VE e AE ao eco tridimensional.....	44
Figura 11 -	Análise do SLG do VE, AE, AD e VD.....	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tipos de hipertrofia nos grupos com e sem HAS.....	37
Gráfico 2 - Classificação da função diastólica.....	42
Gráfico 3 - Correlação entre o volume do AE ao eco bidimensional e tridimensional.....	45
Gráfico 4 - Correlação entre o volume mínimo e fração de esvaziamento do AE ao eco tridimensional	45
Gráfico 5 - SLG do VE nos grupos com e sem HAS	47
Gráfico 6 - SLG VE segundo a idade.....	47
Gráfico 7 - Correlação entre SLG do AE e volumes do AE ao eco tridimensional.....	48
Gráfico 8 - Correlação entre SLG do VE e VD	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resumo dos principais diagnósticos diferenciais de CMH de acordo com a localização da hipertrofia	27
Tabela 2 -	Classe funcional segundo a <i>New York Heart Association</i> (NYHA).....	32
Tabela 3 -	Classificação da função diastólica do VE	34
Tabela 4 -	Características gerais dos pacientes com CMH nos diferentes grupos	36
Tabela 5 -	Medidas e função do VE e AE.....	38
Tabela 6-	Medidas e função do VD e AD.....	39
Tabela 7-	Avaliação da valva mitral e Doppler.....	40
Tabela 8-	Resultados da função diastólica do VE.....	41
Tabela 9-	Achados ao ecocardiograma tridimensional.....	44
Tabela 10-	Análise do SLG.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Onda A do fluxo mitral
AE	Átrio esquerdo
AD	Átrio direito
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CH	Cardiopatia hipertensiva
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
CV	Coefficiente de variação
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
E	Onda E do fluxo mitral
e'	Onda e ao Doppler tecidual
E/A	Relação entre as ondas E A do fluxo mitral
EAE	<i>European Association of Echocardiography</i>
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>
ECG	Eletrocardiograma
E/e'	Relação entre onda E do fluxo mitral e onda e' ao Doppler tecidual
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FCM/UERJ	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
FE	Fração de ejeção
FETAE	Fração de esvaziamento total do átrio esquerdo
FEVD	Fração de ejeção do VD
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IECA	Inibidor da enzima de conversão de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
MSA	Movimento sistólico anterior
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

PP	Parede posterior
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
RM	Ressonância magnética
s'	Onda s ao Doppler tecidual
SL	<i>Strain</i> longitudinal
SLG	<i>Strain</i> longitudinal global
TDE	Tempo de desaceleração da onda E
TDI	<i>Tissue Doppler imaging</i>
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TSVE	Trato de saída do ventrículo esquerdo
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VED	Ventrículo esquerdo diastólico
VES	Ventrículo esquerdo sistólico
Vol	Volume
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
\geq	Maior ou igual
t	Tempo
L	Comprimento
L_0	Comprimento inicial
ε	<i>strain</i>
s^{-1}	<i>strain rate</i>
-	Menos
\geq	Maior ou igual
>	Maior
n	número
=	Igual
MHz	Megahertz
ml	Mililitro
ml/m ²	Mililitro por metro quadrado
g/m ²	Gramma por metro quadrado
<	Menor
cm	Centímetro
cm/s	Centímetro por segundo
m	Metro
m/s	Metro por segundo
Kg/m ²	Kilo por metro quadrado
\pm	Mais ou menos
cm ²	Centímetro quadrado
ms	Milisegundo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	REVISÃO DE LITERATURA	17
2	OBJETIVOS	29
2.1	Geral	29
2.2	Específicos	29
3	MÉTODOS	30
3.1	Modelo do estudo	30
3.2	Fonte de financiamento	30
3.3	CrITÉrios de inclusão	30
3.4	CrITÉrios de exclusão	30
3.5	Amostra do estudo	31
3.6	Avaliao clínica	32
3.7	Avaliao ecocardiográfica	32
3.8	Análise estatística	35
3.9	Consideraes ticas	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Características gerais dos grupos estudados	36
4.2	Dados ecocardiográficos da amostra	38
5	DISCUSSÃO	50
	CONCLUSÕES	56
	REFERÊNCIAS	57
	ANEXO A - Ficha ecocardiográfica.....	65
	ANEXO B - Parecer Consubstanciado do Comitê de tica e Pesquisa (CEP).....	67
	ANEXO C - Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
	ANEXO D - Declarao de aceite para publicao do 1 ^o artigo científico.....	73
	ANEXO E -Artigo aceito para publicao nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.....	74
	ANEXO F - Comprovao da submissão do 2 ^o artigo científico.....	85

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma miocardiopatia primária, de origem genética, de maior prevalência na população mundial (pelo menos 1/500). Trata-se de uma doença autossômica dominante em 60% dos casos, ocasionada por diversos tipos de mutações nos genes do sarcômero levando a uma desordem dos miócitos. Pode acometer pessoas de qualquer raça, sexo ou faixa etária, sendo a principal causa de morte súbita em jovens.¹ Apresenta uma significativa diversidade na expressão fenotípica e no curso clínico. Caracteriza-se pelo aumento da espessura da parede ventricular que não possa ser explicada somente por uma condição de sobrecarga. A hipertrofia é geralmente assimétrica, sendo mais frequente o envolvimento do septo interventricular basal do ventrículo esquerdo (VE) subjacente a valva aórtica.² Do ponto de vista hemodinâmico é dividida em formas obstrutiva e não obstrutiva, sendo mais frequente a forma não obstrutiva da doença.³

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) acomete cerca de 30% da população mundial. Dados do VIGITEL* (2006 a 2014) e da Organização Mundial de Saúde confirmam essa prevalência na população brasileira.^{4,5} Devido à alta prevalência de HAS e sendo a CMH a cardiopatia genética mais frequente na população mundial, não é incomum a associação destas doenças.

O diagnóstico diferencial entre CMH e cardiopatia hipertensiva (CH) pode ser um desafio, principalmente quando a expressão fenotípica dessas doenças se assemelha.⁶ Neste contexto, o ecocardiograma tornou-se uma importante ferramenta para o diagnóstico diferencial, notadamente com o desenvolvimento de novas tecnologias como a análise do *strain*.

O *strain* ou deformação é definido como uma mudança fracional no comprimento de um segmento miocárdico em relação ao comprimento basal.⁷ O *strain* foi desenvolvido inicialmente com o objetivo de quantificar a função miocárdica regional na cardiopatia isquêmica. A análise da deformação forneceu maior compreensão da fisiopatologia da isquemia e do infarto do miocárdio. Esta técnica passou a ser utilizada também no estudo das doenças primárias do miocárdio, na dissincronia, nos efeitos da doença valvar na função miocárdica e na mecânica da função diastólica.⁸ A análise da deformação miocárdica, além do estudo da função regional, permite detectar o comprometimento da função ventricular global antes que ocorra redução da fração de ejeção.^{8,9}

* VIGITEL - compõe o sistema de vigilância dos fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis do Ministério da Saúde.

De um modo geral, os estudos na literatura sobre deformação miocárdica na CMH e na CH avaliam estas doenças isoladamente ou tem como objetivo o diagnóstico diferencial entre elas.^{6,10,11} Na verdade, pouco se sabe sobre os efeitos da associação entre CMH e CH com base na análise do *strain*.¹²

Este estudo foi desenvolvido com o intuito de contribuir para o melhor entendimento, do ponto de vista ecocardiográfico, da associação de CMH e HAS tendo como principal objetivo a análise da deformação miocárdica.

1 REVISÃO DA LITERATURA

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foi descrita pela primeira vez em 1868 na França, por Alfred Vulpian, neurologista e patologista francês. Ele a descreveu como “estenose subaórtica hipertrófica idiopática”. Em 1869, uma descrição semelhante foi publicada por Liouville e Halloupeu na Gazeta Médica de Paris.¹³ Após aproximadamente um centenário, Brock reportou três casos na Inglaterra de hipertrofia no trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE) e sugeriu que a causa subjacente fosse hipertensão arterial sistêmica (HAS).¹⁴ Em 1958, Teare publicou uma série de oito autópsias com estudo histológico, descrevendo a doença como “hipertrofia assimétrica ou hamartoma muscular do coração”.¹⁵ Outros casos foram publicados nos anos subsequentes, mas a doença ainda era pouco compreendida. Somente em 1961 esta doença foi reconhecida como sendo distinta da estenose aórtica e chamada de estenose subaórtica hipertrófica idiopática.¹³ Em 1963, Braunwald e Maurice publicaram um estudo clínico, hemodinâmico e angiográfico com 14 pacientes, descrevendo melhor a doença e diferenciando as formas obstrutiva e não obstrutiva.¹⁶ Também na década de 60, Harvey Feigenbaum foi responsável pela adaptação do ultrassom cardíaco, promovendo uma revolução na imagem cardíaca, com a possibilidade de medir as cavidades e a espessura das paredes do ventrículo esquerdo (VE), contribuindo para o diagnóstico de várias doenças, incluindo a CMH.¹⁷ Mas foi nas últimas duas décadas que ocorreram os maiores avanços no diagnóstico e tratamento da CMH.^{17,18}

Atualmente a CMH é definida como uma doença miocárdica primária, de origem genética, com a maior prevalência na população mundial (pelo menos 1/500), sem distinção de raça, sexo ou faixa etária, sendo a principal causa de morte súbita em jovens. Decorre da mutação de um ou mais genes do sarcômero, apresentando significativa diversidade na expressão fenotípica e curso clínico. Caracteriza-se pelo aumento da espessura da parede ventricular que não possa ser explicada somente por uma condição de sobrecarga, sendo mais frequente a forma não obstrutiva da doença.¹

Etiologia

A CMH é transmitida como uma doença autossômica dominante em cerca de 60% dos casos, causada por uma mutação nos genes que codificam as proteínas do sarcômero ou relacionadas ao sarcômero. O restante dos casos, sem etiologia definida, pode ser decorrente de mutação esporádica ou doença familiar desconhecida.¹

O sarcômero é a unidade motora fundamental de cada célula muscular cardíaca, formado por dois principais componentes: um filamento grosso composto por moléculas de miosina e um filamento fino composto por moléculas de actina associado a um complexo regulatório de troponina. Uma outra proteína, proteína C ligada à miosina, contribui para a regulação da interação actina-miosina.¹⁹ Na maioria dos casos ocorrem mutações nos genes que codificam a β -miosina de cadeia pesada (MYH7) e a proteína C ligada à miosina (MYBPC3). Os genes afetados em menor frequência incluem os da troponina I (TNNI3) e T (TNNT2), α -tropomiosina 1 (TPM1) e miosina de cadeia leve (MYL3).¹

Existe uma grande variedade na expressão de mutações idênticas, indicando que outros fatores genéticos, e possivelmente ambientais, influenciam na expressão da doença. A idade talvez seja o fator mais bem caracterizado, sendo observado que a maioria dos pacientes desenvolve manifestações ecocardiográficas e eletrocardiográficas após a puberdade e antes dos 30 anos. O sexo também parece influenciar na expressão da doença, com discreta preponderância no sexo masculino. Outros potenciais fatores modificadores incluem o polimorfismo do gene do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a ocorrência de homozigose (genes alelos iguais relacionados à doença) ou heterozigose composta (mutações diferentes nos dois genes alelos relacionados à doença).¹⁹

Patologia

A CMH possui características típicas à histopatologia, que são: hipertrofia, desarranjo das fibras musculares e fibrose.²⁰ Entretanto, o diagnóstico da CMH é clínico e depende de testes não invasivos em primeira instância. Como a etiologia subjacente geralmente pode ser determinada através de avaliação clínica, história familiar, imagens não invasivas, testes laboratoriais e análise genética, a biópsia endomiocárdica não faz parte da rotina diagnóstica. A biópsia pode ser considerada em situações clínicas onde há suspeita de doença infiltrativa ou de armazenamento miocárdico, após exames especializados.¹

História natural e manifestações clínicas

Estudos de coorte iniciais sobre a CMH desenharam um prognóstico sombrio, com mortalidade estimada em 5 a 6% ao ano. Essa visão da CMH como uma doença desfavorável baseava-se em estudos com pacientes encaminhados para centros terciários, ou seja, pacientes mais graves, e aqueles com doença clinicamente estável foram sub representados. Felizmente, para a maioria dos pacientes com CMH, o curso clínico é relativamente benigno. Com base em estudos mais recentes, a mortalidade anual é estimada em 1%.²¹ Muitos pacientes são

assintomáticos ou apresentam poucos sintomas. Nestes casos o diagnóstico pode ser incidental ou resultante de rastreamento familiar. Embora o prognóstico da CMH pareça melhor do que se acreditava anteriormente, os pacientes podem apresentar uma variedade de sintomas como: dispneia, dor precordial, palpitações, síncope e morte súbita. A morte súbita pode ser a primeira manifestação da doença em pacientes previamente assintomáticos.²⁰ Cerca de 20% desenvolvem fibrilação atrial, o que exacerba outros sintomas clínicos associados e acarreta risco de acidente vascular cerebral embólico. Alguns pacientes podem apresentar dor torácica tipo anginosa, ocasionada por disfunção microvascular e isquemia. Também podem sofrer de insuficiência cardíaca progressiva, com fração de ejeção preservada ou reduzida. Qualquer paciente com CMH pode eventualmente evoluir para dilatação ventricular à medida que a fibrose miocárdica e outras alterações adversas do remodelamento se acumulam. É possível que esta evolução para insuficiência cardíaca esteja relacionada a mutações genéticas específicas. A evolução para insuficiência cardíaca grave (classe funcional III ou IV da New York Heart Association) ocorre em 10 a 20% dos pacientes. O risco de insuficiência cardíaca é aumentado pela presença e pelo grau de obstrução do TSVE, contudo pode ocorrer em um terço dos pacientes sem obstrução. Outros fatores de risco para insuficiência cardíaca incluem a presença de fibrilação atrial e disfunção diastólica.²¹

Em relação ao exame físico cardiovascular, este em geral é normal. Quando existe obstrução significativa no TSVE várias características típicas podem ser identificadas, como uma amplitude rápida e bífida do pulso arterial carotídeo e sopro sistólico de ejeção na borda esternal esquerda que irradia para a borda esternal superior direita e ápice. A intensidade do sopro pode aumentar realizando manobras que reduzem a frequência ventricular, a pré-carga ou a pós-carga, como se levantar da posição de cócoras e manobra de Valsalva. Outro sopro frequente é decorrente do movimento sistólico anterior (MSA) da valva mitral, levando à coaptação deficiente dos folhetos e regurgitação mitral. Um galope com quarta bulha pode estar presente em pacientes com CMH em ritmo sinusal, devido à sístole atrial contra um VE pouco complacente. E em pacientes com insuficiência cardíaca uma terceira bulha também pode ser ouvida, além de outros sinais de insuficiência cardíaca.^{1,21}

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é uma ferramenta essencial na suspeita de CMH. Cerca de 75% a 95% dos pacientes apresentam alterações ao ECG. Vinte e cinco por cento dos pacientes apresenta hemibloqueio anterior esquerdo ou bloqueio completo do ramo esquerdo. Na CMH

com hipertrofia apical é típica a presença de ondas T negativas “gigantes” e na forma obstrutiva são frequentes as ondas Q (pseudoinfarto). Porém, o ECG normal não exclui a doença.²²

Ecocardiograma

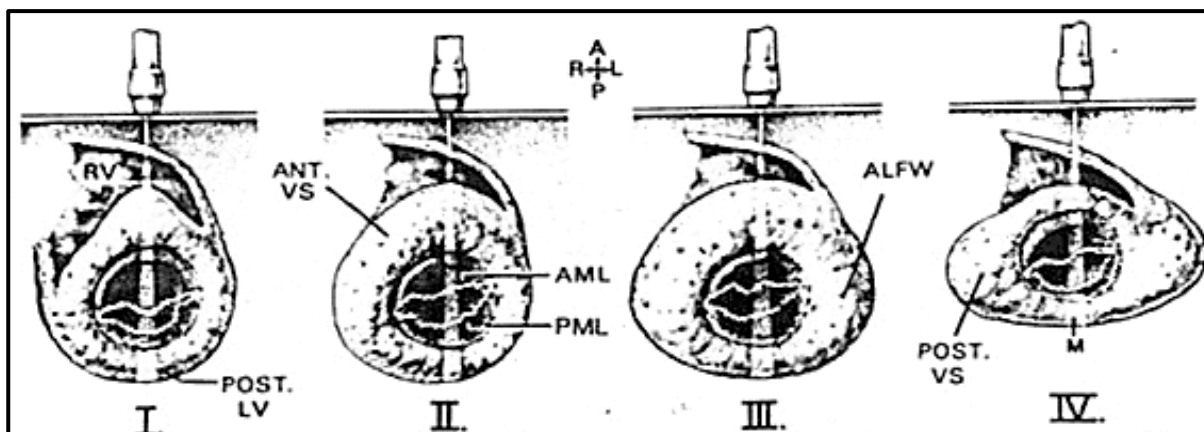
O ecocardiograma transtorácico é a modalidade de imagem utilizada para a avaliação inicial da CMH. Os principais critérios diagnósticos são:

- a) aumento da espessura parietal maior que 15 mm em qualquer segmento miocárdico ou hipertrofia septal assimétrica, com relação septo/parede posterior maior que 1,3 em normotensos e maior que 1,5 em hipertensos;^{1,23}
- b) presença de MSA da valva mitral, embora não seja específico, contribui para a obstrução do TSVE;^{1,23}
- c) obstrução no TSVE ou intraventricular. A obstrução no TSVE é definida quando um gradiente de pico ao Doppler é maior que 30 mmHg em repouso ou durante manobras provocativas, como a manobra de Valsalva;^{1,23}
- d) redução da deformação miocárdica. O *strain* longitudinal global (SLG) e o *strain* segmentar nos locais de maior hipertrofia podem estar reduzidos, a despeito de uma fração de ejeção normal.^{1,23}

Em relação à classificação fenotípica da CMH, originalmente eram descritos dois fenótipos: obstrutivo e não obstrutivo. Em 1981, Maron BJ et al²⁴ publicaram uma classificação dividindo a hipertrofia ventricular esquerda em quatro tipos, segundo sua distribuição (figura 1). Outras classificações foram propostas posteriormente como a de Syed IA et al, baseada na curvatura do septo e a classificação de Helmy SM que correlacionou a distribuição da hipertrofia com a clínica e o ECG.²² Mas atualmente a classificação proposta por Maron BJ et al é provavelmente a mais popular. Um fenótipo raro, caracterizado por um espessamento septal ≥ 3 mm está associado a um alto risco de morte súbita por arritmia e alguns autores sugerem o implante de cardiodesfibrilador, como profilaxia primária, nesses casos.²²

O MSA da valva mitral foi descrito no final da década de 1960 e inicialmente considerado patognomônico de CMH. Mais tarde se observou que pode ocorrer em outras condições, incluindo pacientes sem outras evidências de doença cardíaca. O MSA da valva mitral pode ser explicado por um efeito Venturi relacionado ao septo interventricular basal hipertrofiado. Além disso, pacientes com CMH podem apresentar anormalidades do aparato valvar mitral, como implantação anômala do músculo papilar e alongamento dos folhetos mitrais. Quando existe alongamento do folheto anterior mitral, com aumento da mobilidade, pode haver uma inadequada coaptação dos folhetos levando à regurgitação mitral.^{1,22}

Figura 1 - Classificação fenotípica da CHM segundo Maron BJ et al



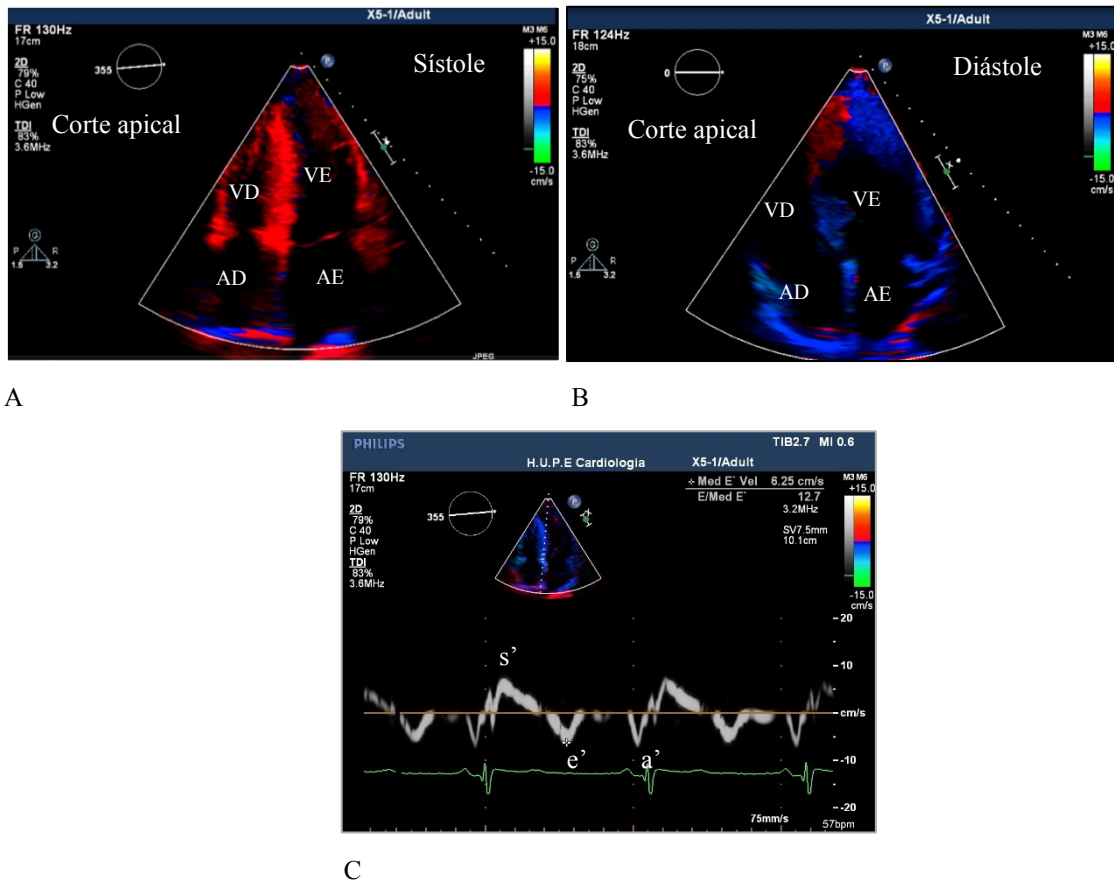
Legenda: tipo I - acomete somente o septo basal; tipo II - acomete todo o septo; tipo III - acomete o septo e ao menos uma parte da parede livre do ventrículo esquerdo (posterior, anterior ou lateral) e tipo IV - acomete outras regiões como o ápice ou a parede lateral isoladamente. Fonte: Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. Am J Cardiol. 1981 Sep;48(3):418-28.

A obstrução do TSVE tem significância prognóstica na CMH, sendo um preditor de risco para morte súbita e progressão para insuficiência cardíaca. Muitos pacientes não apresentam obstrução do TSVE em repouso, mas pode ser observado um gradiente dinâmico em cerca de 25-30% dos pacientes em resposta às manobras provocativas. A explicação mais amplamente aceita para a obstrução é a presença de hipertrofia septal basal e MSA mitral com estreitamento do TSVE. Já a obstrução intraventricular ocorre por hipertrofia médio ventricular ou inserção anômala do músculo papilar mitral. Neste caso, a câmara ventricular esquerda apresenta um formato tipicamente em "ampulheta", sendo frequente a formação de aneurisma apical.²²

O *strain* ou deformação é uma medida de função miocárdica regional derivada do Doppler tecidual. O Doppler tecidual (*tissue Doppler imaging* - TDI) é uma técnica ecocardiográfica que foi desenvolvida no intuito de aprimorar a avaliação da função ventricular. Consiste na análise quantitativa do deslocamento miocárdico pela aferição da velocidade do tecido em tempo real. A primeira análise e quantificação do deslocamento miocárdico foi realizada na França por Karl Isaaz e publicada em 1989. Alguns anos depois, a equipe escocesa de Sutherland e McDicken desenvolveu o primeiro software para quantificação de velocidades miocárdicas usando Doppler colorido, validando em seguida o método.²⁵ Então, o Doppler tecidual pode ser realizado sob onda de pulso ou modo colorido. No modo de onda de pulso, são analisadas as velocidades miocárdicas sistólica e diastólica. O modo colorido permite a codificação em cores das velocidades miocárdicas, com isso se obtém uma resolução espacial

maior com visualização simultânea de múltiplas estruturas ou segmentos num único plano, como pode ser observado na figura 2.

Figura 2 – Doppler tecidual colorido e pulsado



Legenda: A e B - Doppler tecidual colorido; C - Doppler tecidual pulsado; AD- átrio direito; VD- ventrículo direito; AE- átrio esquerdo; VE- ventrículo esquerdo; s'- onda sistólica; e'- onda e diastólica; a'- onda a diastólica.

Fonte: A autora, 2015.

O Doppler tecidual permite quantificar as velocidades dos vetores paralelos ao feixe de ultrassom, mas é limitado pela incapacidade inerente a uma técnica baseada no Doppler, em avaliar as regiões não paralelas ao feixe de ultrassom. Consequentemente, a sua utilidade na avaliação das velocidades miocárdicas longitudinais é restrita aos segmentos ventriculares basais e médios na janela apical. Além disso, o Doppler tecidual é uma medida de velocidade tecidual absoluta, sendo influenciado pelo movimento de translação e tração miocárdica e incapaz de diferenciar contração miocárdica de movimentação passiva como, por exemplo, uma área de fibrose que é deslocada pelo tecido normal adjacente.²⁶ Estas limitações levaram ao desenvolvimento de uma técnica mais sofisticada, o *strain*.

A ecocardiografia de *strain* foi validada com a sonomicrometria em muitos estudos experimentais.^{26,27,28} A sonomicrometria fornece a medida invasiva da distância instantânea entre dois transdutores. Essa distância é determinada pela medida do tempo de trânsito do ultrassom entre o par de transdutores.²⁸

O *strain* é uma medida adimensional das alterações na forma, ou deformação, produzido pela aplicação de stress. Representa a fração ou porcentagem de modificação em relação a dimensão original, incluindo alongamento ou expansão (deformações positivas) e encurtamento ou compressão (deformações negativas).^{26,29}

Considerando-se um objeto unidimensional que sofre tanto alongamento quanto encurtamento, o comprimento inicial é chamado de L_0 e o comprimento em um determinado intervalo de tempo é tido como $L(t)$. A deformação normal, *strain* (ϵ), pode ser matematicamente representada pela equação Lagrangiana:

$$\epsilon(t) = (L(t) - L_0) / L_0$$

Como zero stress é tecnicamente difícil de medir, L_0 é substituída pelo comprimento inicial do músculo ou comprimento no final da diástole e t o intervalo de tempo entre a diástole e a sístole.²⁶

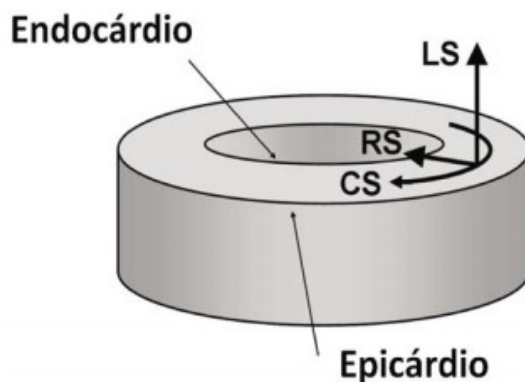
A velocidade na qual a deformação ocorre, é chamada de *strain rate*, expressa em s^{-1} e representa a média da deformação num dado intervalo de tempo. Um *strain rate* igual a $0,8 s^{-1}$ significa que o objeto se deforma, em média, 80% em 1 segundo.²⁹

A análise do *strain* ao ecocardiograma é baseada em um sistema de rastreamento de pontos (*speckle-tracking*). Os *speckles* são marcadores acústicos naturais e representam padrões específicos do tecido miocárdico, como se fossem a impressão digital daquele segmento. O programa de análise identifica os *speckles*, rastreia seus movimentos em todas as direções, sendo o *strain* avaliado com base na comparação dos padrões quadro a quadro. O *strain* é calculado para cada segmento do ventrículo esquerdo como a média relativa da deformação entre dois pontos ao longo das direções pré-definidas do sistema de coordenadas do coração: circunferencial, longitudinal e radial (figura 3).³⁰ A média dos valores segmentares corresponde ao *strain* global, refletindo a função global. A técnica de mensuração do *strain* miocárdico utilizando o *speckle-tracking* tem boa acurácia e reprodutibilidade.^{29,31}

O SLG é o mais utilizado por ser o primeiro a ser comprometido na maioria das cardiopatias, provavelmente devido ao padrão de distribuição das fibras musculares cardíacas. Como se trata de uma medida de deformação negativa, o SLG é expresso em percentuais

negativos (- %), quanto mais próximo do 0, menor a deformação. O valor de corte para o SLG varia de acordo com o software utilizado, mas na maioria dos estudos os limites da normalidade variam entre -16% e -19%.^{29,32}

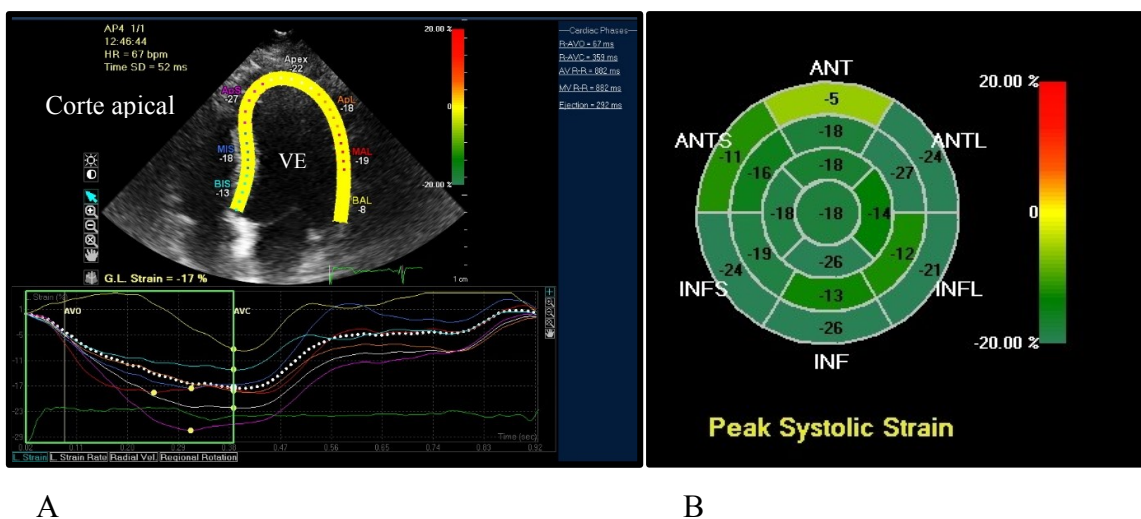
Figura 3- Ilustração esquemática das três direções da deformação miocárdica no sistema de coordenadas cardíacas



Legenda: LS- *strain* longitudinal; RS- *strain* radial; CS- *strain* circunferencial.
 Fonte: Almeida ACL et al. *Speckle-tracking* pela ecocardiografia bidimensional-aplicações clínicas. Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovascular.2013; 26(1):38-49.

Ao ecocardiograma bidimensional, o *strain* de cada segmento é também expresso em forma de curva e a visão geral com a quantificação das velocidades é expressa em um mapa (*Bull’s eye*), exemplificados na figura 4.

Figura 4- Curvas do pico sistólico do SLG do VE e a respectiva imagem paramétrica



Legenda: A- curva de pico sistólico do SLG no corte apical quatro câmaras e B - imagem paramétrica do ventrículo esquerdo (*Bull’s-eye*); VE- ventrículo esquerdo.
 Fonte: A autora, 2015.

A fração de ejeção do VE é tipicamente normal na CMH, sendo uma medida pobre na avaliação do desempenho sistólico. A fração de ejeção reflete principalmente o espessamento radial da parede, frequentemente preservado na CMH. Além disso, a fração de ejeção normal ou supranormal em pacientes com CMH pode ser resultado de uma pseudo normalização dos índices volumétricos sistólicos, devido a uma cavidade ventricular reduzida, típica dessa doença.²³ Vários estudos demonstraram padrões específicos de alteração na mecânica sistólica do miocárdio através do estudo da deformação na CMH.³² Mesmo com uma fração de ejeção preservada, foi demonstrado uma redução significativa do SLG e do *strain* segmentar, particularmente nos segmentos septais basais, em pacientes com CMH assimétrica, que é contrabalançada por um aumento no *strain* circunferencial global.³³ Esse aumento do *strain* circunferencial global é que mantém a fração de ejeção preservada. O *strain* circunferencial global encontra-se reduzido nos estágios mais avançados da doença, quando a insuficiência cardíaca é clinicamente evidente e a fração de ejeção diminuída. Em resumo, a análise do SLG é capaz de detectar alterações precoces e subclínicas da função ventricular, antes que haja redução da fração de ejeção.³³

Outro aspecto importante na análise do *strain* é a sua correlação com a presença de fibrose miocárdica. O aumento da dispersão mecânica (tempo entre o início do complexo QRS no ECG e o pico sistólico do *strain*) reflete uma contração miocárdica heterogênea, sendo um forte preditor de arritmias ventriculares e está relacionada com a quantidade de fibrose miocárdica.³⁴ Na CMH a fibrose é progressiva e frequente, sendo encontrada em cerca de 2/3 dos pacientes na ressonância magnética (RM) de realce tardio com gadolínio (padrão ouro no diagnóstico de CMH e na detecção de fibrose). Os dois padrões mais frequentes de realce tardio na CMH são: intramural, no interior do segmento hipertrofiado, correspondendo a substituição do tecido muscular por fibrose; e nos pontos de inserção do ventrículo direito, correspondendo a fibrose intersticial.²³ Alguns estudos correlacionam uma redução significativa do *strain* longitudinal nos segmentos com maior quantidade de fibrose.^{35,36}

A função diastólica está frequentemente comprometida na CMH e sua avaliação pode ser difícil e complexa. A estimativa das pressões de enchimento é um dado bastante útil na avaliação dos sintomas e estágio da doença. Os quatro principais parâmetros ecocardiográficos que devem ser utilizados na avaliação da função diastólica na CMH, segundo as recomendações da American Society of Echocardiography (ASE) e da European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) de 2016, são: relação entre a onda E do fluxo mitral e a onda e' do Doppler tecidual (E/e') ≥ 10 ; diferença entre a onda A reversa do fluxo venoso pulmonar e a onda A do fluxo mitral ($Ar-A$) ≥ 30 ms; volume atrial esquerdo ≥ 34 ml/m² e pressão sistólica arterial

pulmonar > 35 mmHg.³⁷ Dentre estes parâmetros deve-se ressaltar a importância da estimativa do volume e função do átrio esquerdo, por serem preditores de arritmias atriais.³⁸ São fatores que contribuem para o aumento atrial esquerdo na CMH: disfunção diastólica, regurgitação mitral e provável miopatia atrial.³⁹ Na avaliação da função atrial, o *strain* atrial longitudinal tem contribuído em termos prognósticos, principalmente quando correlacionado ao volume atrial esquerdo.⁴⁰

Diagnóstico diferencial de CMH

Existe uma ampla gama de expressões fenotípicas na CMH. O envolvimento assimétrico do septo interventricular é o padrão mais comum, seguido por padrões simétricos ou hipertrofia miocárdica concêntrica, sendo menos comum a variante apical.⁴¹

A CMH deve ser diferenciada de outras causas de hipertrofia miocárdica. Quando a hipertrofia é concêntrica, os principais diagnósticos diferenciais são: coração de atleta, cardiopatia hipertensiva, estenose aórtica, além de outras causas de espessamento miocárdico como amiloidose e doença de Fabry. Na CMH com hipertrofia assimétrica o diagnóstico diferencial mais frequente é com sarcoidose. A CMH apical deve ser diferenciada do trombo mural, do miocárdio não compactado e da endomiocardiofibrose.^{1,41} Os principais diagnósticos diferenciais de CMH estão resumidos na tabela 1.

A RM de realce tardio com gadolínio auxilia no diagnóstico diferencial na maioria das vezes em que a história clínica, o exame físico e o ecocardiograma não são suficientes. Por exemplo, na doença de Fabry a distribuição do realce tardio é mais comum na região pósterolateral, além de outras características na RM. Na amiloidose cardíaca, a distribuição do realce tardio é frequentemente global, subendocárdica ou segmentar. Além disso, a ausência de fibrose pode ser útil para diferenciar a CMH de adaptações fisiológicas, como o coração de atleta, embora o realce tardio possa estar ausente na CMH, principalmente em pacientes jovens com doença leve.¹

Na prática clínica, o diagnóstico diferencial entre CMH com HAS e CH pode ser um desafio. O aumento da massa ventricular esquerda ocorre em mais de 30% dos pacientes com HAS e o grau de hipertrofia é influenciado pela etnia, fatores neuro-humorais e variantes genéticas. De um modo geral, a hipertrofia é mais acentuada na CMH que na CH. A maioria dos pacientes com CH tem hipertrofia ventricular máxima menor que 15 mm, mas em alguns casos, como em pacientes negros e/ou com doença renal crônica associada, essa hipertrofia pode ser maior. A hipertrofia ventricular pode regredir com o tratamento da hipertensão arterial,

o que não ocorre quando a CMH está associada. A RM de realce tardio com gadolínio pode ajudar no diagnóstico diferencial, assim como a análise do *strain*.^{1,42}

Tabela 1- Resumo dos principais diagnósticos diferenciais de CMH de acordo com a localização da hipertrofia

Espessamento miocárdico	Diagnóstico diferencial	Características
Concêntrico	Coração de atleta	HVE discreta Aumento do volume do VE Função diastólica normal Ausência de realce tardio A interrupção do treino pode regredir a HVE e o volume ventricular
	Cardiopatía hipertensiva	HVE discreta Massa do VE indexada elevada Volume do VE aumentado Realce tardio incomum Regressão da hipertrofia após o controle da pressão arterial sistólica
	Estenose aórtica	HVE leve a moderada Fluxo turbulento através da válvula aórtica Realce tardio subendocárdico difuso ou intramural
	Amiloidose cardíaca	Acentuado espessamento parietal Dilatação de ambos os átrios Espessamento da parede livre do átrio, septo interatrial e válvulas Realce tardio difuso, subendocárdico ou transmural
Assimétrico	Sarcoidose	Afilamento do septo basal Aneurismas e disfunção ventricular Edema miocárdico Realce tardio epicárdico septal basal e lateral
Apical	Trombo apical	Trombo muito escuro e realce tardio subendocárdico na RM
	Miocárdio não compactado	Trabeculações apicais e dos segmentos médios com preservação do septo interventricular Espessura diastólica final não compactada > 2,3 a espessura compactada Alta intensidade de sinal do recesso intertrabecular
	Endomiocardiofibrose	Obliteração da cavidade apical Trombo mural subendocárdico Realce tardio nas três camadas (subepicárdico, intramural e subendocárdico).

Legenda: HVE- hipertrofia ventricular esquerda; VE- ventrículo esquerdo; RM - ressonância magnética.

Fonte: Adaptado de Méndez C, Soler R, Rodríguez E, Barriales R, Ochoa JP, Monserrat L. Differential diagnosis of thickened myocardium: an illustrative MRI review. *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):695-707.

Cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial

O ecocardiograma é útil para fornecer informações morfológicas no diagnóstico de CMH quando a hipertrofia septal assimétrica do VE é o achado mais característico. Por outro lado, a hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão é caracteristicamente simétrica (concêntrica). Entretanto, uma pequena percentagem dos pacientes com CMH tem hipertrofia simétrica e alguns pacientes hipertensos podem apresentar hipertrofia septal assimétrica.⁴³ Nestas situações a análise do *strain* é útil para discriminar a CMH da CH. A maioria dos estudos demonstra que a deformação longitudinal é significativamente menor na CMH em relação à CH, principalmente nos segmentos com maior hipertrofia.⁴⁴ Segundo Kato et al.⁴³ valores de *strain* longitudinal maiores que -10,6 % tem uma sensibilidade de 85% e especificidade de 100% para o diagnóstico de CMH.⁴³

O diagnóstico de CMH é relativamente fácil quando não existe HAS associada. Contudo, cerca de 20 % dos pacientes com CMH tem hipertensão concomitante.⁴³ Nestes casos, as alterações causadas pela HAS podem se sobrepor as da CMH, sendo necessária a análise de vários critérios ecocardiográficos, e muitas vezes a RM é imprescindível para diferenciar a CH da CMH com HAS associada.⁴⁵

Uma vez diagnosticada CMH com HAS associada, pouco se sabe sobre o impacto dessa associação, principalmente após o desenvolvimento da técnica de *strain*. Em um estudo realizado em 1989 por Karan et al.,⁴⁶ foram avaliados 78 pacientes com diagnóstico de CMH ao ecocardiograma e por cateterismo cardíaco, sendo 39 hipertensos. O achado mais relevante foi maior hipertrofia nos pacientes hipertensos, sugerindo que a HAS possa incrementar a hipertrofia na CMH. Este estudo foi importante para definir a existência da CMH com HAS, a qual era descrita anteriormente como cardiomiopatia hipertrófica hipertensiva. Um estudo mais recente avaliou os efeitos a longo prazo da HAS em diferentes fenótipos de CMH ao ecocardiograma, baseado nos diâmetros e volumes diastólicos do VE. Eles concluíram que a HAS pode afetar a capacidade ventricular esquerda na CMH obstrutiva e na CMH apical, causando diminuição dos volumes e diâmetros diastólicos do VE na primeira e aumento na última; mas não tem efeito significativo sobre o tamanho da cavidade ventricular esquerda na CMH septal não obstrutiva. Além disso, a hipertensão pode interferir negativamente na resposta terapêutica, em termos de redução do gradiente no TSVE, em pacientes com CMH obstrutiva.⁴⁷

Não foram encontrados na literatura estudos em pacientes portadores de CMH e HAS associada baseados na análise do *strain*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica através ecocardiograma utilizando a técnica do *strain*.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a função sistólica ventricular esquerda através do SLG em pacientes portadores de CMH com e sem HAS associada.

Comparar a função diastólica entre os pacientes portadores de CMH com e sem HAS associada.

3 MÉTODOS

3.1 Modelo do estudo

Realizado um estudo transversal entre setembro de 2014 e abril de 2016, em pacientes acompanhados no ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) - UERJ, com diagnóstico de CMH.

3.2 Fonte de financiamento

Este trabalho faz parte de um projeto desenvolvido no serviço de cardiologia do HUPE intitulado **“Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população do estado do Rio de Janeiro.”** Obteve financiamento parcial da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

3.3 Critérios de inclusão

- a) Diagnóstico de CMH confirmado por RM de realce tardio com gadolínio;
- b) Idade superior a 18 anos;
- c) Fração de ejeção ventricular esquerda preservada (> 55%).

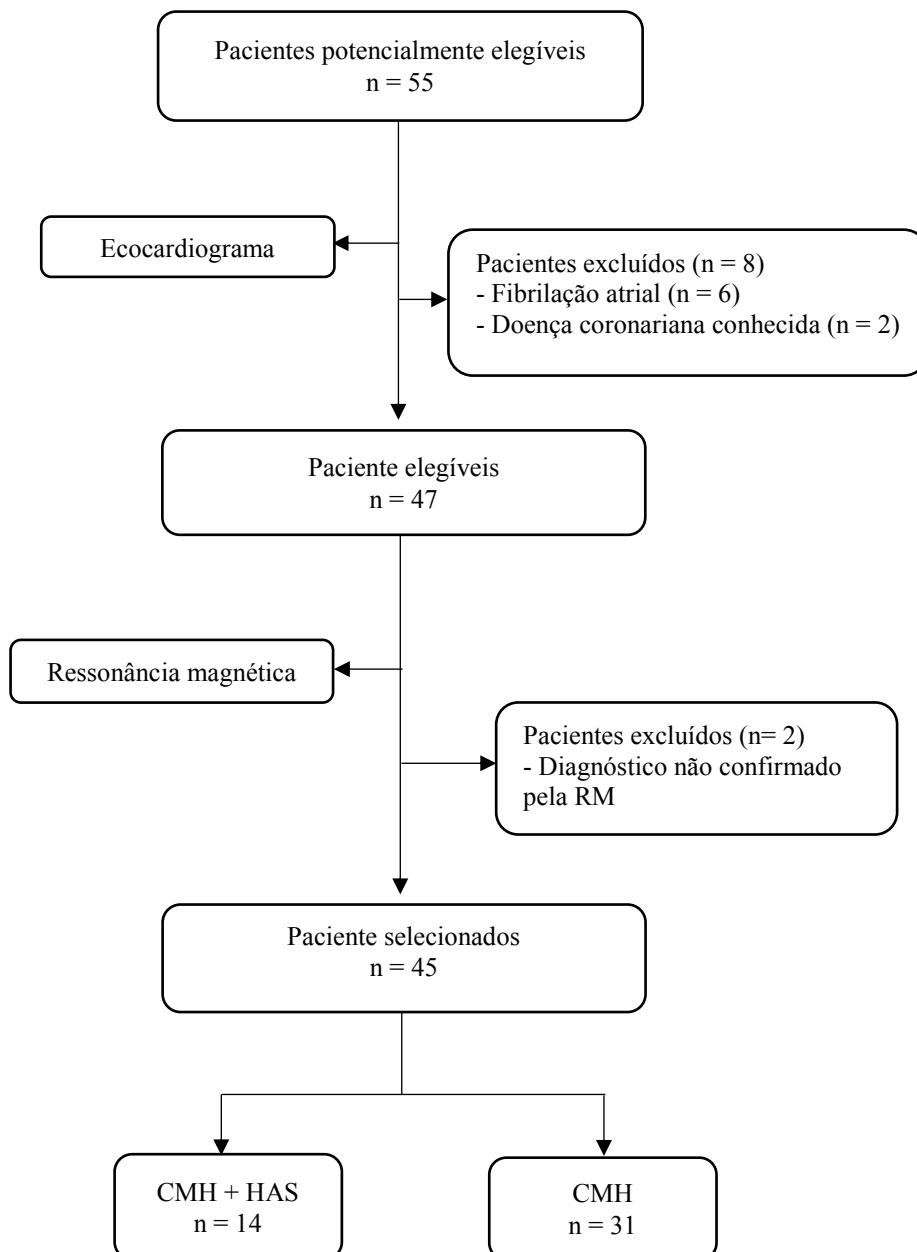
3.4 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com fibrilação atrial;
- b) Pacientes com doença arterial coronariana conhecida;
- c) Janela acústica desfavorável para a análise ecocardiográfica;
- d) Ausência de intervenções para redução septal;
- e) Ausência de marca passo ou desfibrilador.

3.5 Amostra do estudo

Foram selecionados 55 pacientes potencialmente elegíveis para o estudo e, após aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, uma amostra de conveniência foi, então, composta por 45 pacientes. Neste grupo, 14 (31,1%) apresentavam HAS previamente diagnosticada, segundo as diretrizes brasileiras de HAS.⁴ O fluxograma da amostragem dos pacientes está demonstrado na figura 5.

Figura 5 - Fluxograma da amostragem dos pacientes



Legenda: RM- ressonância magnética; CMH- cardiomiopatia hipertrófica; HAS - hipertensão arterial sistêmica.

3.6 Avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica no ambulatório de cardiologia e os seguintes dados foram utilizados no estudo:

- a) Idade;
- b) Sexo;
- c) Peso;
- d) Altura;
- e) Superfície corporal e índice de massa corporal;
- f) Frequência cardíaca;
- g) Pressão arterial sistólica e diastólica, antes da realização do ecocardiograma;
- h) Classe funcional segundo a *New York Heart Association* (tabela 2);
- i) Medicações em uso.

Tabela 2 - Classe funcional segundo a *New York Heart Association* (NYHA)

<u>Capacidade funcional</u>	<u>Avaliação objetiva</u>
Classe I. Pacientes com doença cardíaca, mas sem limitação resultante da atividade física. A atividade física comum não causa fadiga excessiva, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.	A. Nenhuma evidência objetiva de doença cardiovascular.
Classe II. Pacientes com doença cardíaca resultando em leve limitação da atividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. A atividade física habitual resulta em fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.	B. Mínima evidência objetiva de doença cardiovascular.
Classe III. Pacientes com doença cardíaca resultando em limitação acentuada de atividade física. Sentem-se confortáveis em repouso. Atividade física menos intensa que a habitual causa fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa.	C. Evidência objetiva de doença cardiovascular moderada a grave.
Classe IV. Pacientes com doença cardíaca resultando em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ou síndrome anginosos podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto aumenta.	D. Evidência objetiva de grave doença cardiovascular

Fonte: *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Disease of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.*

3.7 Avaliação ecocardiográfica

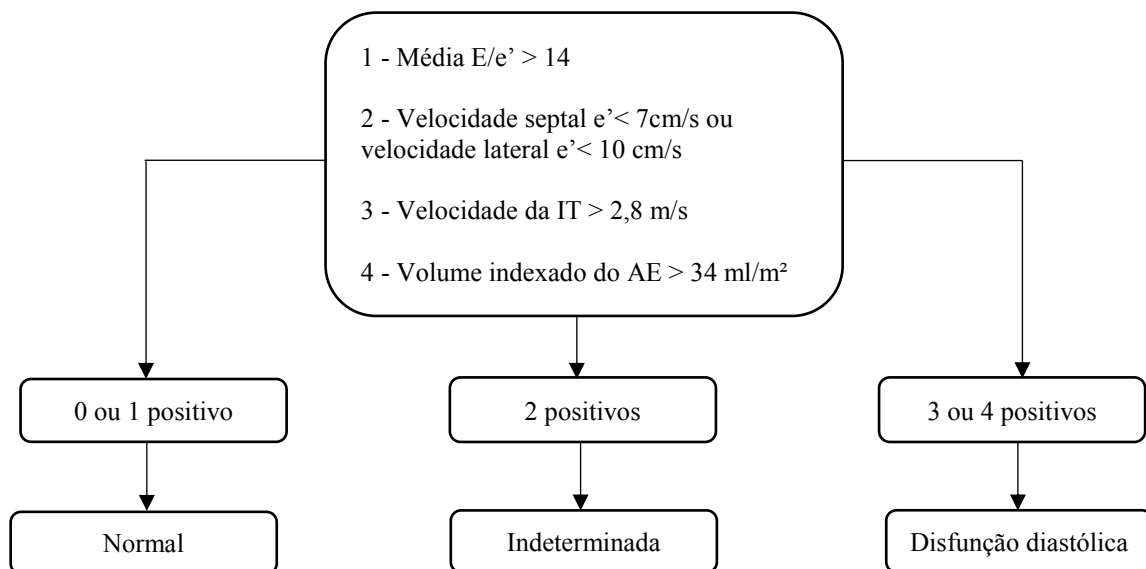
O exame ecocardiográfico transtorácico foi realizado no equipamento da Philips® iE33 Matrix, utilizando o transdutor matricial na frequência de 3-1 MHz. Os exames foram gravados no equipamento de ecocardiograma e realizada a análise off line. Os dados coletados foram registrados em uma ficha ecocardiográfica (ANEXO A).

A análise do ecocardiograma unidimensional, bidimensional e Doppler foi realizada segundo as recomendações da ASE e a EACVI.⁴⁸ As medidas foram avaliadas de acordo com o gênero e superfície corporal, com destaque para o átrio esquerdo (AE), cujo volume foi considerado normal até 34 ml/m².⁴⁸ A massa do VE foi estimada ao eco unidimensional utilizando o método linear (fórmula do cubo), sendo considerados limites superiores da normalidade 96 g/m² para mulheres e 116 g/m² para homens. A fração de ejeção do VE foi estimada pelo método de Teichholz, sendo considerados normais os valores > 55%.^{48,49} Também foram analisadas as válvulas e fluxos ao Doppler (colorido, pulsado e contínuo).

Para definição do tipo de hipertrofia ventricular esquerda, foi utilizada a classificação ecocardiográfica de Maron BJ et al.²⁴ que divide a hipertrofia em tipos I, II, III e IV. O padrão obstrutivo foi considerado para gradientes no TSVE maiores que 30 mmHg, mensurados ao Doppler contínuo, em repouso ou após manobra de Valsalva.¹

A avaliação da função diastólica seguiu as recomendações da ASE/EACVI de 2016.³⁷ A função diastólica foi dividida em três tipos: normal, indeterminada e disfunção diastólica, segundo o fluxograma da ASE/EACVI resumido na figura 6. A disfunção diastólica foi classificada em graus I, II e III, de acordo com a estimativa das pressões de enchimento ventricular (tabela 3).

Figura 6 - Fluxograma da análise da função diastólica do VE



Legenda: E/e'- relação da onda E do fluxo mitral com a onda e' do Doppler tecidual do anel mitral; IT- insuficiência tricúspide; AE- átrio esquerdo.

Tabela 3- Classificação da função diastólica do VE

	Normal	Grau I	Grau II	Grau III
Relaxamento do VE	Normal	Comprometido	Comprometido	Comprometido
Pressão do AE	Normal	Baixa ou normal	Elevada	Elevada
Relação E/A mitral	$\geq 0,8$	$\leq 0,8$	$> 0,8$ a < 2	> 2
Média da relação E/e'	< 10	< 10	10-14	> 14
Pico da velocidade da IT (m/s)	$< 2,8$	$< 2,8$	$> 2,8$	$> 2,8$
Volume indexado do AE	Normal	Normal ou aumentado	Aumentado	Aumentado

Legenda: VE- ventrículo esquerdo; AE- átrio esquerdo; E/A- relação entre as ondas E e A do fluxo mitral; E/e' - relação entre a onda E do fluxo mitral e a onda e' do Doppler tecidual do anel mitral; IT- insuficiência tricúspide.

Na análise da deformação miocárdica foi utilizado a técnica do *strain*, baseada no rastreamento de pontos (*speckle-tracking*) e analisado do *strain* longitudinal global. O protocolo para a realização do SLG incluiu os cortes apicais 4 câmaras, 3 câmaras e 2 câmaras, com ajuste da velocidade dos quadros (*frame rate*) para a frequência cardíaca. Realizada monitorização eletrocardiográfica para definição do ciclo cardíaco. A análise do SLG foi realizada offline, utilizando o software QLab 9.0 da Philips®. O software definiu a região de interesse de forma semiautomática, a partir da marcação manual dos pontos basais e apical do VE, que foi dividido em 17 segmentos. Foram realizados ajustes quando necessário. Após esta etapa, o software realizou o rastreamento automático dos pontos miocárdicos (*speckle-tracking*). O valor de corte para o SLG do VE foi considerado -18%, para o software utilizado. O SLG também foi avaliado no átrio esquerdo, no átrio direito e no ventrículo direito. O *strain* longitudinal dos átrios é representado por um percentual positivo (%), isto porque os átrios e ventrículos se movimentam em direções opostas no ciclo cardíaco. Na sístole ventricular o *strain* longitudinal ventricular é negativo e o *strain* atrial positivo. Além disso, foi analisada a dispersão mecânica do VE, que avalia o risco de arritmia cardíaca, e consiste na medida no tempo entre o início do QRS e o pico do *strain*, sendo considerados normais os valores menores que 70 ms.⁴⁹

Ao ecocardiograma tridimensional foram avaliados o volume e a função do AE (volume máximo, mínimo e fração de esvaziamento total), bem como as medidas de volume e massa do VE, segundo as recomendações da ASE da Associação Europeia de Ecocardiografia (EAE).⁵⁰ Deve-se ressaltar que os valores normais para o eco tridimensional ainda não estão bem estabelecidos.^{48,51}

Os exames ecocardiográficos foram armazenados e as imagens revisadas. A análise do *strain* foi repetida pelo revisor em todos os exames. A variabilidade intraobservador e interobservador foi avaliada utilizando-se o coeficiente de variação:

$$CV = 100. (s / x) (\%)$$

Onde,

CV - coeficiente de variação

s - desvio padrão

x - média dos dados

Obtivemos uma boa concordância e o coeficiente de variação foi considerado baixo (< 10 %).

3.8 Análise estatística

Os dados coletados foram alocados em uma tabela do Microsoft Excel™, sendo posteriormente analisados no programa R Studio, versão 1.0.143.

As distribuições das variáveis contínuas foram expressas utilizando-se a média e o desvio padrão como medidas de tendência central e de dispersão, para cada um dos grupos analisados.

Para a análise de correlação entre variáveis foi utilizado o teste de correlação de Pearson.

Para avaliar a diferença entre os grupos, o teste t de Student (não pareado) foi utilizado, após atender ao pressuposto de igualdade de variâncias pelo teste de Levene.

Para as variáveis categóricas, optou-se por abordagem não paramétrica onde a diferença entre proporções foi avaliada pelo teste de X^2 (com correção de Yates) e pelo teste exato de Fisher.

Nos casos onde havia mais de duas categorias, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos

3.9 Considerações éticas

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (ANEXO B), com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 23561113.2.0000.5259, estando de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C).

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais dos grupos estudados

De 55 pacientes consecutivos inicialmente elegíveis 10 foram excluídos: 6 por fibrilação atrial, que prejudica a análise do SLG, 2 por doença arterial coronariana conhecida, que também interfere na análise do SLG, e 2 cujo diagnóstico de CMH não foi confirmado pela RM. As características gerais dos pacientes estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4 - Características gerais dos pacientes com CMH nos diferentes grupos

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
Idade (anos)	40,16 ± 12,73	56,14 ± 13,87	0,0001
Gênero masculino	15 (48 %)	7 (50%)	0,0824
Superfície corporal	1,79 ± 0,18	1,82 ± 0,19	0,5482
IMC (Kg/m ²)	25,6 ± 3,97	29,2 ± 2,93	0,0045
PAS (mmHg)	113 ± 12	128 ± 12	0,0004
PAD (mmHg)	71 ± 9	81 ± 9	0,0027
Classe Funcional (NYHA)			0,1110
I	12 (38,7%)	2 (14,3%)	
II	19 (61,29%)	11 (78,57%)	
III	0 (0%)	1 (7,14%)	
Tipo de hipertrofia			0,1492
I	5 (16,1%)	2 (14,3%)	
II	12 (38,7%)	2 (14,3%)	
III	12 (38,7%)	6 (42,9%)	
IV	2 (6,5%)	4 (28,5%)	
Obstrução TSVE	9 (29%)	6 (43%)	0,5133
Medicamentos			
Beta bloqueador	22 (70%)	12 (86%)	0,4578
IECA	2 (6,45%)	4 (28,57%)	0,0651
BRA	1 (3,23%)	11 (78,57%)	< 0,0001
Antagonista de cálcio	2 (6,45%)	5 (35,71%)	0,0226
Nitrato	1 (3,23%)	1 (7,14%)	0,0503
Hidralazina	0	1 (7,14%)	0,3111
Diurético	0	8 (57,14%)	< 0,0001

Legenda: Valores expressos em média ± desvio-padrão ou proporção quando indicado. IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; NYHA - *New York Heart Association*; IECA - inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA - bloqueador do receptor de angiotensina.

A média de idade foi maior no grupo de hipertensos, assim como o índice de massa corporal (IMC). A média pressórica também foi maior no grupo de hipertensos.

Não foram observadas diferenças significativas em relação ao gênero e classe funcional entre os grupos.

Na análise do tipo de hipertrofia na amostra geral, o tipo III foi o mais frequente (40%), seguido pelo tipo II (31%), I (15,7%) e IV (13,3%), mas não foi observada diferença significativa entre os grupos (gráfico 1). O tipo IV foi composto de 2 formas apicais no grupo de normotensos e 3 formas apicais e 1 forma lateral no grupo de hipertensos. Nesta amostra não havia nenhum caso de hipertrofia concêntrica. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação a obstrução do TSVE, sendo maior o percentual da forma não obstrutiva na amostra geral (66,7%). Os pacientes com obstrução no TSVE apresentavam os tipos II ou III de hipertrofia, em ambos os grupos.

Em relação às medicações utilizadas, nota-se o emprego de maior número de medicações pelo grupo de hipertensos, com destaque para os bloqueadores do receptor de angiotensina, antagonistas do cálcio e diuréticos. Nenhum paciente estava em uso de drogas cardiotoxicas ou que pudessem interferir na função ventricular.

Gráfico 1- Tipos de hipertrofia nos grupos com e sem HAS



Legenda: HVE- hipertrofia ventricular esquerda; CMH- cardiomiopatia hipertrófica; HAS- hipertensão arterial sistêmica.

4.2 Dados ecocardiográficos da amostra

4.2.1 Avaliação das câmaras esquerdas

As medidas dos diâmetros do VE foram normais em todos os pacientes, sendo que a média do diâmetro sistólico do VE foi significativamente maior nos hipertensos, mas ainda dentro dos limites da normalidade. Foi observada maior média da relação septo/parede posterior no grupo de normotensos, mas não houve diferença significativa na estimativa da massa do VE. A massa do VE estava aumentada em 94% nos pacientes normotensos e em 93% dos hipertensos. A média da fração estava dentro dos limites normais em ambos os grupos.

Em relação ao volume atrial esquerdo, no grupo dos normotensos 16 (52%) apresentaram aumento do volume e no grupo dos hipertensos 8 (57%) apresentaram esse aumento. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação ao diâmetro e volume do AE. As medidas das cavidades esquerdas estão demonstradas na tabela 5.

Tabela 5 – Medidas e função do VE e AE

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
DDVE (cm)	4,56 ± 0,66	4,76 ± 0,60	0,3485
DSVE (cm)	2,42 ± 0,49	3,45 ± 0,46	0,0008
S (cm)	1,80 ± 0,41	1,72 ± 0,36	0,0415
PP (cm)	0,91 ± 0,22	1,05 ± 0,16	0,5662
S/PP	2,03 ± 0,65	1,63 ± 0,44	0,0425
Massa VE (g/m ²)	153,15 ± 58,94	150,45±40,58	0,6669
FE %(Teichholz)	80,18 ± 5,76	74,01 ± 9,90	0,0116
AE (cm)	4,39 ± 0,72	4,31± 045	0,6916
Volume AE (ml/m ²)	37,76 ± 17,14	38,97 ± 16,79	0,8245

Legenda: Valores expressos em média ± desvio-padrão. DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; S- septo interventricular; PP- parede posterior; S/PP- relação septo interventricular /parede posterior; AE- átrio esquerdo; FE- fração de ejeção; AE- átrio esquerdo.

4.2.2 Avaliação das câmaras direitas

Os diâmetros do ventrículo direito ao eco bidimensional foram normais em todos os pacientes. O volume atrial direito estava aumentado em 3 (10%) pacientes do grupo de normotensos e normal no grupo de hipertensos. A fração de ejeção do ventrículo direito (VD),

estimada durante a análise do *strain*, estava normal em todos os pacientes, assim como a TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*), uma medida de função ventricular direita a partir da movimentação do anel tricúspide. Destaca-se o aumento da espessura da parede livre do VD ($> 0,5$ cm) em 21 pacientes da amostra geral, sendo 12 (38%) normotensos e 9 hipertensos (64%), sem diferença significativa entre os grupos. Não foi observada correlação significativa entre aumento da espessura da parede livre do VD e o tipo de hipertrofia do VE ($r=-0,0283$, $p=0,8484$), nem tampouco entre aumento da espessura da parede livre do VD e massa do VE, tanto ao eco unidimensional ($r=0,0682$, $p= 0,6561$) quando ao eco tridimensional ($r=0,2278$, $p=0,1322$). As medidas relacionadas às cavidades direitas podem ser vistas na tabela 6.

Tabela 6 – Medidas e função do VD e AD

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
VD base (cm)	3,18 ± 0,53	2,95 ± 0,54	0,1858
VD médio(cm)	2,48 ± 0,48	2,28 ± 0,52	0,2164
VD longitudinal (cm)	5,47 ± 0,88	5,93 ± 0,86	0,1110
Espessura parede VD	0,53 ± 0,01	0,53 ± 0,08	0,9266
TAPSE (cm)	2,28 ± 0,31	2,16 ± 0,38	0,2742
S' (cm/s)	12,97 ± 2,55	12,58 ± 2,94	0,6551
FEVD (%)	60,25 ± 11,74	68,61 ± 11,74	0,0323
Área do AD (cm ²)	14,71 ± 2,71	13,73 ± 2,31	0,2450

Legenda: Valores expressos em média ± desvio-padrão. VD - ventrículo direito; TAPSE - *tricuspid annular plane systolic excursion* (excursão sistólica do plano anular tricúspide); S' - onda sistólica do anel tricúspide ao Doppler tecidual; FEVD- fração de ejeção do ventrículo direito.

4.2.3 Avaliação das valvas e fluxos ao Doppler

Na amostra geral foi mais frequente a forma não obstrutiva da CMH, como já descrito. Foi observada uma correlação significativa entre MSA mitral e obstrução no TSVE ($r=0,7186$, $p < 0,001$). No grupo dos normotensos com a forma obstrutiva, 89% apresentavam MSA mitral (exemplo na figura 7) e no grupo de hipertensos 50% com obstrução do TSVE apresentavam MSA mitral.

Em relação à obstrução médio ventricular, dois pacientes normotensos e um hipertenso apresentavam este tipo de obstrução (exemplo na figura 8A), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os oito pacientes normotensos com obstrução do TSVE e MSA apresentavam os tipos II ou III de hipertrofia e o único que não tinha MSA, mas tinha obstrução, apresentava o tipo III de hipertrofia. No grupo dos hipertensos, os três pacientes com obstrução do TSVE sem

MSA mitral apresentavam o tipo III de hipertrofia. Do mesmo modo, os pacientes com obstrução médio-ventricular também apresentavam o tipo III em ambos os grupos.

Na avaliação da regurgitação mitral (exemplo na figura 8B) foi observada regurgitação de grau mínimo, leve e moderado, sem diferença significativa entre os grupos. Nenhum paciente apresentava regurgitação mitral importante. Não foi observada correlação significativa entre MSA mitral e regurgitação mitral ($r=0,0149$, $p=0,9221$). A avaliação das principais alterações da valva mitral e dos fluxos estão demonstrados na tabela 7.

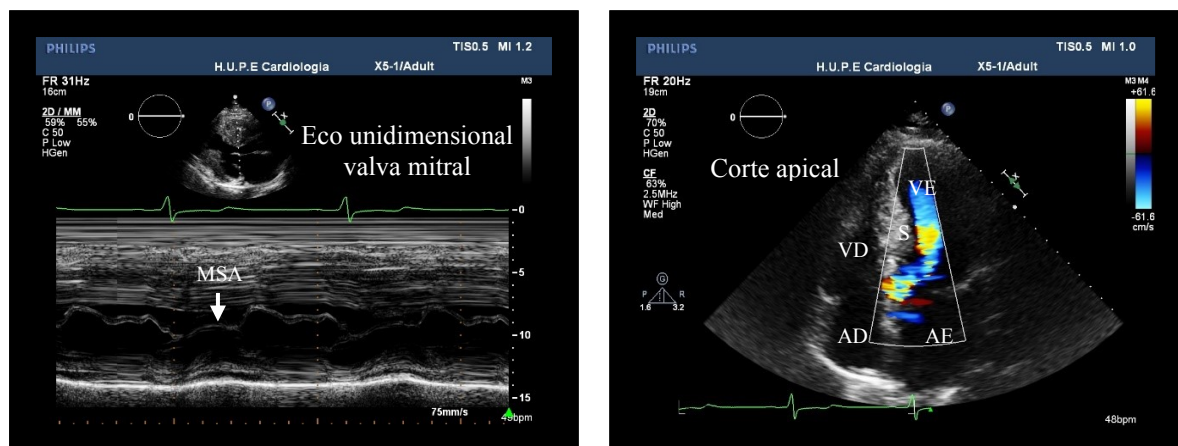
As demais valvas (aórtica, tricúspide e pulmonar), não apresentavam alterações significativas, com regurgitações no máximo de grau leve, em pequeno número de pacientes.

Tabela 7 – Avaliação da valva mitral e Doppler

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
MSA	8 (26%)	3 (21%)	0,8253
Obstrução TSVE	9 (29%)	6 (43%)	0,5133
Obstrução médio ventricular	2 (7 %)	1 (7 %)	0,9127
Regurgitação mitral			0,0974
Mínima	11 (36 %)	5 (36 %)	
Leve	15 (48 %)	8 (57 %)	
Moderada	2 (7 %)	1 (7 %)	

Legenda: Valores expressos em percentuais. MSA- movimento sistólico anterior da valva mitral; TSVE- trato de saída do ventrículo esquerdo.

Figura 7- Valva mitral e obstrução no TSVE



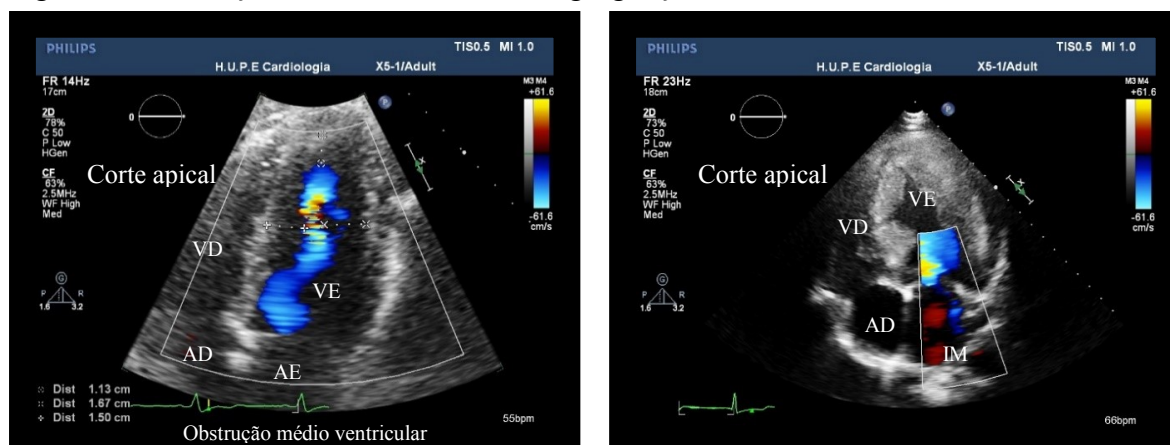
A

B

Legenda: MSA – movimento sistólico anterior; VE- ventrículo esquerdo; AE-átrio esquerdo; S- septo; VD- ventrículo direito; AD- átrio direito.

Fonte: A autora, 2016.

Figura 8 – Obstrução médio ventricular e regurgitação mitral



A

B

Legenda: VE- ventrículo esquerdo; AE-átrio esquerdo; S- septo; VD- ventrículo direito; AD- átrio direito; IM- insuficiência mitral.

Fonte: A autora, 2016.

4.2.4 Avaliação da função diastólica

A disfunção diastólica do VE foi mais evidente nos pacientes hipertensos ($p = 0,0242$), com maior percentual de disfunção grau I em, seguido pelo grau II e pequeno número de casos indeterminados (tabela 8). Observou-se, nos hipertensos, maior tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), menor relação E/A no fluxo mitral, assim como uma menor relação E/e' septal, ao Doppler tecidual do anel mitral. Os normotensos apresentaram o mesmo percentual de disfunção diastólica grau II e de casos indeterminados (gráfico 2). A média do volume atrial esquerdo estava aumentada em ambos os grupos, porém sem diferença significativa entre eles.

Tabela 8– Resultados da função diastólica do VE (continua)

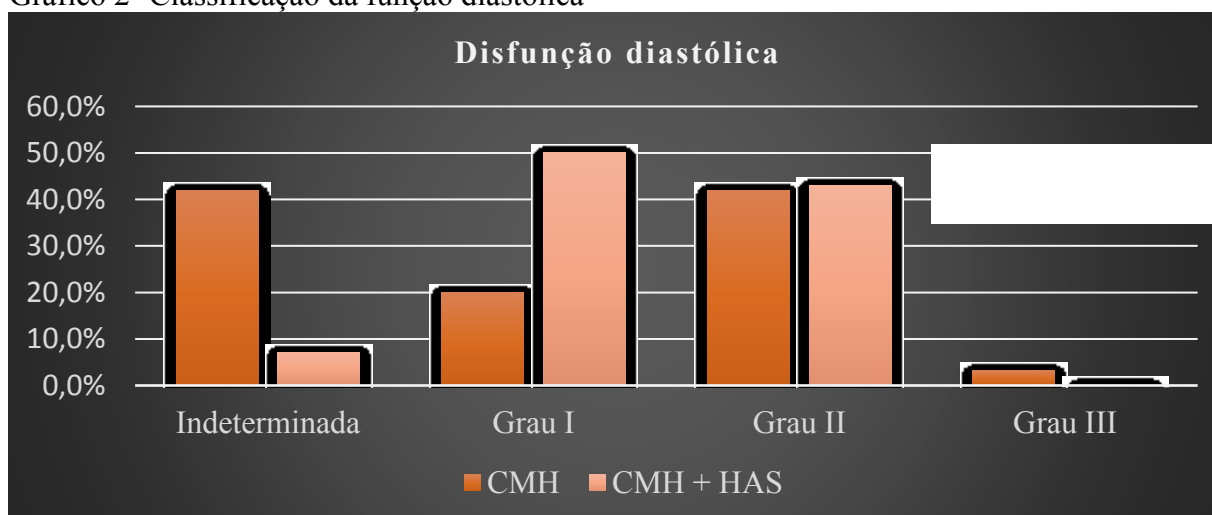
Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
Volume AE (ml/m ²)	37,76 ± 17,14	38,97 ± 16,79	0,8245
E (cm/s)	78,23 ± 16,30	76,13 ± 26,83	0,7465
A (cm/s)	50,92 ± 16,92	80,70 ± 22,71	<0,001
E/A mitral	1,57 ± 0,56	0,96 ± 0,25	0,0003
TDE (ms)	241,90 ± 79,15	261,00 ± 66,23	0,4363
TRIV (ms)	119,94 ± 24,90	141,50 ± 35,08	0,0228
e' septal (cm/s)	5,75 ± 1,30	4,43 ± 0,95	0,0015
e' lateral (cm/s)	8,37 ± 2,79	7,21 ± 3,47	0,2386
E/e' septal	13,98 ± 4,26	17,45 ± 6,21	0,0327
E/e' lateral	10,18 ± 3,81	12,90 ± 6,81	0,0926

E/e' média 12,40 ± 3,73 15,71 ± 6,21 0,0696
 Tabela 8– Resultados da função diastólica do VE (continuação)

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
Classificação da função diastólica			0,0242
Indeterminada	41,9%	7,1%	
Grau I	12,9%	50,0%	
Grau II	41,9%	42,9%	
Grau III	3,2 %	0,0%	

Legenda: Valores expressos em média ± desvio-padrão ou proporção quando indicado. AE- átrio esquerdo; E- onda E do fluxo mitral; A- onda A do fluxo mitral; E/A- relação entre as ondas E e A; TDE- tempo de desaceleração da onda E; TRIV- tempo de relaxamento isovolumétrico; e' - onda e do Doppler tecidual do anel mitral; E/e' - relação entre a onda E do fluxo mitral e a onda e' do Doppler tecidual do anel mitral.

Gráfico 2- Classificação da função diastólica



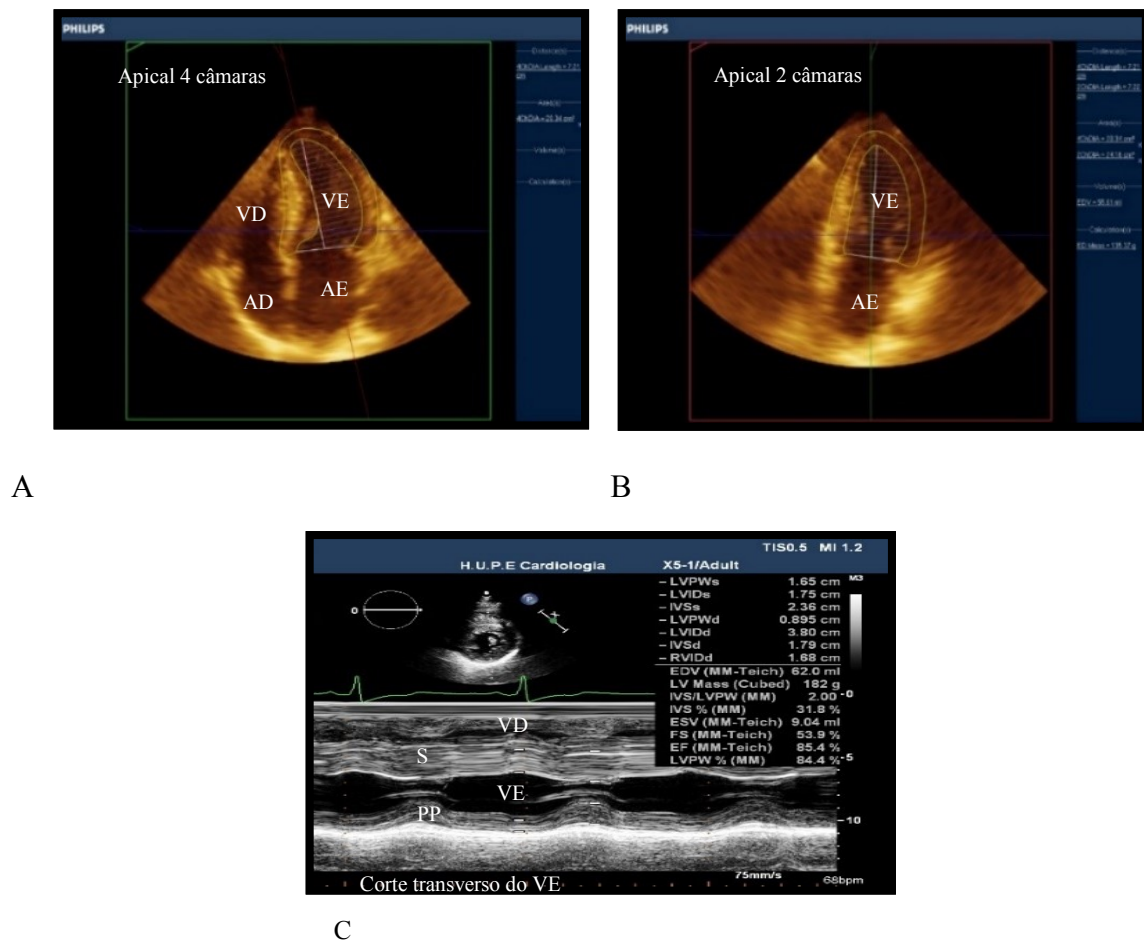
Legenda: CMH- ecocardiograma tridimensional; ECO 2D- ecocardiograma bidimensional

4.2.5 Ecocardiograma tridimensional

Ao ecocardiograma tridimensional foram avaliados a massa do VE, os volumes das cavidades esquerdas e o esvaziamento atrial esquerdo total (tabela 9). As medidas da massa do VE ao eco tridimensional diferem das medidas ao eco unidimensional porque as primeiras englobam toda a espessura das paredes do VE, diferentemente da medida unidimensional que considera somente um plano de corte (figura 9). Não foi observada diferença significativa entre os grupos com e sem HAS em relação a massa do VE ao eco tridimensional. Comparando com as medidas realizadas ao eco unidimensional na amostra geral, houve uma moderada correlação com a massa medida ao eco tridimensional ($r=0,43$), com significância estatística ($p=0,0027$).

A média dos volumes sistólico e diastólico do VE foram significativamente maiores nos hipertensos ao eco tridimensional. Em relação ao AE, não houve diferença significativa entre os grupos no que tange aos volumes e fração de esvaziamento total do AE. As medidas dos volumes do VE e AE estão ilustradas na figura 10. Ao comparar os volumes do AE ao eco bidimensional e tridimensional na amostra geral (gráfico 3) foi observada uma forte correlação entre as medidas. Foi observada significativa correlação inversa entre o volume atrial mínimo e fração de esvaziamento total do AE, como pode ser observado no gráfico 3, mas não foi observada correlação significativa entre o volume atrial máximo e fração de esvaziamento total do AE ($r=0,20$, $p = 0,169$), na amostra geral.

Figura 9- Avaliação da massa do VE ao eco unidimensional e tridimensional



Legenda: A- medida da massa ventricular ao ecocardiograma tridimensional no corte apical quatro câmaras; B- medida da massa ventricular ao ecocardiograma tridimensional no corte apical duas câmaras; C- medida da massa ventricular ao ecocardiograma unidimensional no corte transverso do ventrículo esquerdo; VE- ventrículo esquerdo; AE-átrio esquerdo; VD- ventrículo direito; AD- átrio direito; S- septo; PP- parede posterior.

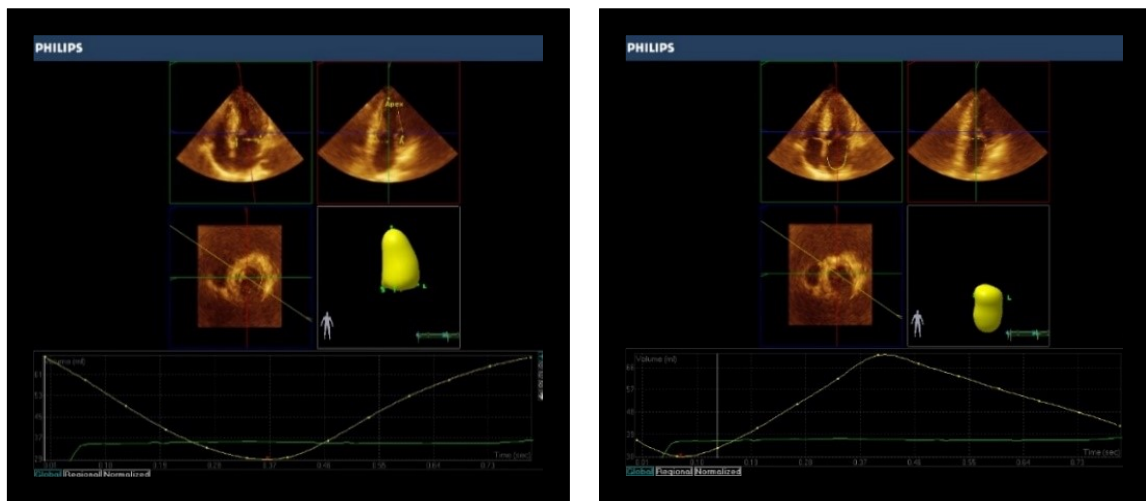
Fonte: A autora, 2016.

Tabela 9 – Achados ao ecocardiograma tridimensional

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
Massa VE (g)	134,32 ± 30,21	129,95 ± 24,20	0,6369
Massa VE indexada (g/m ²)	75,83 ± 16,88	73,60 ± 13,68	0,6669
Vol VED (ml)	83,92 ± 21,93	102,04 ± 32,71	0,0339
Vol VES (ml)	37,53 ± 16,08	48,89 ± 19,68	0,0470
FEVE (%)	56,62 ± 10,48	54,57 ± 8,88	0,5284
Vol AE máximo (ml)	63,69 ± 32,83	63,69 ± 32,83	0,9492
Vol AE mínimo (ml)	33,42 ± 24,56	29,16 ± 16,55	0,5587
FEAE (%)	49,32 ± 14,17	54,74 ± 10,97	0,2114

Legenda: Valores expressos em média ± desvio-padrão. VE-ventrículo esquerdo; Vol- volume; VED- volume diastólico do ventrículo esquerdo; VES- volume sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE- átrio esquerdo; FETAE- fração de esvaziamento do átrio esquerdo.

Figura 10- Medidas de volume do VE e AE ao eco tridimensional



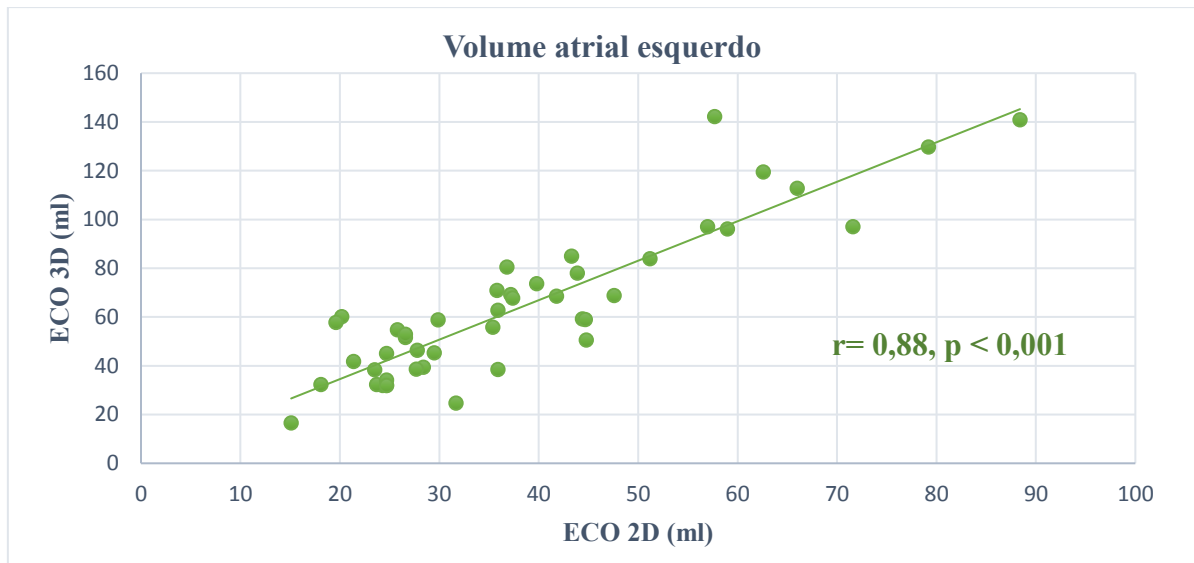
A

B

Legenda: A- medida do volume do ventrículo esquerdo ao eco tridimensional. B- medida do volume do átrio esquerdo ao eco tridimensional.

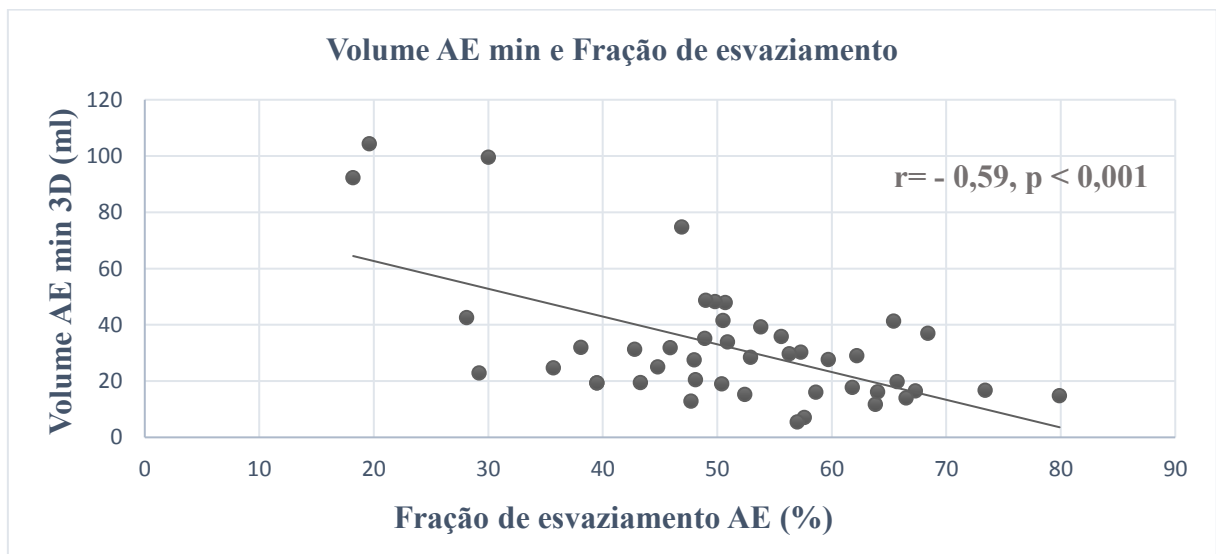
Fonte: A autora, 2016.

Gráfico 3- Correlação entre o volume do AE ao eco bidimensional e tridimensional



Legenda: ECO 3D- ecocardiograma tridimensional; ECO 2D- ecocardiograma bidimensional

Gráfico 4 - Correlação entre o volume mínimo e fração de esvaziamento do AE ao eco tridimensional



Legenda: AE- átrio esquerdo; 3D- ecocardiograma tridimensional; min- mínimo

4.2.6 Análise do strain

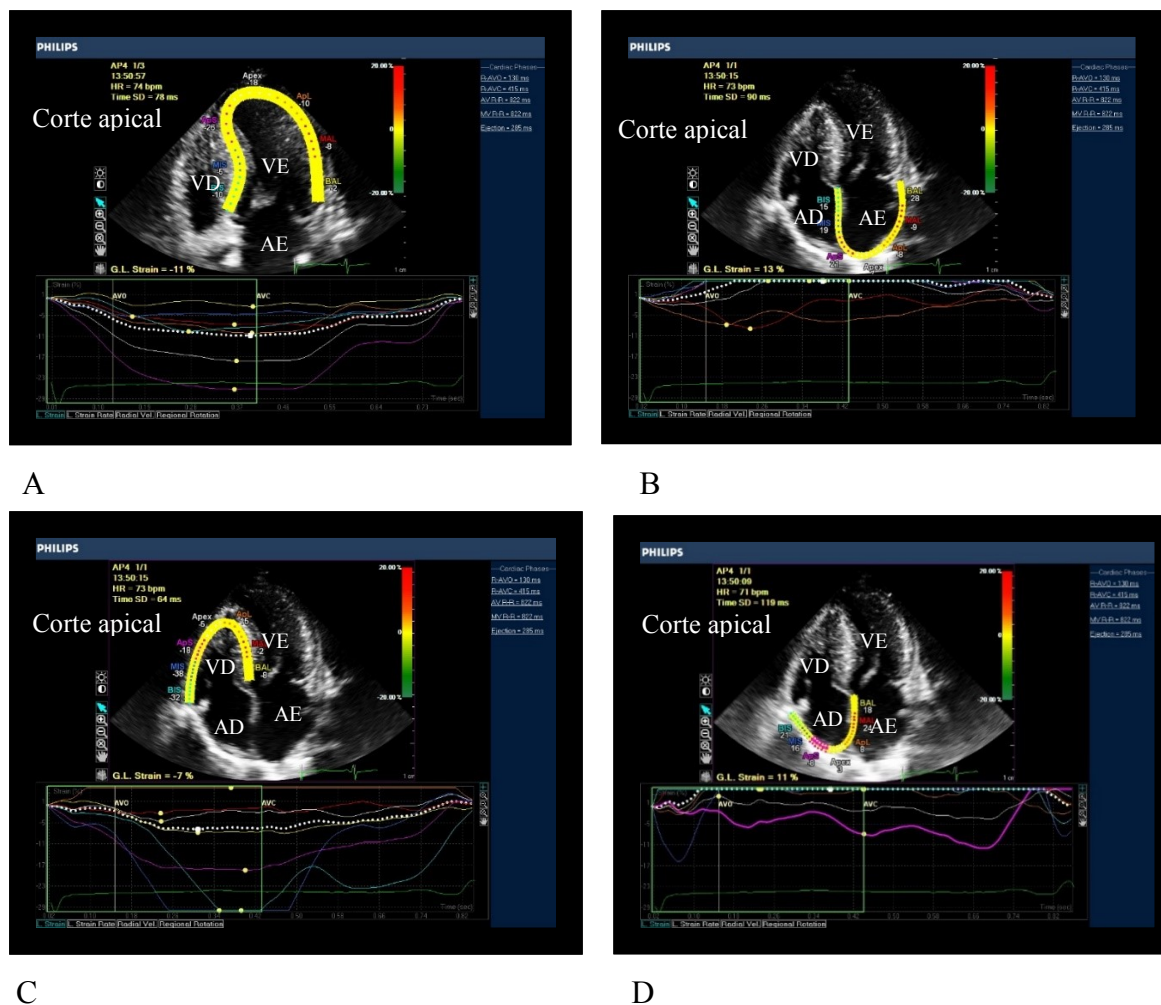
O SLG foi analisado no VE, AE, VD e AD (figura 11) e os resultados podem ser vistos na tabela 10. Em relação aos achados mais significativos, foi observada menor deformação longitudinal global do VE nos hipertensos em relação aos normotensos ($p = 0,0303$), como pode ser visto no gráfico 5. A análise do SLG do VE segundo a idade está demonstrada no gráfico 6. Não houve correlação entre os valores do SLG e a idade ($p = 0,0649$).

Tabela 10 – Análise do SLG

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
SLG VE (-%)	12,35 ± 3,55	10,29 ± 2,46	0,0303
Dispersão mecânica do VE (ms)	71,71 ± 35,27	74,43 ± 20,73	0,7905
SLG AE (%)	23,55 ± 14,19	16,79 ± 12,97	0,1364
SLG VD (%)	16,06 ± 6,01	15,64 ± 10,89	0,8676
SL VD Parede livre + ápice (-%)	24,40 ± 7,44	22,36 ± 11,64	0,4824
SLG AD (%)	27,45 ± 13,55	20,29 ± 13,89	0,1028

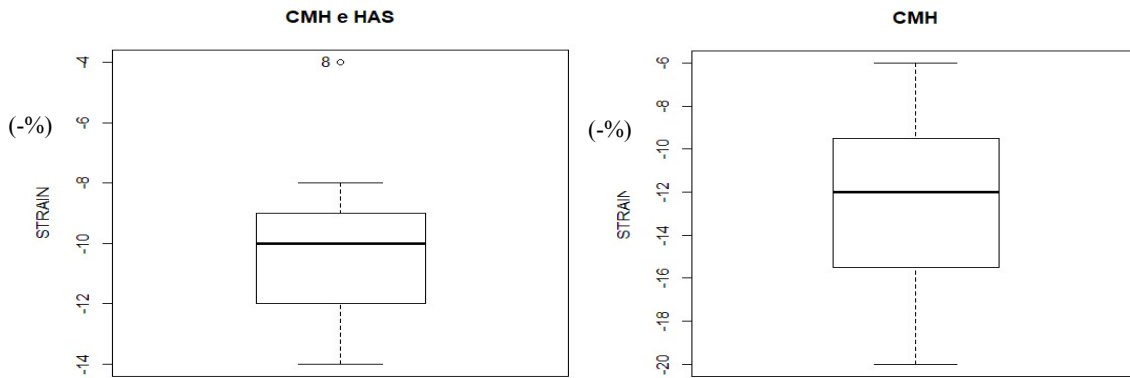
Legenda: Valores expressos em média ± desvio-padrão. SLG- *strain* longitudinal global; VE- ventrículo esquerdo; AE- átrio esquerdo; SL- *strain* longitudinal; VD- ventrículo direito; AD- átrio direito.

Figura 11- Análise do SLG do VE, AE, AD e VD



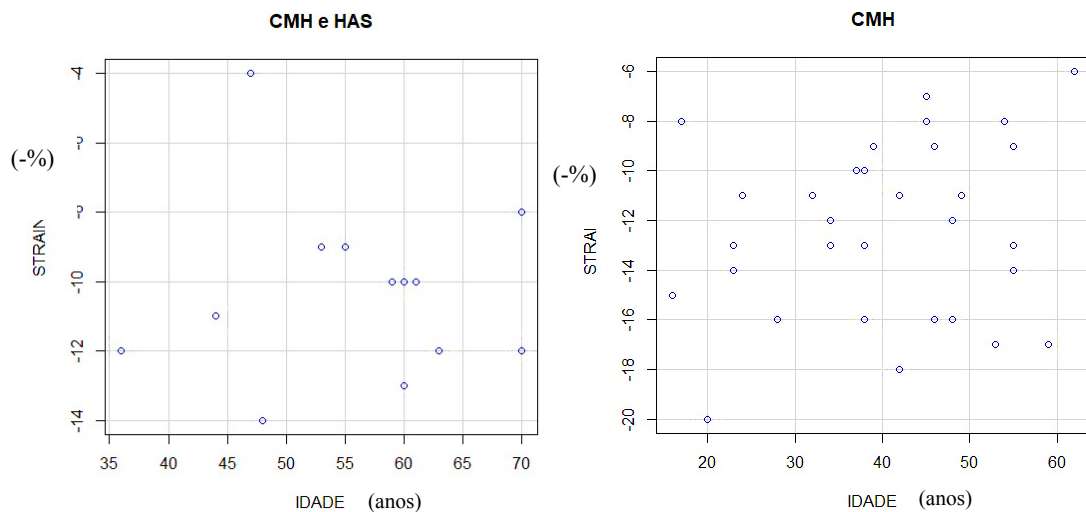
Legenda: A- SLG do ventrículo esquerdo; B - SLG do átrio esquerdo; D - SLG do ventrículo direito; E- SLG do átrio direito; VE- ventrículo esquerdo; AE-átrio esquerdo; VD- ventrículo direito; AD- átrio direito.
Fonte: A autora, 2016.

Gráfico 5 - SLG do VE nos grupos com e sem HAS



Legenda: CMH- cardiomiopatia hipertrófica; HAS – hipertensão arterial sistêmica.

Gráfico 6 - SLG do VE segundo a idade em anos

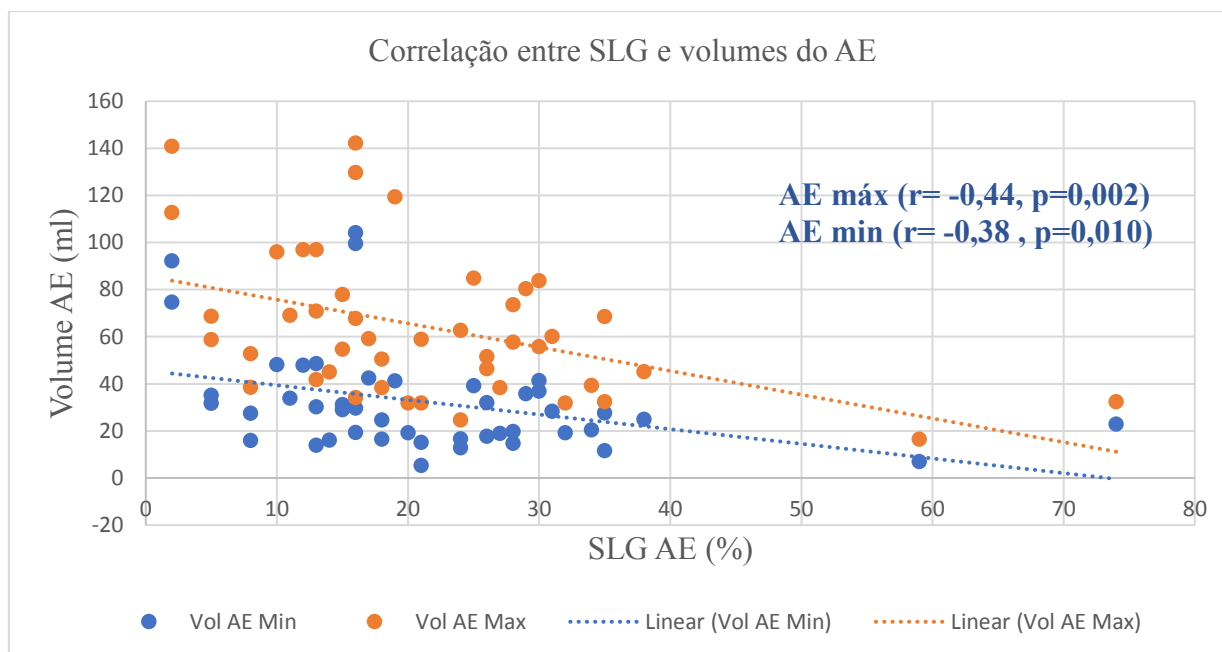


Legenda: CMH- cardiomiopatia hipertrófica; HAS – hipertensão arterial sistêmica.

O aumento da dispersão mecânica foi observado em 24 pacientes, sendo 15 (48%) normotensos e 9 hipertensos (64%). Não foi observada correlação significativa entre os valores do SLG do VE e a dispersão mecânica do VE ($r=0,119$, $p=0,83$).

O SLG do AE estava diminuído em 26 (84%) pacientes normotensos e em 11 (79%) hipertensos, sem diferença significativa entre os grupos. Foi observada uma significativa correlação inversa entre o SLG do AE os volumes atriais máximo e mínimo, como pode ser observado no gráfico 7. Também foi observada uma correlação direta significativa entre o SLG do VE e do AE ($r=0,51$, $p < 0,001$).

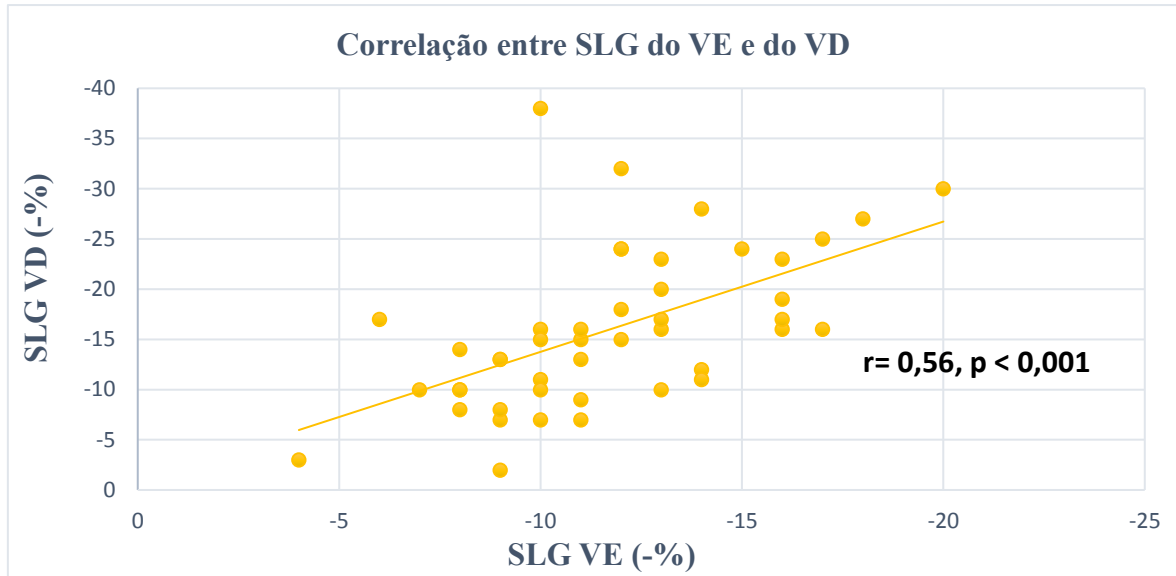
Gráfico 7 - Correlação entre SLG do AE e volumes do AE ao eco tridimensional



Legenda: SLG- *strain* longitudinal global; AE – átrio esquerdo; Vol- volume; Min- mínimo; Max- máximo.

Em relação ao SLG do VD, não houve diferença significativa entre os grupos com e sem HAS associada, considerando os valores médios do SLG, assim como o *strain* longitudinal da parede livre do VD + ápice (mais significativo que o SLG do VD porque não inclui parte do septo interventricular relativo ao VE). Quando os grupos são analisados individualmente em relação ao *strain* longitudinal da parede livre do VD + ápice, observamos que 8 (26%) pacientes normotensos e 6 (43%) hipertensos apresentavam redução da deformação do VD. Também não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação ao SLG do AD, embora estivesse comprometido em 77% dos normotensos e em 93% dos hipertensos. O SLG do VD não se correlacionou ao tipo de hipertrofia do VE ($r = -0,02$, $p = 0,869$), segundo a classificação utilizada. Mas foi observada uma forte correlação direta entre o SLG do VE e do VD, assim como entre o SLG do VD e do AD ($r = 0,40$, $p = 0,006$). No gráfico 8 pode ser observada a correlação entre o SLG do VE e VD.

Gráfico 8- Correlação entre SLG do VE e VD



Legenda: SLG- *strain* longitudinal global; VD- ventrículo direito; VE- ventrículo esquerdo.

5 DISCUSSÃO

A história natural da CMH resulta da complexa interação entre hipertrofia, remodelamento ventricular, alterações da função diastólica, isquemia, obstrução do TSVE e arritmias.³ Após a introdução do ecocardiograma no final da década de 1960, foi possível aprimorar o diagnóstico da forma obstrutiva, resultando no maior número de candidatos a miectomia septal cirúrgica.⁵² Nas últimas décadas vários estudos multicêntricos permitiram identificar consistentes relações entre obstrução do TSVE, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares.^{52,53} O desenvolvimento da técnica de *strain* possibilitou uma maior compreensão da função ventricular, agregando informações valiosas para a estratificação de risco na CMH e em várias doenças. A análise SLG na CMH tem apresentado uma boa correlação com arritmias ventriculares e a presença de fibrose, mesmo com fração de ejeção preservada.^{34,36,54} Do mesmo modo, a análise do *strain* em pacientes portadores de HAS permitiu identificar pacientes de risco para evolução desfavorável.⁵⁵ Porém, os estudos que avaliaram a associação entre CMH e HAS não demonstraram resultados contundentes, talvez por serem anteriores a técnica do *strain* ou por não terem utilizado esta técnica como parâmetro de comparação.

Em relação as características gerais da população estudada, observou-se que os pacientes com CMH e HAS apresentavam a média de idade, o IMC e as médias pressóricas mais altas que os pacientes sem HAS. Estudos epidemiológicos, demonstram maior prevalência de HAS na população brasileira urbana nas faixas etárias mais altas, notadamente acima de 60 anos.^{5,56} Em estudo realizado por Dimitrow et al.⁵⁷, com 123 pacientes portadores de CMH, sendo 19,5% hipertensos, a associação com HAS foi mais frequente nos idosos, que também apresentavam pior classe funcional. Em um trabalho mais recente, publicado em 2010, os achados ecocardiográficos de CMH foram semelhantes entre os grupos com e sem HAS, sendo que a HAS também foi mais frequente nos idosos.⁵⁸ Deste modo, era esperada maior prevalência de HAS nas faixas etárias mais altas e o aumento do IMC está diretamente relacionado ao aumento da pressão arterial.⁴

Na classificação de hipertrofia proposta por Maron et al.²⁴, que avaliou 125 pacientes, o tipo mais frequente foi o tipo III (52%), seguido pelos tipos II (20%), IV (18%) e I (10%). Em outro estudo, Reant et al.⁵⁹ avaliaram 271 pacientes, utilizando esta classificação, e o tipo mais frequentemente observado foi o II (47%), seguido pelos tipos III (35%), I (11%) e IV (7%). No presente estudo foi encontrado um maior percentual dos tipos III e II, semelhante a classificação

de Maron et al., seguidos pelos tipos I e IV. Ou seja, tanto na literatura quando neste estudo, a expressão fenotípica mais frequentemente observada na CMH é a que acomete o septo e ao menos uma parte da parede livre do VE (tipo III) ou todo o septo (tipo II). O tipo I, que acomete somente o septo basal (que também pode ser observado na HAS) e o tipo IV que acomete o ápice ou a parede lateral isoladamente, foram os tipos menos frequentes na amostra geral, assim como na literatura.

A forma não obstrutiva foi a mais frequente na amostra geral, e não houve diferença significativa entre os grupos em relação a obstrução do TSVE. Mas deve ser ressaltado que a maioria dos pacientes normotensos com obstrução também apresentava MSA da valva mitral, que contribuiu para a obstrução, o que não ocorreu no grupo de hipertensos. Os pacientes hipertensos em que não foi evidenciado MSA, mas que tinham obstrução do TSVE, apresentavam o tipo III de hipertrofia, ou seja, uma hipertrofia mais acentuada. Um estudo que comparou o padrão de hipertrofia da CMH e CH observou que pacientes hipertensos com uma hipertrofia mais concêntrica podem apresentar gradientes no TSVE e médio ventriculares semelhantes aos observados na CMH.⁶⁰ No caso dos pacientes com CMH e HAS pode haver um somatório dos estímulos para hipertrofia, com repercussão hemodinâmica significativa.

Na amostra geral, 47% dos pacientes apresentavam aumento da espessura da parede livre do VD, como achado mais relevante na análise das câmaras direitas, sem diferença significativa entre os grupos. A incidência do envolvimento do VD na CMH varia muito em função do critério utilizado. Estudos com RM identificaram hipertrofia do VD em 30% dos pacientes, enquanto estudos utilizando o ecocardiograma identificaram até 44% de hipertrofia do VD. Hipertrofia importante do VD é relativamente rara, com uma prevalência de 1,3% em toda a população com CMH.⁶¹ Em um trabalho realizado por Maron MS et al.⁶² com 46 pacientes com CMH, a hipertrofia do VD esteve fortemente relacionada a massa do VE, o que não foi observado no presente estudo. A hipertrofia do VD é um fator de risco quantitativo e qualitativo para morte súbita, através de três mecanismos principais: é um fator independente para o aparecimento de arritmias ventriculares, aumenta o percentual de fibrose miocárdica e está relacionada a mais de um tipo de mutação na CMH.⁶¹

Em relação ao acometimento valvar mitral na CMH, as anormalidades da valva mitral não faziam parte das descrições patológicas e clínicas da CMH na década de 1950, que se concentravam na hipertrofia do VE e na desordem da fibra miocárdica. O MSA da valva mitral foi descoberto como causa da obstrução do TSVE na era da ecocardiografia unidimensional, na década de 1990, e as anomalias estruturais da valva mitral foram consideradas como contribuindo para a fisiopatologia do MSA. As malformações mitrais da CMH foram

identificadas em todos os níveis. Ocorrem nos folhetos e no aparato subvalvar, com uma ampla gama de malformações dos músculos papilares e cordas, participando fundamentalmente na predisposição para MSA.⁶³ Um achado comum é o alongamento e o espessamento dos folhetos mitrais, que também podem interferir na função valvar. Achados em indivíduos geneticamente predispostos com mutações nos sarcômeros, sugerem que as alterações da valva mitral possam ser um aspecto intrínseco da CMH em certos indivíduos. Outras evidências apontam para um processo reativo, com produção excessiva de fatores de crescimento parácrinos no miocárdio doente, que podem influenciar o crescimento excessivo da valva mitral.⁶⁴ Um estudo com 121 pacientes com CMH e obstrução do TSVE, mas sem hipertrofia septal acentuada, observou que o maior comprimento do folheto anterior mitral, a fixação anormal das cordoalhas e o aumento da mobilidade do músculo papilar estavam independentemente associados à obstrução dinâmica do TSVE.⁶⁵ No presente estudo foi observado MSA da valva mitral em 24% dos pacientes e uma forte correlação entre MSA e obstrução do TSVE, corroborando com os achados da literatura.⁶⁶ Não foi observada correlação significativa entre MSA e regurgitação mitral. Também não foi observada regurgitação mitral significativa na maioria dos pacientes.

A disfunção diastólica foi mais evidente nos pacientes hipertensos nesta amostra. Os hipertensos apresentaram maior percentual de disfunção grau I ou II e menor percentual de casos indeterminados, segundo as recomendações mais recentes para avaliação da função diastólica.³⁷ Essa melhor definição da disfunção diastólica nos hipertensos provavelmente se deve a um somatório de fatores que aumentam as pressões de enchimento ventricular.^{67,68} A CMH é classicamente conhecida como uma doença com alterações patológicas características e conseqüente maior probabilidade de anormalidades da função diastólica. Assim como os sintomas na CMH não obstrutiva são geralmente atribuídos à função diastólica anormal.^{69,70} De acordo com a classificação atual de disfunção diastólica,³⁷ são necessários pelo menos 3 critérios positivos para definição da disfunção diastólica. Quando apenas dois critérios são preenchidos a função diastólica é classificada como indeterminada. Na diretriz anterior, de 2009, o Doppler tecidual do anel mitral (septal e lateral) e o volume atrial esquerdo eram os principais parâmetros utilizados na classificação da função diastólica.⁷¹ De acordo com a diretriz de 2009, provavelmente a maioria dos pacientes desta amostra apresentaria a função diastólica melhor definida. Deve-se ressaltar que o volume atrial esquerdo, estava aumentado em ambos os grupos na média, sendo um importante parâmetro na avaliação da função diastólica.^{72,73} Isto traduz, a princípio, que a maioria dos pacientes, com e sem HAS, apresentava algum comprometimento da disfunção diastólica. Considerando que a fina parede do AE é sensível às alterações de volume e pressão, o aumento das pressões de enchimento do

VE leva à dilatação do AE, o que está associado ao aumento da morbimortalidade.^{73,74} A fibrilação atrial é comum na cardiomiopatia hipertrófica, com prevalência de 22 a 32%. O impacto da fibrilação atrial na sobrevida global, função ventricular esquerda, acidente vascular cerebral tromboembólico e qualidade de vida é crucial.⁷⁵

O ecocardiograma tridimensional tem sido bastante utilizado na CMH fornecendo informações sobre a anatomia e função do VE, geometria do TSVE, mecânica do MAS da valva mitral, quantificação de massa e volume do VE, bem como avaliação do átrio esquerdo e cavidades direitas.⁷⁶ Neste estudo a média dos volumes ventriculares sistólico e diastólico foi maior nos hipertensos e não houve diferença significativa em relação aos volumes atriais entre os grupo com e sem HAS. Em um estudo que incluiu 180 pacientes, sendo 100 portadores CMH e 80 indivíduos saudáveis, observou-se que os volumes ventriculares sistólicos e diastólicos foram menores nos pacientes com CMH.⁷⁷ O achado volumes ventriculares maiores nos pacientes com CMH e HAS sugere que a HAS possa ter influenciado negativamente. Os volumes do AE medidos ao ecocardiograma bidimensional e tridimensional apresentaram uma forte correlação direta, muito embora o volume atrial esquerdo medido ao ecocardiograma tridimensional seja mais acurado, tendo a RM como referência.⁷⁸ Observou-se uma forte correlação inversa entre o volume atrial mínimo e a fração de esvaziamento atrial total ao eco tridimensional, sugerindo comprometimento da função atrial. Um estudo da função atrial ao ecocardiograma tridimensional, com 26 pacientes portadores de CMH, concluiu que o aumento do volume atrial estava relacionado a uma redução da contração atrial.⁷⁹ Em outro estudo que avaliou a função atrial ao ecocardiograma tridimensional, com 27 pacientes portadores de CMH e 38 controles, observou aumento dos volumes atriais mínimo e máximo nos pacientes com CMH, mas com fração de esvaziamento total semelhante entre os grupos.⁸⁰ Um outro estudo mais recente evidenciou aumento dos volumes atriais máximo e mínimo e redução da fração de esvaziamento total em pacientes com CMH.⁸¹ Estes achados sugerem que a medida que o volume atrial esquerdo aumenta sua capacidade de esvaziamento diminui em pacientes com CMH.

A avaliação do *strain* miocárdico tem se mostrado uma ferramenta disponível, sensível e independente de ângulo para avaliação da mecânica miocárdica global e regional. Uma vez que o diagnóstico de CMH é estabelecido, a avaliação da mecânica do miocárdio é fundamental para uma melhor abordagem dos pacientes afetados. Como a função contrátil global é tipicamente normal na CMH, a fração de ejeção é uma medida pobre do desempenho sistólico do VE. Vários estudos mostraram padrões específicos de alteração na mecânica sistólica do miocárdio e, em particular, um comprometimento da deformação longitudinal global e regional

do miocárdio é bem reconhecido nessa população.⁷⁶ Tem sido demonstrado que a redução do SLG do VE ao longo do acompanhamento dos pacientes com CMH é um preditor independente de morte súbita, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdico e acidente vascular cerebral.⁷⁶ Alterações regionais do *strain* na CMH também podem ser preditores de arritmia, como demonstrado por Correia et al.⁸², que em um estudo com 32 pacientes observou que o *strain* médio septal $> -10,5\%$ teve uma sensibilidade de 89% e especificidade de 74% para o desenvolvimento taquicardia ventricular não sustentada, independentemente da idade ou espessura máxima da parede. Estas alterações regionais do *strain* podem estar relacionadas a áreas com maior percentual de fibrose na ressonância magnética, sendo um potencial substrato para o desenvolvimento de arritmias.⁸² Deste modo, a análise do *strain* na CMH além de detectar disfunção sistólica subclínica também é um preditor prognóstico. Nesta amostra de pacientes com CMH com e sem HAS, foi observada uma redução significativa da deformação miocárdica no grupo de hipertensos, sugerindo que esses pacientes apresentem maior comprometimento da função ventricular causada pela sobreposição destas doenças. Em um estudo que realizou a análise do SLG em um grupo de 229 que apresentavam somente HAS com fração de ejeção preservada, foi observada uma redução do SLG em 15,3% dos pacientes.⁵⁵ Outro estudo que avaliou o *strain* sob stress com bicicleta em 92 pacientes hipertensos, com fração de ejeção preservada, observou redução do *strain* em repouso, que se acentuou com o esforço.⁸³ Na crise hipertensiva aguda o SLG também pode estar reduzido, com melhora após o tratamento.⁸⁴ Estes estudos corroboram a hipótese que a sobreposição destas doença pode significar um pior prognóstico. Além disso, o aumento da dispersão mecânica na análise do SLG do VE observado em 53% dos pacientes na amostra geral, sugere risco aumentado de arritmias ventriculares, como demonstrado por alguns estudos.^{85,86} Também foi observada uma correlação inversa significativa entre o SLG do VE e o volume atrial mínimo ao ecocardiograma tridimensional. Um estudo que comparou o volume atrial esquerdo ao eco bidimensional com o SLG do VE em 427 pacientes com CMH, concluiu que estes parâmetros são fatores independentes para evolução adversa e que a combinação deles possui um valor incremental para esta evolução.⁸⁷

Pelo fato da avaliação da função diastólica ao Doppler não ser muito acurada em corações com hipertrofia heterogênea, a avaliação da função atrial esquerda auxilia na estratificação de risco dos pacientes com CMH.⁸⁸ E a avaliação do *strain* atrial pode ser útil nessa estratificação. Na avaliação de pacientes portadores de HAS, o SLG do AE pode estar diminuído antes do aumento atrial esquerdo.⁸⁹ Os resultados desse estudo mostraram uma redução do SLG do AE na maioria da amostra (82%) e uma correlação inversa significativa

entre os volumes atriais e o SLG do AE, evidenciando uma disfunção atrial em pacientes com CMH, mas a princípio sem diferença entre os pacientes com e sem HAS.

Alterações morfológicas do VD são frequentes na CMH, com alterações do *strain* global e regional. O comprometimento da deformação miocárdica no VD é evidente na CMH utilizando a técnica de *strain*, o qual é independentemente influenciado pela mecânica do VE e correlacionado com a gravidade do fenótipo do VE.⁹⁰ No presente estudo o SLG do VD e do AD estavam comprometidos em boa parte da amostra, sem diferença significativa entre os grupos com e sem HAS. Nesta amostra o SLG do VD não se correlacionou com o tipo de hipertrofia do VE, segundo a classificação utilizada. Mas foi observada uma correlação significativa entre o SLG do VD e do VE, evidenciando o acometimento biventricular na CMH, assim como foi observada correlação direta entre o *strain* do AE e VE, assim como entre o AD e VD. Estes achados evidenciam que a CMH acomete todo o músculo cardíaco e a análise do *strain* é capaz de evidenciar este acometimento antes que outros parâmetros ecocardiográficos convencionais estejam comprometidos. Deste modo, a análise do *strain* das quatro câmaras deveria fazer parte do exame de rotina dos pacientes com CMH, em especial daqueles pacientes com HAS associada.

Embora seja uma técnica que agrega muitas informações, a análise do *strain* possui algumas limitações, como janela acústica adequada e variabilidade de análise entre equipamentos distintos. Além disso, necessita de ritmo cardíaco regular, o que limita sua utilização em algumas situações, como na fibrilação atrial, o que levou à exclusão de alguns pacientes desta amostra. Outra limitação deste estudo foi a média de idade maior no grupo de hipertensos, que pode ter interferido na análise do *strain*, pela possibilidade de doença coronariana subclínica subjacente. A princípio a idade não interfere significativamente no SLG na população sem doença cardíaca estrutural.⁹¹ A idade também pode ter interferido na análise da função diastólica, pelas alterações próprias do envelhecimento.⁹² Por fim, um seguimento a longo prazo poderia fornecer mais informações sobre o comportamento da função ventricular.

CONCLUSÕES

Os pacientes com CMH apresentaram redução do SLG do VE, a despeito da fração de ejeção preservada.

Os pacientes com CMH e HAS apresentaram uma redução do SLG do VE significativamente mais acentuada que os pacientes sem HAS, sugerindo um maior comprometimento da função ventricular esquerda naquele grupo. Este achado pode estar relacionado a um pior prognóstico, com evolução precoce para insuficiência cardíaca e/ou desenvolvimento de arritmias ventriculares.

A disfunção diastólica foi melhor definida nos pacientes com CMH e HAS, sugerindo que a HAS possa ter influenciado neste achado.

A HAS pode representar um fator de risco adicional para uma evolução desfavorável na CMH.

REFERÊNCIAS

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
2. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):749-770.
3. Albanesi F^o FM. Cardiomiopatias. *Arq. Bras. Cardiol* 1998 Ago; 71(2): 95-107.
4. Malachias, MVB, Paulo César Veiga Jardim, PCV, Almeida, FA, Lima Júnior, E, & Feitosa, GS. (2016). 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. *Arq. Bras. Cardiol*, 107(3, Suppl. 3), 35-43.
5. Malta, Deborah Carvalho, Bernal, Regina Tomie Ivata, Andrade, Silvânia Suely Caribé de Araújo, Silva, Marta Maria Alves da, & Velasquez-Melendez, Gustavo. (2017). Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults. *Revista de Saúde Pública*, 51(Suppl. 1), 11s. Epub June 01, 2017.
6. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):3808-14.
7. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep*. 2015 Mar;17(3):568.
8. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27;58(14):1401-13.
9. Mirea O, Duchenne J, Voigt JU. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. *F1000Res*. 2016 Apr 29;5. pii: F1000 Faculty Rev-787.
10. Gonçalves S, Cortez-Dias N, Nunes A, Belo A, Zimbarra Cabrita I, Sousa C, Pinto FJ. Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction. *Rev Port Cardiol*. 2014 Jan;33(1):27-37.
11. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, Sorensen LL, Phillip S, Lu DY, Ventoulis I, Luo H, Abraham MR, Abraham TP. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017 Aug 15;120(4):670-675.
12. Aslam F, Haque A, Foody J, Shirani J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Apr;12(4):240-5.

13. Alphonso C L et al. Hypertrophic cardiomyopathy- past, present and future. *J Clin Med*. 2017, 6(12): 118.
14. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp. Rep.* 1957; 106:221-238.
15. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *British Heart Journal*. 1958;20(1):1-8.
16. Braunwald E., Aygen M.M. Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction to blood flow: Clinical, hemodynamic and angiographic studies in fourteen patients. *Am. J. Med.* 1963; 35:7-19.
17. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):83-99. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.003. Review. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16;64(11):1188.
18. Maron BJ, Maron MS. The Remarkable 50 Years of Imaging in HCM and How it Has Changed Diagnosis and Management: From M-Mode Echocardiography to CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;9(7):858-872.
19. Akhtar M, Elliott P. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018 Aug 12;2018(3):36.
20. Bittencourt MI, Rocha RM, Albanesi F^o FM. Cardiomiopatia Hipertrófica. *Arq. Bras. Cardiol* 2010 Jan/Fev; 23(1): 17-24.
21. Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015 Jan 26;8(Suppl 1):53-65.
22. Parato VM, Antoncicchi V, Sozzi F, Marazia S, Zito A, Maiello M, Palmiero P; Italian Chapter of ISCU. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Aug 12;14(1):30.
23. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E, Freitas A, Habib G, Kitsiou A, Petersen SE, Schroeder S, Lancellotti P, Camici P, Dulgheru R, Hagendorff A, Lombardi M, Muraru D, Sicari R. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):280.
24. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol*. 1981 Sep;48(3):418-28.
25. Chetboul V. [Doppler myocardial tissue imaging: a new promising echocardiographic technique]. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2003 Sep;145(9):416-23.

26. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000 Sep 5;102(10):1158-64.
27. Bugge-Asperheim B, Leraand S, Kiil F. Local dimensional changes of the myocardium measured by ultrasonic technique. *Scand J Clin Lab Invest*. 1969 Dec;24(4):361-71.
28. Yeon SB, Reichek N, Tallant BA, Lima JA, Calhoun LP, Clark NR, Hoffman EA, Ho KK, Axel L. Validation of in vivo myocardial strain measurement by magnetic resonance tagging with sonomicrometry. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):555-61.
29. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W Jr, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Apr;102(4):403-12.
30. Almeida ACL et al. *Speckle-tracking* pela ecocardiografia bidimensional- aplicações clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovascular*. 2013; 26(1):38-49.
31. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan;2(1):80-4.
32. Gunasekaran P, Panaich S, Briasoulis A, Cardozo S, Afonso L. Incremental Value of Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Functional Assessment and Characterization of Subclinical Left Ventricular Dysfunction. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(1):32-40.
33. Inciardi RM, Galderisi M, Nistri S, Santoro C, Cicoira M, Rossi A. Echocardiographic advances in hypertrophic cardiomyopathy: Three-dimensional and strain imaging echocardiography. *Echocardiography*. 2018 May;35(5):716-726.
34. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, Edvardsen T, Haugaa KH. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;17(6):613-21.
35. Popovic ZB et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *Am Soc Echocardiogr*. 2008;21: 1299-1305.
36. Funsbashi N et al. Regional peak longitudinal-strain speckle-tracking TTE provides useful information to distinguish fibrotic from non-fibrotic lesions in LV myocardium on cardiac MR in hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 2013.
37. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Ilicic M, Lachkamp FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.

38. Fujimoto K, Inoue K, Saito M, Higashi H, Kono T, Uetani T, Aono J, Nagai T, Nishimura K, Suzuki J, Okura T, Ikeda S, Nakatani S, Higaki J. Incremental value of left atrial active function measured by speckle tracking echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2018 Aug;35(8):1138-1148.
39. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, Goldstein SA, Hung J, Maron MS, Ommen SR, Woo A; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 May;24(5):473-98.
40. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, van Zwet EW, Delgado V, Schaliij MJ, Atsma DE, Bax JJ, Marsan NA. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7).
41. Méndez C, Soler R, Rodríguez E, Barriales R, Ochoa JP, Monserrat L. Differential diagnosis of thickened myocardium: an illustrative MRI review. *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):695-707.
42. Karamitsos TD, Neubauer S. The prognostic value of late gadolinium enhancement CMR in nonischemic cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 2013; 15:326.
43. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):3808-14.
44. Sun JP, Xu TY, Ni XD, Yang XS, Hu JL, Wang SC, Li Y, Bahler RC, Wang JG. Echocardiographic strain in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2019 Feb;36(2):257-265.
45. Rodrigues JC, Rohan S, Ghosh Dastidar A, Harries I, Lawton CB, Ratcliffe LE, Burchell AE, Hart EC, Hamilton MC, Paton JF, Nightingale AK, Manghat NE. Hypertensive heart disease versus hypertrophic cardiomyopathy: multi-parametric cardiovascular magnetic resonance discriminators when end-diastolic wall thickness ≥ 15 mm. *Eur Radiol*. 2017 Mar;27(3):1125-1135.
46. Karam R, Lever HM, Healy BP. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Mar 1;13(3):580-4.
47. Deng T, Ou B, Zhu T, Xu D. The effect of hypertension on cardiac structure and function in different types of hypertrophic cardiomyopathy: A single-center retrospective study. *Clin Exp Hypertens*. 2018 Jul 9:1-7.

48. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.
49. Chengode S. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography. *Ann Card Anaesth.* 2016 Oct;19(Supplement):S26-S34.
50. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Sherman SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Jan;25(1):3-46.
51. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound.* 2005; 3:17.
52. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 14;54(3):191-200.
53. Popescu BA, Rosca M, Schwammenthal E. Dynamic obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2015 Sep;30(5):468-74.
54. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1175-81.
55. Gonçalves S, Cortez-Dias N, Nunes A, Belo A, Zimbarra Cabrita I, Sousa C, Pinto FJ. Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction. *Rev Port Cardiol.* 2014 Jan;33(1):27-37.
56. Andrade Silvânia Suely de Araújo, Stopa Sheila Rizzato, Brito Alessandra Scalioni, Churi Patrícia Sampaio, Szwarcwald Célia Landmann, Malta Deborah Carvalho. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde.* Jun 2015; 24(2): 297-304.
57. Dimitrow PP, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Dubiel JS. The frequency and functional impact of hypertension overlapping on hypertrophic cardiomyopathy: comparison between older and younger patients. *J Hum Hypertens.* 1998 Sep;12(9):633-4.
58. Aslam F, Haque A, Foody J, Shirani J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010 Apr;12(4):240-5.

59. Reant P, Dona I E, Schnell F, Reynaud A, Daudin M, Pillois X, Dijos M, Landelle M, Peyrou J, Cornolle C, Laurent F, Montaudon M, Roudaut R, Lafitte S. Clinical and imaging description of the Maron subtypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;31(1):47-55.
60. Mirza SJ, Radaideh GA. Pattern of left ventricular hypertrophy seen on transthoracic echo in patients with hypertensive cardiomyopathy when compared with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *J Pak Med Assoc*. 2013 Jan;63(1):16-9.
61. Keramida K, Lazaros G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: Patterns and implications. *Hellenic J Cardiol*. 2018 Nov 30. pii: S1109-9666(18)30373-7.
62. Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Horst TA, Kissinger KV, Udelson JE, Manning WJ. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 15;100(8):1293-8.
63. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Test in Context. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 19;67(15):1846-1858.
64. Hagège AA, Bruneval P, Levine RA, Desnos M, Neamatalla H, Judge DP. The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: old versus new concepts. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011 Dec;4(6):757-66.
65. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, Smedira NG, Rizzo J, Thamilarasan M, Agler D, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;8(7):e003132.
66. Dulguerov F, Marcacci C, Alexandrescu C, Chan KM, Dreyfus GD. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the mitral valve could be the key. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jul;50(1):61-5.
67. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017 Jan;101(1):7-17.
68. de Simone G, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001 Jan-Feb;3(1):22-7.
69. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schalijs MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Feb;10(2).
70. Shah PM. Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 16;42(2):286-7.

71. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107-33.
72. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, van Zwet EW, Delgado V, Schalij MJ, Atsma DE, Bax JJ, Marsan NA. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7).
73. Costabel JP, Galve E, Terricabras M, Ametrano C, Ronderos R, Baranchuk A, Evangelista A, Avegliano G. E/e' ratio and left atrial area are predictors of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2018 Jul;35(7):935-940.
74. Kobayashi Y, Wheeler M, Finocchiaro G, Ariyama M, Kobayashi Y, Perez MV, Liang D, Kuznetsova T, Schnittger I, Ashley E, Haddad F. Left atrial function and phenotypes in asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2017 Jun;34(6):843-850.
75. Patten M, Pecha S, Aydin A. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Considerations for Management. *J Atr Fibrillation*. 2018 Feb 28;10(5):1556.
76. Inciardi RM, Galderisi M, Nistri S, Santoro C, Cicoira M, Rossi A. Echocardiographic advances in hypertrophic cardiomyopathy: Three-dimensional and strain imaging echocardiography. *Echocardiography*. 2018 May;35(5):716-726.
77. Haland TF, Hasselberg NE, Almaas VM, Dejgaard LA, Saberniak J, Leren IS, Berge KE, Haugaa KH, Edvardsen T. The systolic paradox in hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart*. 2017 May 16;4(1):e000571.
78. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Kühl H, Nesser HJ, Marwick TH, Franke A, Weinert L, Niel J, Steringer-Mascherbauer R, Freed BH, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Aug;5(8):769-77.
79. Shin MS, Fukuda S, Song JM, Tran H, Oryszak S, Thomas JD, Shiota T. Relationship between left atrial and left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Jun;19(6):796-801.
80. Michalak E, Michalak JM, Chojnowska L, Ruzylło W, Hoffman P. [Echocardiographic assessment of left atrial volume and emptying in hypertrophic cardiomyopathy]. *Przegl Lek*. 2004;61(6):729-32.
81. Domsik P, Kalapos A, Chadaide S, Sepp R, Hausinger P, Forster T, Nemes A. Three-dimensional speckle tracking echocardiography allows detailed evaluation of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy--insights from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography*. 2014 Nov;31(10):1245-52.
82. Correia E, Rodrigues B, Santos LF, Moreira D, Gama P, Cabral C, Santos O. Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia. *Echocardiography*. 2011 Aug;28(7):709-14.

83. Hensel KO, Jenke A, Leischik R. Speckle-tracking and tissue-Doppler stress echocardiography in arterial hypertension: a sensitive tool for detection of subclinical LV impairment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:472562.
84. Alam M, Zhang L, Stampehl M, Lakkis N, Dokainish H. Usefulness of speckle tracking echocardiography in hypertensive crisis and the effect of medical treatment. *Am J Cardiol*. 2013 Jul 15;112(2):260-5.
85. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):613–621.
86. Jalanko M, Tarkiainen M, Sipola P, Jääskeläinen P, Lauerma K, Laine M, Nieminen MS, Laakso M, Heliö T, Kuusisto J. Left ventricular mechanical dispersion is associated with nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Med*. 2016 Sep;48(6):417-427.
87. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, van Zwet EW, Delgado V, Schaliij MJ, Atsma DE, Bax JJ, Marsan NA. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7). pii: e005706.
88. Fujimoto K, Inoue K, Saito M, Higashi H, Kono T, Uetani T, Aono J, Nagai T, Nishimura K, Suzuki J, Okura T, Ikeda S, Nakatani S, Higaki J. Incremental value of left atrial active function measured by speckle tracking echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2018 Aug;35(8):1138-1148.
89. Xu TY, Sun JP, Lee AP, Yang XS, Ji L, Zhang Z, Li Y, Yu CM, Wang JG. Left atrial function as assessed by speckle-tracking echocardiography in hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb;94(6):e526.
90. Badran HM, Soliman M, Hassan H, Abdelfatah R, Saadan H, Yacoub M. Right ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy using feature tracking. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2013 Nov 1;2013(2):185-97.
91. Abou R, Leung M, Khidir MJH, Wolterbeek R, Schaliij MJ, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Influence of Aging on Level and Layer-Specific Left Ventricular Longitudinal Strain in Subjects Without Structural Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2017 Dec 1;120(11):2065-2072.
92. Hagström L, Henein MY, Karp K, Waldenström A, Lindqvist P. Impact of age and sex on normal left heart structure and function. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017 Nov;37(6):759-766.

ANEXO A – Ficha ecocardiográfica

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA - FICHA ECOCARDIOGRÁFICA

Data do exame: ___ / ___ / ___ Matrícula _____ Nº do paciente: _____
 Nome: _____ Telefone de contato: _____
 Data de nascimento: ___ / ___ / ___ Idade: _____ Sexo: (F) (M)
 Peso: ___ Kg Altura: ___ cm Superfície corporal: ___ m² PA: ___ x ___ mmHg
 Medicações em uso: _____
 Outras doenças: _____

MEDIDAS MODO M / 2D	
AO (cm):	
AE (cm):	Massa do VE(g) :
VE d (cm):	Massa do VE indexada (ml/m ²):
VEs (cm):	FE Teichholtz (%):
S (cm):	Volume AE indexado (ml/m ²):
PP (cm):	
Relação S/PP:	
FUNÇÃO DIASTÓLICA VE	DOPPLER TECIDUAL
E (cm/s) :	e' anel mitral septal (cm/s):
A (cm/s):	e' anel mitral lateral (cm/s):
E/A :	E/e' septal:
TDE (ms):	E/e' lateral :
TRIV (ms):	E/e' média:
AValiação VD/AD	
Medida VD base (cm) :	Volume do AD indexado (ml/m ²):
Medida VD médio (cm) :	TAPSE (cm):
Longitudinal (cm) :	Fração de ejeção VD % (<i>strain</i>):
Espessura parede livre (cm) :	
VD (cm) :	

AValiação DA ESPESSURA DAS PAREDES E FUNÇÃO VENTRICULAR:

Maior local de HVE: Septo basal () Septo médio () Lateral () Apical ()

Concêntrica ()

Classificação de Maron: (I) (II) (III) (IV)

Função diastólica do VE (N) Disfunção grau : (I) (II) (III) (Indeterminada)

HVD: Não () Sim ()

VALVAS:

MITRAL: Normal () MSA () Espessada () Calcificada () Outros _____

AÓRTICA: Normal () Espessada () Calcificada () Outros _____

TRICÚSPIDE: Normal () Espessada () Calcificada () Outros _____

PULMONAR: Normal () Espessada () Sinais de HAP () Outros _____

DOPPLER:

Obstrução TSVE : (S) (N) Gradiente máx TSVE basal : _____ mmHg

Gradiente máx TSVE após manobra de Valsalva _____ mmHg

Gradiente intraventricular: Não () Sim () _____ mmHg

IM: Mínima () Leve () Mod () Grave ()

IAO: Mínima () Leve () Mod () Grave ()

IT: Mínima () Leve () Mod () Grave () PSAP _____ mmHg

VEIA CAVA INFERIOR: _____ cm - variação respiratória > 50% () < 50 % ()**AORTA TORÁCICA:** Normal () Ectasia () Dilatação () Ateromatose ()**PERICÁRDIO:** Normal () Aumento do líq fisiológico () Derrame () Espessado ()

STRAIN MIOCÁRDICO 2D	
SLG VE (-%)	
DISPERSÃO MECÂNICA do VE (ms)	
SLG AE (%)	
SLG AD (%)	
SLG VD (-%)	Parede livre 1/3 basal- Parede livre 1/3 médio - Parede livre 1/3 apical- Ápice -
ECOCARDIOGRAMA 3D	
Massa do VE (g)	
Volume sistólico VE (ml)	
Volume diastólico VE (ml)	
Fração ejeção VE (%)	
Volume AE máximo (ml)	
Volume AE mínimo (ml)	
Fração de esvaziamento total AE (%)	

ANEXO B - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população no estado do Rio de Janeiro

Pesquisador: RICARDO MOURILHE-ROCHA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23561113.2.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 500.142

Data da Relatoria: 13/11/2013

Apresentação do Projeto:

Cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença genética cardíaca mais comum no coração, presente em cerca de 0,2% da população mundial. CMH é também a principal causa de morte súbita em jovens com idade inferior a 35 anos. CMH tem como características fisiopatológicas a presença de diferentes graus de hipertrofia miocárdica simétrica ou assimétrica, fibrose e deformação dos cardiomiócitos. O gatilho para fibrose na CMH não foi elucidado. Fibrose está relacionada a apoptose dos miócitos com subsequente substituição por matriz extra celular, o que resulta em isquemia microvascular e hipertrofia. Embora de grande importância para esta patologia a quantificação da fibrose miocárdica é de difícil estimativa. Ressonância magnética (RM) cardíaca usando contraste com gadolínio pode identificar áreas de fibrose miocárdica com grande definição espacial. Os antagonistas da aldosterona, em pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica, parecem inibir os sinalizadores para promoção de fibrose miocárdica. Não há evidências, no entanto, de que essas drogas tenham efeitos benéficos na CMH.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br

Este estudo objetiva avaliar se a utilização de antagonistas da aldosterona pode diminuir as áreas de fibrose miocárdica na ressonância magnética miocárdica (RM) de pacientes portadores de CMH em um Hospital Universitário do estado do Rio de Janeiro. Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, cego, com placebo. Após consentimento informado, serão incluídos 46 pacientes com idade superior a 18 anos e diagnóstico de CMH pelo ecocardiograma transtorácico (ECO) ou pela RM. Pacientes em uso regular de antagonista da aldosterona, insuficiência renal, hiperpotassemia ou quaisquer outras contra indicações ao uso de inibidores da aldosterona serão excluídos. Todos os pacientes realizarão uma RM de coração e um ECO antes da randomização. Após os exames os pacientes serão randomizados para receber espironolactona 25mg ou placebo.

Novas RM cardíaca/ECO serão realizadas em seis, doze e dezoito meses. Será observada resposta das duas populações ao uso de espironolactona ou placebo em 18 meses.

Neste período serão realizadas consultas ambulatoriais para monitorizar tratamento e dispensação da droga em estudo. Serão colhidas amostras de sangue regularmente para monitorização dos níveis de potássio e função renal. Além disso, serão avaliados níveis séricos de aldosterona, análise das possíveis mutações genéticas para CMH, polimorfismo da ECA e da espironolactona, dosagem de biomarcadores e micro-RNA relacionados a fibrose miocárdica.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se a utilização de antagonistas de aldosterona pode diminuir as áreas de fibrose miocárdica na RM cardíaca e no ecocardiograma em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Hipersensibilidade, hipercalemia, insuficiência renal e ginecomastia dolorosa induzida pela espironolactona, conforme informado na bula do medicamento.

Benefícios: Diminuição das áreas de fibrose miocárdica que pioram o prognóstico desses pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para o conhecimento da CMH

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 18 de Dezembro de 2013

Assinador por: ANTONIO FELIPE SANJULIANI
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo**Bairro:** Vila Isabel**CEP:** 20.551-030**UF:** RJ**Município:** RIO DE JANEIRO**Telefone:** (21)2868-8253**Fax:** (21)2264-0853**E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO C - Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA: Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população no estado do Rio de Janeiro

As informações contidas nessa folha, tem por objetivo firmar acordo escrito com o (a) voluntária (o) para participação da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que ela (e) será submetida (o).

1) Natureza da pesquisa: Esta pesquisa tem como finalidade definir se o uso de espironolactona (antagonista da aldosterona) é capaz de diminuir as áreas de fibrose miocárdica em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

2) Participantes da pesquisa: Serão avaliados 50 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica diagnosticada pelo ecocardiograma ou pela ressonância magnética cardíaca. Serão incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, portadores de cardiomiopatia hipertrófica que não fazem uso de espironolactona. Os participantes da pesquisa necessariamente devem ter nível de potássio no sangue inferior a 5meq/l e função renal normal (nível de creatinina no sangue inferior a 2,5meq/l). Serão excluídos pacientes portadores de hipersensibilidade (alergia) a medicação do estudo (espironolactona).

3) Envolvimento na pesquisa: Você tem liberdade de se recusar a participar e ainda de se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para você. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone dos pesquisadores responsáveis pelo projeto e, se necessário, por meio do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

4) Sobre as coletas ou entrevistas: Ao aceitar participar desta pesquisa, você deverá comparecer regularmente as consultas marcadas na clínica e Insuficiência cardíaca no serviço de cardiologia no segundo andar do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). No início do Estudo, serão colhidas amostras e sangue para análise do genoma (em busca das principais mutações responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica), pesquisa de polimorfismos da ECA e aldosterona, biomarcadores de fibrose, micro-RNA, marcadores de função renal e níveis séricos de potássio. Periodicamente novas coletas de sangue serão necessárias para monitorização de níveis de potássio e função renal. Além disso serão realizadas avaliações evolutivas dos biomarcadores de fibrose, níveis de aldosterona e micro-RNA.

Serão realizados exames de ecocardiograma transtorácico bi e tridimensional para quantificação das áreas de fibrose miocárdica e avaliação da função diastólica. Serão quatro exames realizados com intervalo de seis meses. Os exames serão realizados por um dos pesquisadores do estudo no laboratório de ecocardiografia no segundo andar do HUPE.

Além disso, serão realizadas quatro ressonâncias magnéticas cardíacas, também com intervalo de seis meses. Tais exames serão fundamentais para a quantificação das áreas de fibrose miocárdica. Esses exames serão realizados no serviço de ressonância magnética do centro de diagnóstico por Imagem do Estado do Rio de Janeiro “Rio Imagem” na Av. Presidente Vargas 1733, Centro.

5) Protocolo experimental

Trata se de um estudo prospectivo, randomizado, cego, com placebo, com intervenção. Após consentimento informado, serão incluídos 50 pacientes (conforme cálculo amostral) com idade superior a 18 anos com diagnóstico de CMH pelo Ecocardiograma transtorácico (presença de hipertrofia muscular com espessura superior a 15mm em qualquer segmento do ventrículo esquerdo, na ausência de qualquer outra doença sistêmica que a justifique), ou pela ressonância magnética miocárdica na ausência de qualquer outra doença sistêmica que a justifique), ou pela ressonância magnética miocárdica.

Pacientes em uso regular de antagonistas da aldosterona, insuficiência renal (definidos por nível sérico de creatinina superiores a 2.5mg/dl ou clearance de creatinina inferior a 30 ml/kg/min), hiperpotassemia (potássio sérico superior a 5meq/l) ou quaisquer outras contra indicações ao uso de antagonistas da aldosterona serão excluídos.

Todos os pacientes farão ecocardiograma transtorácico antes da randomização com o objetivo de confirmar o diagnóstico de CMH e observação do padrão da função diastólica.

Todos os pacientes realizarão uma RM de coração e um ecocardiograma antes da randomização (“T zero”).

Após os exames, os pacientes serão randomizados para receber espironolactona 25mg ou placebo.

Novos exames serão realizados em seis meses (“T 6”), 12 meses (“T 12”) e 18 meses (“T18”). Também no décimo oitavo mês após a randomização será realizado novo exame ecocardiográfico para reavaliação da função diastólica.

Será observada resposta das duas populações ao uso de espironolactona ou placebo em relação a quantificação da fibrose miocárdica pela RM e pelo ecocardiograma.

Serão colhidas amostras de sangue antes da randomização para avaliação de níveis séricos de potássio, função renal, aldosterona, análise das possíveis mutações genéticas, dosagem de biomarcadores relacionados a fibrose miocárdica PIIIIP, PINP, ICTP, PICP, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 e TIMP-1 e micro- RNA(mir-21 e mir-29).

As principais mutações envolvidas na CMH e que serão pesquisadas em amostras de sangue colhidas antes da randomização são: mutações nos genes MYH7 e MYBPC3(correspondem a cerca de 70% das mutações para MCH), mutações em proteínas filamentosas como troponina T, troponina I e tropomiosina (menos de 10% dos casos), proteínas não sarcoméricas: TCAP (teletonina), MYOZ2 (miosenina 2 ou calsarcina 1), ANKRD1 (anquirina), PLN (fosfolamban cardíaca), JPH2 (junctofilina 2) e CAV3 (caveolina 3)

Nos primeiros três meses serão colhidas amostras de sangue mensalmente para monitorização dos níveis séricos de potássio e escórias nitrogenadas.

No sexto, décimo segundo e décimo oitavo meses após a randomização serão colhidas amostras de sangue para análise dos níveis de aldosterona, biomarcadores, micro-RNA e monitorização de potássio e função renal.

A cada nova coleta de sangue os pacientes serão reavaliados em consultas médicas ambulatoriais para monitorização do tratamento e tolerância clínica ao uso da droga.

A dispensação das medicações aos pacientes (espironolactona ou placebo) será realizada a cada consulta médica. O número de comprimidos será equivalente ao número de dias até a próxima consulta médica com dez comprimidos excedentes. As medicações excedentes assim como as embalagens vazias deverão ser entregues ao médico responsável a cada consulta médica.

Em presença de quaisquer contra – indicações a manutenção do tratamento com espironolactona (intolerância clínica, mastalgia, insuficiência renal ou hiperpotassemia) será suspensa medicação do estudo (espironolactona ou placebo).

6) Riscos e desconforto: Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Brasília – DF. Podem ocorrer alergia ao medicamento em estudo (espironolactona). Aumento dos níveis de potássio do sangue que podem propiciar arritmias no coração. Piora da função renal. Aumento e dolorimento das mamas. Todos esses efeitos adversos serão monitorizados por consultas médicas regulares e coletas periódicas de amostras de sangue. Em presença de quaisquer destes eventos adversos implicará em descontinuação do tratamento.

7) Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados da (o) voluntária (o) serão identificados com um código, e não com o nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

8) Benefícios: Ao participar desta pesquisa você poderá ou não apresentar diminuição das áreas de fibrose miocárdica. O que pode diminuir os riscos de arritmias cardíacas e pode melhorar o prognóstico

de sua doença. Além disso, esperamos que este estudo contribua com informações importantes que deve acrescentar elementos importantes à literatura, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.

9) Pagamento: Você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.

10) Liberdade de recusar ou retirar o consentimento: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizastes.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG _____ após a leitura e compreensão destas informações, entendo que a é voluntária, e que ele(a) pode sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Rio de Janeiro, _____ / _____ / _____

Telefone para contato: _____

Nome do Voluntário:

Assinatura do Responsável:

Assinatura do Pesquisador:

Assinatura do pesquisador assistente:

Contatos: RICARDO MOURILHE ROCHA, MÁRCIA CASTIER, THEREZA CRISTINA PEREIRA GIL, ANA LUIZA SALES FERREIRA, ALYNE GONDAR. Telefones: 2868-8673; 2868-8439; 2868-8513.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com versão datada de 24/10/2013 do Protocolo de pesquisa: Cardiomiopatia hipertrófica: análise do perfil epidemiológico, clínico, genético, laboratorial e de imagem de uma população no estado do Rio de Janeiro

ANEXO D – Declaração de aceite para publicação do 1^o artigo científico



**Sociedade Brasileira
de Cardiologia**

Utilidade Pública Federal
(Dec. 45.342 de 27/jan/1959)

Departamento de
Cardiologia da AMB

Diretoria
(Gestão 2018/2019):

Presidente
Oscar Pereira Dutra

Vice-presidente
José Wanderley Neto

Presidente-eleito
Marcelo Queiroga

Diretor Financeiro
Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Científico
Dalton Bertolim Precoma

Diretor Administrativo
Wolney de Andrade Martins

Diretor de Qualidade Assistencial
Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Comunicação
Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Tecnologia
da Informação
Miguel Antonio Moretti

Diretor de Relações
Governamentais
José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Relações com
Estaduais e Regionais
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde
Cardiovascular - SBC/Funcor
Fernando Augusto Alves da Costa

Diretor de Departamentos
Especializados
Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Pesquisa
Fernando Bacal

Editor Chefe de ABC
Carlos Eduardo Rochitte

Rio de Janeiro
Av. Marechal Câmara, 160
3º andar - Centro - 20020-907
Rio de Janeiro / RJ - Brasil
Tel.: 55 21 3478-2700
Fax: 55 21 3478-2770

São Paulo
Alameda Santos, 705 - 11º andar
Cerqueira César - 01419-001
São Paulo / SP - Brasil
Tel.: 55 11 3411-5500
Fax: 55 11 3411-5504

sbccardi@cardiol.br
www.cardiol.br



Rio de Janeiro, 14 de março de 2019

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o artigo “**Avaliação da função ventricular esquerda na associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica pela técnica de strain**”, dos autores Thereza Cristina Pereira Gil, Alyne Freitas Pereira Gondar, Ana Luiza Ferreira Sales, Marceli de Oliveira Santos, Fernanda Cristina da Silva de Lima, Ricardo Mourilhe Rocha, foi aceito para publicação no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia em 30 de janeiro de 2019.



Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiro de Cardiologia

Gestão 2018-2022

ANEXO E – Artigo aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Artigo original

Título

Avaliação da função ventricular esquerda na associação de cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão arterial sistêmica pela técnica de *strain*

Resumo

Fundamentos: A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca de origem genética mais frequente na população mundial, com prevalência de, pelo menos, 1/500. A associação com hipertensão arterial sistêmica (HAS) não é incomum uma vez que esta acomete aproximadamente 25% da população mundial. A maioria dos estudos objetiva o diagnóstico diferencial entre estas doenças, mas pouco se sabe sobre a magnitude desta associação.

Objetivo: Comparar o *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo, em pacientes portadores de CMH com e sem HAS associada.

Métodos: Estudo transversal retrospectivo que incluiu 45 pacientes portadores de CMH e fração de ejeção preservada, com diagnóstico confirmado por ressonância magnética, sendo 14 hipertensos. Realizada avaliação ecocardiográfica transtorácica, com ênfase na análise da deformação miocárdica do ventrículo esquerdo por meio do SLG. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: A deformação do ventrículo esquerdo foi significativamente menor nos hipertensos, quando comparado aos normotensos ($-10,29 \pm 2,46$ vs $-12,35\% \pm 3,55\%$, $p=0,0303$), indicando maior comprometimento da função ventricular, naquele grupo. A média de idade também foi significativamente maior nos hipertensos ($56,1 \pm 13,9$ vs $40,2 \pm 12,7$ anos, $p= 0,0001$). A disfunção diastólica foi melhor caracterizada nos pacientes hipertensos ($p = 0,0242$).

Conclusão: A deformação miocárdica foi significativamente menor no grupo de pacientes com CMH e HAS, sugerindo maior comprometimento da função ventricular. Este achado pode estar relacionado a um pior prognóstico com evolução precoce para insuficiência cardíaca. Estudos prospectivos são necessários para confirmar esta hipótese.

Palavras-chave: cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão arterial sistêmica, deformação miocárdica, *strain* longitudinal global.

Introdução

Os primeiros casos de cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foram publicados na década de 1860, na França, relacionados à obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo.¹ Em 1957, Brock foi o autor do primeiro relato baseado em achados hemodinâmicos, cirúrgicos e de necropsia, descrevendo a doença como estenose aórtica subvalvar, com obstrução funcional do ventrículo esquerdo, podendo estar relacionada à hipertensão arterial sistêmica (HAS).² Em 1958, Teare publicou a primeira descrição histopatológica da CMH obstrutiva.³ A forma não obstrutiva foi descrita por Braunwald et al., em 1963, e confirmada por estudos subsequentes.^{4,5}

Atualmente a CMH é definida como uma doença miocárdica primária, de origem genética, com a maior prevalência na população mundial (pelo menos 1/500), sem distinção de raça, sexo ou faixa etária, sendo a principal causa de morte súbita em jovens.^{5,6} Decorre da mutação de um ou mais genes do sarcômero, apresentando significativa diversidade na expressão fenotípica e curso clínico. Caracteriza-se pelo aumento da espessura da parede ventricular que não possa ser explicada somente por uma condição de sobrecarga, sendo mais frequente a forma não obstrutiva da doença.^{5,7}

A HAS acomete, aproximadamente, 25% da população mundial. Dados do VIGITEL (2006 a 2014) e da Organização Mundial de Saúde confirmam essa prevalência na população brasileira.^{8,9} Devido à alta prevalência de HAS, não é incomum a associação de HAS e CMH.

O diagnóstico diferencial entre CMH e cardiopatia hipertensiva tem sido um desafio em muitas situações onde a expressão fenotípica destas doenças assemelha-se.¹⁰ Neste contexto, o ecocardiograma tornou-se uma importante ferramenta, notadamente com o advento de novas tecnologias, como a análise da deformação miocárdica (*strain*), que auxilia no diagnóstico diferencial. Além disso, a análise do *strain* longitudinal global (SLG) detecta alterações precoces da função ventricular antes que haja comprometimento da fração de ejeção.^{11,12} O objetivo deste estudo foi comparar o SLG do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de CMH, com e sem HAS, e avaliar o impacto dessa associação na função ventricular.

Métodos

Participantes do estudo

Realizado um estudo transversal retrospectivo entre setembro de 2014 e abril de 2016, em pacientes acompanhados no ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, com diagnóstico de CMH. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 23561113.2.0000.5259, estando de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de CMH confirmado por ressonância magnética (RM), idade superior a 18 anos, fração de ejeção (FE) ventricular esquerda preservada (> 55%), ausência de intervenções para redução septal e ausência de marca passo ou desfibrilador. Foram excluídos pacientes com fibrilação atrial e doença arterial coronariana conhecida.

A confirmação diagnóstica pela RM com gadolínio foi baseada na distribuição da hipertrofia e no padrão de realce tardio.¹³ Uma amostra de conveniência foi, então, composta por 45 pacientes, sendo 22 (48,9%) do sexo masculino, com idade média de $45,1 \pm 13,9$ anos. Neste grupo, 14 (31,1%) apresentavam HAS previamente diagnosticada, segundo as diretrizes brasileiras de HAS.⁸ O fluxograma com a seleção de pacientes está demonstrado na Figura 1.

Análise ecocardiográfica

O exame ecocardiográfico transtorácico foi realizado no equipamento da Philips® iE33 Matrix, utilizando o transdutor matricial na frequência de 3-1 MHz, por um examinador experiente. A análise do ecocardiograma unidimensional, bidimensional e Doppler foi realizada seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁴

Para definição do tipo de hipertrofia ventricular esquerda, foi utilizada a classificação ecocardiográfica de Maron et al.,¹⁵ que divide a hipertrofia em tipos I, II, III e IV (Figura 2). O padrão obstrutivo foi considerado para gradientes, na via de saída do ventrículo esquerdo, maiores que 30 mmHg, mensurados ao Doppler contínuo, em repouso e após manobra de Valsalva.⁵ A abordagem da função diastólica e das pressões de enchimento ventricular seguiu as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, para pacientes portadores de CMH.¹⁶

Na análise da deformação miocárdica, foi utilizado a técnica do *strain*, baseada no rastreamento de pontos (*speckle tracking*). O *strain* é calculado para cada segmento do ventrículo esquerdo como a média relativa da deformação entre dois pontos. Em sendo uma medida de deformação é expresso em percentuais negativos (-%), quanto mais próximo do 0, menor a deformação. Foram considerados normais valores de deformação menores que -18%. Foi analisado somente o SLG por ser mais amplamente utilizado e considerado um índice robusto para estudos clínicos. Além disso, o SLG é primeiro a ser comprometido na maioria das cardiopatias, incluindo a CMH, quando a fração de ejeção ainda está preservada.¹²

O protocolo ecocardiográfico para a realização do SLG incluiu os cortes apicais 4 câmaras, 3 câmaras e 2 câmaras. A análise do SLG foi processada offline, utilizando o software QLab 9.0 da Philips®. Estes resultados foram traduzidos em forma de curvas, uma para cada segmento ventricular, e a visão geral, com a quantificação das velocidades, foi expressa em um mapa (*Bull's eye*), exemplificados na Figura 3.

Os exames ecocardiográficos foram armazenados e as imagens revisadas, sendo o examinador e o revisor autores do estudo. A análise dos *strain* foi repetida pelo revisor em todos os exames. A variabilidade intraobservador e interobservador foi avaliada utilizando-se o coeficiente de variação ($CV = 100 \cdot (s / x) (\%)$). Obtivemos uma boa concordância e os coeficientes foram considerados baixos (< 10 %).

Análise estatística

Os dados coletados foram alocados em uma tabela do Microsoft Excel™, sendo posteriormente analisados no programa R Studio, versão 1.0.143. As distribuições das variáveis contínuas foram expressas utilizando-se a média e o desvio padrão como medidas de tendência central e de dispersão, para cada um dos grupos analisados. Para avaliar se existia diferença entre os grupos, o teste t de Student (não pareado) foi utilizado, após atender ao pressuposto de igualdade de variâncias pelo teste de Levene. Para as variáveis categóricas, optou-se por abordagem não paramétrica onde a diferença entre proporções foi avaliada pelo teste de χ^2 (com correção de Yates) e pelo teste exato de Fisher. Nos casos onde havia mais de duas categorias, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

De 55 pacientes consecutivos, inicialmente elegíveis, 10 foram excluídos: 6 por fibrilação atrial, que prejudica a análise do SLG, 2 por doença arterial coronariana conhecida, que também interfere na análise do *strain*, e 2 cujo diagnóstico de CMH não foi confirmado pela RM. As características gerais dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Um conjunto de gráficos com os principais resultados estão demonstrados na Figura 4. A média de idade foi maior no grupo de hipertensos. Assim como o índice de massa corporal (IMC) e a média das pressões sistólica e diastólica foram maiores neste grupo. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao gênero e classe funcional entre os grupos.

Em relação aos achados ecocardiográficos, destacam-se menor deformação nos hipertensos ($-10,29\% \pm 2,46$) em relação aos normotensos ($-12,35\% \pm 3,55$), indicando maior comprometimento da função ventricular neste grupo ($p = 0,0303$). Embora todos os pacientes apresentassem a FE preservada, a média do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) foi maior nos hipertensos, mas ainda dentro dos limites normais.

A disfunção diastólica foi mais evidente nos pacientes hipertensos ($p = 0,0242$), com menor número de casos indeterminados. Observou-se, nos hipertensos, maior tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), menor relação E/A no fluxo mitral, assim como uma menor relação E/e' septal, ao Doppler tecidual do anel mitral. A média do volume atrial esquerdo estava aumentada em ambos os grupos, porém, sem diferença significativa entre eles (Tabela 2).

Na análise do tipo de hipertrofia, na amostra geral, o tipo III foi o mais frequente (40%), seguido pelo tipo II (31%), I (15,7%) e IV (13,3%), mas não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação ao tipo de hipertrofia. Nesta amostra, não havia nenhum caso de hipertrofia concêntrica. Também não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação a obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, sendo maior o percentual da forma não obstrutiva na amostra geral (66,7%).

A média pressórica foi maior no grupo de hipertensos. Neste grupo nove pacientes (64%) apresentavam aumento da pressão arterial antes da realização do exame, sendo o valor máximo aferido de 144 x 92 mmHg. No grupo sem hipertensão seis pacientes (19%) apresentavam pequena elevação da pressão arterial, sendo o maior valor aferido de 135 x 84 mmHg.

Em relação às medicações utilizadas, nota-se o emprego de maior número de medicações pelo grupo de hipertensos, com destaque para os bloqueadores do receptor de angiotensina, antagonistas do cálcio e diuréticos. Nenhum paciente estava em uso de drogas cardiopélicas, ou que interferissem na função ventricular.

Discussão

O achado da redução significativa da deformação miocárdica, no grupo de hipertensos, sugere que esses pacientes apresentam maior comprometimento da função ventricular. A detecção precoce da disfunção ventricular esquerda, com fração de ejeção preservada, só foi possível pelo emprego da técnica do *strain*, não utilizada em estudos anteriores. Antes do advento do *strain*, não eram observadas alterações significativas na comparação entre estes grupos. Em um estudo realizado em 1989 por Karan et al.,¹⁷ foram avaliados 78 pacientes com diagnóstico de CMH ao ecocardiograma e por cateterismo cardíaco, sendo 39 hipertensos. O achado mais relevante foi maior hipertrofia nos pacientes hipertensos, sugerindo que a HAS possa incrementar a hipertrofia na CMH. Este estudo foi importante para definir a existência da cardiomiopatia hipertrófica com hipertensão, a qual era descrita anteriormente como cardiomiopatia hipertrófica hipertensiva.

Em 1998, Dimitrow et al.,¹⁸ publicaram um estudo com 123 pacientes com CMH, sendo 19,5% hipertensos, em que foi avaliada somente a classe funcional, e se observou que a associação de HAS foi mais frequente nos idosos, porém não rara nos jovens, e estes apresentavam pior classe funcional. Em outro trabalho, que não utilizou a técnica de *strain*, os achados ecocardiográficos foram semelhantes entre os grupos, e a HAS também foi mais frequente nos idosos.¹⁹

Em 2014, Gonçalves et al.²⁰, realizaram a análise do SLG em um grupo de 229 hipertensos puros, sem CMH e com FE preservada, e observaram uma redução do SLG em 15,3% dos pacientes. Contudo não foram encontrados estudos na literatura, utilizando a técnica de *strain* para comparar pacientes com CMH, com e sem HAS associada. Além de detectar alterações precoces da função ventricular, o comprometimento do *strain* pode ser um preditor de arritmia ventricular. Em uma publicação com 400 pacientes com CMH, os que apresentavam SLG $> -10\%$, tiveram quatro vezes mais chance de eventos que pacientes com SLG $\leq -16\%$.²⁰ Alterações regionais do *strain* na CMH também podem ser preditores de arritmia, como demonstrado por Correia et al.²². Em um estudo com 32 pacientes observou que o *strain* médio septal $> -10\%$ teve uma sensibilidade de 89% e

especificidade de 74% para o desenvolvimento taquicardia ventricular não sustentada, independentemente da idade ou espessura máxima da parede. Estas alterações regionais do *strain* podem estar relacionadas a áreas com maior percentual de fibrose na ressonância magnética, sendo um potencial substrato para o desenvolvimento de arritmias.^{21,22}

A disfunção diastólica foi mais evidente nos pacientes hipertensos nesta amostra. Os hipertensos apresentaram maior percentual de disfunção grau I ou II e menor percentual de casos indeterminados, segundo as recomendações mais recentes para avaliação da função diastólica.¹⁵ Deve-se ressaltar que o volume atrial esquerdo, um importante parâmetro na avaliação da função diastólica^{15,25,26}, estava aumentado em ambos os grupos na média, sem diferença significativa entre eles. Isto traduz, a princípio, que a maioria dos pacientes apresentava algum grau de disfunção diastólica, porém esta foi melhor definida nos hipertensos.

Em relação ao tipo de hipertrofia, na classificação proposta por Maron et al.¹⁴, que avaliou 125 pacientes, o tipo mais frequente foi o tipo III (52%), seguido pelos tipos II (20%), IV (18%) e I (10%). Em outro estudo, Reant et al.²⁷ avaliaram 271 pacientes, utilizando esta classificação, e o tipo mais frequentemente observado foi o II (47%), seguido pelos tipos III (35%), I (11%) e IV (7%). Encontramos um percentual semelhante à classificação de Maron em relação aos tipos mais frequentes de hipertrofia, ou seja, tipos III e II, seguidos pelos tipos I e IV.

No grupo de hipertensos, foi maior a média de idade o que pode ter influenciado na avaliação da função diastólica e, talvez, na análise do *strain*. Alguns estudos demonstram que a deformação miocárdica apresenta pequena redução com a idade^{28, 29}, outros não observaram uma relação clara entre deformação miocárdica e idade.^{30,31}

Observamos que a média pressórica foi maior no grupo de hipertensos, porém ainda não existe definição na literatura se a elevação da pressão arterial no momento do exame pode influenciar na análise do *strain*.

Limitações do estudo

A técnica do *strain* necessita de ritmo cardíaco regular para que possa ser empregada, o que limita sua utilização em algumas situações, como na fibrilação atrial, o que levou à exclusão de alguns pacientes. No grupo de hipertensos a média de idade foi maior e pode ter interferido na análise do *strain* e na análise da função diastólica. Por fim, um seguimento a longo prazo poderia fornecer mais informações sobre o comportamento da função ventricular, uma vez que nosso estudo foi transversal.

Conclusão

Os pacientes com CMH e HAS apresentaram menor deformação miocárdica, sugerindo maior comprometimento da função ventricular esquerda, mesmo com fração de ejeção preservada. Este achado pode estar relacionado a um pior prognóstico, com evolução precoce para insuficiência cardíaca e/ou surgimento de arritmias ventriculares. Estudos prospectivos são necessários para confirmar esta hipótese.

Referências

1. Alphonso C L et al. Hypertrophic cardiomyopathy- past, presente and future. J Clin Med. 2017, 6(12): 118.
2. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. Guys Hosp. Rep. 1957; 106:221-238.
3. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. British Heart Journal. 1958; 20(1):1-8.
4. Braunwald E., Aygen M.M. Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction to blood flow: Clinical, hemodynamic and angiocardiographic studies in fourteen patients. Am. J. Med. 1963; 35:7-19.
5. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
6. Albanesi F° FM. Cardiomyopathies. Arq. Bras. Cardiol 1998 Aug; 71(2): 95-107.

7. Bittencourt MI, Rocha RM, Albanesi F^o FM. Hypertrophic cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol* 2010 Jan/Feb; 23(1): 17-24.
8. Malachias, MVB, Paulo César Veiga Jardim, PCV, Almeida, FA, Lima Júnior, E, & Feitosa, GS. (2016). 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. *Arq. Bras. Cardiol*, 107(3, Suppl. 3), 35-43.
9. Malta, Deborah Carvalho, Bernal, Regina Tomie Ivata, Andrade, Silvânia Suely Caribé de Araújo, Silva, Marta Maria Alves da, & Velasquez-Melendez, Gustavo. (2017). Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults. *Revista de Saúde Pública*, 51(Suppl. 1), 11s. Epub June 01, 2017.
10. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):3808-14.
11. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep*. 2015 Mar;17(3):568.
12. Mirea O, Duchenne J, Voigt JU. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. *F1000Res*. 2016 Apr 29;5. pii: F1000 Faculty Rev-787.
13. To AC, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct;4(10):1123-37. doi:10.1016/j.jcmg.2011.06.022. Review. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;5(4):467.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.
15. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol*. 1981 Sep;48(3):418-28.
16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
17. Karam R, Lever HM, Healy BP. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? A study of 78 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Mar 1;13(3):580-4.
18. Dimitrow PP, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Dubiel JS. The frequency and functional impact of hypertension overlapping on hypertrophic cardiomyopathy: comparison between older and younger patients. *J Hum Hypertens*. 1998 Sep;12(9):633-4.
19. Aslam F, Haque A, Foody J, Shirani J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Apr;12(4):240-5.
20. Gonçalves S, Cortez-Dias N, Nunes A, Belo A, Zimbarra Cabrita I, Sousa C, Pinto FJ. Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction. *Rev Port Cardiol*. 2014 Jan;33(1):27-37.

21. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, Sorensen LL, Phillip S, Lu DY, Ventoulis I, Luo H, Abraham MR, Abraham TP. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017 Aug 15;120(4):670-675.
22. Correia E, Rodrigues B, Santos LF, Moreira D, Gama P, Cabral C, Santos O. Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia. *Echocardiography.* 2011 Aug;28(7):709-14.
23. Funabashi N, Takaoka H, Horie S, Ozawa K, Daimon M, Takahashi M, Yajima R, Saito M, Fujiwara K, Tani A, Kamata T, Uehara M, Kataoka A, Kobayashi Y. Regional peak longitudinal-strain by 2D speckle-tracking TTE provides useful informatio to distinguish fibrotic from non-fibrotic lesions in LV myocardium on cardiac MR in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013 Oct;168(4):4520-3.
24. Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Kamata T, Uehara M, Komuro I, Kobayashi Y. Quantitative Differentiation of LV Myocardium with and without Layer-Specific Fibrosis Using MRI in Hypertrophic Cardiomyopathy and Layer-Specific Strain TTE Analysis. *Int Heart J.* 2018 May 30;59(3):523-530.
25. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, van Zwet EW, Delgado V, Schalij MJ, Atsma DE, Bax JJ, Marsan NA. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide ncremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017 Jul;10(7).
26. Costabel JP, Galve E, Terricabras M, Ametrano C, Ronderos R, Baranchuk A, Evangelista A, Avegliano G. E/e' ratio and left atrial area are predictors of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2018 Jul;35(7):935-940.
27. Reant P, Donal E, Schnell F, Reynaud A, Daudin M, Pillois X, Dijos M, Landelle M, Peyrou J, Cornolle C, Laurent F, Montaudon M, Roudaut R, Lafitte S. Clinical and imaging description of the Maron subtypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;31(1):47-55.
28. Alcidi GM, Esposito R, Evola V, Santoro C, Lembo M, Sorrentino R, Lo Iudice F, Borgia F, Novo G, Trimarco B, Lancellotti P, Galderisi M. Normal reference values of multilayer longitudinal strain according to age decades in a healthy population: A single-centre experience. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018 Dec 1;19(12):1390-1396.
29. Reckefuss N, Butz T, Horstkotte D, Faber L. Evaluation of longitudinal and radial left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in a large cohort of normal probands. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011 Apr;27(4):515-26.
30. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, Vletter WB, Helbing WA, van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW. Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. *Echocardiography.* 2016 Nov;33(11):1665-1675.
31. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W, Leyva F. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Aug;16(8):871-81.

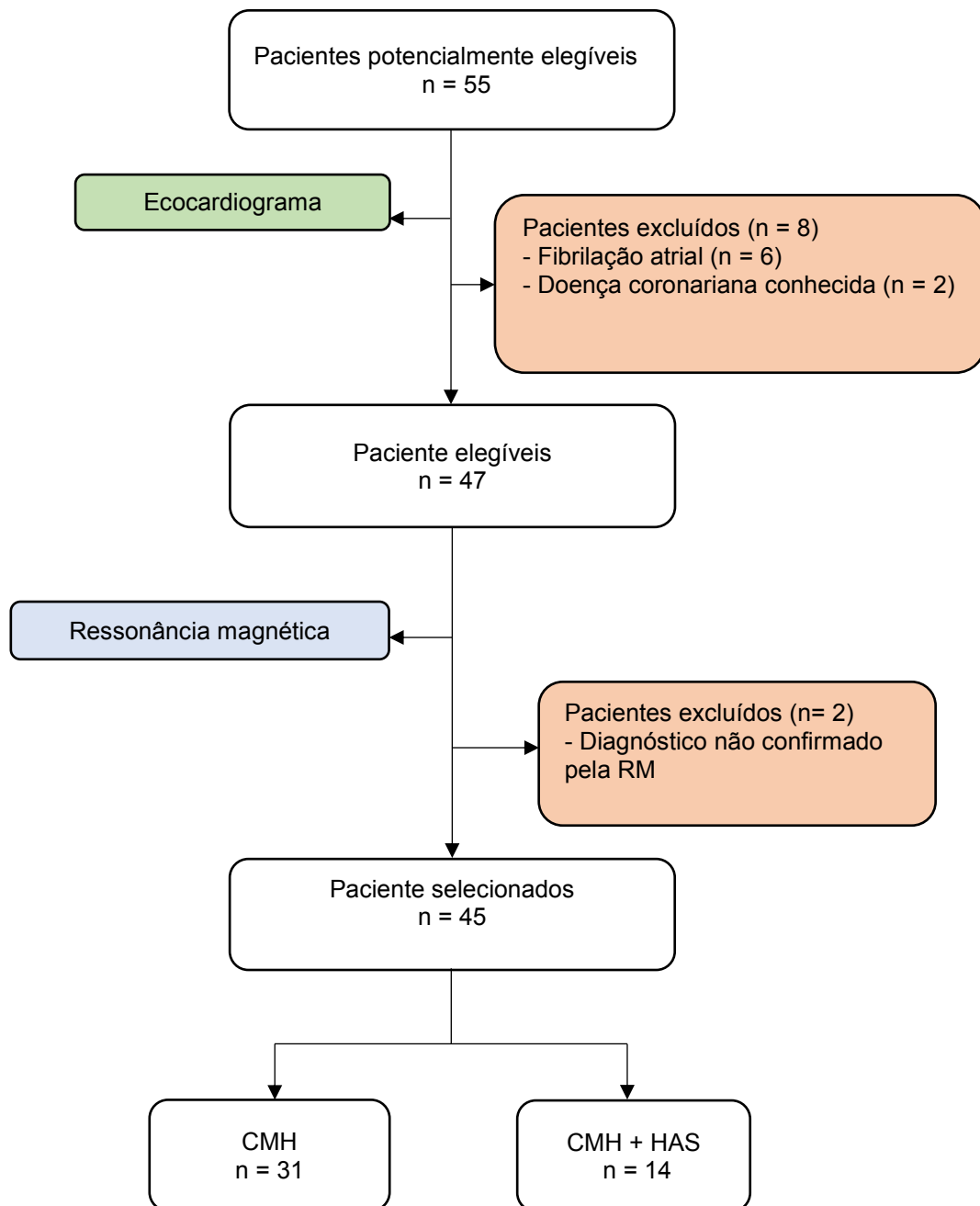


Figura 1. Fluxograma da seleção de pacientes. RM= ressonância magnética; CMH= cardiomiopatia hipertrófica; HAS= hipertensão arterial sistêmica.

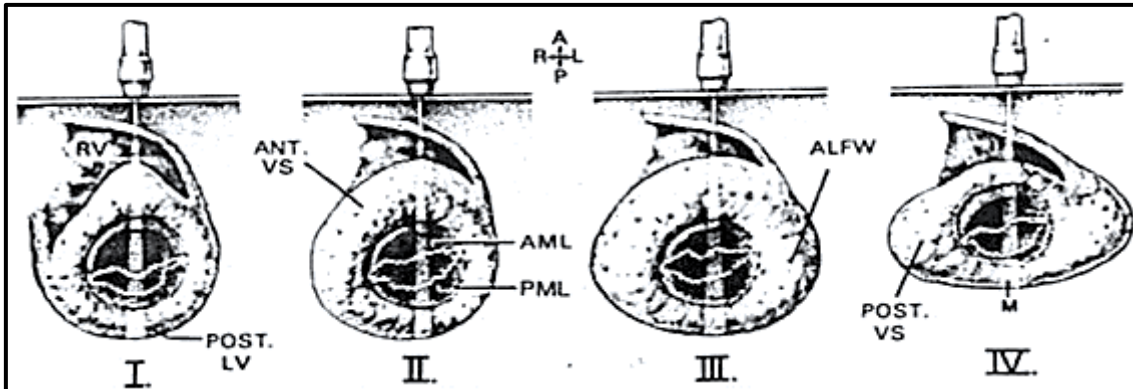


Figura 2 - Classificação fenotípica originalmente descrita por Maron. Tipo I: hipertrofia envolvendo o septo basal; Tipo II: hipertrofia envolvendo todo o septo; Tipo III: hipertrofia envolvendo o septo e ao menos parte da parede livre do ventrículo esquerdo (posterior, anterior ou lateral); Tipo IV: outras localizações isoladas (posterior, apical ou lateral). Maron BJ. et al. Am J Cardiol. 1981 Sep;48(3):418-28.

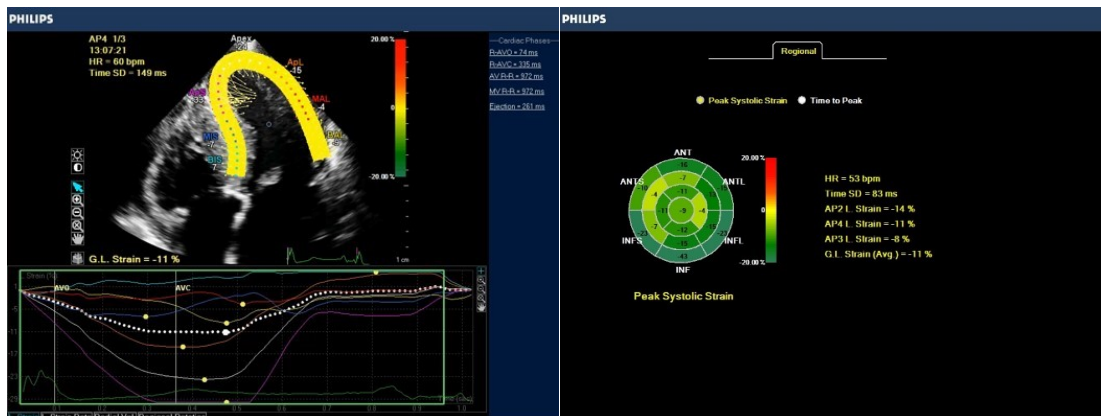


Figura 3 - Curvas do pico sistólico do strain longitudinal global no corte apical quatro câmaras (à esquerda) e a imagem paramétrica do ventrículo esquerdo no bulls-eye (à direita), em paciente com CMH e HAS.

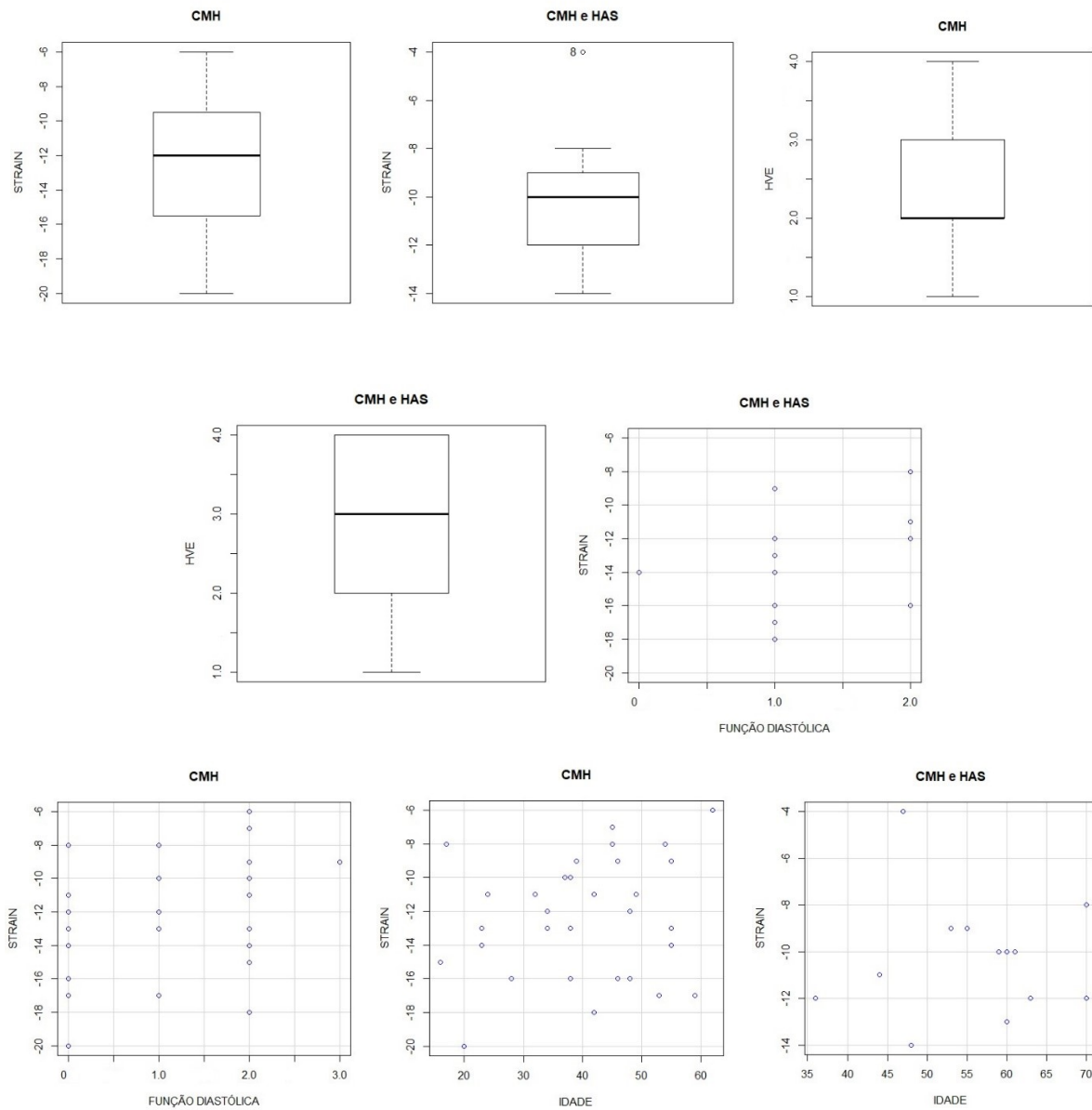


Figura 4. Gráficos com os principais resultados dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) com e sem hipertensão arterial sistêmica (HAS) associada. O STRAIN analisado é o strain longitudinal global. HVE se refere aos tipos de hipertrofia ventricular esquerda (I, II, III e IV) e função diastólica se refere aos tipos I, II e III.

Tabela 1- Características dos pacientes com CMH nos diferentes grupos

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
Idade (anos)	40,16 ± 12,73	56,14 ± 13,87	0,0001
Gênero masculino	15 (48 %)	7 (50%)	0,9323
IMC (Kg/m ²)	25,6 ± 3,97	29,2 ± 2,93	0,0045
PAS (mmHg)	113 ± 12	128 ± 12	0,0004
PAD (mmHg)	71 ± 9	81 ± 9	0,0027
Classe Funcional (NYHA)			0,1110
I	12 (38,7%)	2 (14,3%)	
II	19 (61,29%)	11 (78,57%)	
III	0 (0%)	1 (7,14%)	
Tipo de hipertrofia			0,1492
I	5 (16,1%)	2 (14,3%)	
II	12 (38,7%)	2 (14,3%)	
III	12 (38,7%)	6 (42,9%)	
IV	2 (6,5%)	4 (28,5%)	
Obstrução TSVE	9 (29%)	6 (43%)	0,5133
Medicamentos			
Beta bloqueador	22 (70%)	12 (86%)	0,4578
IECA	2 (6,45%)	4 (28,57%)	0,0651
BRA	1 (3,23%)	11 (78,57%)	< 0,0001
Antagonista de cálcio	2 (6,45%)	5 (35,71%)	0,0226
Nitrato	1 (3,23%)	1 (7,14%)	0,0503
Hidralazina	0 (0%)	1 (7,14%)	0,3111
Diurético	0 (0%)	8 (57,14%)	< 0,0001

Valores expressos em média ± desvio-padrão ou em proporção quando indicado. IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica; NYHA = New York Heart Association; IECA = inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina.

Tabela 2 - Dados ecocardiográficos

Variáveis	Normotensos (n=31)	Hipertensos (n=14)	p
Medidas			
DDVE (cm)	4,56 ± 0,66	4,76 ± 0,60	0,3485
DSVE (cm)	2,42 ± 0,49	3,45 ± 0,46	0,0008
S	1,80 ± 0,41	1,72 ± 0,36	0,0415
PP	0,91 ± 0,22	1,05 ± 0,16	0,5662
S/PP	2,03 ± 0,65	1,63 ± 0,44	0,0425
Massa VE (g/m ²)	153,15 ± 58,94	150,45±40,58	0,6669
Volume AE (ml/m ²)	37,76 ± 17,14	38,97 ± 16,79	0,8245
VD modo M (cm)	1,70 ± 0,43	1,71 ± 0,31	0,9757
FE %(Teichholz)	80,18 ± 5,76	74,01 ± 9,90	0,0116
E (cm/s)	78,23 ± 16,30	76,13 ± 26,83	0,7465
A (cm/s)	50,92 ± 16,92	80,70 ± 22,71	<0,001
E/A	1,57 ± 0,56	0,96 ± 0,25	0,0003
TDE (ms)	241,90 ± 79,15	261,00 ± 66,23	0,4363
TRIV (ms)	119,94 ± 24,90	141,50 ± 35,08	0,0228
e' septal (cm/s)	5,75 ± 1,30	4,43 ± 0,95	0,0015
e' lateral (cm/s)	8,37 ± 2,79	7,21 ± 3,47	0,2386
E/e' septal	13,98 ± 4,26	17,45 ± 6,21	0,0327
E/e' lateral	10,18 ± 3,81	12,90 ± 6,81	0,0926
E/e' média	12,40 ± 3,73	15,71 ± 6,21	0,0696
Gradiente TSVE	21,87± 25,90	46,14± 55,33	0,0586
Regurgitação mitral			0,0974
Mínima	35,5%	35,7%	
Leve	48,4%	57,1%	
Moderada	6,5%	7,1%	
Classificação da função diastólica			0,0242
Indeterminada	41,9%	7,1%	
Grau 1	12,9%	50,0%	
Grau 2	41,9%	42,9%	
Grau 3	3,2 %	0,0%	

Valores expressos em média ± desvio-padrão ou em proporção quando indicado. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; S/PP: relação septo interventricular/parede posterior; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; FE: fração de ejeção; TSVE: trato de saída do ventrículo esquerdo; E: onda E do fluxo mitral; A: onda A do fluxo mitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; e': onda e do Doppler tecidual do anel mitral.

ANEXO F - Comprovação da submissão do 2^o artigo científico**Preview (ECHO-2019-0341)****From:** echocardiography@wiley.com**To:** thegil@terra.com.br**CC:****Subject:** Echocardiography - Manuscript ID ECHO-2019-0341**Body:** 29-Apr-2019

Dear Dr. GIL:

Your manuscript entitled "Global longitudinal strain and left atrial volume in patients with hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Echocardiography.

Your manuscript ID is ECHO-2019-0341.

All manuscripts submitted to the Echocardiography Journal and accepted for publication will be published exclusively in an online-only format. The Echocardiography Journal publishes monthly online-only.

Further, papers published in an online-only format are fully citable, fully searchable, and are indexed in the same archiving services as print (e.g., PubMed). Online-only publications also continue to have page numbers.

Please note, there will be no cost to authors for the publication of color images in the online-only edition.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/echo> and edit your user information as appropriate.

IMPORTANT: Please make sure you have correctly selected the Corresponding Author as it appears on the manuscript Title Page. This person will receive future correspondence and co-authors will be copied if correct e-mails have been provided. The Corresponding Author should take responsibility for communicating with all other authors also.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/echo>.

The Echocardiography Journal is now using iThenticate to randomly check manuscripts against any plagiarism.

Thank you for submitting your manuscript to the Echocardiography.

Sincerely,

Navin C. Nanda, M.D.
Editor-in-Chief
Echocardiography Editorial Office
Phone:
Email: echocardiography@wiley.com

Date Sent: 29-Apr-2019