

Ândrea Virgínia Ferreira Chaves

**CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FAMILIAR:
POTENCIAIS TARDIOS E OUTROS MARCADORES
PROGNÓSTICOS**

Dissertação Apresentada ao Curso de Mestrado em Medicina Interna da Universidade
Federal de Pernambuco para Obtenção do Título de Mestre.
Área de Concentração: Cardiologia.

RECIFE
2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA FAMILIAR:
POTENCIAIS TARDIOS E OUTROS MARCADORES PROGNÓSTICOS**

Ândrea Virgínia Ferreira Chaves

Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal de Pernambuco
analisada e aprovada pela comissão examinadora em maio de 2003.

Orientadores:

▪ **Dr. Edgar Guimarães Victor**

Prof. Titular de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco

▪ **Dr. Dário C. Sobral Filho**

Prof. Assistente de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas - UPE

Banca Examinadora:

▪ **Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque**

Prof. Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco

▪ **Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto**

Prof. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

▪ **Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto**

Prof. Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco

▪ **Dra. Maria Helena Neves Lobo Silva Filha (suplente)**

Pesquisadora Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz

▪ **Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues (suplente)**

Prof. Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco

*Ao meu pai, **William Chaves**,
meu melhor exemplo e maior incentivador.*

*Ao meu marido, **Manuel Markman**,
pelo seu amor e estímulo.*

*Aos meus queridos **Pacientes**,
fonte inesgotável de esperança.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor **Edgar Guimarães Victor**, pelo estímulo à pesquisa e à ciência.

Ao Professor **Dário C. Sobral Filho**, pela realização dos Hólters e da eletrocardiografia de alta resolução, e orientação.

Ao Professor **Brivaldo Markman Filho** e ao Dr. **Manuel Markman**, pela realização dos ecocardiogramas e incentivo.

À Professora **Marly Uellendahl**, por ter me encaminhado os seus pacientes e compartilhado os seus conhecimentos.

Ao Professor **Alberto Nicodemus Gomes Lopes**, pelo interesse e dedicação quanto às medidas preventivas tomadas.

Às Dr^{as}. **Cleusa Lapa** e **Maria Auxiliadora Sobral**, por me confiarem os seus pacientes.

À Dr^a **Maria Helena Neves Lobo Silva Filha**, pela revisão e ajuda durante a elaboração deste estudo.

À Dr^a **Maria da Glória Aureliano de Melo**, pelo apoio e incentivo, durante diferentes fases de minha vida.

A **Viviane de Paula**, secretária da disciplina de Cardiologia, pela eterna satisfação em colaborar e; a **Esmeralda Dantas** e **Karita Alves**, secretárias do Mestrado pela paciência e prestatividade.

Ao Dr. **José Ferreira Leite**, à Professora **Josefa Gomes de Oliveira (Nunes)** e a **Cibelly de Cássia Duarte Monteiro** por me creditarem as suas vidas.

E finalmente à minha mãe, **Virgínia Maria Campos Ferreira**, por sempre ter acreditado em mim.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	13
3. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1 Características da amostra.....	14
3.2 Eletrocardiografia dinâmica.....	15
3.3 Eletrocardiografia de alta resolução.....	15
3.4 Análise estatística.....	16
4. RESULTADOS.....	17
5. DISCUSSÃO.....	23
6. CONCLUSÕES.....	27
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética de caráter autossômico dominante em cerca de 50% dos casos e é a principal causa de morte súbita (MS) de origem cardíaca em pessoas abaixo dos 35 anos de idade, especialmente nos atletas. Nos últimos anos pesquisas têm sido realizadas visando a identificação de marcadores de risco para MS.

O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) é um método não invasivo que baseia-se no registro dos potenciais tardios (PT). Vários investigadores têm demonstrado que o registro destes potenciais em pacientes acometidos de infarto do miocárdio pode estar relacionado a maior probabilidade para o desenvolvimento de arritmias ventriculares e MS. O valor deste exame na estratificação de risco de outras cardiopatias não está bem estabelecido. O presente estudo tem por finalidade verificar a associação da presença dos PT com marcadores de malignidade em um grupo de pacientes (pct.) portadores de cardiomiopatia hipertrófica familiar (CMH).

Entre março de 2001 e dezembro de 2002, 32 pct. foram selecionados através do ecocardiograma transtorácico, dos quais 22 foram incluídos e interrogados sobre MS familiar e ocorrência de síncope. O Holter de 24h foi realizado para a pesquisa de arritmias ventriculares complexas e o ECGAR para a pesquisa de PT.

A idade variou de sete a 54 anos, com média $25,6 \pm 14,7$ anos, sendo 12 pct. do sexo feminino (55%). Hipertrofia septal assimétrica predominou em 16 pct. (73%). Do ponto de vista hemodinâmico apenas três apresentavam obstrução (14%). História familiar de CMH foi relatada por 14 pct. (64%); MS súbita familiar foi referida por 12 (55%) e síncope por cinco (23%). Arritmias ventriculares complexas foram detectadas em três pct. (14%) e PT em cinco (23%). Foi analisado, então, se a presença dos PT

estava associada a MS familiar, síncope e arritmias ventriculares complexas. O teste estatístico utilizado foi o exato de Fisher, sendo considerado significativo $p \leq 0,05$.

Os resultados do presente estudo não mostraram associação estatística de PT com MS familiar ($p=1,00$), síncope ($p=0,54$) nem com arritmias ventriculares complexas ($p=1,00$).

Neste estudo, a presença dos PT não contribuiu na estratificação de risco dos portadores de CMH e não foram associados a outros marcadores prognósticos já estabelecidos.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant genetic disease, in about 50% of the patients, and is the most common cause of sudden cardiac death (SCD) in people younger than 35 years old, specially in the athletes. In the recent years, research have been carried out to identify prognostic markers for SCD.

Signal averaged electrocardiogram (SAECG) is a non-invasive method able to record the late potentials (LP). Some investigators have demonstrated that detection of these potentials in patients after myocardial infarction could be associated to the development of ventricular arrhythmias and SCD. The role of this method in other cardiomyopathies is not clear. The present study aimed to investigate the association of LP to other prognostic markers in a group of patients with HCM.

From March 2001 to December 2002, 32 patients were selected by thoracic echocardiogram. Among those, 22 patients were included, which were argued about familial SCD and syncope. Afterwards, they had 24 hours Holter monitoring searching for complex ventricular arrhythmias and the SAECG was performed to detected the presence of LP.

The patients were from seven to 54 years old, with a mean of 25.6 (SD 14.7 years), and 12 were female (55%). Assimetric septal hypertrophy was the most common type, found in 16 patients (73%). Hemodinamically, three (14%) were obstructive. Family history of HCM was recorded for 14 patients (64%), SCD for 12 (55%) and syncope for five (23%). Complex ventricular arrhythmias were detected in three patients (14%) and LP in five (23%). It was analyzed if the presence of LP was associated to familial SCD, syncope and complex ventricular arrhythmias. The statistic test used was “Fisher exact” and it was considered statistic significant $p \leq 0.05$.

The results did not show statistic association between the presence of LP with familial sudden death ($p= 1.00$), neither with syncope ($p= 0.54$) nor with complex ventricular arrhythmias ($p= 1.00$).

This study showed that the presence of LP was not a suitable tool to be used to the risk stratification in patients of HCM and they were not associated to others prognostic markers already established.

1. INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica familiar (CMH) é uma doença caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou direita (HVD), simétrica ou assimétrica, com ou sem obstrução à via de saída, sem que uma causa aparente seja detectada (SASSON, RAKOWSKI, WIGLE, 1988) (Fig. 1). As primeiras referências desta entidade tiveram início em 1869 pelos patologistas franceses LIONVILLE e HALLOPEAU e, em 1907, pelo alemão SCHIMINKE (*apud* SILVA, 2000). Em 1957, BROCK seguido por TEARE em 1958, publicaram os primeiros estudos, quando então a doença passou a despertar interesse devido a sua morbidade e mortalidade significativas. No Brasil, a primeira publicação foi em 1966, quando SOUZA descreveu 10 casos.

A CMH é uma doença primária do miocárdio e a forma mais comum de doença cardíaca geneticamente transmitida, com herança autossômica dominante em aproximadamente 50% dos casos (MARON, 1997; SCHWARTZ, *et al.*, 1996; WYNNE & BRAUNWALD, 1997). Sugere-se que as formas esporádicas sejam devidas a mutações espontâneas ou genes recessivos (BRIDGEN, 1987). HOLLMAN *et al.*, realizaram o primeiro estudo genético da CMH em 1960, onde eles descreveram um grupo de indivíduos com hipertrofia cardíaca assimétrica transmitida como um traço autossômico, sendo o primeiro locus da CMH descrito em 1989 por JARCHO *et al.*. A expressão fenotípica parece não depender apenas da mutação causadora, mas também de fatores ambientais, embora esteja claro que o prognóstico de um paciente varia de acordo com a mutação existente (BONNE, *et al.*, 1998; MARIAN, *et al.*, 1995; MOOLMAN, *et al.*, 1997; OHSUZU, *et al.*, 1997; SEMSARIAN, *et al.*, 1997). O alelo DD do gene da enzima conversora de angiotensina I está associado a uma hipertrofia mais intensa e a maior incidência de morte súbita (MS) (BRUGADA, *et al.*, 1997; TIRONE & ARTEAGA, 1999). Recentes avanços na genética molecular e, mais especificamente, a

obtenção de mapas genéticos de grande resolução, tornou possível o rastreamento de qualquer traço mendeliano e, em particular, nas doenças monogênicas.

A genética tem sido utilizada extensivamente na área da cardiologia na investigação de doenças ateroscleróticas e do metabolismo das lipoproteínas. A sua aplicação na investigação das cardiomiopatias teve início na década de 90, após o advento da reação em cadeia da polimerase (PCR). A sensibilidade da PCR torna possível a produção específica de milhões de cópias idênticas de um determinado gene para a detecção, seqüenciamento e clonagem. Na CMH, a PCR tem sido utilizada para detecção das mutações, a partir do DNA extraído de linfócitos do sangue periférico (SCHWARTZ, CARRIER, GUICHENEY, KOMAJDA, 1995). Desde então, foi possível o diagnóstico de várias mutações nos genes das proteínas contráteis do sarcômero, que podem estar envolvidas na fisiopatologia da hipertrofia e na mudança da arquitetura celular no tecido hipertrófico (DOEVENDANS, 2000). Até o momento, foram descritas mais de 150 mutações em 10 proteínas contráteis do sarcômero cardíaco (MÖRNER, *et al.*, 2000; NIIMURA, *et al.*, 2002; ROBERTS & SIGWART, part I, 2001; SOUZA, *et al.*, 2001; TIRONE & ARTEAGA, 1999; VAN DRIEST, *et al.*, 2002; WATKINS, *et al.*, 1995). A identificação dos genes ainda não é realizada de modo rotineiro e não está disponível na maioria dos centros médicos do Brasil.

A CMH pode ocorrer ainda em associações com síndromes neuromiopáticas, como a ataxia de Friedreich (CHILD, PERLOFF, BACH, 1986), neurofibromatose (FITZPATRICK & EMANUEL, 1988), dentre outros distúrbios genéticos como a síndrome de Noonan (PHORNPHUTICUL, ROSENTHAL, NADAS, 1973). FANANAPAZIR & EPSTEIN (1995), sugerem que outros órgãos podem estar envolvidos nos portadores da CMH.

Histologicamente evidencia-se uma hipertrofia miocárdica com grande desarranjo nos feixes musculares, e desorganização na arquitetura das miofibrilas (Fig. 2). A fibrose está normalmente presente. Tal desarranjo celular da CMH também pode ser encontrado em segmentos miocárdicos relativamente normais (WYNNE & BRAUNWALD, 1997).

A doença é caracterizada por hipertrofia e alteração no relaxamento ventricular, na ausência de outra causa que leve ao aumento da massa miocárdica. Estas alterações causam disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), geralmente mais acometido, levando à congestão pulmonar e à dispnéia (FANANAPAZIR & EPSTEIN, 1995; MARON, BONOW, CANNON, LEON, 1987). As cavidades ventriculares tornam-se pequenas e os átrios dilatados, estando muitas vezes hipertrofiados. A apresentação da hipertrofia, tanto em relação à localização nas diversas regiões do VE como à severidade das manifestações clínicas, é bastante variável (WYNNE & BRAUNWALD, 1997). Inicialmente a doença era conhecida por estenose subaórtica idiopática, pois na maioria dos pacientes há um envolvimento desproporcional do septo interventricular e da parede ântero-lateral do VE (BRAUNWALD, *et al.*, 1964). Vários aspectos morfológicos já foram descritos e a predominância dos tipos de hipertrofia pode variar de acordo com a localização geográfica da população estudada, sendo sua incidência média de 80 a 90% na forma septal assimétrica (Fig. 3), 5 a 10% na concêntrica, 3 a 8% na apical, 1 a 2% na médio-ventricular e na lateral e, são raros os casos com comprometimento do VD (ALBANESI F^o, 1998; WIGLE, *et al.*, 1985). Do ponto vista hemodinâmico cerca de 25% apresenta a forma obstrutiva, com gradiente em via de saída de VE maior ou igual a 30 mm Hg. LITOVSKY & ROSE (1998), detectaram que a forma septal assimétrica era mais prevalente entre os jovens, enquanto que naqueles com mais de 60 anos a hipertrofia concêntrica era mais comum. Na fase final da CMH, pode existir uma dilatação importante em ambos os ventrículos, similar àquela observada nas cardiomiopatias dilatadas (SCHWARTZ,

CARRIER, GUICHENEY, KOMAJDA, 1995). Ressalta-se que a manifestação fenotípica da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) pode não ocorrer até a idade adulta. Alguns estudos relatam manifestações tardias, inclusive em idosos, porém a idade média do diagnóstico encontra-se entre os 20 e 30 anos (KRASNOW & STEIN, 1978; MARON, *et al.*, 1993; NIIMURA, *et al.*, 1998; NIIMURA, *et al.*, 2002 SHAPIRO, 1990). O maior conhecimento da etiopatogenia da CMH conduz a uma melhor compreensão dos variados fenótipos da doença, mesmo em membros de uma família (HWANG, *et al.*, 1998; WATKINS, *et al.*, 1993).

A prevalência da doença é baixa e tem sido estimada entre 0,02 e 0,2% da população, podendo ser detectada em até 0,5% dos pacientes não selecionados que se submetem ao ecocardiograma (MARON, *et al.*, 1998; WYNNE & BRAUNWALD, 1997). Ocorre em ambos os sexos, embora alguns autores tenham relatado uma predominância de 2:1 para os homens (ALDEMAN, *et al.*, 1972). Clinicamente a CMH pode apresentar desde um exame físico inocente até achados específicos, dentre os quais um pulso arterial marcante, um *ictus* propulsivo e um sopro sistólico, cuja intensidade varia de acordo com o grau da obstrução. Nestes casos pode-se auscultar dois sopros: um sistólico de ejeção devido ao gradiente na via de saída do VE e outro, de regurgitação, devido a insuficiência mitral. A maioria dos pacientes é assintomática, sendo a dispnéia o sintoma mais comum, seguida por dor precordial, que pode ser a queixa predominante nos casos com obstrução. As manifestações clínicas podem chegar até sintomas incapacitantes (CANNAN, *et al.*, 1995; SASSON, RAKOWSKI, WIGLE, 1988). Arritmias e MS, podem ser a apresentação inicial em até 10% dos casos, com a mortalidade anual em adultos em torno de 1%, chegando até 6% em crianças e adolescentes (DOEVENDANS, 2000). O eletrocardiograma (ECG) é anormal na maioria dos casos, demonstrando HVE e/ou alterações inespecíficas do segmento ST e ondas Q na parede inferior. O diagnóstico é

confirmado pelo ecocardiograma transtorácico (BRAUNWALD, 2002; ROBERTS & SIGWART, part I, 2001).

O tratamento clínico baseia-se na redução da contratilidade miocárdica e na melhora da função diastólica. Os betabloqueadores foram os primeiros agentes utilizados, pois reduzem a frequência cardíaca, melhoram o enchimento ventricular e, conseqüentemente, a obstrução em via de saída de VE, o consumo de oxigênio e a angina. Outras medicações que têm sido úteis são os bloqueadores de canal de cálcio. A disopiramida reduz a obstrução e pode ser associada aos betabloqueadores. Cerca de 50% dos pacientes com obstrução apresentam melhora dos sintomas com o tratamento farmacológico. A amiodarona pode ser utilizada para o controle de arritmias. Drogas que diminuam a resistência vascular periférica (nitratos e inibidores de enzima) e aumentem a contratilidade (digitais e catecolaminas) são contra-indicadas (BRAUNWALD, SEIDMAN, SIGWART, 2002; CECCHI, *et al.*, 1998; COHEN & BRAUNWALD, 1967; ROBERTS & SIGWART, part II, 2001; SILVA, 1996).

Em 1963, CLELAND publicou a primeira descrição cirúrgica para o tratamento da CMH, com o intuito de aliviar a obstrução dinâmica na via de saída do VE. Atualmente, a miectomia é indicada para os pacientes com obstrução moderada a severa (gradiente >50 mm Hg, sem provocação), com sintomas incapacitantes e refratários às medicações. Esta intervenção pode levar à melhora no grau de obstrução e na classe funcional, em aproximadamente 90% dos pacientes (BRAUNWALD, SEIDMAN, SIGWART, 2002; HERIC, *et al.*, 1995; SCHULTE, GRAMSCH-ZABEL, SCHWARTZKOPFF, GAMS, 1999; SILVA, 2000). Complicações não são freqüentes e ocorrem em cerca de 5% dos pacientes, sendo a mortalidade cirúrgica, em centros de referência, menor do que 2% (SORAJJA, ELLIOTT, McKENNA, 2000). Em 1992, o implante de marcapasso (MP) bicameral

foi descrito como alternativa ao tratamento cirúrgico, onde a preexcitação do VD alteraria a sincronia da contração ventricular e reduziria a obstrução (JEANRENA, GOY, KAPPENBERGER). Porém, não está claro se a melhora dos sintomas é devido ao efeito placebo. O implante do MP estaria indicado principalmente para os pacientes acima de 65 anos de idade, ou para aqueles com alto risco de se submeterem à cirurgia (BRAUNWALD, SEIDMAN, SIGWART, 2002). SIGWART em 1995, relatou três casos bem sucedidos de infarto induzido por infusão de etanol, no 1º ou 2º ramo septal da artéria descendente anterior, o que levaria a redução no gradiente da via de saída do VE. Outros autores demonstraram que a ablação septal leva à melhora tanto subjetiva como objetiva da capacidade de exercício, sendo os resultados comparáveis aos da cirurgia (BRAUNWALD, 1997; KNIGHT, *et al.*, 1997; MARIN-NETO, *et al.*, 1998; SEGGEWISS, FABER, GLEICHMANN, 1999; SHAMIM *et al.*, 2002). É importante salientar a alta incidência de bloqueio átrio-ventricular total com este procedimento, em que aproximadamente 25% dos pacientes requerem o implante de MP definitivo. Pacientes recuperados de MS, que apresentam taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ao Holter, taquicardia ventricular sustentada (TVS) ao estudo eletrofisiológico e aqueles com hipertrofia ventricular importante (>30 mm) apresentam alto risco para MS e são candidatos ao desfibrilador implantável, que tem se mostrado útil na prevenção da MS (BRAUNWALD, 2002).

O principal objetivo na investigação da CMH visa a identificação, o tratamento e a profilaxia dos pacientes com alto risco para MS, pois a doença afeta principalmente jovens assintomáticos (McKENNA & IGLESIAS, 2000). A MS ocorre na maioria das vezes (60%) com os pacientes em repouso ou durante atividade física leve, enquanto 40% morrem durante ou logo após atividade física vigorosa, incluindo esportes competitivos

(McKENNA, FLANKLIN, NIHOYANNOPOULOS, 1988). A causa da MS ainda não está totalmente esclarecida, embora a arritmia ventricular seja usualmente identificada como causa direta (DeROSE Jr., BANAS Jr., WINTERS, 1994; HARDARSON *et al.*, 1973; McKENNA *et al.*, 1981; MARON, CECCHI, McKENNA, 1994). Outras possíveis etiologias incluem arritmias supraventriculares, bloqueio atrioventricular total, assistolia, infarto do miocárdio e o baixo débito durante emoções ou esforço físico, que podem provocar arritmia devido à isquemia induzida (PEREIRA BARRETO & ARTEAGA, 1997). Estudos eletrocardiográficos, ecocardiográficos e hemodinâmicos têm permitido a identificação de anormalidades morfo-funcionais no miocárdio. Porém, tais alterações não se correlacionam com o prognóstico, particularmente com o risco de MS (WATKINS, *et al.*, 1992). A presença de hipertrofia ou de gradiente em via de saída do VE, são marcadores prognósticos pobres para MS, no entanto, recentemente, alguns estudos têm demonstrado que hipertrofia severa (>30 mm) pode correlacionar-se a um risco aumentado (MARON, ROBERTS, EPSTEIN, 1982; OLIVOTTO, *et al.*, 2003; SPIRITO, 2000; WATKINS, 2000). YETMAN *et al.* (1998) sugerem que a presença de ponte miocárdica está associada a um mal prognóstico em crianças portadoras de CMH. Ainda naquele ano, YETMAN, HAMILTON, BENSON, McCRINDLE concluem que uma avaliação detalhada do eletrocardiograma, Holter e angiografia coronária podem identificar crianças de alto risco. Alguns fatores parecem ter uma maior relação com o risco de apresentar MS, dentre os quais estão: MS recuperada, história familiar de MS, síncope, resposta anormal da pressão arterial ao exercício, presença de arritmias complexas ao Holter (DOEVENDANS, 2000; MAKI, *et al.*, 1998; GILLIGAN, NIHOYANNOPOULOS, CHAN, OAKLEY, 1992; JOSEPH, BALCON, McDONALD, 1972; McKENNA, *et al.*, 1981; SADOUL, *et al.*, 1997; SPIRITO, SEIDMAN, McKENNA, MARON, 1997). Apesar dos relatos de associação entre TVNS e MS, ainda não há comprovação causal.

Conseqüentemente a estimulação ventricular programada tem sido advogada para uma melhor estratificação, porém os dados são controversos e não deve ser rotineiramente utilizada (ROCHA *et al.*, 2000). A dispersão do intervalo QT parece ser um marcador sensível ao risco de arritmias ventriculares, porém os dados são escassos e os resultados contraditórios (McKENNA & IGLESIAS, 2000; Yi, *et al.*, 1998). O gradiente da via de saída de VE tem sido objeto de debate desde a década de 60 em relação ao prognóstico. SPIRITO *et al.* (2000) identificaram a presença da obstrução com risco aumentado de morte por falência de bomba, mas sem relação com o risco de MS. MARON, *et al.* (2003) demonstraram que o gradiente em via de saída do VE é um preditor independente para o desenvolvimento de sintomas de falência miocárdica e morte. Embolia sistêmica pode ser vista raramente em portadores da doença, especialmente naqueles com fibrilação atrial, encontrada entre 5 a 15% dos casos (GLANCY, O'BRIEN, GOLD, EPSTEIN, 1970; TEKTON, *et al.*, 2002). A isquemia miocárdica pode estar relacionada à MS e síncope, sem que necessariamente seja identificado um substrato arritmogênico (CHANG, *et al.*, 1995). A estratificação de risco na CMH faz-se necessária pela grande heterogeneidade na apresentação da doença, ela deve ser priorizada para os jovens e medidas mais agressivas devem ser tomadas.

O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) é um método não invasivo, simples e de rápida execução. Baseia-se na amplificação de sinais elétricos de baixa amplitude, na faixa de mV, e de alta frequência que podem estar presentes na porção final dos complexos QRS e segmento ST do ECG convencional (SOBRAL & CHAVES, 2000). Vários investigadores têm percebido a ocorrência destas ondas em animais de laboratório e em pacientes com tendência a desenvolver TVS (BERBARI, SCHERLAG, HOPE, LAZZARA, 1978; EL-SHERIF, GOMES, RESTIVO, MEHRA, 1985; GRUPPI, BARBOSA, MOFFA, 1991; KUCHAR, 1986; SIMSON, *et al.*, 1981). Elas são a expressão

elétrica dos potenciais tardios (PT), os quais correspondem à ativação de células viáveis entremeadas com zonas de fibrose, como ocorre no infarto cicatrizado ou áreas de fibrose cercadas por feixes de fibras musculares, causando condução fracionada do estímulo (Fig. 4). A presença dos PT detectada através da análise do ECGAR tem sido implicada ao maior risco de desenvolvimento de taquicardias ventriculares, pelo mecanismo de reentrada, após o infarto agudo do miocárdio (EL-SHERIF, 1996; GOMES, *et al.*, 1987; KUCHAR, THORNBURN, SAMMEL, 1987; LANDER, *et al.*, 1997). A prevalência dos PT na cardiopatia isquêmica está em torno dos 60% a 90% (BREITHARDT, *et al.*, 1981; SIMSON, 1981), em grupos controles a prevalência é baixa, variando de 0% a 7% (COTO, MALDONADO, PALAKURTHY, FLOWERS, 1985; FLOWERS, 1988). Nas cardiomiopatias dilatadas a prevalência desses potenciais parece ser semelhante à isquêmica (KEELING, *et al.*, 1993; SOBRAL & CHAVES, 2000; TURITTO, *et al.*, 1994), enquanto que na CMH, os estudos mostram uma incidência baixa dos PT, em torno de 10 a 20%, sendo mais prevalentes quando uma instabilidade elétrica é demonstrada pela monitorização eletrocardiográfica ambulatorial. Em 1986, GAVAGHAN *et al.* estudaram 27 pacientes com CMH, os quais foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial e ao ECGAR. Neste estudo foram detectados PT em três pacientes dos 11 que apresentavam TVNS ao Holter e apenas um paciente, sem taquicardia ventricular, apresentou ECGAR anormal. Dois anos mais tarde, FAUCHIER *et al.* (1988) estudaram também 27 pacientes e fizeram observações similares. CRIPPS *et al.* (1990) constataram que 20% de 64 pacientes portadores de CMH, apresentaram ECGAR positivo, contra apenas 4% do grupo controle. Além do que, 47% dos que apresentaram TVNS e 86% dos que apresentaram TVS pelo Holter de 48 h, tinham o exame positivo. Concluíram que o ECGAR apresentava valor preditivo positivo de 77%, na detecção de portadores de CMH propensos a desenvolver arritmias. Ainda há controvérsias sobre a presença dos PT na CMH. KULAKOWSKI *et al.*,

(1993) em um estudo com 142 pacientes concluíram que o ECGAR não foi adequado para identificar aqueles com maior risco de MS. Entretanto os PT são possíveis marcadores para o mecanismo de reentrada, e a presença de um ECGAR anormal em um paciente com cardiomiopatia hipertrófica e TVNS poderia identificar subgrupos com alto risco a desenvolverem tais eventos. O ECGAR é um método relativamente novo que está sob contínua investigação e, certas recomendações em algumas áreas da cardiologia ainda são prematuras e requerem novas pesquisas para que se confirmem suas indicações.

O estudo da CMH é de grande importância, pois é a principal causa de MS de origem cardíaca em adolescentes e indivíduos com idade inferior a 35 anos de idade, especialmente nos atletas (CORRADO, BASSO, SCHIAVON, THIENE, 1998; KOKADO, *et al.*, 2000; MARON, EPSTEIN, ROBERTS, 1996; WATKINS, *et al.*, 1992). Recentemente, devido à disponibilidade do implante do desfibrilador e a sua eficácia na prevenção da MS, a estratificação de risco dos pacientes portadores de CMH tem sido exaustivamente estudada. Entretanto, a quantificação para o risco de MS continua imprecisa para a maioria dos pacientes. Como os pacientes de alto risco na CMH são bem jovens, alguns autores sugerem precocemente o uso do desfibrilador implantável (BRODSKY, 2002; MARON, *et al.*, 2000; SPIRITO, 2000; ZIPES, 1995). MARON *et al.* (2000) em um estudo multicêntrico que envolveu 128 pacientes portadores de CMH classificados como de alto risco, sugerem que o implante do desfibrilador tem um papel importante tanto na prevenção primária como na secundária da MS.

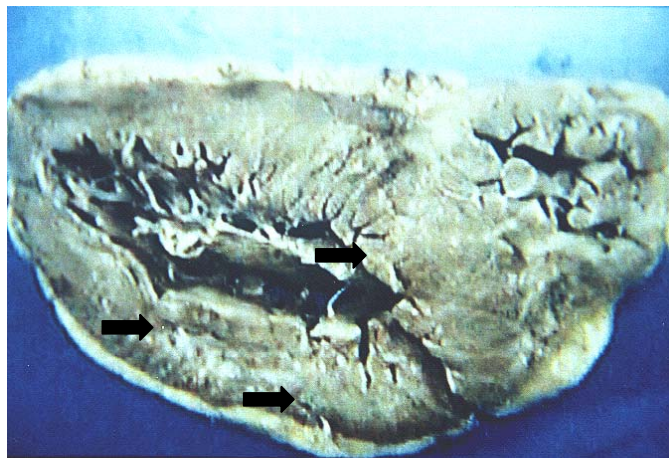


Figura 1. Corte macroscópico longitudinal de coração demonstrando severa hipertrofia de suas paredes. Foto gentilmente cedida por Dra. Marly Uellendahl.

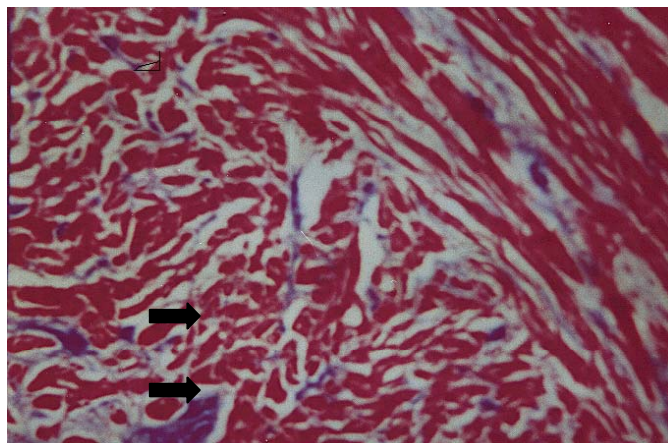


Figura 2. Corte histológico longitudinal do miocárdio demonstrando o desarranjo miofibrilar. Foto gentilmente cedida por Dra. Marly Uellendahl.

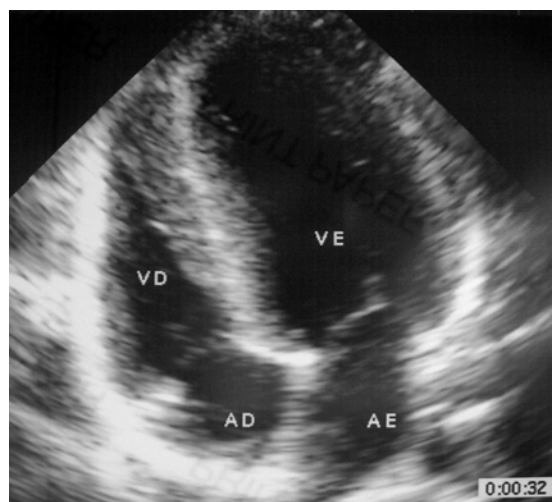


Figura 3. Ecocardiograma transtorácico de um paciente com cardiomiopatia hipertrófica do tipo septal assimétrica. Casuística do autor.

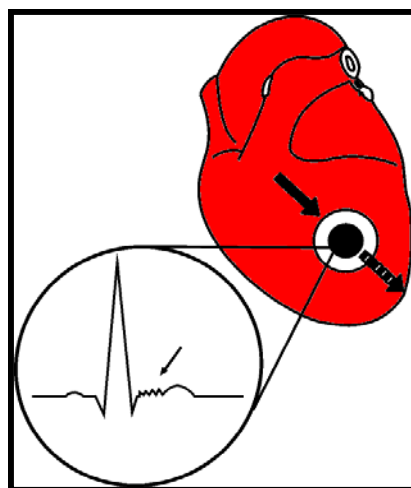


Figura 4. Ilustração esquemática demonstrando a localização dos potenciais tardios no eletrocardiograma convencional. SOBRAL & CHAVES, 2000.

2. OBJETIVOS

Principal:

1. Verificar a associação de presença de PT detectados no ECGAR com história familiar de MS, síncope e arritmias ventriculares complexas.

Secundários:

1. Investigar a presença de MS familiar, a ocorrência de síncope e de arritmias ventriculares complexas ao Holter.
2. Identificar as variáveis ecográficas quanto à localização da hipertrofia e ao padrão hemodinâmico.

3. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1) Características da amostra

É um estudo do tipo série de casos, inicialmente constituído por 32 pacientes portadores de CMH previamente selecionados através do ecocardiograma bidimensional transtorácico. O diagnóstico foi baseado a partir da identificação do ventrículo hipertrofiado (espessura da parede ≥ 15 mm em adultos e o equivalente a massa de superfície corpórea em crianças), na ausência de outra doença cardíaca ou sistêmica capaz de produzir tal hipertrofia cardíaca. Os pacientes foram atendidos e envolvidos no estudo, entre março de 2001 e dezembro de 2002, no ambulatório de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

O **critério de inclusão** de pacientes neste estudo foi o diagnóstico ecocardiográfico de CMH e os **critérios de exclusão** foram o uso de MP cardíaco, a impossibilidade de realização dos exames, a presença de bloqueio de ramo direito e o transplante cardíaco.

Após a **anamnese** e o **exame físico** inicial, foram excluídos do estudo 10 pacientes: três devido à presença de bloqueio de ramo direito ao ECG; dois por possuírem MP cardíaco; dois por não terem retornado; um por ter sido submetido ao transplante cardíaco; um por não ter conseguido realizar o ECGAR por motivos técnicos e; um por ter se recusado a realizar o ECGAR. Permaneceram 22 pacientes, que concordaram em participar do estudo após assinarem o termo de consentimento aprovado pelo comitê de ética médica da Universidade Federal de Pernambuco. Eles foram submetidos a um interrogatório sobre história familiar da doença, MS familiar e ocorrência de síncope, ao exame de Holter e ao ECGAR.

Morte súbita foi definida como testemunho de colapso instantâneo ou não esperado, em menos de uma hora após o início dos sintomas, em indivíduo clinicamente estável ou; morte não testemunhada, mas ocorrida inesperadamente durante o sono. **Morte súbita familiar** também foi considerada se um ou mais membros da família de um portador de CMH tenha falecido subitamente, de acordo com os critérios acima descritos, ou se um ou mais parente próximo sem diagnóstico documentado de CMH tenha falecido subitamente com idade inferior a 50 anos. Os pacientes que faziam uso de betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, tiveram as medicações suspensas três e sete dias antes da realização dos exames, respectivamente. Os que estavam em uso de amiodarona não interromperam o tratamento por questões éticas. Foram realizados os exames de Holter de 24 h para avaliar a presença de **arritmias ventriculares complexas**, definidas como presença de batimentos ventriculares repetitivos, e o ECGAR para a pesquisa da ocorrência dos PT.

3.2) Eletrocardiografia dinâmica

Para o registro e a análise dos exames de Holter foram utilizados gravadores de fita cassete de registro contínuo por 24 h de três canais, canal de tempo e botão marcador de eventos, do modelo *Cardios 3000*[®] utilizando-se eletrodos posicionados nas derivações eletrocardiográficas CM1, CM5 e D2 modificado. Os exames foram analisados no sistema de marca DMI BURDICK[®], por um único observador.

3.3) Eletrocardiografia de alta resolução

O registro do ECGAR foi realizado através do multieletrocardiógrafo *Cardios*[®] durante 16 minutos contínuos. Os eletrodos foram posicionados nas derivações ortogonais bipolares X, Y e Z e foi utilizado filtro de 40 Hz. A análise foi realizada usando o programa BURDICK[®].

O exame foi considerado positivo quando havia detecção de, pelo menos, 2 dos seguintes parâmetros: a) duração total do QRS filtrado superior a 114 ms; b) voltagem terminal do complexo QRS (RMS) abaixo de 20 μ V nos últimos 40 ms; c) duração total do potencial tardio maior que 38 ms. No caso de bloqueio completo de ramo esquerdo, os valores normais foram a voltagem terminal do QRS (RMS) abaixo de 17 μ V e a duração total do PT > 55 ms. A presença de bloqueio completo de ramo direito inviabiliza a análise do potencial tardio.

3.4) Análise estatística

Para o tratamento estatístico, os dados foram apresentados por distribuições de frequências absolutas e relativas dos indivíduos conforme cada parâmetro. Para averiguar a significância estatística da associação entre PT e MS familiar, síncope e arritmias ventriculares complexas foi empregado o teste “exato de Fisher” (bicaudal), pois as distribuições não alcançaram os critérios para o uso do “qui quadrado”. Adotou-se um erro α de 5% ($p \leq 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade. Utilizou-se o programa Epi-Info 6.04.

4. RESULTADOS

Neste trabalho são apresentados os resultados da análise de 22 pacientes portadores de CMH. As características investigadas destes indivíduos estão descritas individualmente na Tabela 1 e sob a forma agrupada na Tabela 2. A idade dos pacientes variou de sete a 54 anos, com média de 25,6 (DP 14,7 anos), sendo que 12 (55%) eram do sexo feminino. A maioria era sintomática, 17 pacientes (77%), sendo a dispnéia e a dor precordial as queixas mais frequentes. História familiar de CMH foi relatada por 14 pacientes (64%). Havia 13 (59%) pacientes em uso de medicações; dos quais seis (27%) com betabloqueador, cinco (23%) com bloqueador dos canais de cálcio e; dois (9%) em uso de amiodarona. Um dos pacientes fazia uso de mais de uma medicação. Os outros nove ou não faziam uso de quaisquer medicações ou utilizavam medicamentos que não interferiam na pesquisa dos PT.

As variáveis ecocardiográficas encontradas foram: hipertrofia septal assimétrica (HSA) em 16 (73%), hipertrofia concêntrica em dois (9%), médio-ventricular em três (14%) e HSA + hipertrofia de ventrículo direito em um (5%) (Tab. 2). Do ponto de vista hemodinâmico 19 pcts (86%) apresentavam a forma não obstrutiva e três (14%) a obstrutiva (Fig. 5). Morte súbita familiar foi referida por 12 pacientes (55%) e síncope por cinco (23%)(Tab. 3). Arritmias ventriculares complexas foram detectadas em três pacientes (14%) e PT em cinco pcts (23%) (Tab. 3).

Em relação a MS familiar e a PT (Tab. 4), verificou-se que três pacientes apresentavam simultaneamente estes dois parâmetros, enquanto oito não apresentavam nenhum deles, não tendo sido observada associação ($p = 1,00$).

Conforme os dados da Tabela 5, dois pacientes relataram síncope e apresentavam PT concomitantemente. Por outro lado em 14 pacientes nenhuma destas variáveis foi identificada. Também não se verificou associação entre PT e síncope ($p = 0,54$).

Quanto às arritmias ventriculares complexas e PT (Tab. 6), em apenas um paciente foram detectados os dois eventos e em 15, nenhum deles foi observado. Não houve igualmente associação entre estes parâmetros ($p = 1,00$).

Tabela 1. Características de 22 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, atendidos no ambulatório de cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, entre março de 2001 e dezembro de 2002.

Pct	Sintomas										Ecocardiograma				
	I	S	DS	DO	P	Scp	AF	AF/MS	Med	EF	ECG	AV	PT	Tipo hipertrofia	Obstrução
1	53	M	-	+	+	-	-	-	AM	Normal	SVE	-	-	HSA	-
2	39	F	+	+	-	+	+	+	-	Normal	SAE.SVE	-	-	HSA	-
3	15	F	+	+	-	-	+	+	-	Normal	SAE.SBV	-	-	HSA	-
4	17	F	+	-	-	-	+	+	-	Normal	SAE.SVE	-	+	HSA	-
5	12	F	+	-	-	-	-	-	-	Normal	SVE	-	-	HSA	-
6	45	F	+	-	+	+	+	+	-	Anormal	BRE	+	+	HSA	-
7	53	M	-	-	-	-	-	-	Outros	Normal	SVE	-	-	HSA	-
8	22	M	-	-	-	-	+	-	-	Normal	SBA.SBV	+	-	HSA+VD	-
9	32	F	-	+	-	-	+	+	-	Anormal	SBA. SBV	-	+	HSA	-
10	15	F	+	-	-	+	+	-	-	Anormal	SVE	-	+	HSA	-
11	23	M	-	+	-	-	-	-	BB	Anormal	SVE	-	-	HSA	-
12	29	M	+	-	-	-	+	+	BC	Normal	BRE.SVE	-	-	HSA	-
13	13	M	-	+	-	-	-	-	-	Normal	SVE	-	-	HSA	-
14	12	F	-	+	-	-	-	-	BC	Anormal	SVE	-	-	H.C.	-
15	28	M	-	+	-	-	-	-	BB	Normal	SVE	-	-	H.C.	-
16	51	F	+	-	-	-	+	+	BB	Anormal	SVE	-	-	HSA	+
17	27	F		+	+	-	+	+	BB	Normal	SVE	-	-	HSA	-
18	38	M	+	+	+	+	+	+	BB	Normal	SVE	+	-	HSA	-
19	54	M	-	-	-	-	-	-	BB	Normal	BRE	-	+	HMV.	-
20	21	F	+	+	-	+	+	+	BC. AM	Anormal	SAE. SBV BAV 1° grau	-	-	HMV	+
21	7	F	-	-	-	-	+	+	BC	Anormal	SAE.SVE.	-	-	HMV	+
22	11	M	+	-	-	-	+	+	BC	Anormal	SVE.SAE	-	-	HSA	-

I: idade; S: sexo; M: masculino; F: feminino; DS: dispnéia; DO: dor precordial; P: palpitação; Scp: síncope; AF: antecedentes familiares; MS: morte súbita; Med: medicações; AM: amiodarona; BB: betabloqueador; BC: bloqueador de canal de cálcio; EF: exame físico; ECG: eletrocardiograma; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; SAE: sobrecarga atrial esquerda; SBV: sobrecarga biventricular; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; SBA: sobrecarga biatrial; BAV 1° grau: bloqueio átrio-ventricular do 1° grau; AV: arritmia ventricular complexa; PT: potenciais tardios; HSA: hipertrofia septal assimétrica; VD: ventrículo direito; HC: hipertrofia concêntrica; HMV: hipertrofia médio-ventricular.

Tabela 2. Características gerais de 22 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

	Nº	%
Sexo		
Feminino	12	55
Masculino	10	45
Sintomas		
Dispneia	11	65
Dor precordial	11	65
Palpitação	04	24
Uso de Medicações		
Betabloqueadores	06	27
Bloqueadores de canais de cálcio	05	23
Amiodarona	02	09
Antecedentes Familiares		
Presentes	14	64
Ausentes	08	36

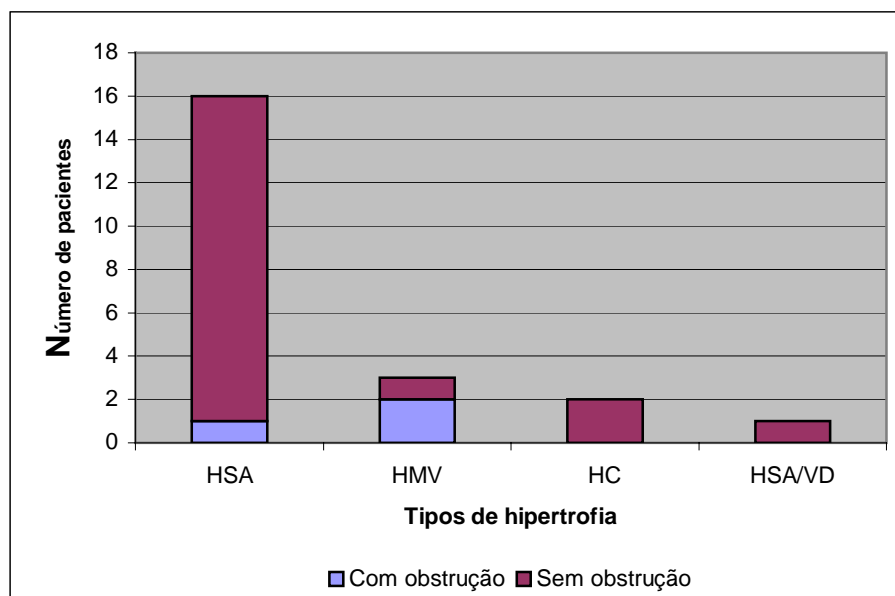


Figura 5. Características ecocardiográficas de 22 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica. HSA: hipertrofia septal assimétrica; HC: hipertrofia concêntrica; HMV: hipertrofia médio-ventricular; VD: ventrículo direito.

Tabela 3. Ocorrência de morte súbita familiar, síncope, arritmias complexas e potenciais tardios em 22 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

	Presença		Ausência	
	Nº	%	Nº	%
Morte súbita familiar	12	55	10	45
Síncope	05	23	17	77
Arritmias ventriculares complexas	03	14	19	86
Potenciais tardios	05	23	17	77

Tabela 4. Associação de potenciais tardios com antecedentes de morte súbita familiar em 22 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

		Morte súbita familiar				Total
		Sim		Não		
		Nº	%	Nº	%	
Potenciais tardios	Sim	3	60	2	40	5
	Não	9	53	8	47	17
	Total	12	55	10	45	22

p = 1,00 (teste exato de Fisher).

Tabela 5. Associação de potenciais tardios com síncope em 22 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

		Síncope				Total
		Sim		Não		
		Nº	%	Nº	%	
Potenciais tardios	Sim	2	40	3	60	5
	Não	3	18	14	82	17
	Total	5	23	17	77	22

p = 0,54 (teste exato de Fisher).

Tabela 6. Associação de potenciais tardios com arritmias ventriculares complexas em 22 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

		Arritmias ventriculares complexas				Total
		Sim		Não		
		Nº	%	Nº	%	
Potenciais tardios	Sim	1	20	4	80	5
	Não	2	12	15	88	17
	Total	3	14	19	86	22

p = 1,00 (teste exato de Fisher).

5. DISCUSSÃO

A partir dos estudos de TEARE, em 1958 (*apud* SILVA, 2000) a CMH passou a ganhar importância por ser responsável por uma mortalidade significativa. Como vários autores têm enfatizado que a MS ocorre mais frequentemente em jovens assintomáticos, a prevenção desta trágica consequência tem sido uma preocupação constante. A doença é geneticamente transmitida em cerca de 50% dos casos (MARON, 1997; SCHWARTZ, *et al.*, 1996; WYNNE & BRAUNWALD, 1997). A manifestação fenotípica pode não ocorrer ou manifestar-se em qualquer faixa etária (KRASNOW & STEIN, 1978; MARON, *et al.*, 1993; NIIMURA, *et al.*, 1998; NIIMURA, *et al.*, 2002 SHAPIRO, 1990). Geralmente não há diferença entre os sexos, porém neste estudo houve uma discreta predominância entre as mulheres. A faixa etária foi extensa, desde os sete até os 54 anos de idade e, a maioria dos pacientes (64%) apresentava história familiar da doença. Embora a literatura revele que a maioria seja assintomática (CANNAN, *et al.*, 1995; SASSON, RAKOWSKI, WIGLE, 1988), na amostra estudada, 17 pacientes (77%), referiram sintomas, sendo os mais comuns a dispnéia e a dor precordial. O exame físico foi normal em mais da metade dos pacientes, apresentando alterações discretas no restante. O ECG foi anormal em todos os casos, dos quais 73% com sinais de SVE, concordando com os dados de outros estudos.

Ainda de acordo com a literatura a predominância morfológica, neste trabalho, foi a hipertrofia septal assimétrica encontrada em 73%. Quanto ao padrão hemodinâmico, 14% apresentavam a forma obstrutiva, um pouco aquém dos 25% relatado por outros autores.

A MS que pode ser a apresentação inicial em até 6% das crianças e adolescentes portadoras de CMH, tem sido objeto de estudo na tentativa de identificação de pacientes com maior risco. Alguns marcadores já estão estabelecidos, como a presença de MS familiar, especialmente em parentes de 1º grau, síncope e arritmias ventriculares complexas detectadas pela eletrocardiografia ambulatorial (Holter). Além destes

parâmetros, que foram utilizados no nosso estudo, a queda da pressão arterial ao esforço, parece ser um marcador sensível (DOEVENDANS, 2000; MAKI, *et al.*, 1998; GILLIGAN, NIHOYANNOPOULOS, CHAN, OAKLEY, 1992; JOSEPH, BALCON, McDONALD, 1972; McKENNA, *et al.*, 1981; SADOUL, *et al.*, 1997; SPIRITO, SEIDMAN, McKENNA, MARON, 1997).

Na nossa casuística os PT foram detectados em 23% dos pacientes, o que é consistente com a literatura. Embora o seu papel ainda seja controverso, CRIPPS *et al.* (1990) relataram que os PT apresentavam um valor preditivo positivo de 77% na detecção de portadores de CMH propensos a desenvolver arritmias. Outros autores sugerem ainda que a presença dos PT associada à instabilidade elétrica seja um marcador efetivo de MS (FAUCHIER *et al.*, 1988; GAVAGHAN *et al.*, 1986). Em 1993, KULAKOWSKI *et al.*, concluíram que o ECGAR não tinha utilidade para estratificação de risco dos portadores de CMH. Como estes dados são contraditórios, os autores do presente estudo tentaram verificar as características de uma população de portadores de CMH. Por ser uma doença rara, os autores não conseguiram aumentar o número da amostra. Decidiu-se, então, apresentar uma série de casos e verificar a associação da presença dos potenciais tardios com outros marcadores prognósticos que já estivessem estabelecidos na literatura. Investigou-se então, se a presença dos PT poderiam estar associados à presença de MS familiar, síncope e arritmias ventriculares complexas. Os autores pretendiam identificar de forma mais exata os pacientes com maior risco para desenvolverem MS e com isso justificar as medidas preventivas, tais como o implante do desfibrilador. Os dados obtidos neste trabalho não demonstram associação da presença dos PT com nenhum dos parâmetros descritos.

O implante do desfibrilador na prevenção da MS em pacientes com cardiopatia isquêmica e arritmias ventriculares complexas já está estabelecido (AVID Investigators, 1997; ZIPES & ROBERTS, 1995). Em relação a CMH os estudos mostram resultados

diversos (ELLIOTT *et al.*, 1999; SILKA, KRON, DUNNIGAN, DICK, 1993; ZHU, SUN, HILL, ROBERTS, 1998), e a indicação para o implante deste dispositivo continua imprecisa (GREGORATOS, *et al.* 1998). Por esta razão, a estratificação de risco dos portadores de CMH tem sido foco de exaustiva investigação. MARON, *et al.* (2000), sugerem o implante do desfibrilador para a prevenção primária e secundária da MS, e em um estudo com 128 pacientes de alto risco portadores de CMH, demonstrou que o implante do desfibrilador foi eficaz para prevenção secundária da MS em 11% dos pacientes e em 5% para prevenção primária. No presente estudo, dois pacientes, tiveram o desfibrilador implantado. Um deles, paciente nº 6 (Tab. 1), relatava uma história familiar marcante para MS, referiu dois episódios de síncope, apresentava arritmias ventriculares complexas ao Holter e também PT ao ECGAR. Este caso, estava portanto bem caracterizado como de alto risco. O segundo implante, paciente nº 20 (Tab. 1), foi indicado principalmente pela história de MS em três irmãos (um, 16 e 18 anos de idade), além do relato de síncope. Arritmias ventriculares complexas e PT não foram detectados. Além dos dados expostos neste estudo, este paciente apresentava antígeno leucocitário humano (HLA) semelhante a um dos irmãos falecidos (LOPES, 1996), o que seria mais uma informação que sugerisse que ambos apresentavam a mesma carga genética.

Avanços na biologia molecular têm sugerido novas abordagens para a determinação do prognóstico, com a identificação dos diferentes genes responsáveis pela enfermidade, seria possível atuar sobre eles e modificar a história natural da doença. O diagnóstico genético de acordo com a mutação é possível, entretanto não está ainda difundido. Estudos sobre mutações específicas devem ser realizados para sejam identificados indivíduos com alto risco para eventos futuros, portadores assintomáticos ou sem expressão fenotípica, nos quais intervenções farmacológicas poderiam retardar ou prevenir o desenvolvimento da hipertrofia. A genotipagem será um dos mais importantes

meios diagnósticos e prognósticos para confirmar a origem da doença e determinar a terapêutica.

Na nossa realidade, a estratificação do risco de MS deverá ser simples e de baixo custo para que medidas profiláticas, tais como o implante do desfibrilador ou mesmo uso da amiodarona, sejam tomadas. Possivelmente, uma das limitações que possam ter interferido nos resultados foi a pequena amostra estudada devido às dificuldades inerentes à seleção de portadores de uma doença considerada rara.

6. CONCLUSÕES

Neste estudo a presença dos PT não foi associada a MS familiar, síncope e arritmias ventriculares complexas.

Morte súbita familiar foi relatada por mais da metade dos pacientes, enquanto a ocorrência de síncope e a detecção de arritmias ventriculares complexas foram encontradas em uma minoria.

A variável ecocardiográfica mais encontrada foi a hipertrofia septal assimétrica e o padrão hemodinâmico, a forma não obstrutiva.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANESI F°, F.M. Cardiomiopátias. *Arq Bras Cardiol*, 1998;71(nº2):95-107.

BERBARI, E.J.; SCHERLAG, B.J.; HOPE, R.R.; LAZZARA, R. Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during ST segment. *Am J Cardiol*, 1978; 41: 697-702.

BONNE, G.; CARRIER, L.; RICHARD, P.; HAINQUE, B.; SCHWARTZ, K. Familial hypertrophic cardiomyopathy. From mutations to functional defects. *Circulation Research*, 1998;83:580-93.

BRAUNWALD, E. Hypertrophic cardiomyopathy – The benefits of a multidisciplinary approach. *N Engl J Med*, 2002;347(17):1306-7.

BRAUNWALD, E. Induced septal infarction. A new therapeutic strategy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, 1997;95:1981-2.

BRAUNWALD, E.; LAMBREW, C.; ROCKOFF, S. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*, 1964;29 and 30(Suppl 4):3-19.

BRAUNWALD, E.; SEIDMAN, C.E.; SIGWART, U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2002;106:1312-16.

BREITHARDT, G.; BECKER, R.; SEIPEL, L.; ABENDROTH, R.R.; OSTERMEYER, J. Noninvasive detection of late potentials in men: a new marker for ventricular tachycardia. *Eur Heart J*, 1981; 2: 1-11.

BRIDGEN, W. Hipertrophic cardiomyiopathy. *Br Heart J*, 1987;58:299-302.

BROCK, R. Functional obstruction of the left ventricle. *Guys Hosp Rep*, 1957;106:221-38.

BRODSKY, M.A.; MITCHELL, L.B.; HALPERIN, B.D.; RAITT, M.H.; HALLSTROM, A.P.; AVID investigators. Prognostic value of baseline electrophysiology studies in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Am Heart J*, 2002;144:478-84.

BRUGADA, R.; KELSEY, W.; LECHIN, M. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med*, 1997;45:542-51.

CANNAN, C.R.; REEDER, G.S.; BAILEY, K.R.; MELTON, L.J.; GERSH, B.J. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation*, 1995;92:2488-95.

CECCHI, F.; OLIVOTTO, I.; MONTEREGGI, AA.; SQUILLATINI, G.; DOLARA, AA.; MARON, B.J. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart*, 1998;79:331-6.

CHANG, A.C.; McAREAVEY, D.; FANANAPAZIR, L. Identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *Curr Opin in Cardiol*, 1995;10:9-15.

CHILD, J.S.; PERLOFF, J.K.; BACH, P.M. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1986;7:1370-8.

COHEN, L.S.; BRAUNWALD, E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation*, 1967;35:847-51.

CORRADO, D.; BASSO, C.; SCHIAVON, M.; THIENE, G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*, 1998;339:364-9.

COTO, H.; MALDONADO, C.; PALAKURTHY, P.; FLOWERS, N.C. Late potentials in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia unrelated to myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 384-90.

CRIPPS, T.R.; COUNIHAN, P.I.; FRENNEAUX, M.P.; WARD, D.E.; CAMM, A.J.; McKENNA, W.J. Signal-averaged electrocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1990;15:956-61.

DeROSE Jr., JJ; BANAS Jr., J.S.; WINTERS, S.L. Current perspectives on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*,1994;36:475-84.

DOEVENDANS, P.A. Hypertrophic cardiomyopathy do we have the algorithm for life and death? *Circulation*, 2000;101:1224-6.

EL-SHERIF, N. – High resolution electrocardiography. In: Moss, A.J.; Stern, S. *Noninvasive Electrocardiology. Clinical Aspects of Holter Monitoring*. W.B. Saunders Company Ltd., 1996, section IV, pp 249-53.

EL-SHERIF, N.; GOMES, J.A.C.; RESTIVO, M.; MEHRA, R. Late potentials and arrhythmogenesis. *PACE*, 1985; 8: 440-62.

EL-SHERIF, N.; SCHERLAG, B.J.; LAZZARA, R. Hope RR. Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. I. Conduction characteristics in the infarction zone. *Circulation*, 1977; 55: 686-702.

FANANAPAZIR, L.; EPSTEIN, N.D. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy and limitations of screening methods. *Circulation*, 1995;92:700-4.

FAUCHIER, J.P.; COSNAY, P.; MOQUET, B. Late ventricular potentials and spontaneous and induced ventricular arrhythmias in dilated or hypertrophic cardiomyopathies. A prospective study about 83 patients. *PACE*, 1988;2:1974-82.

FITZPATRICK, A.P.; EMANUEL, R.W. Familial neurofibromatosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1988;60:247-51.

FLOWERS, N.C.; Wylds AC. Ventricular late potentials in normal subjects. *Herz*, 1988; 13: 160-8.

GAVAGHAN, T.P.; KELLY, R.P.; KUCHAR, D.L. The prevalence of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: Role of ambulatory monitoring and signal-averaged electrocardiography. *Aust NZ Med J*, 1986;16:666-70.

GILLIGAN, D.M.; NIHOYANNOPOULOS, P.; CHAN, W.L.; OAKLEY, C.M. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy: use a head-up tilt test. *Circulation*, 1992;85:2140-8.

GLANCY, D.L.; O'BRIEN, K.P.; GOLD, H.K.; EPSTEIN, S.E. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J*, 1970;32:652-6.

GOMES, J.A.; WINTERS, S.L.; STEWARD, D.; HOROWITZ, S.; MILNER, M.; BARRECA, P. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction based on the signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol*, 1987;10:349-57.

GREGORATOS, G.; CHEITLIN, M.D.; CONILL, A., et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol*, 1998;31:1175-209.

GRUPPI, C.J.; BARBOSA, S.F.; MOFFA, P.J. Síncope. Possibilidades diagnósticas e avaliação. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 56: 73-6.

HAN, J. Mechanisms of ventricular arrhythmias associated with myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1969; 24: 800-13.

HARDARSON, T.; DE LA CALZADA, T.; CUIEL, R.; GOODWIN, J.F. Prognosis and mortality of hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*, 1973;2:1462-7.

HERIC, B.; LYTLE, B.W.; MILLER, D.P.; ROSENKRANZ, E.R.; LEVER, H.M.; COSGROVE, D.M. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:195-208.

HOLLMAN, A.; GOODWIN, J.F.; TEARE, D.; RENWICK, J.W. A family with obstructive cardiomyopathy (asymmetrical hypertrophy). *Br Heart J*, 1960;22:564-72.

HWANG, T.H.; LEE, W.H.; KIMURA, A.; SATOH, M.; NAKAMURA, T.; KIM, M.K.; CHOI, S.K.; PARK, J.E. Early expression of a malignant phenotype of familial hypertrophic cardiomyopathy associated with a gly716arg myosin heavy chain mutation in a Korean family. *Am J Cardiol*, 1998;82:1509-13.

JARCHO, J.A.; MCKENNA, W.; PARE, J.A.P.; SOLOMON, S.D.; HOLCOMBE, R.F.; DICKIE, S.; LEVI, T.; DONIS-KELLER, H.; SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C.E. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med*, 1989;321:1372-8.

JEANRENAUD, X.; GOY, J.J.; KAPPENBERGER, L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*, 1992;339:1318-23.

JOSEPH, S.; BALCON, R.; McDONALD, L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J*, 1972;34:974-6.

KEELING, P.J.; KULAKOWSKI, P.; YI, G.; SLADE, A.K.B.; BENT, S.E.; MCKENNA, W.J. Usefulness of signal-averaged electrocardiogram in idiopathic dilated cardiomyopathy for identifying patients with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1993;72:78-84.

KNIGHT, C.; KURBAAN, A.S.; SEGGEWISS, H.; HENEIN, M.; GUNNING, M.; HARRINGTON, D.; FASSBENDER, D.; GLEICHMANN, U.; SIGWART, U. Non-surgical reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Outcome in the first series of patient. *Circulation*, 1997;95:2075-81.

KOKADO, H.; SHIMIZU, M.; YOSHIO, H. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac troponin I gene. *Circulation*, 2000;102:663-9.

KRASNOW, N.; STEIN, R. Hypertrophic cardiomyopathy in the aged. *Am Heart J*, 1978;96:326-36.

KUCHAR, D.L. Rosenbaum DS. Noninvasive recording of late potentials: current state of the heart. *PACE*, 1986; 12: 1538-52.

KUCHAR, D.L.; THORNBURN, C.W.; SAMMEL, N.L. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionucleotide ventriculogram. *J Am Coll Cardiol*, 1987;9:531-8.

KULAKOWSKI, P.; COUNIHAN, P.J.; CAMM, A.J.; McKENNA, W.J. The value of time and frequency domains, and spectral temporal mapping analysis of the signal-averaged electrocardiogram in identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at increased risk of sudden death. *Eur Heart J*, 1993;14:941-50.

LANDER, P.; GOMIS, P.; GOYAL, R.; BERBARI, E.J.; CAMINAL, P.; LAZZARA, R.; STEINBERG, J.S. Improved predictive value for arrhythmic events with the signal-averaged electrocardiogram. *Circulation*, 1997;95:1386-93.

LITOVSKY, S.H.; ROSE, A.G. Clinicopathologic heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy with regard to age, asymmetric septal hypertrophy, and concentric hypertrophy beyond the pediatric age group. *Arch Pathol Lab Med*, 1998;122:434-41.

LOPES, M.M.U. Cardiomiopatia hipertrófica familiar. Aspectos hereditários e tipagem sorológica de HLA-classe II (DR) no estudo de duas famílias. Recife, 1996 [Dissertação de Mestrado] Universidade Federal de Pernambuco.

MAKI, S.; IKEDA, H.; MURO, A.; YOSHIDA, N.; SHIBATA, A.; KOGA, Y.; IMAIZUMI, T. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1998;82:774-8.

MARIAN, A.J.; MARES Jr., A.; KELLY, D.P.; YU, Q.-T.; ABCHEE, A.B.; HILL, R.; ROBERTS, R. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Variability in phenotypic expression of β -myosin heavy chain mutations. *European Heart Journal*, 1995;16:368-76.

MARIN-NETO, J.A.; LIMA F^o, M.O.; SCHMIDT, A.; MACIEL, B.C.; TUMELERO, R. Cardiomiopatia hipertrófica tratada por técnica intervencionista de redução septal. *Arq Bras Cardiol*, 1998;70(5):345-50.

MARON, B.J. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*, 1997;350:127-33.

MARON, B.J.; BONOW, R.O.; CANNON, R.O.; LEON, M.B. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Engl J Med*, 1987;316:780-5.

MARON, B.J.; CECCHI, F.; McKENNA, W.J. Risk factor and stratification for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1994; 72:13-8.

MARON, B.J.; EPSTEIN, S.E.; ROBERTS, W.C. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*, 1996;7:204-14.

MARON, B.J.; GARDIN, J.M.; FLACK, J.M.; GIDDIG, S.S.; BILD, D.E. How common is hypertrophic cardiomyopathy? Echocardiographically identified prevalence in a general population of young adults (The Cardia Study). *Circulation*, 1993;88(Suppl I):I-452.

MARON, B.J.; MOLTER, J.H.; SEIDMAN, C.E.; VINCENT, G.M.; DIETZ, H.C.; MOSS, A.J.; TOWBIN, J.A.; SONDSHEIMER, H.M.; PYERITZ, R.E.; McGEE, G.; EPSTEIN, A.E. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular disease: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. A statement for healthcare professionals from the councils on clinical cardiology, cardiovascular disease in the young, and basic science, American Heart Association. *Circulation*, 1998;98:1460-71.

MARON, B.J.; OLIVOTTO, I.; SPIRITO, P.; CASEY, S.A.; BELLONE, P.; GOHMAN, B.A.; GRAHAM, M.D.; BURTON, D.A.; CECCHI, F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy – realated death. Revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*, 2000;102:858-64.

MARON, B.J.; ROBERTS, W.C.; EPSTEIN, S.E. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation*, 1982;65:1388-94.

MARON, B.J.; SHEN, W.K.; LINK, M.S.; EPSTEIN, A.E.; ALMQUIST, A.K.; DAUBERT, J.P.; BARDY, G.H.; FAVALE, S.; REA, R.F.; BORIANI, G.; ESTES III, N.A.M.; SPIRITO, P. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000;342:365-73.

MARON, M.M.; OLIVOTTO, I.; BETOCCHI, S; CASEY, S.A.; LESSER, J.R.; LOSI, M.A.; CECCHI, F.; MARON, B.J. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003;348:295-303.

McKENNA, W.J.; DEANFIELD, J.; FARUQUI, A.; ENGLAND, D.; OAKLEY, C.; GOODWIN, J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*, 1981;47:532-8.

McKENNA, W.J.; ELLIOTT, P.M. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Topol, E. J. Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, chap 29. Online.

McKENNA, W.J.; FLANKLIN, R.C.G.; NIHOYANNOPOULOS P.; ROBINSON, K.C.; DEANFIELD J.E. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1988;11:147-53.

McKENNA, W.J.; IGLESIAS, L.M. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. *Rev Esp Cardiol*, 2000;53(1):123-38.

MOOLMAN, J.C.; CORFIELD, V.A.; POSEN, B.; NGUMBELA, K.; SEIDMAN, C.; BRINK, P.A.; WATKINS, H. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol*, 1997;29:549-55.

MÖRNER, S.; RICHARD, P.; KAZZAM, E.; HAINQUE, B.; SCHWARTZ, K.; WALDENSTRÖM, A. Deletion in the cardiac troponin I gene in a family from northern sweden with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 2000;32:521-5.

NIIMURA, H.; BACHINSKI, L.L.; SANGWATANAROJ, S.; WATKINS, H.; CHUDLEY, A.E.; McKENNA, W.; KRISTINSSON, A.; ROBERTS, R.; SOLE, M.; MARON, B.J.; SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C.E. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1998;338:1248-57.

NIIMURA, H.; PATTON, K.K.; McKENNA, W.J.; SOULTS, J.; MARON, B.J.; SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C.E. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*, 2002;105:446-51.

OHSUZU, F.; KATSUSHIKA, S.; AKANUMA, M.; NAKAMURA, H.; HARADA, H.; SATOH, M.; HIROI, S.; KIMURA, A. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to a novel T-to-A transition at codon 624 in the β -myosin heavy chain (β -MHC) gene possibly related to the sudden death. *International Journal of Cardiology*, 1997;62:203-9.

OLIVOTTO, I.; GISTRÌ, R.; PETRONE, P.; PEDEMONTE, E.; VARGIU, D.; CECCHI, F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patient with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*, 2003;41:315-21.

PEREIRA BARRETO, A.C.; ARTEAGA E. Conduta no paciente assintomático com miocardiopatía hipertrófica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 1997; 6:721-5.

PHORNPHTKUL, C.; ROSENTHAL, A.; NADAS, A.S. Cardiomyopathy in Noonan's syndrome. *Br Heart J*, 1973;35:109-12.

ROBERTS, R.; SIGWART, U. New Concepts in Hypertrophic Cardiomyopathies, Part I. *Circulation*, 2001;104:2113-6.

ROBERTS, R.; SIGWART, U. New Concepts in Hypertrophic Cardiomyopathies, Part II. *Circulation*, 2001;104:2249-52.

ROCHA NETO, A.C.; MESAS, C.E.; FARIAS, R.C.; PAOLA, A.V. Arritmias ventriculares e morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 2000;4:480-6.

SADOUL, N.; PRASAD, K.; ELLIOTT, P.M.; BANNERJEE, S.; FRENNEAUX, M.P.; McKENNA, W.J. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1997;96:2987-91.

SASSON, Z.; RAKOWSKI, H.; WIGLE, D. Hypertrophic cardiomyopathy. *North America Cardiology Clinic*, 1988;2:233-79.

SCHULTE, H.D.; GRAMSCH-ZABEL, H.; SCHWARTZKOPFF, B.; GAMS, E. Hypertrophische kardiomyopathie (HCM) chirurgische versus medikamentöse therapie. *Z Kardiologie*, 1999;88:163-72.

SCHWARTZ, K.; CARRIER, L.; GUICHENEY, P.; KOMAJDA, M. Molecular Basis of Familial Cardiomyopathies. *Circulation*, 1995; 21:532-40.

SCHWARTZ, M.L.; COX, G.F.; LIN, A.E.; KORSON, M.S.; PEREZ-ATAYDE, A.; LACRO, R. V.; LIPSHULTZ, S.E. Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation*, 1996;94:2021-38.

SEGGEWISS, H.; FABER, L.; GLEICHMANN, U. Percutaneous transluminal septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1999;47:94-100.

SEMSARIAN, C.; YU, B.; RYCE, C.; LAWRENCE, C.; WASHINGTON, H.; TRENT, R.J. Sudden cardiac death in familial hypertrophic cardiomyopathy: are "benign" mutations really benign? *Pathology*, 1997;29:305-8.

SHAMIM, W.; YOUSUFUDDIN, M.; WANG, D.; HENEIN, M.; SEGGEWISS, H.; FLATHER, M.; COATS, A.J.S.; SIGWART, U. Nonsurgical reduction of the interventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2002;347(17):1326-33.

SHAPIRO, L.M. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Br Heart J*, 1990;63:265-6.

SIGWART, U. Non-surgical myocardial reduction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*, 1995; 346:211-4.

SILVA, M.A.D. Eletrocardiograma de alta resolução em portadores de cardiomiopatia hipertrófica – correlação com teste ergométrico e eletrocardiografia dinâmica de longa duração (48h). São Paulo, 2000 [Tese de Doutorado] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

SILVA, M.A.D. Tratamento clínico, elétrico e cirúrgico da cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol*, 1996;66(2):97-102.

SIMSON, M.B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 1981; 64: 235-42.

SIMSON, M.B.; EULER, D.; MICHELSON, E.L.; FALCONE, R.A.; SPEAR, J.F.; MOORE, E.N. Detection of delayed ventricular activation on the body surface in dogs. *Am J Physiol*, 1981; 241: 363-9.

SOBRAL Fº, D.C.; CHAVES, A.V.F. Eletrocardiografia de alta resolução e suas aplicações clínicas. *Reblampa*, 2000;13(2):86-96.

SORAJJA, P.; ELLIOTT, P.M.; McKENNA, W.J. Patient in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology Clinics*, 2000; 18: 67-79.

SOUZA, A.G.M.R.; PIEGAS, L.S.; SOUZA, J.E.M.R.; SILVA, L.A.A.; GAZZANA, M.A.; MONTEIRO, M.P.M.; ALBERTAL, M.; RESENDE, P.T.; SILVA, M.A. Tratamento atual da cardiomiopatia hipertrofica. Série monografias Dante Pazzanese. Vol. III. Ed. Revinter Ltda. 2001.

SOUZA, J.E.M.R. Contribuição para o estudo da fisiopatologia da estenose subaórtica por hipertrofia muscular idiopática. São Paulo, 1966 [Tese de Doutorado] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

SPIRITO, P.; BELLONE, P.; HARRIS, K.M.; PAOLA, B.; BRUZZI, P.; MARON, B.J. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med*, 2000; 342:1778-85.

SPIRITO, P.; SEIDMAN, C.E.; MCKENNA, W.J.; MARON B.J. Medical Progress: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1997;336:775-85.

TEARE, D. Assymetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*, 1958;20:1-8.

TEKTEN, T.;ONBASILI, O.A.; CEYLAN, C.; ERCAN, E. Left atrial free floating ball thrombus in hypertrophic cardiomyopathy: A case report. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002;15:1018-20.

TIRONE, A.P.; ARTEAGA, E. Cardiomiopatia hipertrófica familiar. Caracterização genética. *Arq Brás Cardiol*, 1999;72:517-9.

TURITTO, G.; AHUJA, R.K.; BEKHEIT, S.; CAREF, E.B.; IBRAHIM, B.; EL-SHERIF, N. Incidence and prediction of induced ventricular tachyarrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1994;73:770-3.

VAN DRIEST, S.L.; ACKERMAN, M.J.; OMMEN, S.R.; SHAKUR, R.; WILL, M.L.; NISHIMURA, R.A.; TAJIK, A.J.; GERSH, B.J. Prevalence and severity of "benign" mutations in the β -myosin heavy chain, cardiac troponin T, and α -tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2002;106:3085-90.

WATKINS, H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000;342(6):422-4.

WATKINS, H.; MACKRAE, C.; THIERFELDER, L.; CHOU, Y.H.; FRENNEAUX, M.; MCKENNA, W.; SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C.E. A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. *Nat Genet*, 1993;3:333-7.

WATKINS, H.; MCKENNA, W.J.; THIERFELDER, L.; SUK, J.; ANAN, R.; O'DONOGHUE, A.; SPIRITO, P.; MATSUMORI, A.; MORAVEC, C.S.; SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C.E. Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1995; 332:1058-64.

WATKINS, H.; ROSENZWEIG, A.; HWANG, D-S.; LEVI, T.; MCKENNA, W.J.; SEIDMAN, C.E.; SEIDMAN, J.G. Characteristics and prognostic implication of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1992;326:1108-14.

WIGLE, D.; SASON, J.; HENDERSON, M.A. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*, 1985;28(1):1-83.

WYNNE, J.; BRAUNWALD, E. The cardiomyopathies and myocarditis. In: Braunwald, E. *Heart Disease: a Text Book for Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company Ltd., 1997, chap 41, pp 1404-63.

YETMAN, A.T.; HAMILTON, R.M.; BENSON, L.N.; MCCRINDLE, B.W. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32:1943-50.

YETMAN, A.T.; MCCRINDLE, B.W.; MACDONALD, C.; FREEDOM, R.M.; GOW, R. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy – a risk factor for sudden death. *N Engl J Med*, 1998;339:1201-9.

YI, G.; ELLIOTT, P.; McKENNA, W.J.; PRASAD, K.; SHARMA, S.; GUO, X.H.; CAMM, A.J.; MALIK, M. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1998;82:1514-9.

ZIPES, D.P. Are implantable cardioverter-defibrillation better than conventional antiarrhythmic drugs for survivors of cardiac arrest? *Circulation*, 1995;91:2115-7.