



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

LUCAS SOARES BEZERRA

**EFICÁCIA DO HCM RISK-SCD COMO ESCORE PREDITOR DE MORTE SÚBITA
CARDÍACA NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: revisão sistemática e
metanálise**

Recife
2022

LUCAS SOARES BEZERRA

**EFICÁCIA DO HCM RISK-SCD COMO ESCORE PREDITOR DE MORTE SÚBITA
CARDÍACA NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: revisão sistemática e
metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Território, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Saúde

Orientador: Prof^o. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Coorientadora: Prof^a. Dra. Ândrea Virgínia Ferreira Chaves

Recife

2022

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB4/1788

Bezerra, Lucas Soares

Eficácia da HCM RISK-SCD como escore preditor de morte súbita cardíaca na cardiomiopatia hipertrófica : revisão sistemática e metátese / Lucas Soares Bezerra. – 2022.

47 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira.

Coorientadora: Profa. Dra. Ândrea Virgínia Ferreira Chaves

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2022.

Inclui referências e apêndices

.

1. Coração - Doenças. 2. Parada cardíaca. 3. Morte súbita. I. Oliveira, Dinaldo Cavacanti de (orientador). II. Chaves, Ândrea Virgínia Ferreira (coorientadora). II. Título.

616.12

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2022-146

LUCAS SOARES BEZERRA

**EFICÁCIA DO HCM RISK-SCD COMO ESCORE PREDITOR DE MORTE SÚBITA
CARDÍACA NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: revisão sistemática e
metanálise**

Relatório de Defesa de dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira (Orientador e Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Maria Helena Menezes Estevam Alves (Examinadora Externa)

Universidade Federal de Pernambuco

Aprovado em 15/03/2022

Dedico este trabalho a meus pais, Rosivania e Natanael, por todo o suporte e luz ao longo de minha vida. Agradeço-vos por tanto acreditarem em mim e em meu potencial, mesmo quando, muitas vezes, não fui capaz de fazê-lo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais, Rosivania e Natanael, por sempre confiarem no poder transformador da educação. Obrigado por estarem presentes em cada passo de minha trajetória acadêmica.

À minha avó, Roselaine, e às minhas tias, Nilma e Fátima, que, com todo o amor, sempre festejaram cada conquista.

Ao meu irmão, Natanael Jr., agradeço por sempre ter sido meu exemplo e uma pessoa com quem posso contar. Aos meus irmãos da vida: Bárbara, Marcelo e Iasmyn, meu muito obrigado pelo companheirismo e por serem, em muitos momentos, porto seguro.

Agradeço também a meus professores, em especial Ândrea, Andrea e Sandro, com os quais aprendi não apenas o conhecimento técnico, mas também aprendizados que levarei por essa jornada.

A meus orientadores, os professores Dinaldo e Ândrea, por toda a paciência e suporte ao longo destes anos. Às avaliadoras, as professoras Maria Helena e Maria Carolina, pelo suporte, dicas e compreensão.

À equipe que faz o Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, da Universidade Federal de Pernambuco, meu muito obrigado pela experiência e aprendizado obtidos.

“Talvez em nossos dias o objetivo não seja descobrir aquilo que somos, mas sim de refutar o que somos. Devemos imaginar e construir o que podemos ser.” (Tradução própria – FOUCAULT in. RAPA, 2015, p. 236)

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma patologia incomum, de origem genética, que está atrelada a riscos de complicações, como arritmias, progressão para forma dilatada da insuficiência cardíaca e morte súbita. O objetivo deste trabalho é avaliar, a partir de uma revisão sistemática e metanálise, a eficácia do HCM-Risk SCD como escore preditor de morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com CMH. Foram incluídos estudos publicados em português, inglês, espanhol e italiano das seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, Scopus, Scielo, ClinicalTrials.gov, OpenGrey e Grey Literature Report. Foram inseridos estudos observacionais publicados desde 2014. A seleção foi realizada por dois autores, e as discordâncias foram definidas por um terceiro autor. Da pesquisa inicial ($n = 1268$), 53 artigos foram avaliados integralmente. Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos para este estudo. Da amostra total de 13676 pacientes com CMH, 2194 (16%) receberam cardiodesfibriladores implantáveis, com prevenção de MSC em 643 (29,3%) dos casos. Apesar do grupo que recebeu implante de CDI ter apresentado menor índice de MSC, não houve significância estatística (IC 95%, $p < 0,62$). Na análise de subgrupos, houve redução de mortalidade nos grupos de alto risco (IC 95%, $p < 0,0001$) e moderado risco para MSC em cinco anos (IC 95%, $p < 0,002$). O HCM-Risk SCD demonstra ser uma boa ferramenta para a avaliação prognóstica de pacientes com CMH, principalmente para indivíduos classificados como de alto risco, auxiliando na redução de MSC nesta população.

Palavras-chave: morte súbita cardíaca; parada cardíaca; cardiomiopatia hipertrófica.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an uncommon genetic disease and increases the risk of developing complications such as arrhythmias, progression to dilated heart failure, and sudden death. The aim of this study is to evaluate through a systematic review and meta-analysis the HCM-Risk SCD, as a predictor score to prevent sudden cardiac death (SCD) in individuals with HCM diagnosis. Studies published in Portuguese, English, Spanish and Italian from the following databases were included: MEDLINE, EMBASE, Scopus, Scielo, ClinicalTrials.gov, OpenGrey and Gray Literature Report. Only observational studies published since 2014 were included. The selection was performed by two authors, and disagreements were solved by a third author. From the initial search ($n = 1268$), 53 articles were evaluated. After accessing the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were selected for this study. Of the total sample of 13676 patients with HCM, 2194 (16%) received an implantable cardioverter defibrillator, with SCD prevention in 643 (29.3%) cases. Although the group that received an ICD implant had a lower SCD rate, there was no statistical significance (95% CI, $p < 0.62$). In the subgroup analysis, there was a reduction in mortality in the high-risk (95% CI, $p < 0.0001$) and moderate risk groups for SCD in 5-years (95% CI, $p < 0.002$). The HCM-Risk SCD seems to be a good tool for prognostic assessment of patients with HCM diagnosis, especially for those classified as high risk, helping to reduce SCD rates in this population.

Keywords: cardiac sudden death; heart arrest; hypertrophic cardiomyopathy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Comparação anatômica entre um coração normal e um coração com CMH.....	17
Figura 2 – Evolução anatômica do paciente com coração normal até a forma dilatada.....	20
Figura 3 – Eletrocardiograma de paciente com CMH de padrão apical.....	21
Figura 4 – Ressonância magnética cardíaca de paciente com CMH de padrão apical.....	23
Figura 5 – Diagrama PRISMA dos estudos avaliados.....	37
Figura 6 – Gráfico em floresta dos estudos avaliados.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos principais genes relacionados à CMH.....	16
Tabela 2 – Classificação NYHA de pacientes portadores de IC.....	18
Tabela 3 – Avaliação de qualidade dos estudos observacionais de acordo com os critérios do AHRQ.....	30
Tabela 4 – Sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão sistemática....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality / Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes melito
DRC	Doença renal crônica
ESC	European Society of Cardiology / Sociedade Europeia de Cardiologia
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
MSC	Morte súbita cardíaca
NYHA	New York Heart Association / associação do coração de Nova Iorque
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses / Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
VE	Ventrículo esquerdo
VSVE	Via de saída de ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.2	BASES GENÉTICAS.....	15
2.3	FISIOPATOLOGIA.....	17
2.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	18
2.5	COMPLICAÇÕES.....	19
2.6	DIAGNÓSTICO.....	21
2.6.1	Eletrocardiograma.....	21
2.6.2	Ecocardiograma.....	22
2.6.3	Tomografia computadorizada e RMC.....	22
2.7	TRATAMENTO.....	23
3	OBJETIVOS.....	25
4	METODOLOGIA.....	26
4.1	PROTOCOLO.....	26
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	26
4.3	FONTES DE INFORMAÇÃO.....	26
4.4	SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	26
4.5	PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	27
4.6	DESFECHOS AVALIADOS.....	27
4.7	LISTA DE DADOS.....	27
4.8	PARTICIPANTES.....	28
4.9	RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO.....	28
5	RESULTADOS.....	29
5.1	LIMITAÇÕES.....	39
6	DISCUSSÃO.....	40
7	CONCLUSÃO.....	41
8	FINANCIAMENTO.....	42
	REFERÊNCIAS.....	43
	APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	46
	APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....	47

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética caracterizada pela presença de hipertrofia ventricular esquerda não explicada por outras condições de sobrecarga. Estima-se que sua prevalência é de 1:500 indivíduos, ou de 0,2% na população geral (GERSH *et al.*, 2011). Histopatologicamente, a CMH caracteriza-se por hipertrofia e desarranjo de cardiomiócitos, além da presença de fibrose em casos mais avançados (TEEKAKIRIKUL *et al.*, 2019).

Atualmente, mais de 1400 mutações genéticas já foram identificadas em 11 diferentes genes (REIS *et al.*, 2018). Tais variabilidades estão relacionadas a diferentes apresentações e prognósticos da doença (BRAUNWALD; MARIAN, 2017).

Na maioria dos casos, há a presença de obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), o que pode contribuir para o remodelamento cardíaco e arritmias (MARON, 2018). Alguns padrões menos comuns da doença seriam as formas apical e a hipertrofia ventricular concêntrica (FIRTH, 2019).

O indivíduo portador de CMH costuma ser assintomático. Quando na vigência de sintomas, pode apresentar principalmente dispneia, dor torácica, palpitação e síncope (BRAUNWALD; MARIAN, 2017). Dentre as principais complicações que podem ser ocasionadas pela doença, estão o desenvolvimento de arritmias (como a fibrilação atrial e taquicardia ventricular), a progressão para a forma dilatada da insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca (MSC) (FIRTH, 2019; TEEKAKIRIKUL *et al.*, 2019).

Alguns fatores de risco que estão relacionados a um pior prognóstico são: história familiar de MSC, síncope, aneurisma apical e taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) (IACOVONI; QUARTA; SENNI, 2015). Dentre as comorbidades que também contribuem para um pior desfecho, estão inclusas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), diabetes melito (DM), doença renal crônica (DRC) em estágios avançados e obesidade (JAYARAMAN *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2019; WASSERSTRUM *et al.*, 2019).

A atual abordagem terapêutica da CMH é baseada no tratamento de sintomas e na prevenção da MSC (TEEKAKIRIKUL *et al.*, 2019). No tratamento sintomático, preconiza-se o uso de fármacos betabloqueadores ou de inibidores de canais de cálcio, que agem reduzindo os efeitos obstrutivos da doença, como a presença de

dispneia e palpitação (MARON, 2018; TEEKAKIRIKUL *et al.*, 2019). Nos casos refratários, podem ser consideradas a realização de ablação ou miectomia septal (FIRTH, 2019; MARON, 2018).

Na prevenção de MSC para pacientes de maior risco cardiovascular, pode-se considerar o uso de cardiodesfibrilador implantável (CDI). Conforme as recomendações antigas, propostas pela *American Heart Association*, era aconselhado o implante de CDI em pacientes com espessura máxima de parede de ventrículo esquerdo (VE) ≥ 30 mm, taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS), história familiar de morte súbita ou síncope (REIS *et al.*, 2018). Esta recomendação, porém, era muito ampla e indicava o procedimento em vários pacientes de baixo risco para MSC (IACOVONI; QUARTA; SENNI, 2015).

Atualmente, a principal ferramenta utilizada para auxiliar na avaliação prognóstica e definição de tratamento invasivo na CMH é o HCM Risk-SCD, modelo matemático proposto pela diretriz de 2014, da *European Society of Cardiology* (ESC) (ELLIOTT, 2015). Ela se baseia em um cálculo matemático que classifica o risco para desenvolvimento de MSC entre baixo ($< 4\%$), médio (4-6%) e alto ($\geq 6\%$) (IACOVONI; QUARTA; SENNI, 2015). Quanto maior a classificação, mais deverá ser considerado o implante de CDI como prevenção primária (CHEN; O'MAHONY, 2020; O'MAHONY *et al.*, 2019).

Dado o exposto, o trabalho visa traçar uma revisão sistemática e metanálise sobre a eficácia do modelo classificatório adotado pela ESC enquanto indicador de implante de CDI em pacientes com CMH.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A CMH afeta cerca de um a cada 500 indivíduos, sendo atualmente considerada a cardiomiopatia de base genética de maior prevalência na população geral (KOGUT; POPJES, 2020).

Em sujeitos com CMH, a MSC tem incidência anual de aproximadamente 1%, sendo a principal causa de mortalidade cardiovascular em indivíduos jovens, principalmente em atletas (BITTENCOURT *et al.*, 2016). Considerando todas as causas de MSC nesta população, incluindo descompensação de insuficiência cardíaca e endocardite, a incidência é estimada em 1,4% ao ano (REIS *et al.*, 2018). Apesar de comumente relacionada à prática de esportes, a MSC ocorre durante exercícios físicos em metade dos casos (BITTENCOURT *et al.*, 2016).

Cerca de três quartos dos diagnósticos são realizados a partir da sexta década de vida – muitos dos quais, em ecocardiogramas de rotina. Apesar disso, em indivíduos com mutação genética, cerca de metade dos casos é detectado ainda na terceira década (BRAUNWALD; MARIAN, 2017). Apesar de ainda subdiagnosticada, com os avanços nos métodos diagnósticos, de tratamento e de avaliação prognóstica, a doença tem atualmente uma taxa de mortalidade inferior a 1% ao ano (BAZAN *et al.*, 2020).

2.2 BASES GENÉTICAS

A CMH é uma doença de base genética que apresenta padrão de herança autossômica dominante. A mutação em apenas um gene é capaz de expressar a doença, que poderá ter diferentes modelos de apresentação e gravidade (BRAUNWALD; MARIAN, 2017). Dentre os diferentes tipos de mutação presentes, a mais comum é a minissense, em que ocorre alteração funcional da proteína a partir da substituição de ácidos nucleicos (BAZAN *et al.*, 2020).

Atualmente, são descritos 11 principais genes relacionados à expressão da doença, sendo em sua maioria codificadores de proteínas sarcoméricas (BAZAN *et al.*, 2020). As mutações mais comuns são nos genes codificadores de cadeia pesada da β -miosina (MYH7) e proteína-C ligadora de miosina (MYBPC3). Outros menos

comuns são os que codificam as Troponinas T (TNNT2) e I (TNNI3), α -Tropomiosina (TPM1), cadeia leve de miosina (MYL2 e MYL3), α -Actina cardíaca (ACTC1) e α -Actina-2 (ACTN2), Proteína 3 rica em cisteína e glicina (CSRP3) e Titin (TTN) (MAKAVOS et al., 2019). Dentre eles, os que apresentam maior intolerância à variação e consequente desvio do padrão esperado conforme sexo e idade populacionais, ou seja, um maior Escore Z, são os genes MYH7 e ACTC1 (BRAUNWALD; MARIAN, 2017).

Tabela 1 – Descrição dos principais genes relacionados à CMH

Gene	Proteína	Locus	Função	Minissense (Escore Z)
ACTC1	α -Actina cardíaca	11q	Interação com actomiosina	5,25
ACTN2	α -Actina-2	1q42.2-q43	Proteína do disco Z	1,76
CSRP3	Proteína-3 rica em cisteína e glicina	11p15.1	Proteínas com homeodomínio LIM	-0,66
MYBPC3	Proteína-C ligadora de miosina	11p11.2	Contração cardíaca	0,69
MYH7	β -miosina	14q12	Atividade ATPásica	6,54
MYL2	Cadeia leve de miosina	12q23-q24.3	Proteína ligadora-7 da cadeia pesada da miosina	0,86
MYL3	Cadeia leve de miosina	3p21.3-p21.2	Proteína ligadora-7 da cadeia pesada da miosina	0,75
TNNI3	Troponina I	19p13.2	Inibidor da interação com a actomiosina	1,88
TNNT2	Troponina T	1q32	Regulador da interação com a actomiosina	1,54
TPM1	α -Tropomiosina	15q22.1	Insere o complexo troponina na actina cardíaca	3,42
TTN	Titin	2q24.1	Função sarcomérica	-5,48

Fonte: adaptado de Kogut & Popjes (2020) e Marian & Branwald (2017).

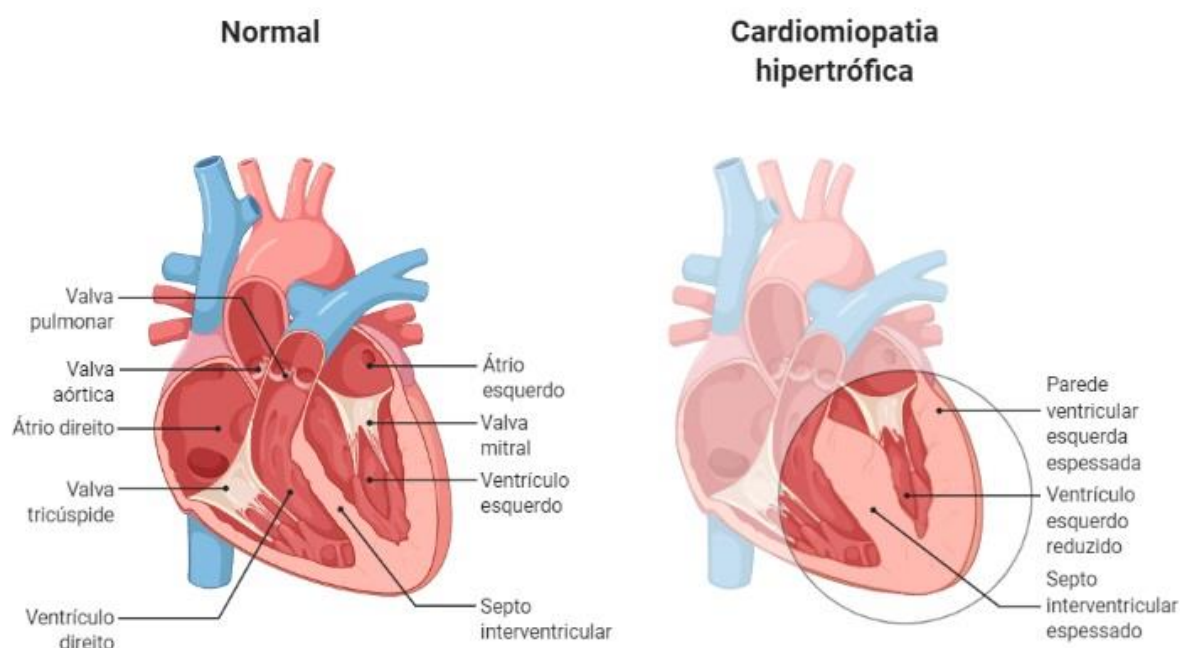
A presença de mutação genética, por si, não justifica a presença da doença, mas age influenciando na forma como ela se expressa (BRAUNWALD; MARIAN, 2017). Indivíduos com mutação no TNNT2, por exemplo, têm sido apontados enquanto apresentando maior risco para o desenvolvimento de MSC (BITTENCOURT

et al., 2016). Apesar disso, a doença se apresenta com grande variabilidade, incluindo mutações descritas em grupos familiares isolados (MARON; MARON, 2013), como a caveolina 3 (CAV3), vinculina (VCL) e troponina cardíaca C (TNNC1) (BRAUNWALD; MARIAN, 2017).

2.3 FISIOPATOLOGIA

O principal achado anatômico da CMH é a presença de hipertrofia da parede de VE, sendo o padrão mais comum o de hipertrofia assimétrica (CHAVES *et al.*, 2021), conforme representado na figura 1. Outros padrões que também podem ser encontrados são a hipertrofia apical, concêntrica, anterolateral e medioventricular (MAKAVOS *et al.*, 2019).

Figura 1 – Comparação anatômica entre um coração normal (à esquerda), e um coração com CMH (à direita). Imagem criada com o BioRender



Fonte: O Autor (2022).

Dentre as principais alterações estruturais da cardiomiopatia hipertrófica, estão a obstrução de VSVE, o desarranjo de cardiomiócitos (percebido na histopatologia) e a possível presença de isquemia e fibrose miocárdicas.

A obstrução da VSVE ocorre usualmente pelo alto fluxo sanguíneo do movimento anterior sistólico da valva mitral, que, ao empurrar a válvula anterior mitral contra o septo interventricular (SIV), causa um obstáculo direto à passagem de sangue no local (BAZAN *et al.*, 2020). Esse é o principal fator responsável pela sintomatologia do paciente com CMH, além de, em conjunto com as demais alterações supracitadas, formar um importante fator arritmogênico, que pode levar os pacientes à MSC.

2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maior parte dos pacientes portadores de CMH são assintomáticos. Os sintomas mais comuns, quando presentes, são: dispneia, dor torácica, palpitação, fadiga e síncope (GERSH; GESKE; OMMEN, 2018). Sua apresentação varia também de acordo com a expressão gênica, sexo e idade. Estima-se que atletas e indivíduos do sexo masculino possam apresentar a sintomatologia da doença cerca de uma década antes (GIMENO BLANES; SABATER MOLINA; SANTOS MATEO, 2018).

Apesar de menos acometidas, as mulheres tendem a apresentar maior gravidade, em concordância com pior quadro obstrutivo e de regurgitação mitral (GERSH; GESKE; OMMEN, 2018). Ainda assim, estima-se que, em média, não haja diferença no tempo de sobrevida de portadores de CMH para a população geral. Isto provavelmente se deve ao fato de a doença ter maioria assintomática e de baixo risco de morte cardíaca (TUOHY *et al.*, 2020).

Quando na presença de IC, que pode ser considerada uma das complicações da CMH, os indivíduos podem apresentar diferentes níveis de sintomatologia. Um dos critérios mais utilizados para avaliar a funcionalidade destes pacientes é a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Classificação NYHA de pacientes portadores de IC
(continua)

Classe Funcional	Significado
I	Paciente com alteração cardíaca, porém, sem limitações às atividades diárias ou sintomas.
II	Paciente com alteração cardíaca que causa leve limitação à atividade física, como dispneia ao subir vários lances de escada.

Tabela 2 – Classificação NYHA de pacientes portadores de IC
(conclusão)

Classe Funcional	Significado
III	Paciente com alteração cardíaca que causa moderada limitação à atividade física, como dispneia ao subir um lance de escadas.
IV	Paciente com alteração cardíaca que causa intensa limitação à atividade física, como dispneia aos mínimos esforços ou em repouso.

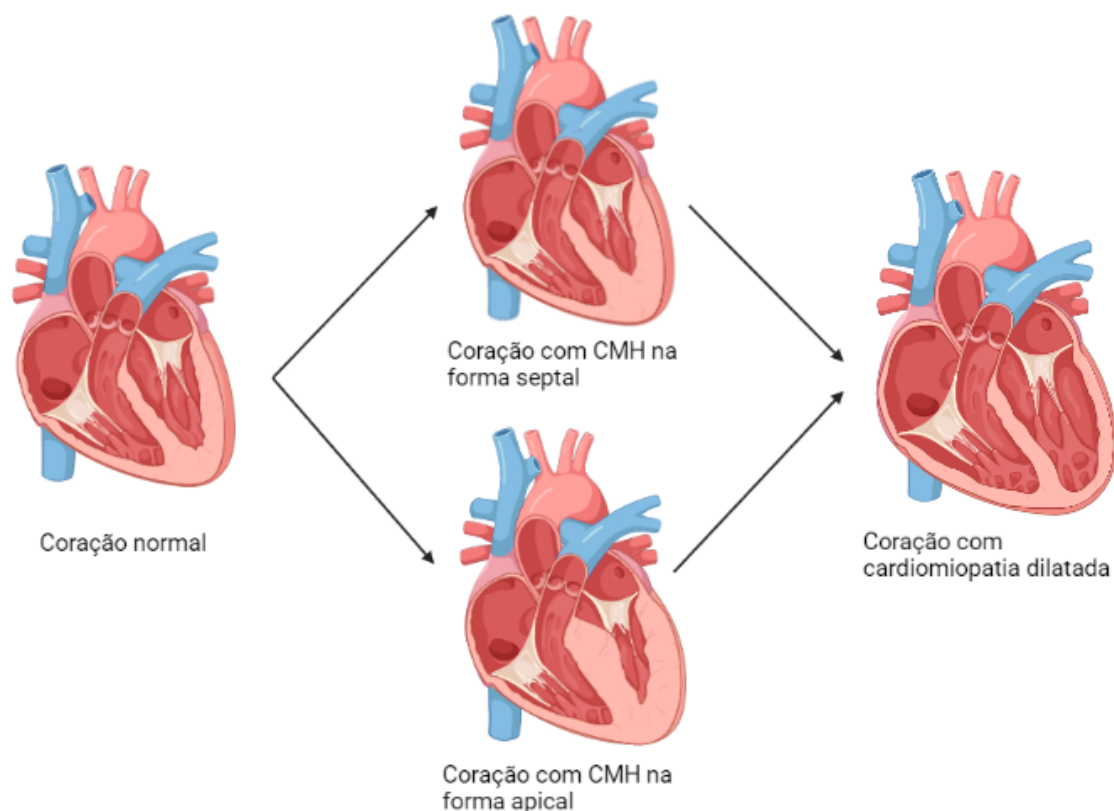
Fonte: adaptado de Sousa *et al.* (2021).

A maioria dos pacientes com CMH tende a apresentar um padrão de acometimento funcional menos severo, com NYHA I ou II (REIS *et al.*, 2018). Um dos fatores que pode justificar esta apresentação é que a CMH costuma cursar com IC com fração de ejeção preservada (BRAUNWALD; MARIAN, 2017).

2.5 COMPLICAÇÕES

As principais complicações da CMH são o desenvolvimento de arritmias, principalmente a FA, e a evolução para IC em sua forma dilatada (Figura 2). A forma dilatada da IC se apresenta por um processo de remodelamento miocárdico, no qual as cavidades cardíacas se tornam maiores, associada ao afinamento de suas paredes, ao desenvolvimento de disfunção sistólica e à hipertensão pulmonar (GERSH; GESKE; OMMEN, 2018).

Figura 2 – Evolução anatômica do paciente com coração normal, desenvolvendo CMH em suas formas septal ou apical, e evoluindo com a forma dilatada. Imagem criada com o BioRender



Fonte: O Autor (2022).

Em indivíduos com CMH, a prevalência de FA é em torno de 27,1% (MAKAVOS *et al.*, 2019), enquanto da TVNS é de 20 a 40% (GERSH; GESKE; OMMEN, 2018). Na FA, a principal consequência é o desenvolvimento de eventos tromboembólicos, como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio, com prevalência anual de 27,1% em pacientes com CMH (MAKAVOS *et al.*, 2019). Já a TVNS, apesar de aumentar o risco de MSC nesta população, ainda não é considerada fator de risco isolado (GERSH; GESKE; OMMEN, 2018).

Indivíduos que progridem com a forma dilatada da IC tendem a apresentar pior prognóstico. Na população geral com CMH, a mortalidade é inferior a 1% ao ano (BAZAN *et al.*, 2020); já nos portadores da forma dilatada, a taxa de mortalidade anual é aproximadamente 10 vezes maior (SOUSA *et al.*, 2021).

2.6 DIAGNÓSTICO

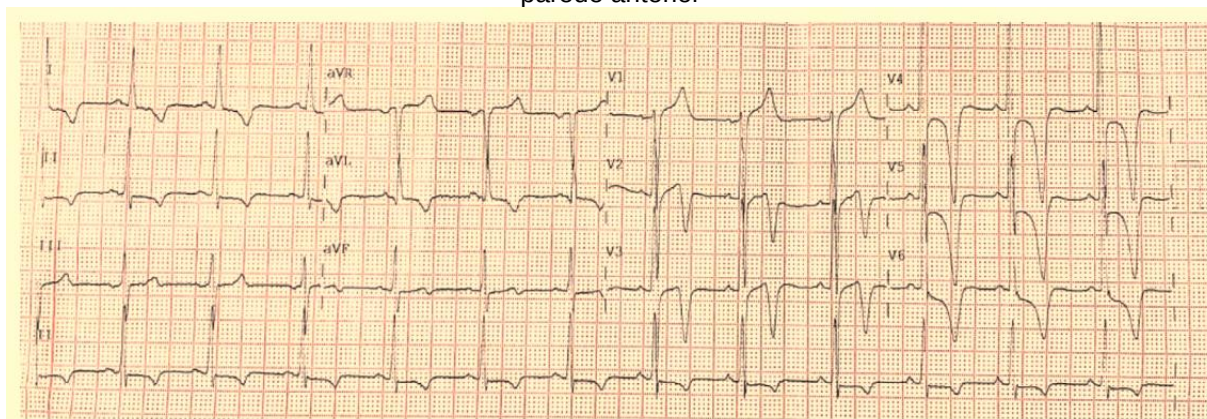
O diagnóstico de CMH é clínico-radiológico, sendo definido a partir da presença de espessamento de parede ventricular ≥ 15 mm ou ≥ 13 mm em indivíduos com história familiar da doença. A alteração radiológica pode ser apresentada por ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca (RMC) ou tomografia computadorizada (TC) (ZAMORANO *et al.*, 2014).

Ao exame clínico, pode-se notar a presença de pulso sistólico, quarta bulha e frêmito sistólico. Nos casos com obstrução de VSVE, pode ser possível auscultar sopro sistólico na borda esternal esquerda à realização da manobra de Valsalva (BAZAN *et al.*, 2020).

2.6.1 Eletrocardiograma

A principal alteração eletrocardiográfica encontrada nos pacientes com CMH é a evidência de sobrecarga ventricular esquerda (Figura 3). Apesar disso, esta alteração pode estar presente também em atletas, hipertensos e jovens. Outras alterações, dentre as mais encontradas, são a presença de onda Q e as alterações de repolarização (GIMENO BLANES; SABATER MOLINA; SANTOS MATEO, 2018).

Figura 3 – Eletrocardiograma de paciente com CMH de padrão apical, pertencente a nosso grupo de estudo. É possível visualizar a presença de sobrecarga ventricular esquerda e ondas T invertidas em parede anterior



Fonte: Chaves *et al.* (2021, p. 217).

2.6.2 Ecocardiograma

O ecocardiograma constitui o principal exame diagnóstico e prognóstico dos pacientes com CMH, uma vez que, através dele, é possível avaliar tanto a estrutura anatômica quanto a função cardíaca. Apesar de a diretriz europeia de CMH considerar o uso de outros exames de imagem para o diagnóstico da doença, o ecocardiograma é o exame mais utilizado, inclusive nos estudos clínicos (ZAMORANO *et al.*, 2014).

As principais alterações descritas no exame que representam a CMH são a presença de hipertrofia septal assimétrica, obstrução de VSVE e regurgitação mitral (FIRTH, 2019). Além disso, o ecocardiograma permite estimar as funções sistólica e diastólica, bem como determinar a morfologia cardíaca (BAZAN *et al.*, 2020).

2.6.3 Tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca

A TC pode ser utilizada em conjunto com a angiografia miocárdica. Desta forma, pode evidenciar sinais de obstrução de vasos cardíacos, principalmente por lesões ateroscleróticas (MAKAVOS *et al.*, 2019). Na prática, porém, é uma técnica pouco utilizada na avaliação de pacientes com CMH, tendo maior utilidade nos portadores de dor anginosa.

A principal vantagem da RMC, na CMH, é a avaliação do percentual de fibrose miocárdica através do realce tardio do gadolínio, considerado fator independente de mal prognóstico, além de ser um dos fatores considerados no cálculo de risco de MSC da ESC (ZAMORANO *et al.*, 2014). Além disso, pode auxiliar no diagnóstico diferencial, quando o ecocardiograma se mostra inconclusivo (FIRTH, 2019). As principais desvantagens do exame, porém, são seu alto custo e difícil acessibilidade.

Figura 4 – Ressonância magnética cardíaca de paciente com CMH de padrão apical, pertencente a nosso grupo de estudo. O coração apresenta aspecto de ás-de-espada, como na imagem comparativa à direita, além de aumento de dimensões biatriais



Fonte: O Autor (2022).

Uma das alterações padrão encontrada na CMH é a morfologia cardíaca em ás de espada, como representado na Figura 4. Esta alteração está presente em pacientes com a forma apical da doença, na qual a hipertrofia do ápice cardíaco dá uma apresentação característica (CHAVES *et al.*, 2021).

2.7 TRATAMENTO

Dentre as recomendações a pacientes com CMH, destaca-se a não execução de atividades esportivas de alta intensidade. Tal prática representa um fator de risco independente para MSC, considerando seu elevado potencial arritmogênico (MAKAVOS *et al.*, 2019).

A terapêutica farmacológica padrão busca principalmente a redução dos sintomas obstrutivos, não estando recomendada, portanto, em pacientes assintomáticos (FIRTH, 2019). Nestes casos, os betabloqueadores não-vasodilatadores são os fármacos de primeira linha, uma vez que seu efeito inotrópico negativo reduz a intensidade de contração miocárdica e permite um maior tempo de enchimento diastólico. Até o momento, porém, não há evidências científicas suficientes que comprovem seu efeito em redução de progressão da doença ou em redução de mortalidade (KOGUT; POPJES, 2020).

Quando os betabloqueadores se mostram insuficientes para o adequado controle de sintomas, pode-se considerar o uso de disopirâmida, antiarrítmico que tende a melhorar a tolerância ao esforço físico e reduzir a frequência de arritmias (MARON *et al.*, 2016; ZAMORANO *et al.*, 2014). Nos casos de contraindicação ao uso de betabloqueadores, deve-se considerar o verapamil, sendo necessária cautela nos casos de obstrução severa de VSVE (≥ 100 mm Hg) e hipertensão pulmonar (ZAMORANO *et al.*, 2014).

O uso de anticoagulantes é recomendado em pacientes com FA, devido ao alto risco de eventos tromboembólicos. Diferentemente da população geral, porém, entre estes pacientes, não deve ser utilizado o escore CHA₂DS₂-VASC para decisão terapêutica, uma vez que ele ainda não foi validado no grupo com CMH (FIRTH, 2019).

Nos casos refratários ao tratamento farmacológico, geralmente correspondentes a pacientes com obstrução de VSVE e NYHA classes III e IV, pode ser considerado o tratamento invasivo com miomectomia septal ou ablação septal alcóolica (FIRTH, 2019).

O tratamento profilático, com o implante de CDI, deve ser realizado em pacientes de alto risco de MSC, conforme recomendação da ESC, e considerado naqueles com risco moderado (ZAMORANO *et al.*, 2014). Apesar disso, mesmo em pacientes considerados de baixo risco, a definição terapêutica deve ser individualizada (MARON *et al.*, 2016).

Nos casos de gestação, a mortalidade é próxima a dos demais portadores de CMH. Apesar disso, é comum ter maior presença de sintomas, além de aumento de 26% no desenvolvimento de parto prematuro (MAKAVOS *et al.*, 2019). Tais sintomas costumam aparecer devido ao aumento de 40% a 50% no volume sanguíneo, sendo mais presentes naquelas com obstrução de VSVE (ZAMORANO *et al.*, 2014).

As gestantes podem se beneficiar do uso das terapêuticas tradicionais, com exceção dos novos anticoagulantes orais nos casos com FA, uma vez que apresentaram toxicidade em estudos experimentais. Nestes casos, pode ser utilizada heparina de baixo peso molecular, no primeiro trimestre de gestação e após as 36 semanas; e antagonistas de vitamina K, neste intervalo (MAKAVOS *et al.*, 2019). É importante, nestes casos, não deixar de realizar a terapia anticoagulante, considerando que a gestação causa um estado fisiológico de hipercoagulabilidade (ZAMORANO *et al.*, 2014).

3 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo é avaliar a eficácia do HCM Risk-SCD enquanto ferramenta preditora de MSC, em indivíduos com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica.

O objetivo secundário é analisar o quantitativo de MSC em pacientes que não obtiveram indicação de implante de CDI.

4 METODOLOGIA

4.1 PROTOCOLO

A metodologia utilizada neste trabalho seguiu os parâmetros definidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (LIBERATI *et al.*, 2009; MOHER *et al.*, 2009). O trabalho foi submetido e registrado na plataforma PROSPERO, sob o número CRD42022304718.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Considerando se tratar de uma avaliação prognóstica, foram incluídos estudos observacionais. Foram incluídos trabalhos publicados a partir de 2014, considerando ser o ano de publicação da Diretriz da ESC com novos critérios diagnósticos. Os idiomas incluídos deveriam estar em português, inglês, espanhol ou italiano.

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

Foram consultadas as bases de dados: MEDLINE, EMBASE, Scopus e Scielo. A busca na literatura cinzenta foi realizada a partir das seguintes fontes: ClinicalTrials.gov, OpenGrey e Grey Literature Report. A última data estabelecida na busca dos dados foi 10 de novembro de 2021. A estratégia de busca se encontra detalhada no Apêndice 1.

4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A triagem e avaliação dos estudos incluídos neste trabalho passaram pela análise de dois autores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro autor.

4.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Os dados extraídos foram colocados em uma planilha com dados padrão, na qual foram analisados os desfechos e variáveis, conforme detalhamento abaixo (itens 4.6 e 4.7).

4.6 DESFECHOS AVALIADOS

O desfecho primário avaliado foi a redução de MSC (incluindo choque apropriado e morte súbita abortada), a partir de implante de CDI indicado com base no HCM Risk-SCD.

A presença de complicações do implante de CDI (choque inapropriado e infecções) foi considerada desfecho secundário.

O HCM Risk-SCD corresponde à seguinte fórmula (ZAMORANO *et al.*, 2014):

Probabilidade de MSC em 5 anos = $1 - 0,998 \exp(\text{índice de prognóstico})$
Índice de Prognóstico = $[0,15939858 \times \text{espessura máxima da parede (mm)}] - 0,00294271 \times \text{espessura máxima da parede}^2 \text{ (mm}^2\text{)} + [0,0259082 \times \text{diâmetro átrio esquerdo (mm)}] + [0,00446131 \times \text{gradiente máximo (repouso/Valsalva) na via de saída do VE (mmHg)}] + [0,4583082 \times \text{história familiar de MSC}] + [0,82639195 \times \text{TVNS}] + [0,71650361 \times \text{síncope inexplicada}] - [0,01799934 \times \text{idade no momento da avaliação clínica (anos)}]$.

4.7 LISTA DE DADOS

Além dos desfechos supracitados, foram consideradas as variáveis: tamanho amostral; idade média; sexo; presença de HAS; história de síncope; MS abortada; história familiar de MSC; espessura média de septo interventricular; volume máximo de VE; hipertrofia ventricular máxima, fração de ejeção (FE) média; tipo de hipertrofia (concêntrica ou excêntrica); presença de taquicardia ventricular; taquicardia ventricular sustentada; TVNS; ablação septal e miectomia septal.

4.8 PARTICIPANTES

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de CMH e que tivessem prognóstico avaliado a partir do escore HCM Risk-SCD. Foram excluídos estudos com atletas de alta performance, com tempo de seguimento inferior a cinco anos, com indivíduos < 16 anos, com portadores de doença valvar ou os que incluíram pacientes com doenças infiltrativas (como amiloidose e Fabry).

O diagnóstico de CMH foi traçado a partir dos critérios da ESC: presença de hipertrofia ventricular esquerda ≥ 15 mm, em um ou mais segmentos, ou ≥ 13 mm, em indivíduos com história familiar de CMH, e cuja hipertrofia não possa ser justificada apenas pela presença de sobrecarga (ZAMORANO *et al.*, 2014).

4.9 RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO

Os estudos tiveram sua qualidade avaliada a partir dos critérios do *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (OWENS *et al.*, 2010). A nota mínima utilizada para inclusão dos estudos foi de 50 pontos, do máximo de 100 pontos. O detalhamento da análise de qualidade dos estudos encontra-se na Tabela 3.

Foram também utilizados o *Cochrane's Review Manager 5.4 software* (RevMan 5) e *Rob 2 Tool*, para traçar a análise de risco de viés dos estudos incluídos, sendo utilizadas, enquanto técnicas, os testes de Begg e Egger. Já para a avaliação de heterogeneidade, foram realizados o Cochran Q test e a estatística I^2 , para análise posterior por meta-regressão.

5 RESULTADOS

Um total de 1248 trabalhos foram identificados, a partir das estratégias de busca. Destes, 1224, a partir das principais bases de dados; 24, da literatura cinzenta. Do último grupo, apenas um artigo (referência ClinicalTrials.gov – NCT04402268) se enquadrou na metodologia requerida pela revisão sistemática e foi avaliado para elegibilidade. A autora correspondente da pesquisa foi contatada por e-mail para obtenção dos demais dados necessários, mas o trabalho foi excluído, por apresentar tempo de seguimento inferior a cinco anos.

Foram avaliados integralmente 53 trabalhos, dos quais 10 tiveram análise de qualidade (conforme Tabela 3). Destes trabalhos, todos foram incluídos na revisão. Os detalhes do diagrama de seleção encontram-se na Figura 5.

A descrição das variáveis incluídas na revisão sistemática se encontra pormenorizada na Tabela 4, conforme avaliação dos estudos incluídos na análise final.

Tabela 3 – Avaliação de qualidade dos estudos observacionais de acordo com os critérios do AHRQ
(continua)

CRITÉRIOS	PONTOS	O'Mahony <i>et al.</i> (2014)	Vriesen dorp <i>et al.</i> (2015)	Fernán dez <i>et al.</i> (2016)	Thavikul wat <i>et al.</i> (2016)	Desai <i>et al.</i> (2018)	O'Mah ony <i>et al.</i> (2018)	Reis <i>et al.</i> (2018)	Choi <i>et al.</i> (2019)	Maron <i>et al.</i> (2019)	Rowin <i>et al.</i> (2020)
Questão de estudo	(0-2)	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2
População do estudo	(0-8)	8	6	6	4	5	8	4	4	8	4
Comparabilidade de assuntos	(0-22)	20	17	14	16	16	20	14	16	18	16
Exposição ou intervenção	(0-11)	11	11	8	8	8	11	8	11	11	8
Medida dos desfechos	(0-20)	20	18	16	12	18	20	14	18	20	16
Análise estatística	(0-19)	19	14	14	12	16	16	12	16	18	16

Tabela 3 – Avaliação de qualidade dos estudos observacionais de acordo com os critérios do AHRQ
(conclusão)

CRITÉRIOS	PONTOS	O'Mahony <i>et al.</i> 2014	Vriesen dorp <i>et al.</i> 2015	Fernán dez <i>et al.</i> 2016	Thavikul wat <i>et al.</i> 2016	Desai <i>et al.</i> 2018	O'Mah ony <i>et al.</i> 2018	Reis <i>et al.</i> 2018	Choi <i>et al.</i> 2019	Maron <i>et al.</i> 2019	Rowin <i>et al.</i> 2020
Resultados	(0-8)	8	8	6	6	8	8	6	8	8	6
Discussão	(0-5)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Financiamento	(0-5)	5	5	0	0	5	5	5	5	5	5
TOTAL	(0-100)	98	86	71	64	83	95	69	85	95	78

Fonte: O Autor (2022).

Tabela 4 – Sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão sistemática
(continua)

	Autor/País/Ano									
	O'Mahony / Reino Unido / 2014	Vriesendorp/ Países Baixos / 2015	Fernández / Argentina / 2016	Thavikulwat / EUA / 2016	Desai / EUA / 2018	O'Mahony / Reino Unido / 2018	Reis / Brasil / 2018	Choi / Coréia do Sul / 2019	Maron / EUA / 2019	Rowin / EUA / 2020
Dados gerais										
Amostra	3675	706	502	135	1809	3703	105	730	2094	217

Tabela 4 – Sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão sistemática
(continuação)

	Autor/País/Ano									
	O'Mahony / Reino Unido / 2014	Vriesendorp/ Países Baixos / 2015	Fernández / Argentina / 2016	Thavikulwat / EUA / 2016	Desai / EUA / 2018	O'Mahony / Reino Unido / 2018	Reis / Brasil / 2018	Choi / Coreia do Sul / 2019	Maron / EUA / 2019	Rowin / EUA / 2020
Número de centros	6	2	1	1	1	14	1	2	2	1
Tempo médio de seguimento (anos)	5,7	7,7	8,6	5,2	8,8	5,9	6	5	5	10
Dados demográficos										
Idade média ± DP (anos)	48 ± 17	49 ± 16	51 ± 18	48 ± 17	50 ± 14	52 ± 15	58 ± 18	57,1 ± 14,3	51 ± 17	38 ± 17
Sexo masculino	2349 (64%)	464 (66%)	315 (63%)	85 (63%)	1141 (63%)	2241 (61%)	49 (47%)	551 (76%)	1313 (63%)	128 (58%)
NYHA III/IV	426 (12%)	232 (33%)	NA	14 (11%)	351 (19%)	660 (19%)	9 (8,6%)	NA	661 (31,6%)	77 (35,5%)
Ablação septal	100 (3%)	109 (15%)	Excluídos	1 (0,7%)	135 (7,5%)	23 (0,6%)	NA	Excluídos	146 (7%)	13 (6%)
Miectomia septal	174 (5%)	139 (20%)	Excluídos	13 (9,6%)	766 (42,3%)	77 (2%)	NA	Excluídos	621 (29,7%)	80 (37%)

Tabela 4 – Sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão sistemática
(continuação)

	Autor/País/Ano									
	O'Mahony / Reino Unido / 2014	Vriesendorp/ Países Baixos / 2015	Fernández / Argentina / 2016	Thavikulwat / EUA / 2016	Desai / EUA / 2018	O'Mahony / Reino Unido / 2018	Reis / Brasil / 2018	Choi / Coréia do Sul / 2019	Maron / EUA / 2019	Rowin / EUA / 2020
Fatores de risco										
HF MSC	886 (24%)	141 (20%)	52 (10%)	24 (17,8%)	345 (19%)	620 (17%)	18 (17,1%)	91 (12,5%)	224 (10,7%)	84 (38,7)%
TVNS	634 (17%)	157 (22%)	58 (11,6%)	77 (62%)	181 (10%)	582 (22%)	NA	144 (19,7%)	320 (15,3%)	59 (27%)
Síncope	507 (14%)	72 (10%)	45 (9%)	45 (36%)	315 (17%)	474 (13%)	14 (13,3%)	98 (13,4%)	256 (12,2%)	78 (35,9%)
Comorbidades										
FA	366 (10%)	170 (24%)	79 (16%)	27 (20%)	306 (17%)	433 (12%)	34 (32,4%)	118 (16,2%)	554 (26,5%)	89 (41%)
HAS	NA	NA	NA	NA	727 (40%)	NA	70 (70,5%)	292 (40%)	NA	NA
DM	NA	NA	NA	NA	180 (10%)	NA	16 (15,2%)	122 (16,7%)	NA	NA

Tabela 4 – Sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão sistemática
(continuação)

	Autor/País/Ano									
	O'Mahony / Reino Unido / 2014	Vriesendorp/ Países Baixos / 2015	Fernández / Argentina / 2016	Thavikulwat / EUA / 2016	Desai / EUA / 2018	O'Mahony / Reino Unido / 2018	Reis / Brasil / 2018	Choi / Coréia do Sul / 2019	Maron / EUA / 2019	Rowin / EUA / 2020
DAC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10 (9,4%)	182 (24,9%)	141 (6,7%)	NA
Ecocardiograma										
Gradiente de obstrução de VSVE	12 (5 – 49)	48 ± 44	76 ± 53	NA	46 ± 41	11 (7 – 55)	NA	15,2 ± 25,5	NA	NA
Espessura máxima de parede em VE (mm)	20 ± 5	20 ± 5	22 ± 5,8	23 ± 5,5	21 ± 5	20 ± 4	NA	18,3 ± 3,7	19 ± 4	22 ± 7
AE	44 ± 8	45 ± 8	45,8 ± 7,8	NA	22 ± 4	43 ± 8	43 ± 7	44,2 ± 6,8	41 ± 7	43 ± 7
FE (%)	NA	NA	NA	NA	62 ± 5	NA	NA	64,5 ± 6,7	64 ± 6	62 ± 9
Desfecho primário										
Implante CDI	558 (15%)	117 (17%)	96 (19%)	135 (100%)	181 (10%)	397 (11%)	24 (22,9%)	21 (2,9%)	527 (25,2%)	138 (63,6%)

Tabela 4 – Sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão sistemática
(continuação)

	Autor/País/Ano									
	O'Mahony / Reino Unido / 2014	Vriesendorp/ Países Baixos / 2015	Fernández / Argentina / 2016	Thavikulwat / EUA / 2016	Desai / EUA / 2018	O'Mahony / Reino Unido / 2018	Reis / Brasil / 2018	Choi / Coreia do Sul / 2019	Maron / EUA / 2019	Rowin / EUA / 2020
MSC/Choque apropriado	198 (35,5%)	42 (35,9%)	14 (14,6%)	25 (18,5%)	169 (93,4%)	73 (18,4%)	1 (4,2%)	16 (76,2%)	82 (15,6%)	23 (16,7%)
MSC nos indivíduos sem CDI	13 (0,4%)	2 (3,8%)	1 (0,2%)	Excluídos	2 (0,1%)	12 (0,3%)	0 (0%)	3 (0,4%)	6 (0,4%)	2 (2,5%)
Choque inapropriado	NA	NA	NA	27 (20%)	NA	NA	3 (12,5%)	NA	61 (11,6%)	39 (18%)
Baixo risco (<4%)	NA	469 (66,4%)	387 (77%)	NA	NA	1524 (71%)	81 (77,1%)	615	NA	NA
MSC Baixo risco	NA	6 (1,3%)	0 (0%)	NA	NA	16 (1%)	NA	7 (1,1%)	NA	NA
Médio risco (4-6%)	326 (15%)	113 (16%)	39 (8%)	NA	NA	11 (10,5%)	NA	65	NA	NA
MSC médio risco	NA	6 (5,3%)	2 (5,1%)	NA	NA	NA	NA	3 (4,6%)	NA	NA
Alto risco (≥6%)	297 (14%)	124 (17,6%)	76 (15%)	NA	NA	13 (12,4%)	NA	50	NA	NA

Tabela 4 – Sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão sistemática (conclusão)

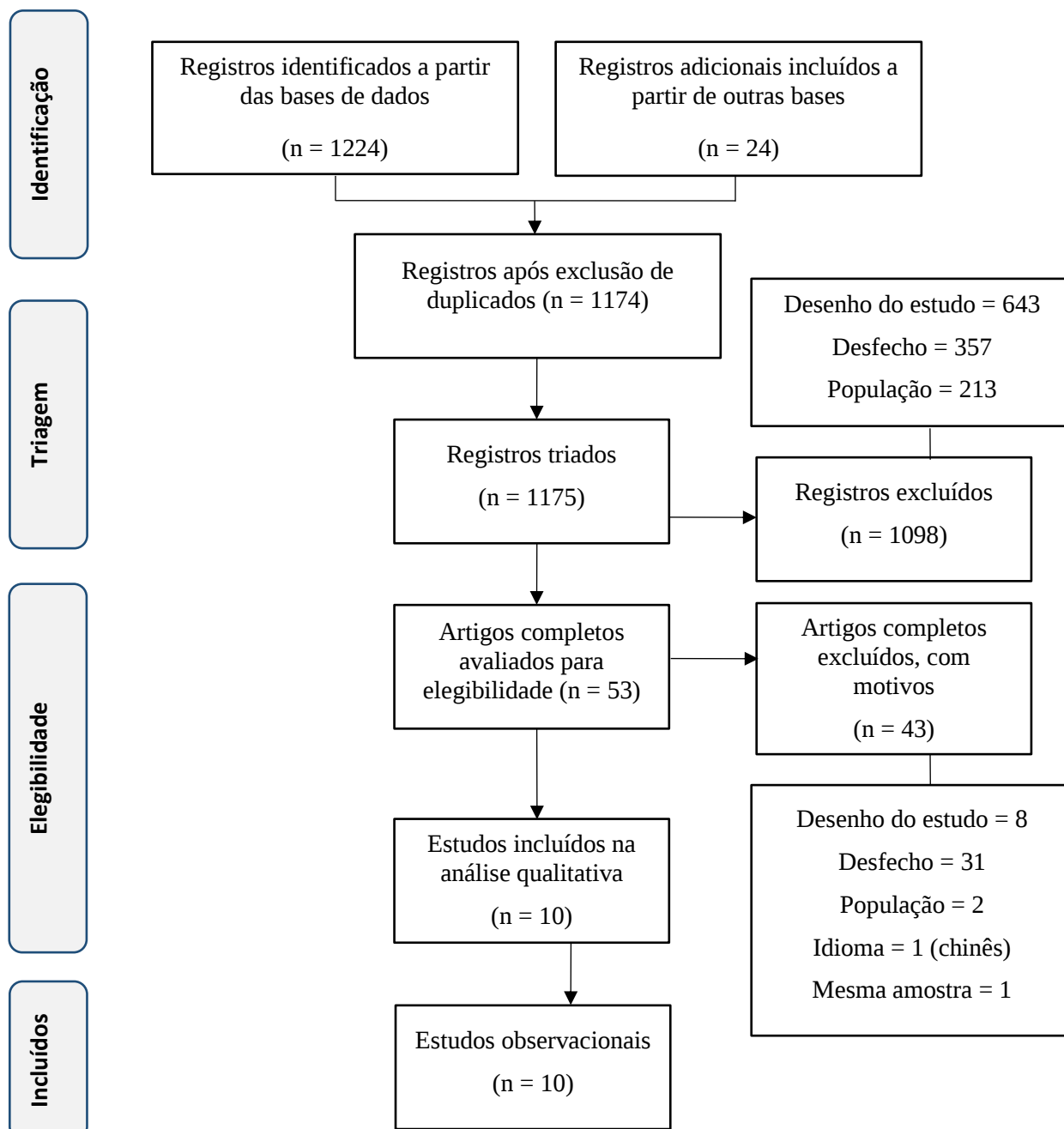
	Autor/País/Ano									
	O'Mahony / Reino Unido / 2014	Vriesendorp/ Países Baixos / 2015	Fernández / Argentina / 2016	Thavikulwat / EUA / 2016	Desai / EUA / 2018	O'Mahony / Reino Unido / 2018	Reis / Brasil / 2018	Choi / Coréia do Sul / 2019	Maron / EUA / 2019	Rowin / EUA / 2020
MSC alto risco	NA	8 (6,5%)	12 (15,8%)	NA	NA	NA	NA	6 (12%)	NA	NA
NNT	2,8	3,1	6,5	NA	1,1	13	23,8	1,3	6,6	7

Fonte: O Autor (2022).

Legenda: CDI, cardiodesfibrilador implantável; DAC, doença arterial coronariana; DM, diabetes melito; DP, desvio padrão; EUA, Estados Unidos da América; FA, fibrilação atrial; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HF MSC, história familiar de morte súbita cardíaca; MSC, morte súbita cardíaca; NA, não apresentado; NNT, número necessário para tratar; NYHA, *New York Heart Association*; TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada; VSVE, via de saída de ventrículo esquerdo.

Ao todo, os 10 trabalhos selecionados analisaram uma amostra de 13676 pacientes com CMH. Apenas um estudo apresentou prevalência do sexo feminino (REIS *et al.*, 2018), e, em todos eles, a maioria dos pacientes tinha classe funcional I ou II pelo NYHA.

Figura 5 – Diagrama PRISMA dos estudos avaliados

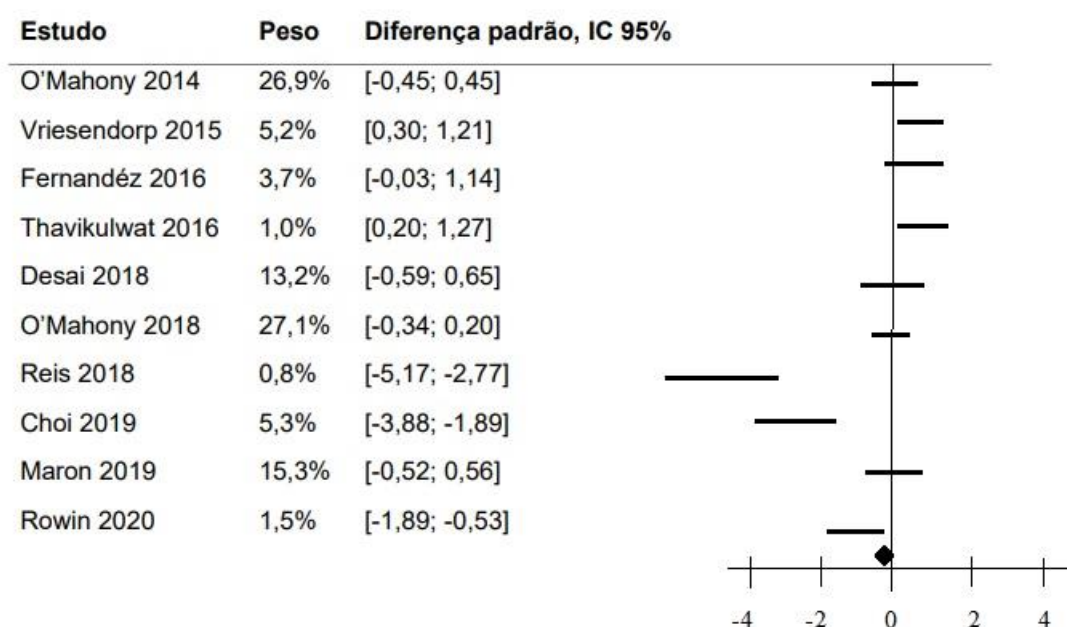


Fonte: O Autor (2022).

Da amostra total, 2194 (16%) indivíduos receberam implante de CDI. Um dos trabalhos incluiu apenas pacientes que passaram pelo procedimento (THAVIKULWAT *et al.*, 2016), não sendo possível, neste caso em específico, estabelecer comparação de MSC entre os grupos. O desfecho primário foi encontrado em 643 (29,3%) casos.

O percentual de heterogeneidade foi de 84% (intervalo de confiança, IC 95%, $p < 0,001$) – a Figura 4 sumariza os dados dos estudos. É possível perceber que, apesar de haver maior tendência à redução de mortalidade no grupo com implante de CDI, não houve significância estatística em comparação ao grupo sem indicação de implante (IC 95%, - 0,50 a 0,25; $p < 0,62$).

Figura 6 – Gráfico em floresta dos estudos avaliados. Heterogeneidade: $\text{Tau}^2 = 0,31$; $\text{Chi}^2 = 177,88$, $\text{df } 10$ ($p < 0,001$). $I = 84\%$



Fonte: O Autor (2022).

O resultado supracitado provavelmente se explica pelo fato de a amostra ser majoritariamente composta por sujeitos de baixo risco de morte MSC (risco $< 4\%$ pela escala da ESC). Na análise de subgrupo, houve redução de mortalidade em ambos os grupos: alto (IC 95%, $p < 0,0001$) e moderado riscos de MSC (IC 95%, $p < 0,002$).

O teste de Begg foi realizado, não evidenciando sinais de viés de publicação dos estudos avaliados. Como os trabalhos tiveram heterogeneidade significativa, os dados foram avaliados por meta-regressão, considerando individualmente as

variáveis: idade; história familiar de MSC; síncope; TVNS e FA. A partir desta análise, nenhuma variável, isoladamente, mostrou correlação com efeitos aleatórios estimados.

Nos nove estudos que incluíram pacientes com e sem implante de CDI, a presença de mortalidade nos pacientes sem indicação do procedimento (n total = 41) foi bem mais baixa que nos pacientes que receberam o implante (n total = 618) – possivelmente, por tal amostra ser constituída, em sua maioria, por pacientes de baixo risco de MSC. Já no grupo que recebeu implante, este número se tornava mais diluído.

5.1 LIMITAÇÕES

As principais limitações do estudo foram a falta de dados em alguns trabalhos, principalmente de comorbidades, o que pode contribuir para maior heterogeneidade entre as amostras. Além disso, não há padronização na adoção de um conceito único de MSC.

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, houve redução de mortalidade apenas nos subgrupos de pacientes de alto e moderado risco de MSC. Apesar de não ter apresentado redução estatisticamente significativa de mortalidade na amostra geral, este resultado corrobora com a utilidade do escore prognóstico da ESC, uma vez que a recomendação de implante de CDI é voltada principalmente para os dois grupos.

Outra observação necessária é que o escore da ESC não deve servir como única ferramenta de avaliação prognóstica, devendo sempre ser considerada a individualidade de cada sujeito. Algumas das limitações da fórmula são: não considerar o tipo de mutação genética (BRAUNWALD; MARIAN, 2017); presença de QRS fragmentado (RUIVO *et al.*, 2019); não considerar o grau de acometimento dos fatores de risco; bem como estabelecer o risco relativo ao invés do absoluto (ZAMORANO *et al.*, 2014).

Apesar de ainda pouco acessível, a avaliação genética se destaca na avaliação, seja do mecanismo de expressão fisiopatogênica da doença, seja por representar uma futura linha terapêutica a partir da edição gênica, principalmente pela técnica CRISPR/Cas9 (TUOHY *et al.*, 2020). Em adição, o teste genético permite, ainda, auxiliar no diagnóstico diferencial de outras cardiopatias de base genética, como a amiloidose e a doença de Fabry, ou, ainda, com a apresentação de hipertrofia ventricular isolada (MAKAVOS *et al.*, 2019).

Dentre as vantagens deste estudo, destacam-se: busca de estudos em maior base de dados (incluindo a literatura cinzenta) e em três outros idiomas além do inglês. Uma outra revisão sistemática avaliou a eficácia do escore prognóstico da ESC, a partir de seis ensaios clínicos, que totalizaram 7291 indivíduos. Foi percebida uma taxa de MSC de 60% na soma dos grupos de moderado e alto risco, apesar de estes indivíduos corresponderem apenas a 30% da amostra total do trabalho (O'MAHONY *et al.*, 2019).

7 CONCLUSÃO

O HCM-Risk SCD demonstra ser uma boa ferramenta para a avaliação prognóstica de pacientes com CMH, principalmente para aqueles classificados como de alto e moderado risco, auxiliando na redução de MSC nesta população.

8 FINANCIAMENTO

Nenhum financiamento foi recebido na construção deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- BAZAN, S. G. Z. *et al.* Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 115, n. 5, p. 927–935, 2020.
- BITTENCOURT, M. I. *et al.* Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica. **Int. j. cardiovasc. sci. (Impr.)**, [S.l.], v. 29, n. 6, p. 504–511, 2016.
- BRAUNWALD, E.; MARIAN, A. J. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. **Circulation Research**, Dallas, v. 121, n. 7, p. 749–770, 2017.
- CHAVES, A. V. F. *et al.* Apical hypertrophic cardiomyopathy: A case series at a Brazilian referral center with a maximal follow-up of 15 years. **Annales de Cardiologie et d'Angéiologie**, [Paris], v. 70, n. 4, p. 215–219, 2021.
- CHEN, Y.; O'MAHONY, C. The price and value of implantable cardioverter defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. **International journal of cardiology**, [S.l.], no prelo, 2020.
- ELLIOTT, P. M. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. **Russian Journal of Cardiology**, [S.l.], v. 121, n. 5, p. 7–57, 2015.
- FIRTH, J. Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy. **Clinical Medicine**, London, v. 19, n. 1, p. 61–63, 2019.
- GERSH, B. J. *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, Dallas, v. 58, n. 25, p. e212–e260, 2011.
- GERSH, B. J.; GESKE, J. B.; OMMEN, S. R. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. **JACC: Heart Failure**, New York, v. 6, n. 5, p. 364–375, 2018.
- GIMENO BLANES, J. R.; SABATER MOLINA, M.; SANTOS MATEO, J. J. Hypertrophic cardiomyopathy. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 150, n. 11, p. 434–442, 2018.
- IACOVONI, A.; QUARTA, G.; SENNI, M. Il rischio di morte improvvisa alla luce delle nuove linee guida europee sulla cardiomiopatia ipertrofica. **Giornale Italiano di Cardiologia**, Roma, v. 16, n. 3, p. 143–146, 2015.
- JAYARAMAN, R. *et al.* Risk Factors of Sudden Cardiac Death in the Young: Multiple-Year Community-Wide Assessment. **Circulation**, Dallas, v. 137, n. 15, p. 1561–1570, abr. 2018.
- KOGUT, J.; POPJES, E. D. Hypertrophic Cardiomyopathy 2020. **Current cardiology reports**, Philadelphia, v. 22, n. 11, p. 154, out. 2020.
- LEE, H. *et al.* Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Hypertrophic

Cardiomyopathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. **Scientific reports**, London, v. 9, n. 1, p. 14565, out. 2019.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Journal of clinical epidemiology**, Oxford, v. 62, n. 10, p. e1-34, 2009.

MAKAVOS, G. *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy: An Updated Review on Diagnosis, Prognosis, and Treatment. **Heart failure reviews**, Norwell, v. 24, n. 4, p. 439–459, jul. 2019.

MARON, B. J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 379, n. 7, p. 655–668, ago. 2018.

MARON, B. J. *et al.* How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: Shaped by 50 years of clinical research and practice. **JAMA Cardiology**, Chicago, v. 1, n. 1, p. 98–105, 2016.

MARON, B. J.; MARON, M. S. Hypertrophic cardiomyopathy. **The Lancet**, London, v. 381, n. 9862, p. 242–255, 2013.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 6, n. 7, 2009.

O'MAHONY, C. *et al.* Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology Guideline on Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Heart (British Cardiac Society)**, London, v. 105, n. 8, p. 623–631, abr. 2019.

OWENS, D. K. *et al.* AHRQ Series Paper 5: Grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions-Agency for Healthcare Research and Quality and the Effective Health-Care Program. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 63, n. 5, p. 513–523, 2010.

RAPA, Sara. **Atlante illustrato di filosofia pratica**: da tenere sempre sul comodino per ricalcolare il percorso. 1. ed. [S.l.]: Edizioni Del Baldo, 2015. 285 p. v. 1. ISBN 9788867216727.

REIS, L. *et al.* Prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: What has changed in the guidelines? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 110, n. 6, p. 524–531, 2018.

RUIVO, C. *et al.* The SHIFT model combines clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters to predict sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisoa, v. 38, n. 12, p. 847–853, 2019.

SOUSA, T. do N. *et al.* Cardiomiopatia hipertrófica, uma importante causa de morte súbita em jovens: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, Itajubá, v. 10, n. 13, p. e336101321498, 2021.

TEEKAKIRIKUL, P. *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. **Biomolecules**, Basel, v. 9, n. 12, dez. 2019.

THAVIKULWAT, A. C. *et al.* Appropriate Implantable Defibrillator Therapy in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, Malden, v. 27, n. 8, p. 953–960, ago. 2016.

TUOHY, C. V. *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. **European Journal of Heart Failure**, Amsterdam, v. 22, n. 2, p. 228–240, 2020.

WASSERSTRUM, Y. *et al.* The Impact of Diabetes Mellitus on the Clinical Phenotype of Hypertrophic Cardiomyopathy. **European Heart Journal**, London, v. 40, n. 21, p. 1671–1677, jun. 2019.

ZAMORANO, J. L. *et al.* 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). **European Heart Journal**, London, v. 35, n. 39, p. 2733–2779, 2014.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA

1. Sudden cardiac death (MeSH)
2. Cardiac Sudden Death
3. Sudden Cardiac Arrest
4. (1 ou 2 ou 3)
5. Heart Arrest (MeSH)
6. Cardiac arrest
7. (5 ou 6)
8. Cardiomyopathy, Hypertrophic (MeSH)
9. Hypertrophic Cardiomyopathy
10. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy
11. (8 ou 9 ou 10)

APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Manuscript ID/ID do Manuscrito ABC-2022-0184

1 mensagem

ABC Cardiol Admin <onbehalf@manuscriptcentral.com>

15 de março de 2022 14:16

Responder a: abo@cardiol.br

Para: lucassbezerra@gmail.com

Cc: lucassbezerra@gmail.com, andreachaves.cardio@gmail.com, dinaldo@cardiol.br

Dear Mr. Bezerra:

Your manuscript entitled "Efficacy of the HCM Risk-SCD as a predictor score for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Your manuscript ID is ABC-2022-0184.

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 ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/abo-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/abo-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Sincerely,
Editorial Office
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Prezado(a) Mr. Bezerra:

Seu manuscrito intitulado "Efficacy of the HCM Risk-SCD as a predictor score for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis" foi submetido online com sucesso e está sendo considerado para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Seu ID do Manuscrito é ABC-2022-0184.

Por favor, mencione o ID do Manuscrito acima em toda futura correspondência ou chamada telefônica para questionamento. Se houver alguma alteração em seu endereço ou e-mail, por favor faça login em Manuscritos ScholarOne em <https://mc04.manuscriptcentral.com/abo-scielo> e altere sua informação de usuário de acordo.

Você também pode verificar o status de seu manuscrito a qualquer momento na Central do Autor logando em <https://mc04.manuscriptcentral.com/abo-scielo>.

Obrigado por submeter seu manuscrito para os Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Atenciosamente,
Secretaria Editorial
Arquivos Brasileiros de Cardiologia