



**Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção
Cardiovascular – II Edição**

Área de Especialização - Ultrassonografia Cardiovascular

**ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR POR *STRAIN*
OBTIDO POR *SPECKLE TRACKING* EM DOENTES COM
CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Mário Rui Antunes Lourenço

Lisboa, Dezembro de 2013



**Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção
Cardiovascular – II Edição**

Área de Especialização - Ultrassonografia Cardiovascular

**ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR POR *STRAIN*
OBTIDO POR *SPECKLE TRACKING* EM DOENTES COM
CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Mário Rui Antunes Lourenço

Orientadora:

Dra. Olga Azevedo

AGRADECIMENTOS

À dra. Olga Azevedo, um agradecimento sentido pela orientação e constante disponibilidade no desenrolar deste trabalho. Na prática diária pela inspiração e contínuo estímulo para fazer mais e melhor que me tem permitido um maior crescimento pessoal e profissional.

Ao Centro Hospitalar do Alto Ave, na pessoa dos seus Exmos. Directores, por permitirem a utilização do laboratório e equipamentos para a realização e análise dos exames.

Á dra. Isabel Quelhas pela disponibilidade e compreensão demonstradas e pelo apoio contínuo na elaboração deste trabalho.

A todos os elementos do laboratório de ecocardiografia do Centro Hospitalar Alto Ave que de uma forma ou outra contribuíram para a colheita dos dados e a execução do trabalho.

A todos os meus colegas cardiopneumologistas no CHAA, especialmente a técnica Isabel Nogueira por ser uma fonte inesgotável de apoio e pelo incentivo à formação profissional.

A todos os meus amigos mais chegados por me ajudarem sempre a ultrapassar os momentos de maior stress e trabalho.

Aos meus pais pelo apoio incondicional sempre demonstrado, por nunca me deixarem baixar os braços e pela dedicação e intervenção na minha formação pessoal e profissional.

Á minha irmã por estar sempre comigo em todos os momentos e em mais uma etapa esteve sempre presente para me apoiar.

À Sara pela enorme compreensão, paciência e carinho que me ajudaram muito na conclusão desta etapa. Partilhou comigo muito do stress derivado deste trabalho e privou-se de algum tempo livre para me ajudar. Sem o seu apoio constante teria sido bem mais árdua a tarefa de concluir este trabalho.

RESUMO

Introdução: A Miocardiopatia Hipertrófica (MCH) é uma miocardiopatia caracterizada pela presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e disfunção diastólica. Disfunção sistólica subclínica também ocorre apesar da fracção de ejeção se manter frequentemente conservada até uma fase tardia da doença. A avaliação ecocardiográfica da deformação miocárdica permite detectar e compreender melhor a disfunção sistólica subclínica que ocorre na MCH.

Objectivo: Avaliação da função ventricular de doentes com MCH através de *strain* obtido por *speckle tracking*, com maior ênfase no *twist* ventricular.

Metodologia: Estudo prospectivo incluindo 20 doentes com MCH, 16 doentes com HVE secundária à hipertensão arterial e 17 controlos. Colhidos dados demográficos e clínicos. Efectuado ecocardiograma transtorácico com avaliação da deformação miocárdica por *speckle tracking* 2D, incluindo o *twist* ventricular.

Resultados: Os valores globais de *strain* e *strain rate* longitudinais foram menores na MCH que nos outros grupos de indivíduos. O *twist* ventricular estava aumentado nos doentes com MCH comparativamente aos controlos. Mais especificamente, o *twist* estava aumentado nos doentes com MCH obstrutiva, em comparação com os doentes com MCH não obstrutiva e os controlos, nos quais o *twist* estava preservado ($27.9 \pm 9.0^\circ$ vs. $15.3 \pm 4.4^\circ$ vs. $15.9 \pm 5.8^\circ$; $p=0.001$; $p=0.001$). O aumento do *twist* nos doentes com MCH obstrutiva deveu-se a um aumento da rotação quer basal quer apical do VE. O gradiente de pressão na câmara de saída do VE foi preditor independente do *twist* nos doentes com MCH.

Conclusões: O *twist* ventricular está aumentado nos doentes com MCH obstrutiva por aumento da rotação quer basal quer apical do VE.

Palavras chave: Miocardiopatia Hipertrófica; *speckle tracking*; *strain*; *twist*

ABSTRACT

Introduction: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a cardiomyopathy characterized by left ventricular hypertrophy (LVH) and diastolic dysfunction. Subclinical systolic dysfunction also develops in spite of preservation of left ventricular ejection fraction until a late stage of the disease. Echocardiographic evaluation of *strain* allows the detection and better understanding of the subclinical systolic dysfunction that occurs in HCM.

Aim: Evaluation of left ventricular function in patients with HCM using *strain* obtained by *speckle tracking*, particularly ventricular *twist*.

Methods: Prospective study including 20 patients with HCM, 16 patients with LVH secondary to arterial hypertension and 17 healthy controls. Demographic and clinical data were obtained. Transthoracic echocardiogram was performed with evaluation of *strain* by 2D *speckle tracking*, including ventricular *twist*.

Results: Global longitudinal *strain* and *strain rate* were lower in HCM than in the other groups of individuals. LV *twist* was increased in patients with HCM, when compared to controls. More specifically, LV *twist* was increased in patients with obstructive HCM, when compared to patients with nonobstructive HCM and controls, in whom LV *twist* was preserved ($27.9 \pm 9.0^\circ$ vs. $15.3 \pm 4.4^\circ$ vs. $15.9 \pm 5.8^\circ$; $p=0.001$; $p=0.001$). The increase of LV *twist* in patients with obstructive HCM was due to an increase of basal and apical LV rotation. The pressure gradient on the outflow tract was an independent predictor of LV *twist* in patients with HCM.

Conclusion: LV *twist* is increased in patients with obstructive HCM due to an increase of basal and apical LV rotation.

Key-words: Hypertrophic cardiomyopathy; *speckle tracking*; *strain*; *twist*

INDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Miocardiopatia Hipertrófica	1
a. Definição	1
b. Epidemiologia	1
c. Genética	2
d. Fisiopatologia	2
e. Curso Clínico	3
f. Diagnóstico	4
1.2 Ecocardiografia	5
a. Introdução	5
b. Avaliação da Hipertrofia Ventricular Esquerda	5
c. Avaliação da Função Diastólica	7
d. Avaliação da Função Sistólica	11
1.3 Deformação Miocárdica	12
1.4 Deformação Miocárdica na Miocardiopatia Hipertrófica	20
a. <i>Strain</i> longitudinal	20
b. <i>Strain</i> radial e circunferencial	22
c. Torsão ventricular	23
d. <i>Strain</i> da AE	24
2. OBJECTIVOS	25
3. METODOLOGIA	26
3.1 Tipologia do Estudo e Método de Abordagem	26
3.2 População e Amostra	26
3.3 Instrumento de recolha de dados	32
3.4 Procedimentos de Recolha de Dados	33
3.5. Reprodutibilidade – Variabilidade inter-observador	37
3.6. Métodos de Análise de Dados	38
3.7. Considerações Éticas e Legais	39
4. RESULTADOS	40
5. DISCUSSÃO	56
6. CONCLUSÃO	64
7. REFERÊNCIAS	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

a. Definição

As Miocardiopatias são doenças primárias do miocárdio. Elliott *et al.*, em nome da Sociedade Europeia de Cardiologia, propuseram uma classificação para as miocardiopatias em 2008, em que a miocardiopatia hipertrófica (MCH) é definida como a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), com aumento da espessura da parede ou da massa ventricular, na ausência de condições de sobrecarga hemodinâmica (nomeadamente hipertensão arterial ou doença valvular) suficientes para o seu desenvolvimento⁽¹⁾. Esta classificação puramente morfológica é polémica, pois não diferencia patologicamente a hipertrofia miocárdica da infiltração intersticial ou da acumulação intracelular, desta forma incluindo dentro da definição de MCH doenças sistémicas como a amiloidose ou as doenças de armazenamento do glicogénio.

Por sua vez, Gersh *et al.* nas *guidelines* para o diagnóstico e tratamento da MCH, publicadas em 2011 pela *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*, definem a MCH como um estado de doença caracterizado por HVE inexplicada, associada a câmaras cardíacas não dilatadas, na ausência de outras doenças cardíacas ou sistémicas que por si seriam suficientes para causar a magnitude da HVE existente num dado doente. Nestas *guidelines*, o termo MCH refere-se apenas a HVE causada por mutação sarcomérica ou, no caso de estudo genético inconclusivo, a HVE na ausência de manifestações extracardíacas ou metabólicas. Habitualmente os doentes com MCH apresentam uma espessura máxima da parede ventricular esquerda (VE) $\geq 15\text{mm}$, sendo os casos com 13 e 14mm considerados *borderline*. Contudo, é necessário fazer a ressalva dos doentes com MCH poderem ser genotipicamente positivos e fenotipicamente negativos, ou seja, ainda sem HVE manifesta⁽²⁾.

b. Epidemiologia

A MCH é a miocardiopatia genética mais comum, com uma prevalência estimada de 0.2% (ou seja 1:500) na população geral⁽³⁾. Esta elevada prevalência na população geral excede grandemente o pequeno número de indivíduos que se apresentam na prática clínica cardiológica, implicando assim que a maioria dos doentes com MCH não se encontram identificados⁽²⁾. Marian, numa revisão recente, chama ainda a atenção para o facto da prevalência da MCH poder ser ainda maior que a identificada nos estudos de rastreio ecocardiográfico realizados em jovens, pois a

penetrância pode ser incompleta e muitos doentes poderão apenas apresentar HVE ligeira ou de início tardio⁽⁴⁾.

A MCH é uma doença global, afectando as várias raças^(5, 6) e com uma distribuição idêntica quanto ao género⁽⁷⁾.

c. Genética

A identificação da MCH como uma doença genética ocorreu há mais de 25 anos. Em 1989, Jarcho *et al.* descreveram a primeira mutação causal de MCH num gene de uma proteína sarcomérica⁽⁸⁾. Ao longo do tempo, outras mutações causais foram identificadas nos genes que codificam proteínas sarcoméricas^(9, 10, 11), tendo mais recentemente sido identificados casos de MCH associados a mutações das proteínas da linha Z e de proteínas envolvidas noutras funções do miócito (como o fosfolambão e a viniculina)⁽¹²⁾.

A MCH é assim uma doença genética heterogénea, tendo sido já identificadas mais de 1400 mutações causais em 14 genes⁽¹³⁾. Contudo, actualmente o estudo genético apenas identifica mutações em cerca de 50-70% dos doentes com MCH⁽⁹⁾. As mutações nos genes da cadeia pesada da β -miosina e da proteína C ligada à miosina são identificadas em cerca de 80% dos casos⁽¹³⁾.

O padrão de hereditariedade da MCH é na maioria dos casos autossómico dominante⁽¹³⁾. Charron *et al.*, num documento de consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia, recomendam o rastreio familiar através da realização de estudo genético. Nos casos em que o estudo genético é positivo, o ecocardiograma deve ser realizado para pesquisar a presença do fenótipo de MCH. Nos casos em que o fenótipo ainda é negativo, está indicado o *follow up* regular com ecocardiograma⁽¹⁴⁾. Nos casos em que o estudo genético é negativo, o rastreio familiar deve prosseguir com a realização de ecocardiograma. O ecocardiograma deve ser realizado a partir dos 10 a 12 anos, cada 1-2 anos dos 10 aos 20 anos e cada 2-5 anos a partir dos 20 anos e até aos 50 a 60 anos.

d. Fisiopatologia

A MCH é uma doença primária dos miócitos cardíacos que é caracterizada por hipertrofia e desarranjo dos miócitos, fibrose intersticial, hipertrofia e hiperplasia da camada média das artérias coronárias intramurais e anomalias dos folhetos valvulares mitrais. O desarranjo dos miócitos cardíacos é a marca patológica essencial da MCH e frequentemente afecta mais de 20% da massa VE⁽¹⁵⁾.

Marian apresentou um modelo explicativo para a hipertrofia presente na MCH. As mutações afectam a estrutura ou o nível de expressão das proteínas sarcoméricas,

o que interfere com a interacção da actina com a miosina e com a actividade da ATPase miofibrilar, levando à activação de várias vias sinalizadoras e à expressão de vários marcadores envolvidos na hipertrofia⁽⁴⁾.

Losi *et al.* apresentaram um modelo que relaciona a fisiopatologia da MCH com a disfunção diastólica (Figura 1). No seu modelo, estabelecem como contribuintes para a disfunção diastólica a alteração da sensibilidade ao cálcio, o desarranjo das fibras musculares cardíacas, o aumento da matriz extracelular, a hipertrofia, a obstrução da câmara de saída do ventrículo esquerdo (CSVE) e a presença de isquemia miocárdica⁽¹⁶⁾.

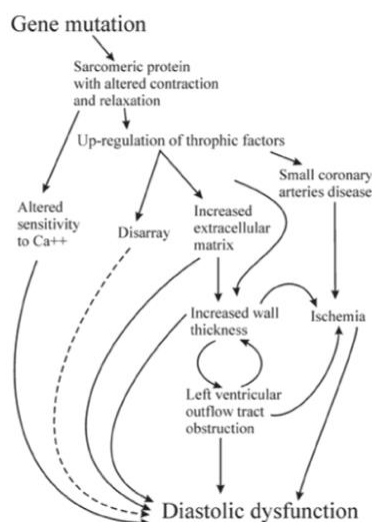


Figura 1 – Mecanismos da disfunção diastólica

e. Curso Clínico

A MCH é uma doença com um curso clínico heterogéneo, podendo apresentar-se em todas as faixas etárias desde a infância até ao muito idoso⁽²⁾. A maioria dos doentes com MCH tem uma esperança de vida normal, sem grande limitação da sua qualidade de vida⁽¹⁵⁾. Estão contudo identificadas complicações significativas que se podem associar à MCH⁽²⁾:

- Morte súbita devida a taquiarritmias ventriculares, com um risco de cerca de 1% no global dos doentes com MCH, sendo contudo mais frequente nos jovens com menos de 35 anos;
- Insuficiência cardíaca secundária a HVE e disfunção diastólica, caracterizada por dispneia de esforço (com ou sem dor torácica), que pode ser progressiva apesar da função sistólica preservada e da presença de ritmo sinusal. A disfunção sistólica ocorre num estadio terminal de remodelagem VE caracterizado por extensa fibrose miocárdica;

- Fibrilação auricular (FA) com um risco aumentado de tromboembolismo sistémico e acidente vascular cerebral (AVC).

A MCH pode condicionar obstrução da CSVE, o que contribui para as manifestações clínicas dos doentes, nomeadamente as queixas de insuficiência cardíaca⁽²⁾. Estudos realizados por Maron *et al.* mostraram que a obstrução existe em cerca de 1/3 dos doentes em repouso e em mais 1/3 dos doentes em relação com o exercício físico⁽¹⁷⁾.

O mecanismo fundamental que actualmente se aceita como explicativo da obstrução da CSVE é o movimento sistólico anterior (SAM) da válvula mitral. Inicialmente julgava-se que era causada pela contracção local do septo basal hipertrofiado. Posteriormente demonstrou-se que é o posicionamento anormal do aparelho valvular mitral, que através de um efeito de draga leva a que os folhetos mitrais sejam puxados de encontro ao septo basal, condicionando assim a obstrução⁽¹⁸⁾. Pollick *et al.* demonstraram, já há algumas décadas, a existência de uma correlação positiva entre a severidade do SAM e a severidade da obstrução da CSVE avaliada invasivamente⁽¹⁹⁾.

Para responder a estas formas de apresentação clínica existe uma variedade de intervenções terapêuticas que alteram o curso natural da doença, tais como terapêuticas farmacológicas, miectomia septal cirúrgica, ablação septal alcoólica, implantação de *pacemaker* e/ou CDI e transplante cardíaco⁽²⁰⁾.

f. Diagnóstico

O diagnóstico da MCH é baseado na ecocardiografia convencional⁽²¹⁾. Este diagnóstico morfológico é estabelecido na presença de uma espessura de parede VE ≥ 15 mm, sendo espessuras de 13 e 14 mm consideradas *borderline*⁽²⁾. A MCH assume mais frequentemente um padrão de HVE assimétrica de domínio septal, sendo a razão da espessura do septo/parede posterior superior a 1.3 em doentes normotensos e a 1.5 em indivíduos hipertensos⁽²²⁾.

Contudo, não existe nenhum parâmetro da ecocardiografia convencional que permita o diagnóstico diferencial entre a MCH e a HVE associada à HTA. O *Doppler* tecidual tem-se mostrado útil nesta diferenciação, observando-se velocidades mais baixas de contração e relaxamento miocárdico na MCH, sendo portanto a disfunção diastólica e a disfunção sistólica subclínica mais graves na MCH que na HVE secundária a HTA⁽²³⁾. Mais recentemente, as técnicas de deformação miocárdica têm-se mostrado promissoras neste diagnóstico diferencial⁽²⁴⁾.

A ressonância magnética (RM) cardíaca também pode ser útil no diagnóstico de MCH, especialmente quando a MCH envolve apenas um segmento da parede ventricular esquerda^(21, 25) ou no diagnóstico diferencial entre MCH e fenocópias, como a amiloidose e a doença de Fabry. O padrão típico de realce tardio da MCH situado nos pontos de inserção do VE no SIV contrasta com o padrão típico de realce tardio subendocárdico difuso da amiloidose e com o padrão típico de realce tardio infero-lateral basal da doença de Fabry⁽²⁶⁾. Por outro lado, a HVE secundária a HTA não se associa à presença de realce tardio, pelo que na ausência de realce tardio o diagnóstico diferencial permanece por resolver⁽²¹⁾.

O estudo genético poderá contribuir para o diagnóstico diferencial entre a MCH e a HVE secundária à HTA ou fenocópias, uma vez que a identificação de uma mutação causal de MCH confirma o seu diagnóstico. Contudo, a base genética da MCH ainda não é completamente conhecida, pelo que o estudo genético identifica mutações em apenas 70% dos doentes com MCH. Assim, a ausência de identificação de uma mutação causal não permite a exclusão do diagnóstico de MCH⁽²⁷⁾.

1.2. ECOCARDIOGRAFIA

a. Introdução

A ecocardiografia é uma técnica de imagem que compreende várias modalidades que permitem um extenso e aprofundado estudo anatómico e funcional cardíaco. O ecocardiograma transtorácico é um exame disponível, seguro, de baixo custo e que fornece informação de forma rápida, fiável e reprodutível, permitindo o diagnóstico, a compreensão da fisiopatologia, o seguimento, a orientação terapêutica e a avaliação do prognóstico dos doentes com MCH⁽²⁸⁾.

b. Avaliação da Hipertrofia Ventricular Esquerda

Os primeiros critérios diagnósticos ecocardiográficos de MCH foram estabelecidos utilizando o Modo M e incluíam: (i) hipertrofia assimétrica do septo interventricular (SIV), (ii) SAM da válvula mitral, (iii) VE pequeno, (iv) imobilidade septal e (v) encerramento prematuro da válvula aórtica⁽¹⁶⁾.

A hipertrofia assimétrica do SIV implicava uma espessura ≥ 15 mm e uma relação entre a espessura do septo e da parede posterior >1.3 ⁽²⁹⁾. O SAM da válvula mitral é facilmente visualizado no Modo M como um movimento abrupto do folheto anterior da válvula mitral em direcção ao SIV que atinge o seu máximo antes do pico do movimento sistólico da parede posterior⁽³⁰⁾ (Figura 2). A hipertrofia septal assimétrica e o SAM da válvula mitral foram inicialmente assumidos como

patognomónicos da MCH⁽¹⁶⁾. Contudo, mais tarde foi demonstrado que estas características poderiam estar presentes noutras formas de HVE, como a HTA⁽³¹⁾, Doença de Fabry⁽³²⁾ ou glicogenoses⁽³³⁾.

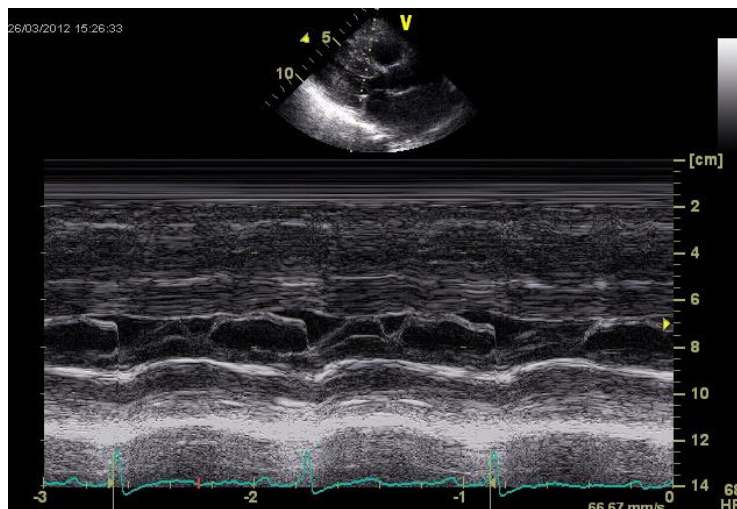


Figura 2 - SAM da válvula mitral em doente com MCH obstrutiva

Segundo as associações americana e europeia de ecocardiografia, a determinação da espessura das paredes VE e dos diâmetros telediastólico e telessistólico do VE deve ser realizada na incidência paraesternal eixo longo, a partir do modo M ou bidimensional⁽³⁴⁾ (Figura 3). Valores acima de 15mm são utilizados no diagnóstico de MCH⁽²²⁾. Em termos prognósticos, a presença de hipertrofia máxima extrema (espessura do SIV ≥ 30 mm) foi identificada como preditor de morte súbita nos doentes com MCH⁽³⁵⁾, constituindo indicação para a implantação de CDI⁽²⁾.

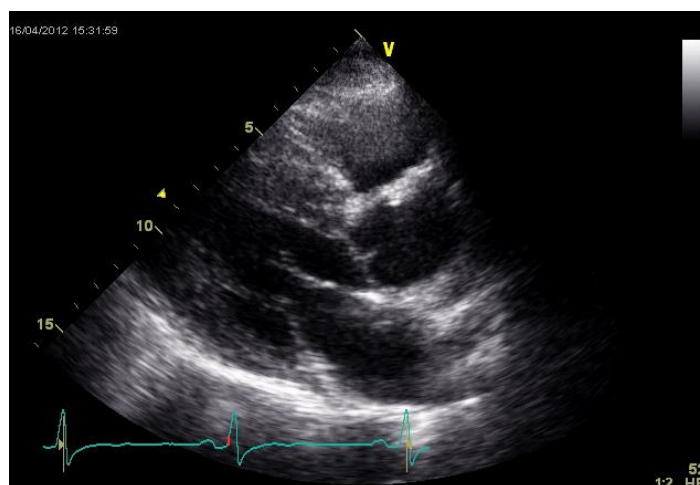


Figura 3 - Fenótipo de MCH em ecocardiograma 2D (janela paraesternal eixo longo)

A massa VE é considerada o melhor parâmetro para a quantificação da HVE. Contudo, a distribuição heterogénea da hipertrofia na MCH constitui uma limitação à aplicação dos algoritmos habitualmente utilizados na ecocardiografia 2D para

quantificar a massa do VE⁽³⁴⁾. Por esse motivo, vários indexes ecocardiográficos 2D foram desenvolvidos para a quantificação da hipertrofia na MCH, sendo disso exemplos os scores propostos por Wigle *et al.*⁽³⁶⁾ e por Spirito *et al.*⁽³⁷⁾. Contudo, a ecocardiografia tridimensional (3D) é a técnica ecocardiográfica mais fidedigna e reproduzível na quantificação da massa do VE⁽³⁸⁾, apresentando uma boa correlação com a RM cardíaca que é considerada o *gold standard*⁽²¹⁾.

A magnitude da HVE também não pode ser usada para diferenciar a MCH da HVE hipertensiva, pois também neste caso a HVE pode ser significativa, especialmente nos mais idosos⁽³⁹⁾.

A maioria dos doentes com MCH apresentam uma hipertrofia ventricular assimétrica com envolvimento do septo anterior, mas mais raramente a hipertrofia é simétrica ou confinada ao ápex do VE⁽⁴⁰⁾. Esta diversidade de padrões de HVE nos doentes com MCH torna impossível a sua diferenciação de outras formas de HVE, como a HTA ou outras fenocópias, baseada no padrão morfológico evidenciado pela ecocardiografia bidimensional⁽²⁾.

c. Avaliação da Função Diastólica

A MCH cursa com disfunção diastólica secundária a hipertrofia, desarranjo da arquitectura dos miócitos, fibrose intersticial e isquemia⁽¹⁶⁾.

Segundo as recomendações europeias de 2009, a avaliação ecocardiográfica da função diastólica na prática clínica deverá incluir a avaliação do volume e função da AE, do fluxo transmitral, do fluxo venoso pulmonar e das velocidades diastólicas do *Doppler tecidual*⁽²⁸⁾.

• Dimensão e Função da Aurícula Esquerda

Nos doentes com MCH, ocorre dilatação da AE secundária a disfunção diastólica, obstrução da CSVE e insuficiência mitral⁽¹⁶⁾.

A avaliação da dilatação da AE é frequentemente realizada através da medição do seu diâmetro linear no eixo longo paraesternal em modo M ou 2D. Nistri *et al.* demonstraram que o diâmetro da AE está relacionado com o risco de FA, desenvolvimento de insuficiência cardíaca e mortalidade cardíaca, em especial se for superior a 48mm⁽⁴¹⁾. Woo *et al.* demonstraram ainda que o diâmetro da AE é um preditor de sobrevivência pós-miectomia em pacientes com MCH obstrutiva⁽⁴²⁾.

Num outro estudo, Briguori *et al.* determinaram que a fracção de encurtamento da AE permitia estimar a pressão telediastólica do VE⁽⁴³⁾. Alguns anos mais tarde, Losi *et al.* determinaram que a redução da fracção de encurtamento da AE para valores

<16% é um factor preditor independente da ocorrência de FA nos doentes com MCH⁽⁴⁴⁾.

Contudo, as medições lineares podem ser fontes importantes de erros já que a dilatação da AE ocorre normalmente de forma assimétrica⁽⁴⁵⁾. Por outro lado, o volume da AE pode ser obtido a partir dos planos apicais de 4 e 2 câmaras pelo método elipsóide (fórmula área-altura) ou método de Simpson⁽³⁴⁾. A quantificação do volume da AE através da ecocardiografia 3D é no entanto mais precisa e reprodutível⁽⁴⁶⁾.

O volume da AE reflecte o grau de disfunção diastólica secundário à severidade e cronicidade do aumento das pressões na AE, insuficiência mitral e doença do tecido da parede da AE. O volume da AE está aumentado nos doentes com graus II e III de disfunção diastólica, podendo estar normal nos doentes com disfunção diastólica grau I⁽²⁸⁾. O volume da AE apresenta melhor correlação com a ocorrência de eventos cardiovasculares que o diâmetro linear da AE⁽⁴⁷⁾.

É recomendada a indexação dos valores à superfície corporal, sendo este valor um indicador da capacidade funcional a longo prazo⁽²⁸⁾. Nos doentes com MCH, um volume da AE superior a 34 ml/m² demonstrou ser preditivo de um maior grau de HVE e disfunção diastólica e ocorrência de eventos cardiovasculares adversos⁽⁴⁸⁾.

- **Fluxo Transmitral**

A aplicação do *Doppler* Pulsado ao nível dos *tips* da válvula mitral na incidência apical de 4 câmaras permite obter as velocidades de enchimento diastólico precoce (onda E) e tardio (onda A), a relação E/A, o tempo de desaceleração (TD) da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)⁽²⁸⁾. A velocidade da onda E reflecte o gradiente de pressão AE-VE durante a protodiástole, sendo afectada pelas condições de pré-carga e pelo relaxamento VE. A velocidade da onda A reflecte o gradiente de pressão AE-VE na telediástole, que é afectada pela *compliance* do VE e pela função contráctil da AE. O TD da onda E é influenciado pelo relaxamento, pressões diastólicas após a abertura da válvula mitral e *compliance* do VE^(49, 28).

Os padrões de fluxo transmitral reflectem a disfunção diastólica que surge na MCH. Inicialmente ocorre alteração do relaxamento ventricular caracterizada por diminuição da relação E/A para valores menores que 0.8 e prolongamento do TD para valores maiores do que 200ms e do TRIV para valores maiores do que 100ms. Com a progressão da disfunção diastólica, surge um padrão pseudonormal caracterizado por uma relação E/A 0.8-1.5, TD 160-200ms e TRIV 50-100ms. Um padrão pseudonormal pode ser desmascarado com a manobra de Valsalva que revela um padrão de alteração do relaxamento VE com diminuição da onda E e ausência de alteração ou aumento da onda A. Uma diminuição da relação E/A $\geq 50\%$ é altamente específico de

aumento da pressão de enchimento do VE. A dificuldade de execução apropriada da manobra e a introdução do *Doppler* tecidual diminuíram contudo a utilização desta técnica. Finalmente, surge o padrão restritivo caracterizado por uma relação $E/A > 2$, $TD < 160\text{ms}$ e $TRIV < 50\text{ms}$, e que está associado a pior prognóstico⁽²⁸⁾.

Contudo, as velocidades e os intervalos de tempo do fluxo transmitral são condicionados pelas alterações dos volumes telessistólicos e telediastólicos do VE, da retracção elástica do VE e/ou das pressões diastólicas do VE⁽²⁸⁾.

Em doentes com MCH, as variáveis do fluxo transmitral apresentam uma fraca correlação com a hemodinâmica⁽⁵⁰⁾. A acentuada variabilidade de HVE, desarranjo das fibras e grau de obstrução resulta numa grande diversidade de combinações de alteração do relaxamento e compliance do VE, o que resulta numa grande variabilidade de gradientes transmitrais e conseqüente diversidade de padrões de fluxo transmitral para valores semelhantes de pressão na AE⁽²⁸⁾.

Nagueh *et al.* determinaram que nos doentes com MCH o parâmetro com melhor correlação com a pressão telediastólica do VE é a diferença entre a duração da onda auricular reversa (Ar) ao nível da veia pulmonar e a onda A ao nível mitral (Ar-A)⁽⁵¹⁾. Quando a duração da onda AR ultrapassa a duração da onda A em $> 30\text{ms}$, a pressão de enchimento do VE está aumentada, o que é característico dos padrões pseudonormal e restritivo da disfunção diastólica⁽²⁸⁾. Posteriormente, Lombardi *et al.* estabeleceram a relação deste parâmetro com a fibrose miocárdica⁽⁵²⁾.

- **Fluxo Venoso Pulmonar**

A aplicação do *Doppler* Pulsado a um nível $> 0.5\text{cm}$ dentro da veia pulmonar superior direita na incidência apical de 4 câmaras permite obter a velocidade da onda sistólica (S), a velocidade da onda diastólica (D), a relação S/D, a fracção de enchimento sistólico (integral tempo-velocidade de S / integrais de tempo-velocidade S+D) e a velocidade e duração da onda telediastólica (Ar)⁽²⁸⁾.

A relação S/D é maior que 1 em indivíduos normais com idade > 40 anos, diminuindo para valores < 1 quando ocorrem padrões pseudonormal ou restritivo de disfunção diastólica associados à MCH⁽²⁸⁾. A fracção de enchimento sistólico, contrariamente a outros casos em que apresenta uma boa correlação com a diminuição da compliance e aumento da pressão da AE, tem uma acuidade limitada nos doentes com MCH⁽⁵¹⁾.

Nos doentes com MCH, com o aumento progressivo da pressão telediastólica do VE, a velocidade e a duração de Ar aumentam, tal como a diferença de duração Ar-A⁽⁵³⁾. Uma velocidade da onda Ar $> 35\text{cm/s}$ sugere aumento da pressão telediastólica do VE. Contudo, a diferença de duração Ar-A é o único parâmetro independente da

idade e o primeiro indicador de aumento da pressão telediastólica do VE, permitindo a diferenciação de indivíduos com alteração do relaxamento VE em indivíduos com pressão telediastólica do VE normal e indivíduos com pressão telediastólica aumentada mas com pressão AE normal. Todos os outros parâmetros de padrão pseudonormal já indicam aumento da pressão da AE e uma fase mais avançada de disfunção diastólica⁽²⁸⁾.

A principal limitação destes índices está relacionada com a aquisição de curvas adequadas que permitam as medições precisas, especialmente da onda Ar⁽²⁸⁾.

- **Doppler tecidual**

O *Doppler* tecidual é uma modalidade ecocardiográfica que avalia o movimento de grande amplitude e de baixa velocidade do tecido miocárdico. Durante o ciclo cardíaco, o ápex mantém-se estacionário relativamente aos segmentos basais, pelo que os movimentos detectados ao nível do anel mitral relativamente ao ápex em sístole e em diástole são indicadores da contração e relaxamento longitudinal do VE⁽⁵⁴⁾. Aplicando o *Doppler* tecidual pulsado no miocárdio ventricular, imediatamente adjacente ao anel mitral, a nível septal ou lateral, e com um ângulo do feixe de ultrassons em relação ao movimento cardíaco $<20^{\circ}$, obtemos as velocidades das ondas protodiastólica (E') e telediastólica (A'), assim como da onda sistólica (S')⁽²⁸⁾.

A velocidade da onda E' é determinada pelo relaxamento VE, pré-carga, função sistólica, pressão mínima do VE, enquanto que a velocidade da onda A' é determinada pela contractilidade da AE e pressão telediastólica do VE⁽²⁸⁾.

A velocidade da onda E' é um índice de função diastólica, estando diminuída e atrasada nos doentes com alteração do relaxamento VE independentemente da pré-carga e da pressão na AE⁽²⁸⁾. Nos doentes com MCH, a velocidade da onda E' correlaciona-se bem com o grau de hipertrofia ventricular⁽⁵⁵⁾.

A relação E/E' pode ser utilizada para estimar a pressão de enchimento do VE. Usando o E' septal, uma relação E/E' <8 indica pressão telediastólica do VE normal, enquanto que uma relação E/E' >15 indica pressão telediastólica aumentada e uma relação E/E' entre 9 e 14 implica a utilização de outros parâmetros ecocardiográficos para estimar a pressão telediastólica do VE⁽²⁸⁾.

Contudo, nos doentes com função sistólica preservada, como acontece nos doentes com MCH, o E' lateral correlaciona-se melhor com a pressão de enchimento do VE. Usando o E' lateral, uma relação E/E' >12 indica aumento da pressão de enchimento do VE. Nos doentes com MCH, Nagueh *et al.* demonstraram uma boa correlação entre a relação E/E' (utilizando o E' da parede lateral) e a pressão de enchimento do VE⁽⁵¹⁾. No entanto, noutra estudo mais recente, Geske *et al.* mostraram

que existe apenas uma modesta correlação entre a relação E/E' e a pressão da AE medida invasivamente. Neste estudo, cerca de 25% dos doentes com relação E/E' >15 tinham pressão da AE <15 mmHg⁽⁵⁶⁾.

Nos doentes com MCH, a relação E/E' (usando a média do E' septal e lateral) <8 indica disfunção diastólica ligeira (grau I) caracterizada por alteração do relaxamento VE, entre 9 e 12 indica disfunção diastólica moderada (grau II) caracterizada por um padrão pseudonormal e >13 disfunção diastólica grave (grau III) caracterizada por padrão restritivo. Um padrão restritivo que não se altera com a manobra de Valsalva (grau IIIb) está associado a muito mau prognóstico.

d. Avaliação da Função Sistólica

• *Fracção de Encurtamento e Ejeção Ventricular Esquerda*

A função sistólica do VE pode ser avaliada em ecocardiografia convencional através da fracção de encurtamento (Fenc) do VE que é obtida por modo M a partir do eixo longo paraesternal.

Contudo o método mais utilizado em ecocardiografia convencional para a avaliação da função sistólica do VE é a fracção de ejeção (Fej) do VE, que segundo as recomendações internacionais deve ser obtida pelo método de Simpson modificado nos planos apicais de 4 e 2 câmaras⁽³⁴⁾.

Nos doentes com MCH, a Fenc e a Fej do VE são tipicamente normais ou mesmo supranormais⁽²⁾. Contudo, numa fase tardia da doença a fibrose miocárdica pode resultar numa progressiva deterioração da função sistólica com valores de Fej <50%⁽¹⁶⁾. Nesta fase observa-se ainda uma redução da espessura miocárdica, dilatação das cavidades, isquemia, enfarte e doença dos pequenos vasos. Esta deterioração da função sistólica está associada a um maior risco de mortalidade e de morte súbita⁽⁵⁷⁾.

• *Doppler tecidual*

O *Doppler* tecidual permite avaliar a velocidade de contracção miocárdica, que constitui uma medida da função sistólica longitudinal do VE.

A MCH, apesar da Fej preservada, cursa com disfunção sistólica do VE, evidenciada pela redução da velocidade da onda sistólica (S') obtida por *Doppler* tecidual ao nível do anel mitral⁽⁵⁸⁾, mesmo em segmentos sem hipertrofia evidente⁽⁵⁹⁾. Esta redução da velocidade da onda S' também se verifica em doentes com genótipo mas ainda sem fenótipo de MCH⁽⁶⁰⁾, podendo o *cut-off* de S' <13 cm/s ser utilizado para diferenciar os doentes portadores assintomáticos de mutação de MCH dos controlos⁽⁶¹⁾.

Este parâmetro do *Doppler* tecidual é também útil para diferenciar a MCH de outras variantes de HVE, nomeadamente a hipertensiva. Num estudo realizado por Vinereanu *et al.* envolvendo pacientes com MCH, HVE hipertensiva, atletas e controlos, a velocidade da onda S' permitiu discriminar a hipertrofia fisiológica das variantes patológicas, enquanto a heterogeneidade das velocidades sistólicas no anel mitral permitiu diferenciar os pacientes com MCH (velocidades baixas e alta heterogeneidade) dos pacientes com HVE hipertensiva (velocidades baixas mas baixa heterogeneidade)⁽²³⁾.

Nos doentes com MCH estabelecida, a redução da velocidade da onda S' foi identificada como preditora de morte e de hospitalização por progressão da insuficiência cardíaca⁽⁶²⁾.

Contudo, o *Doppler* tecidual apresenta algumas limitações importantes. Esta técnica permite a quantificação da velocidade de contracção miocárdica desde que o vector esteja alinhado paralelamente ao feixe de ultrassons, o que restringe a sua aplicação aos planos apicais. Por outro lado, é uma técnica que mede velocidades absolutas e não a deformação miocárdica intrínseca, sendo influenciada pelos movimentos de *tethering* e translação cardíaca⁽⁶³⁾.

1.3. DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA

A avaliação da deformação miocárdica pode ser realizada através do *Doppler* tecidual ou da técnica de *Speckle Tracking*. Esta avaliação permite-nos obter os seguintes parâmetros:

- **Deslocamento, *d***, designa a distância que um determinado ponto se move entre duas *frames* consecutivas no ciclo cardíaco. É medido em centímetros (cm).
- **Velocidade, *v***, traduz o deslocamento por unidade de tempo e é medida em centímetros por segundo (cm/s).
- **Strain, *e***, representa deformação miocárdica, ou seja, a variação da distância (L1) entre dois pontos pré-definidos em relação à sua distância original (L0). É calculado pela seguinte fórmula: $L1-L0 / L0$. Pode apresentar valores positivos (no caso de um alongamento da distância entre os pontos) ou negativos (no caso de um encurtamento). Esta medida não tem unidades, pelo que é apresentada na forma de percentagem (ex: um *strain* de -50% significa que a distância entre os dois pontos encurtou 50%, ou seja, passou a metade da distância original).
- **Strain rate, *SR***, designa a taxa a que o *strain* se altera e é expresso em 1/s ou s^{-1} ⁽⁶⁴⁾.

a. Componentes da deformação miocárdica

Strain longitudinal diz respeito ao movimento das fibras miocárdicas na direcção longitudinal, com encurtamento e movimento da base em direcção ao ápex durante a sístole e movimento oposto durante a diástole. Por se tratar de um encurtamento, o *strain* longitudinal sistólico é expresso em valores negativos.

Strain radial diz respeito ao movimento de contracção das fibras miocárdicas em direcção ao eixo que passa pelo centro da cavidade ventricular em sístole e movimento oposto em diástole. Por se tratar de um alongamento, o *strain* radial sistólico é expresso em valores positivos.

Strain circunferencial diz respeito ao movimento de contracção das fibras miocárdicas que resulta na diminuição da circunferência da secção ventricular em sístole e respectivo aumento em diástole. Por se tratar de um encurtamento, o *strain* circunferencial sistólico é expresso em valores negativos.

Rotação designa o movimento rotacional do miocárdio à volta do longo eixo do VE durante a sístole e é expresso em graus ($^{\circ}$). No subendocárdio, a base roda em sentido anti-horário e o ápex no sentido horário. Pelo contrário, no subepicárdio, a base roda em sentido horário e o ápex em sentido anti-horário. Como o raio de rotação do subepicárdio é maior que o do subendocárdio, o torque do subepicárdio é maior, pelo que a rotação cardíaca depende sobretudo das fibras subepicárdicas, seguindo o sentido horário na base e o sentido anti-horário no ápex⁽⁶⁵⁾ (Figura 4 e 5).

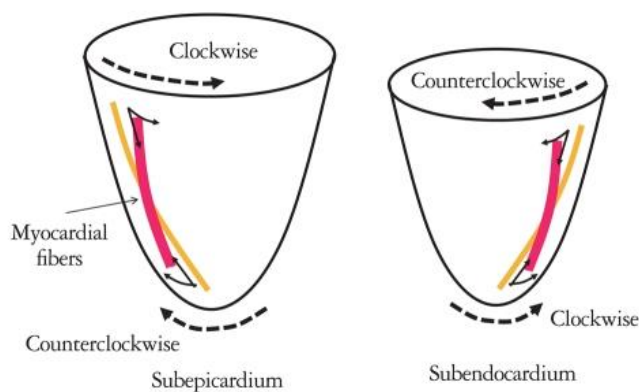


Figura 4 - Rotação basal e apical no subepicárdio e no subendocárdio ⁽⁶⁵⁾

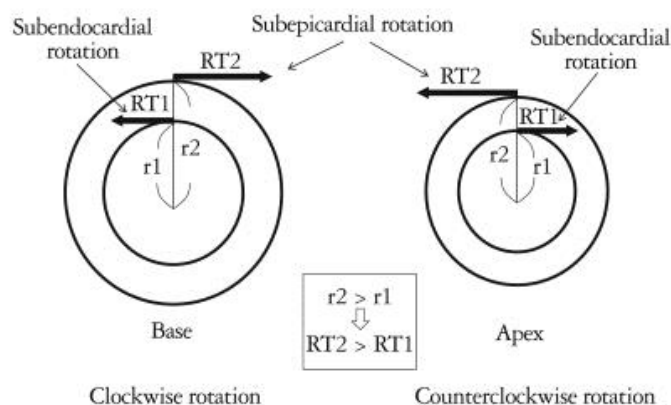


Figura 5 - Rotação basal e apical do coração⁽⁶⁵⁾

O valor absoluto da diferença da rotação do ápex para a base designa o **Twist**, também expresso em graus (°). A **Torsão** corresponde ao gradiente base-ápex do ângulo de rotação ao longo do longo eixo do VE, e é expressa em graus por centímetro (°/cm)⁽⁶⁶⁾ (Figura 6).

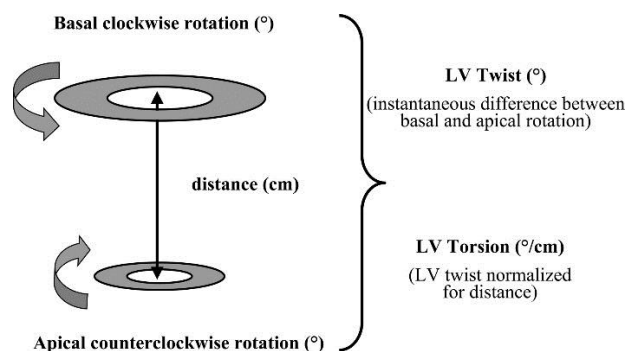


Figura 6 - Conceitos de Twist e Torsão ventricular⁽⁶⁶⁾

O **Untwist** refere-se ao processo de *recoil* do *twist*, que contribui para a sucção diastólica, facilitando o enchimento ventricular precoce. Ocorre predominantemente na fase de relaxamento isovolumétrico e termina na fase de enchimento ventricular precoce, precedendo assim o alongamento longitudinal e radial. Já o *twist* ocorre na sístole simultaneamente com o encurtamento longitudinal e radial⁽⁶⁴⁾.

b. Relevância da orientação das fibras miocárdicas para a deformação miocárdica

A orientação das fibras miocárdicas é um determinante fundamental para a deformação miocárdica.

Na região subendocárdica, as fibras miocárdicas estão orientadas quase longitudinalmente a cerca de um ângulo de 80° em relação à direcção circunferencial,

apresentando assim uma orientação em “mão direita”. Desta forma, a região subendocárdica contribui essencialmente para a deformação longitudinal.

O ângulo de orientação das fibras miocárdicas diminui progressivamente até 0° na região mesomiocárdica e continua a diminuir até -60° , assumindo uma orientação em “mão esquerda”, na região subepicárdica. Desta forma, as regiões mesomiocárdica e subepicárdica contribuem predominantemente para a rotação (Figura 7).

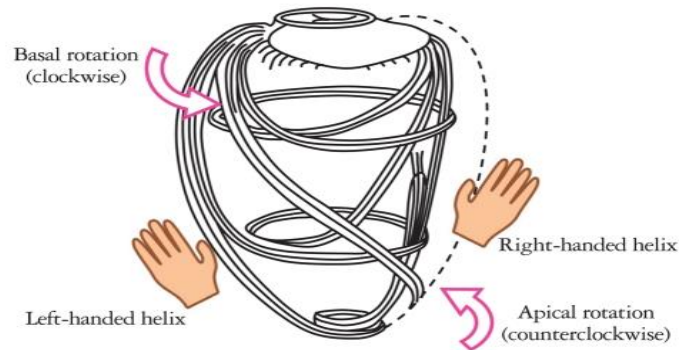


Figura 7- Relevância da orientação das fibras para a deformação miocárdica⁽⁶⁵⁾

A região subendocárdica é a mais vulnerável à lesão miocárdica. A lesão da região subendocárdica afecta a função sistólica, resultando em diminuição do *strain* longitudinal, mas com *strain* circunferencial e *twist* preservados e Fej do VE preservada. Na presença de disfunção subendocárdica, a rotação subendocárdica diminui, diminuindo assim a oposição à rotação subepicárdica, o que pode resultar num aumento da rotação cardíaca e portanto do *twist* ventricular (Figura 8). A função diastólica também fica comprometida, com diminuição do *strain* longitudinal diastólico precoce e *untwisting* reduzido e atrasado.

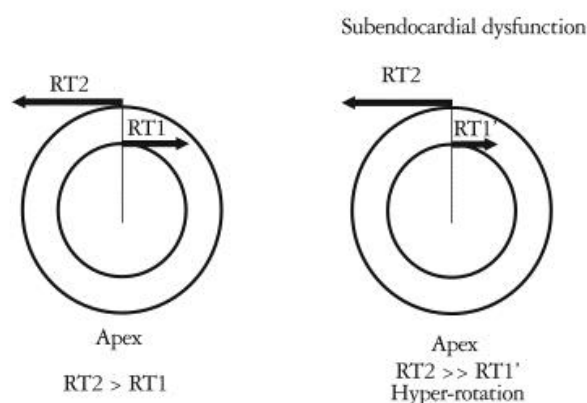


Figura 8 - Aumento da rotação ventricular na disfunção subendocárdica⁽⁶⁵⁾

Já a lesão transmural resulta em disfunção concomitante das regiões mesomiocárdica e subepicárdica, com conseqüente diminuição do *twist* e do *strain*

circunferencial e radial, para além do *strain* longitudinal, o que resulta em diminuição da Fej do VE⁽⁶⁴⁾.

c. Valores de normalidade da deformação miocárdica

Os valores de normalidade de *strain* variam muito com a técnica usada para a sua medição e a marca do equipamento usada, assim como com a idade, condições de carga e frequência cardíaca⁽⁶⁴⁾.

Os valores de normalidade obtidos por *Doppler* tecidual num estudo europeu de grande dimensão foram os seguintes: *strain* longitudinal -18.5%; *strain rate* longitudinal -1.0 s^{-1} ; *strain* radial 44.5%; e *strain rate* radial 2.45 s^{-1} ⁽⁶⁷⁾.

Numa recente meta-análise de Yingchoncharoen *et al.*, foram definidos os valores de normalidade obtidos por *Speckle Tracking*: *strain* longitudinal -18.9 a -20.4%; *strain rate* longitudinal -0.94 a -1.01 s^{-1} ; *strain* radial 43.6 a 51.0%; *strain rate* radial 2.23 a 2.52 s^{-1} ; *strain* circunferencial -22.1 a -24.6%; e *strain rate* circunferencial -1.12 a -2.2 s^{-1} ⁽⁶⁸⁾.

Os valores de *strain* longitudinal e circunferencial são maiores nos segmentos apicais e médios que nos segmentos basais. Usando uma técnica diferente do *speckle tracking*, o *feature tracking*, Bussadori *et al.* Encontraram valores de *strain* e de *strain rate* longitudinal progressivamente maiores da base para o ápex (-12.95 ± 6.79 vs. -14.87 ± 6.78 ; $p = 0.002$; -0.72 ± 0.39 vs. -0.94 ± 0.48 , $p = 0.0001$, respectivamente). A mesma variação foi documentada para o *strain* e o *strain rate* circunferencial (-21.32 ± 5.15 vs. -27.02 ± 5.88 , $p = 0.002$; -1.51 ± 0.37 vs. -1.95 ± 0.57 , $p = 0.003$, respectivamente)⁽⁶⁹⁾. Também Carasso *et al.*, usando a técnica do *Velocity Vector Imaging*, documentou um aumento do *strain* longitudinal de 10% e circunferencial de 33% da base para o ápex⁽⁷⁰⁾.

O *strain* longitudinal obtido por *speckle tracking* diminui com a idade, ao contrário do que acontece com o *strain* circunferencial, reflectindo uma diminuição da função subendocárdica com o envelhecimento⁽⁷¹⁾. Este achado também foi confirmado no estudo de Bussadori *et al.* comparando crianças e adultos pela técnica de *feature tracking* (*strain* longitudinal 22.18 ± 3.06 vs. -19.05 ± 3.05 $p = 0.002$, *strain rate* longitudinal -1.30 ± 0.20 vs. -1.07 ± 0.19 , $p = 0.015$; e *strain rate* circunferencial -1.83 ± 0.60 vs. -1.67 ± 0.55 , $p = 0.040$)⁽⁶⁹⁾.

Os valores normais de *twist* dependem da idade e das condições de carga ventricular, assim como da técnica utilizada para a sua medição e da localização da região de interesse (subendocárdio vs. subepicárdio)⁽⁶⁴⁾.

O *twist* aumenta ao longo da idade, desde a infância precoce ($5.8 \pm 1.3^\circ$), infância tardia ($6.8 \pm 2.3^\circ$), adolescência ($8.8 \pm 2.6^\circ$), meia idade ($13.8 \pm 3.3^\circ$)⁽⁷²⁾. Um outro

estudo de grande dimensão em indivíduos saudáveis documentou valores normais de *twist* de cerca de $7.7 \pm 3.5^\circ$. Este valor mostrou também um aumento com a idade, sendo $6.7 \pm 2.9^\circ$ nos indivíduos com < 40 anos, $8.0 \pm 3.0^\circ$ nos indivíduos com 40-60 anos e $10.8 \pm 4.9^\circ$ nos indivíduos com > 60 anos⁽⁷³⁾. Na infância, este aumento do *twist* parece dever-se à transição da rotação basal que deixa de ser em sentido anti-horário para passar a ser no sentido horário. Posteriormente, o *twist* aumenta essencialmente devido a um aumento da rotação apical com a idade⁽⁷²⁾. Deste modo, o *twist* ventricular depende sobretudo da rotação apical, pelo que uma alteração da motilidade apical altera significativamente o *twist* do VE. Com a idade há também uma redução da taxa e da magnitude do *untwisting*⁽⁷⁴⁾.

d. Strain obtido por Doppler Tecidual

O *Doppler* Tecidual permite a medição das velocidades de contracção e relaxamento do miocárdio. Estas velocidades podem ser obtidas através de *Doppler* pulsado ou *Doppler* de cor. O *Doppler* pulsado é caracterizado por maior *frame rate* do que o *Doppler* de cor, permitindo determinar as velocidades máximas, ao passo que as velocidades obtidas por *Doppler* de cor representam velocidades médias. Deste modo, as velocidades obtidas por *Doppler* pulsado são cerca de 20 a 30% maiores que as obtidas por *Doppler* de cor.

Contudo, o *Doppler* de cor apresenta a vantagem sobre o *Doppler* pulsado de permitir ajustar o *sample volume* de forma a fazer o *tracking* de uma mesma região de interesse ao longo de todo o ciclo cardíaco. Além disso, permite a avaliação das velocidades de várias regiões miocárdicas de interesse simultaneamente ao longo do ciclo cardíaco.

Aplicando o *Doppler* Tecidual, verifica-se que existe um gradiente de velocidades da base (onde a velocidade é maior) para o ápex (onde a velocidade é nula). Existe ainda um gradiente de velocidades do endocárdio (onde a velocidade é maior) para o epicárdio (onde a velocidade é menor).

A integração temporal da velocidade permite-nos obter o deslocamento. O *strain rate* representa o gradiente de velocidade entre dois pontos normalizado para a distância entre eles (*r*). É calculado pela seguinte fórmula: $SR = V2 - V1 / r$. O *strain* é o integral temporal do *strain rate*.

A grande vantagem desta técnica na avaliação do *strain* é a melhor resolução temporal⁽⁶⁴⁾.

- **Limitações do Strain obtido por Doppler Tecidual**

O método de avaliação do *strain* por *Doppler* Tecidual apresenta limitações importantes, que impedem a sua utilização na prática clínica diária.

O *Doppler* Tecidual avalia o movimento de um ponto em relação a outro ponto que é externo à caixa torácica e que é a sonda. Deste modo, as velocidades obtidas por este método são potencialmente enviesadas, podendo reflectir movimentos de translação (movimento do coração na caixa torácica ao longo do tempo) ou de *tethering* (movimento de uma região acinéctica ao ser “arrastada” pela contração de uma região contráctil), em vez de reflectir uma real contração miocárdica da região de interesse. Este problema pode no entanto ser minorado com a utilização de um menor tamanho da amostra e a aquisição das imagens em apneia.

Por outro lado, o *Doppler* tecidual é uma técnica altamente dependente do ângulo, sendo necessário alinhar correctamente a região de interesse a analisar com o feixe de ultrassons para obter a determinação mais correcta das velocidades. Um ângulo $>20^\circ$ resulta numa subestimativa importante das velocidades e numa alteração dos *timings* dos eventos cardíacos. Este problema pode ser minorado por um correcto alinhamento da região de interesse com o feixe de ultrassons e pela redução da largura do sector. Por este mesmo motivo, não é possível avaliar por *Doppler* tecidual as velocidades em determinados segmentos (ex: segmentos infero-septais ou laterais em curto eixo), pois não é possível alinhar estas regiões com o feixe de ultrassons.

A avaliação do ápex também está prejudicada por frequentes artefactos e deficiente resolução espacial proximal.

A integração que é usada para obter o *strain rate* resulta num *shift* da *baseline*, obrigando a uma correcção linear denominada *drift compensation*.

As curvas de *strain* e *strain rate* têm frequentemente ruído, dificultando a sua interpretação, o que torna este método pouco reprodutível.

Outra limitação importante é o facto de ser *time-consuming*⁽⁶⁴⁾.

e. *Strain* obtido por *Speckle Tracking*

Os *speckles* são padrões acústicos únicos criados pela interacção dos ultrassons com o miocárdio.

Blocos ou *kernels* de *speckles* podem ser seguidos *frame by frame* ao longo do ciclo cardíaco, em múltiplas regiões num mesmo plano de imagem, sendo possível determinar o seu deslocamento, que ao longo do tempo se traduz em velocidade. A variação da distância entre dois pontos em relação à distância original que os unia traduz o *strain* e a taxa a que este fenómeno ocorre representa o *strain rate*.

A obtenção do *strain* pela técnica de *Speckle Tracking* apresenta várias vantagens. Pode ser aplicada a imagens *gray scale* previamente adquiridas. É uma

técnica semi-automatizada e por isso muito menos *time-consuming* e mais reprodutível. Permite a apresentação da informação na forma de *bull's-eye*, facilitando a interpretação e análise dos dados segmentares e globais.

Embora, tal como o *Doppler* Tecidual, também avalie o movimento das estruturas em relação a um ponto externo que é a sonda, esta técnica, ao contrário do *Doppler* tecidual, é muito menos dependente do ângulo, sendo possível avaliar o *strain* em todas as direcções (e não apenas ao longo do feixe de ultrassons). Deste modo, é possível avaliar o *strain*, nomeadamente o radial e o circunferencial, em todas as regiões miocárdicas num determinado plano de imagem, independentemente da sua direcção. Esta independência do ângulo não é no entanto completa, verificando-se que o *Speckle Tracking* funciona melhor quando é aplicado ao longo do feixe de ultrassons.

A técnica de *Speckle Tracking* apresenta maior resolução lateral, permitindo a avaliação selectiva do *strain* nos diferentes níveis do endocárdio, mesocárdio e epicárdio⁽⁶⁴⁾.

- **Limitações do *Strain* por *Speckle Tracking***

As desvantagens da técnica de *Speckle Tracking* incluem uma *frame rate* mais baixa (cerca de 50-90 fps) do que o *Doppler* tecidual (cerca de 100-250fps). Por esse motivo, eventos mais rápidos do ciclo cardíaco, como a contracção isovolumétrica, podem não ser tão bem detectados e a determinação das velocidades máximas e dos picos de *strain rate* pode estar subestimada, sobretudo na presença de taquicardia.

Esta técnica de avaliação de *strain* depende de uma boa qualidade da imagem adquirida, ficando gravemente comprometida na presença de *foreshortening* do ápex ou de eixos curtos apicais não circulares.

Concretamente na avaliação do *twist*, podem surgir problemas na avaliação do eixo curto do VE a nível basal, devido à necessidade de uma maior largura de sector a esse nível e ao movimento fora do plano da imagem que ocorre à medida que a base desce em direcção ao ápex na sístole. Ao nível apical, é fundamental garantir um eixo curto circular para uma determinação correcta da rotação a esse nível.

A técnica do *Speckle Tracking* 2D pressupõe que seja possível fazer sempre o *tracking* dos *speckles* de *frame* para *frame*, o que nem sempre é possível se existir movimento fora do plano da imagem. Este problema poderia ser ultrapassado com a avaliação do *strain* por *Speckle Tracking* 3D, que tem ainda a vantagem de permitir uma avaliação ainda mais rápida e completa que em 2D, evitando o *foreshortening* apical ou outras limitações relacionadas com a aquisição dos planos 2D. A maior

desvantagem da técnica em 3D reside na *frame rate* que é mais baixa que em 2D e no facto da técnica não estar ainda validada numa série de cenários clínicos.

Outra limitação à implementação desta técnica na prática clínica é a falta de standardização entre equipamentos de diferentes marcas⁽⁶⁴⁾.

f. Aplicações clínicas das medidas de Deformação miocárdica

Potenciais aplicações clínicas das medidas de *strain* incluem:

- Avaliação da função VE sistólica global e regional e detecção de disfunção ventricular subclínica
- Detecção de isquemia e viabilidade no ecocardiograma de stress
- Pesquisa de dissincronia intraventricular, avaliação da resposta ao CRT e determinação da localização ideal para a sonda VE do CRT
- Detecção de cardiomiopatia pré-clínica
- Diagnóstico diferencial de MCH vs. Coração de atleta
- Diagnóstico diferencial de Miocardiopatia restritiva vs. Pericardite constrictiva
- Avaliação da função diastólica do VE
- Avaliação da função sistólica do ventrículo direito
- Avaliação da função auricular e do risco de FA⁽⁶⁴⁾

1.4. DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA NA MCH

a. *Strain* longitudinal

i. O *strain* longitudinal permite distinguir MCH de outros tipos de HVE, coração de atleta e controlos

Nos doentes com MCH, o *strain* longitudinal é o tipo de *strain* mais estudado e mais utilizado na prática clínica.

Afonso *et al.* relataram que o *strain* longitudinal global tem uma excelente capacidade discriminatória para distinguir os doentes com MCH dos doentes com HVE secundária a hipertensão ou coração de atleta⁽⁷⁵⁾.

Richand *et al.* também demonstraram que o *strain* longitudinal pode ser utilizado para distinguir MCH de coração de atleta e de controlos⁽⁷⁶⁾. Butz *et al.* sugerem que um *strain* longitudinal global $>-10\%$ tem uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 95% para distinguir MCH de coração de atleta e de controlos⁽⁷⁷⁾.

Num estudo baseado no *Doppler* tecidual, foi demonstrado que o *strain* longitudinal da parede septal e posterior é normal nos atletas, independentemente da presença ou não de HVE⁽⁷⁸⁾. Outro estudo demonstrou ainda que os valores de *strain* não diferem entre atletas e controlos⁽⁷⁹⁾.

ii. O *strain* longitudinal permite distinguir os doentes genótipo positivo/fenótipo negativo de MCH dos controlos

Yiu *et al.* sugerem que o *strain* longitudinal basal anteroseptal está diminuído nos doentes com genótipo positivo/ fenótipo negativo de MCH, podendo ser utilizado para distingui-los dos controlos⁽⁸⁰⁾.

Também De S *et al.* não constatarem nenhuma diferença no *strain* longitudinal global entre doentes com genótipo positivo/fenótipo negativo e controlos, mas detectaram nos portadores em comparação com os controlos uma diminuição no *strain* longitudinal basal septal e um aumento do *strain* longitudinal nos segmentos basal e médio posteriores⁽⁸¹⁾.

iii. Existe uma correlação entre o *strain* longitudinal e a presença de fibrose miocárdica

Chang *et al.* identificaram a espessura das paredes e a quantidade de realce tardio regional como preditores independentes do *strain* longitudinal regional do VE nos doentes com MCH. Relataram ainda que o índice de massa do VE e o volume total de realce tardio foram identificados como preditores independentes do *strain* longitudinal global do VE⁽⁸²⁾. Também Ghio *et al.* tinham detectado uma associação entre realce tardio e *strain* sistólico obtido por *Doppler* tecidual⁽⁸³⁾. Foi ainda documentada uma associação entre o *strain* longitudinal do VE e o nº de segmentos fibróticos e a fibrose total⁽⁸⁴⁾.

Weidemann *et al.* demonstraram que os segmentos do VE que exibiam realce tardio na RM cardíaca apresentavam um sinal característico, o “*double peak sign*”, no traçado do *strain rate*, constituído por um pico precoce sistólico seguido por um declínio rápido para valores próximos de zero e posteriormente por um segundo pico no relaxamento isovolumétrico. A presença deste “*double peak sign*” parece constituir um meio de diagnóstico de fibrose regional⁽⁸⁵⁾.

Também Yajima *et al.* mostraram que nos doentes com MCH o *strain* longitudinal pode ser utilizado para distinguir a natureza de uma lesão detectada em TC multicorte, sendo que o *strain* longitudinal está mais reduzido nas lesões miocárdicas fibróticas do que nas não fibróticas⁽⁸⁶⁾.

iv. Existe uma correlação entre o *strain* longitudinal e os dados hemodinâmicos invasivos

Garceau *et al.* encontraram uma associação entre a relação do *strain rate* diastólico precoce para o *strain rate* sistólico (SrE/SrS) e a pressão telediastólica do VE. Neste estudo, a relação SrE/SrS tinha uma sensibilidade de 87% e uma

especificidade de 75% para detectar uma pressão telediastólica do VE elevada (>15mmHg)⁽⁸⁷⁾.

v. Existe uma correlação entre o *strain* longitudinal e a ocorrência de eventos clínicos cardíacos

O *strain* longitudinal global está mais diminuído nos doentes com realce tardio e nos doentes com eventos cardíacos major⁽⁸⁸⁾.

Noutro estudo, Correia *et al.* identificaram o *strain* longitudinal global como preditor de taquicardias ventriculares não sustentadas. Os doentes com estas disritmias tinham piores valores de *strain* longitudinal global e regional localizado nos segmentos médio e apical do septo e segmento apical lateral. Um valor de *strain* longitudinal no segmento médio-septal >-10.5% era preditor de taquicardia ventricular não sustentada⁽⁸⁹⁾.

Já Di Salvo *et al.* encontraram redução do *strain* longitudinal nos segmentos basal e médio septais e basal antero-septal nos doentes com MCH e taquicardia ventricular não sustentada. Neste estudo, um *strain* longitudinal global >-10% foi preditor de taquicardia ventricular não sustentada⁽⁹⁰⁾.

b. *Strain* radial e circunferencial

i. Na MCH existe também diminuição do *strain* radial e circunferencial

Os doentes com MCH assimétrica septal assim como os doentes com MCH apical têm diminuição dos *strains* longitudinal, radial e circunferencial globais⁽⁹¹⁾. Abozquia *et al.* também mostraram que especificamente nos doentes com MCH não obstrutiva também há uma diminuição dos *strains* longitudinal, radial e circunferencial globais em comparação com os controlos. Os *strains* longitudinal, radial e circunferencial globais do VE estão diminuídos na MCH, mesmo na ausência de fibrose⁽⁸⁴⁾.

O exercício aumenta significativamente todos os tipos de *strain* nos controlos, enquanto que nos doentes com MCH esse aumento é moderado e apenas se verifica para o *strain* longitudinal⁽⁹²⁾.

c. Torsão ventricular

i. Na MCH existe um aumento da torsão ventricular e um atraso do *untwist*

Young *et al.*, num dos primeiros estudos baseados na deformação miocárdica avaliada por RM cardíaca, mostraram que os doentes com MCH têm um aumento da torsão do VE⁽⁹³⁾.

Saito *et al.*, comparando doentes com MCH, hipertrofia hipertensiva e controlos, demonstraram que a torsão está aumentada quer nos doentes com MCH quer nos doentes com hipertrofia hipertensiva. Já o *untwist* está reduzido e atrasado⁽⁹⁴⁾. Também Takeuchi *et al.* demonstraram nos doentes com HVE secundária à HTA que o *twist* está preservado e o *untwist* está reduzido e atrasado⁽⁹⁵⁾.

Especificamente nos doentes com MCH assimétrica septal, o *twist* também está preservado nos doentes com Fej preservada, mas está prolongado, determinando um atraso no início do *untwist*^(91, 96).

Nos doentes com MCH septal, o *twist* está aumentado em comparação com os controlos aparentemente devido a um aumento da rotação basal. O *twist* parece ainda variar de acordo com a morfologia do septo, sendo que os doentes com uma curvatura septal sigmóide típica, em comparação com os doentes com curvatura septal reversa, têm maior *twist* ventricular e maior rotação apical⁽⁹⁶⁾.

Usando a tecnologia de *strain* 3D, Urbano *et al.* demonstraram que os doentes com MCH tinham um aumento do *twist* em relação aos controlos, essencialmente à custa de um aumento da rotação apical nos doentes com MCH obstrutiva. Também neste estudo se mostrou que a torsão nos doentes com MCH é mais prolongada e o *untwist* está atrasado⁽⁹⁷⁾.

No estudo de Wang *et al.*, em doentes com MCH obstrutiva, o *twist* e o *untwist rate* não são diferentes dos controlos, mas também neste estudo se mostra que o *untwist* está atrasado, o que contribui para uma pressão de enchimento do VE mais elevada, um menor volume ventricular e menor tolerância ao exercício⁽⁹⁸⁾.

Especificamente nos doentes com MCH não obstrutiva, Abozquia *et al.* também mostraram que, em comparação com os controlos, há um atraso do *untwist*, que está associado a menor tolerância ao exercício⁽⁹⁹⁾.

Num dos primeiros estudos de torsão ventricular avaliada por *Speckle Tracking* 2D, abrangendo doentes com hipertensão arterial, MCH ou amiloidose, verificou-se que os doentes com disfunção diastólica ligeira tinham aumento da torsão, enquanto que os doentes com disfunção diastólica moderada ou grave tinham torsão normal ou reduzida⁽¹⁰⁰⁾. Noutro estudo comparando doentes com MCH e controlos, verificou-se que a velocidade pico de *untwisting* e o *untwist rate* estão aumentados nos doentes

com disfunção diastólica ligeira e diminuídos nos doentes com disfunção diastólica moderada ou severa⁽¹⁰¹⁾.

Os doentes com MCH apical, em comparação com os controlos, apresentaram uma diminuição da torsão devido à diminuição da rotação apical⁽¹⁰²⁾.

Notomi *et al.* demonstraram que quer em controlos quer em doentes com MCH o *untwisting* contribui para gerar um gradiente de pressão intraventricular da base para o ápex, ou seja, uma sucção diastólica ventricular que contribui para o enchimento ventricular precoce. Segundo estes autores, existe uma relação linear entre a taxa de *untwisting* e o gradiente pico de pressão de sucção diastólica⁽¹⁰³⁾.

Num dos primeiros estudos da torsão ventricular avaliada por *Doppler* em indivíduos saudáveis, verificou-se que o *untwisting* ocorre normalmente durante a fase de relaxamento isovolumétrico e enchimento precoce do VE. O exercício físico nos indivíduos saudáveis resulta num aumento da torsão e da velocidade do *untwisting* e num aumento do gradiente intraventricular, facilitando a sucção ventricular. Nos doentes com MCH, a torsão está aumentada e o *untwist* está atrasado em repouso, mas nenhum deles aumenta com o exercício físico⁽¹⁰⁴⁾.

Soullier *et al.* também mostraram que nos doentes com MCH o *twist* está aumentado em comparação com os controlos e que o exercício leva a um *untwist* reduzido e mais tardio⁽⁹²⁾.

d. Strain da AE

i. Na MCH ocorre diminuição do strain da AE, o que parece ser um preditor de FA

Gabrielli *et al.* mostraram que o *strain* e o *strain rate* da AE estão significativamente diminuídos nos doentes com MCH em comparação com atletas e controlos^(104, 106). Um *cut-off* de *strain* da AE de -10.82% permite distinguir MCH de outras causas de HVE com uma sensibilidade de 82% e especificidade de 81%⁽¹⁰⁷⁾. Eshoo *et al.* também demonstraram que o *strain rate* diastólico tardio da AE obtido por *Doppler* tecidual permite distinguir doentes com MCH de doentes com HTA e de controlos⁽¹⁰⁸⁾.

Noutro estudo, o *strain rate* diastólico tardio foi identificado como preditor independente da presença de sintomas de insuficiência cardíaca⁽¹⁰⁴⁾. Girasis *et al.* detectaram uma associação entre o *strain rate* da AE e a existência de FA paroxística nos doentes com MCH⁽¹⁰⁹⁾. O *strain* da AE foi identificado como preditor de eventos cardíacos, incluindo hospitalização por FA⁽¹¹⁰⁾.

2. OBJECTIVOS

O **objectivo geral** deste estudo é a avaliação da função ventricular de doentes com MCH através de *strain* obtido por *speckle tracking*, com maior ênfase para o *twist* ventricular.

Os **objectivos específicos** do trabalho são:

- Caracterização da função ventricular de uma população de doentes com MCH por técnicas de *strain* obtido por *speckle tracking* (incluindo *strain* longitudinal, radial e circunferencial e *twist* ventricular) e sua comparação com uma população controlo;
- Caracterização da função ventricular de uma população de doentes com MCH por técnicas de *strain* obtido por *speckle tracking* (incluindo *strain* longitudinal, radial e circunferencial e *twist* ventricular) e sua comparação com uma população de HVE secundária a HTA;
- Avaliação do *twist* ventricular em doentes com MCH obstrutiva e não obstrutiva;
- Avaliação do *twist* ventricular em doentes com MCH e diferentes graus de disfunção diastólica;
- Determinação dos preditores independentes do *twist* ventricular em doentes com MCH;
- Estudo de variabilidade inter-observador na avaliação do *twist* ventricular.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipologia do Estudo e Método de Abordagem

O presente estudo é um estudo de amostragem, sendo os critérios de selecção da amostra previamente definidos pelo investigador.

Este estudo é do tipo observacional, pois não pressupõe a realização de uma intervenção controlada pelo investigador, não existindo assim uma interferência directa na evolução dos doentes estudados.

Neste estudo foi utilizada uma metodologia transversal, pois a amostra é estudada num ponto determinado do tempo, sendo aí quantificados todos os parâmetros previamente definidos, não existindo um seguimento ao longo do tempo.

Foi efectuado de forma prospectiva com a aplicação do protocolo de avaliação pré-definido no início do estudo a todos os doentes e controlos seleccionados.

Trata-se ainda de um estudo descritivo e comparativo, pois são descritas e comparadas as variáveis previamente definidas entre os vários grupos de indivíduos (doentes com MCH, doentes com HVE secundária a HTA e controlos).

O método comparativo utilizado foi o método quantitativo, tendo-se aplicado o estudo estatístico mais adequado para quantificar e avaliar a existência de associações entre as variáveis estudadas nos diferentes grupos de indivíduos.

3.2. População e Amostra

A população alvo deste estudo são os indivíduos adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de MCH. Por conseguinte, foram recrutados para este estudo todos os doentes adultos com diagnóstico conhecido de MCH que eram seguidos na consulta de cardiologia no Centro Hospitalar do Alto Ave (CHAA) - Guimarães.

Foram ainda definidos dois grupos de comparação, totalizando assim 3 amostras diferentes:

- Grupo 1: Doentes com MCH
- Grupo 2: Doentes com HVE secundária à HTA
- Grupo 3: Controlos

O grupo de doentes com HVE secundária à HTA foi seleccionado a partir dos doentes adultos hipertensos consecutivos que foram submetidos a monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) no período de Janeiro de 2009 a Dezembro de 2011. Deste grupo de doentes hipertensos, foram recrutados para este estudo apenas aqueles que tinham realizado previamente ecocardiograma e que apresentavam HVE documentada nesse ecocardiograma prévio. Estes indivíduos foram então submetidos

ao ecocardiograma do estudo, tendo sido incluídos no estudo apenas os que mantinham critérios de HVE no ecocardiograma.

O grupo de controlos, representando a população de indivíduos saudáveis, foi seleccionado aleatoriamente a partir da população de funcionários do Centro Hospitalar do Alto Ave – Guimarães. Desta amostra aleatória, apenas os funcionários saudáveis foram submetidos a ecocardiograma, tendo sido incluídos no estudo apenas os que não apresentaram HVE.

3.2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Todos os indivíduos incluídos deram consentimento informado por escrito antes da realização do ecocardiograma.

3.2.1.1. Grupo 1: Doentes com MCH

Critérios de Inclusão

Foram incluídos neste estudo todos os indivíduos adultos (≥ 18 anos), seguidos na consulta de cardiologia do Centro Hospitalar do Alto Ave – Guimarães, com diagnóstico prévio de MCH.

Entende-se por doentes com MCH, todos aqueles que cumpriam os critérios morfológicos de diagnóstico de MCH, tais como definidos no documento de consenso sobre a Classificação Europeia das Miocardiopatias do Grupo de Estudos das Doenças do Miocárdio e Pericárdio da Sociedade Europeia de Cardiologia ⁽¹⁾. Desta forma, foram incluídos os doentes que apresentavam no ecocardiograma um padrão de HVE com espessura máxima da parede VE ≥ 15 mm, que não era clinicamente justificável por condições de sobrecarga, tais como HTA ou doença valvular. Do mesmo modo, foram incluídos os doentes com formas apicais de MCH.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos deste grupo os indivíduos que cumpriam um dos seguintes critérios:

- 1) HVE secundária a HTA;
- 2) HVE secundária a doença valvular;
- 3) HVE secundária a doença sistémica ou metabólica estabelecida;
- 4) Diagnóstico de MCH duvidoso ou que não esteja completamente estabelecido;
- 5) MCH já submetida a miectomia ou ablação septal;

- 6) Doença coronária significativa;
- 7) Doença valvular moderada ou severa;
- 8) Cardiopatia congénita;
- 9) Ritmo de fibrilhação/flutter auricular, *pacemaker* ou outro ritmo que não o sinusal;
- 10) Bloqueio auriculo-ventricular de 2º ou 3º grau.

3.2.1.2. Grupo 2: Doentes com HVE secundária à HTA

Critérios de Inclusão

Foram incluídos neste estudo os indivíduos adultos (≥ 18 anos) que cumpriam todos os seguintes critérios:

- 1) Diagnóstico prévio de HTA (definida como um mínimo de 3 medições da tensão arterial sistólica ≥ 140 e/ou diastólica ≥ 90 mmHg);
- 2) Realização prévia de MAPA no período de Janeiro de 2009 a Dezembro de 2011;
- 3) HVE já conhecida e documentada em ecocardiograma prévio;
- 4) Ecocardiograma do estudo mostrando HVE com espessura máxima da parede VE ≥ 13 mm.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos deste grupo os indivíduos que cumpriam um dos seguintes critérios:

- 1) HVE secundária a doença valvular;
- 2) HVE secundária a doença sistémica ou metabólica estabelecida;
- 3) HVE com estudo genético positivo para mutação de proteínas sarcoméricas ou história familiar de MCH;
- 4) Atribuição duvidosa da HTA como causa da HVE;
- 5) Doença coronária significativa;
- 6) Doença valvular moderada ou severa;
- 7) Cardiopatia congénita;
- 8) Ritmo de fibrilhação/flutter auricular, *pacemaker* ou outro ritmo que não o sinusal;
- 9) Bloqueio auriculo-ventricular de 2º ou 3º grau.

3.2.1.3. Grupo 3: Controlos

Critérios de Inclusão

Foram incluídos como controlos indivíduos adultos (≥ 18 anos), funcionários do CHAA, que cumpriam todos os seguintes critérios:

- 1) Indivíduos sem história de doença cardíaca e assintomáticos do foro cardiovascular;
- 2) Ausência de HVE no ecocardiograma.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos deste grupo os indivíduos que cumpriam um dos seguintes critérios:

- 1) HTA;
- 2) Doença valvular, coronária ou outra doença cardíaca significativa;
- 3) Doença sistémica, metabólica, congénita, neoplásica ou qualquer disfunção orgânica grave (renal, respiratória, neurológica ou outra).

3.2.2. Dimensões e Categorias do Estudo

Este estudo envolve três grandes dimensões:

- Variáveis Demográficas e Clínicas
- Estudo Ecocardiográfico/*Doppler* Convencional
- Estudo da Deformação Miocárdica por *Speckle Tracking*

Dentro da dimensão do estudo ecocardiográfico/*Doppler* convencional definem-se várias categorias de estudo:

- Estudo ecocardiográfico 2D + Modo M
- Estudo de *Doppler* pulsado
- Estudo de *Doppler* tecidual

Dentro de cada categoria é ainda possível definir vários grupos de variáveis.

3.2.3. Variáveis

As variáveis definidas neste estudo são qualitativas e quantitativas.

Tabela 1 – Variáveis Demográficas e Clínicas.

VARIÁVEIS CATEGÓRICAS		
Variável	Tipo	Categorias
“Género”	Nominal	M/F
“HTA”	Nominal	S/N
“Diabetes <i>mellitus</i> ”	Nominal	S/N
“Dislipidemia”	Nominal	S/N
“Tabagismo”	Nominal	S/N
“Obesidade”	Nominal	S/N
“Doença coronária”	Nominal	S/N
“Doença valvular”	Nominal	S/N
“Doença cardíaca congénita”	Nominal	S/N
“Ritmo de flutter/fibrilhação auricular”	Nominal	S/N
“Ritmo de <i>pacemaker</i> ”	Nominal	S/N
“Bloqueio auriculo-ventricular de 2º ou 3º grau”	Nominal	S/N
“CDI”	Nominal	S/N
“CRT”	Nominal	S/N
“Doença cerebrovascular”	Nominal	S/N
“Doença arterial periférica”	Nominal	S/N
“Doença pulmonar”	Nominal	S/N
“Doença renal”	Nominal	S/N
“Doença neurológica”	Nominal	S/N
“Doença metabólica”	Nominal	S/N
“Neoplasia”	Nominal	S/N
“Outra doença”	Nominal	S/N
“Sintomas”	Nominal	S/N
“Dispneia”	Nominal	S/N
“Classe NYHA”	Nominal	S/N
“Dor torácica”	Nominal	S/N
“Síncope”	Nominal	S/N
“Holter 24h realizado”	Nominal	S/N
“Taquicardia ventricular sustentada no Holter”	Nominal	S/N
“Taquicardia ventricular não sustentada no Holter”	Nominal	S/N
“Taquicardia supraventricular no Holter”	Nominal	S/N
“Fibrilhação/Flutter auricular no Holter”	Nominal	S/N
“Bloqueio de ramo esquerdo no Holter”	Nominal	S/N
“Bloqueio auriculo-ventricular de 2º ou 3º grau no Holter”	Nominal	S/N
“Ecocardiograma de esforço realizado”	Nominal	S/N
“Obstrução latente no ecocardiograma de esforço”	Nominal	S/N
“RM cardíaca realizada”	Nominal	S/N
“Realce tardio na RM cardíaca”	Nominal	S/N

“Estudo genético realizado”	Nominal	S/N
“Estudo genético alterado”	Nominal	S/N
“Terapêutica com beta-bloqueante”	Nominal	S/N
“Terapêutica com antagonistas dos canais de cálcio/outros antiarrítmicos”	Nominal	S/N
“Terapêutica com IECA/ARA II/Antagonistas dos receptores da aldosterona”	Nominal	S/N
“Terapêutica com diuréticos”	Nominal	S/N
VARIÁVEIS NUMÉRICAS		
Variável	Tipo	Unidades
“Idade”	Contínua	anos
“Área de superfície corporal”	Contínua	m ²
“Índice de massa corporal”	Contínua	Kg/m ²

Tabela 2 - Variáveis da Ecocardiografia Convencional - 2D e Modo M

VARIÁVEIS CATEGÓRICAS		
Variável	Tipo	Categorias
“HVE”	Nominal	S/N
“MCH”	Nominal	S/N
“Padrão de HVE”	Nominal	Assimétrica Simétrica Apical Não aplicável
VARIÁVEIS NUMÉRICAS		
Variável	Tipo	Unidades
“Espessura do SIV”	Contínua	mm
“Espessura da parede posterior”	Contínua	mm
“Diâmetro telediastólico do VE”	Contínua	mm
“Massa do VE”	Contínua	g
“Massa do VE indexada à área de superfície corporal”	Contínua	g/m ²
“Diâmetro da AE”	Contínua	mm
“Volume da AE”	Contínua	mL
“Volume da AE indexado à área de superfície corporal”	Contínua	mL/m ²
“Fej do VE”	Contínua	%

Tabela 3 - Variáveis da Ecocardiografia Convencional - Doppler

VARIÁVEIS NUMÉRICAS		
Variável	Tipo	Unidades
“Velocidade da onda E”	Contínua	m/s
“Velocidade da onda A”	Contínua	m/s
“Relação E/A”	Contínua	-

“TRIV”	Contínua	ms
“TD”	Contínua	ms
“Velocidade da onda S”	Contínua	m/s
“Velocidade da onda D”	Contínua	m/s
“Velocidade da onda Ar”	Contínua	m/s
“Duração Ar – A”	Contínua	ms
“Velocidade da onda E’ (a nível septal e lateral, média)”	Contínua	m/s
“Velocidade da onda A’ (a nível septal e lateral, média)”	Contínua	m/s
“Velocidade da onda S’ (a nível septal e lateral, média)”	Contínua	m/s
“Relação E/E’”	Contínua	-
“Gradiente de pressão na CSVE”	Contínua	mmHg

Tabela 4 - Variáveis de Deformação Miocárdica

VARIÁVEIS NUMÉRICAS		
Variável	Tipo	Unidades
“ <i>Global Longitudinal Strain</i> ”	Contínua	%
“ <i>Global Longitudinal Strain Rate</i> ”	Contínua	s ⁻¹
“ <i>Global Radial Strain</i> ”	Contínua	%
“ <i>Global Radial Strain Rate</i> ”	Contínua	s ⁻¹
“ <i>Global Circumferential Strain</i> ”	Contínua	%
“ <i>Global Circumferential Strain Rate</i> ”	Contínua	s ⁻¹
“Rotação da base”	Contínua	o
“Rotação do ápex”	Contínua	o
“ <i>Twist</i> do VE”	Contínua	o

3.3. Instrumento de recolha de dados

Para a realização deste estudo, foi considerado que o instrumento de recolha da informação mais adequado seria o formulário. Foram assim construídos dois formulários, um para a recolha dos dados demográficos e clínicos (Apêndice 1) e outro para a recolha dos dados ecocardiográficos (Apêndice 2).

3.4 Procedimentos de Recolha de Dados

A recolha de dados foi efectuada conjuntamente pelo médico cardiologista e pelo técnico de cardiopneumologia no momento da realização do ecocardiograma no Centro Hospitalar do Alto Ave – Guimarães.

Os dados demográficos e clínicos foram colhidos através de questionário dirigido ao indivíduo e de consulta do respectivo processo clínico. Os dados obtidos foram registados num formulário devidamente criado para esse efeito.

Todos os indivíduos participantes no estudo foram submetidos a um ecocardiograma segundo um mesmo protocolo previamente definido. Os dados ecocardiográficos foram analisados e posteriormente registados num formulário devidamente criado para esse efeito (Figura 9).

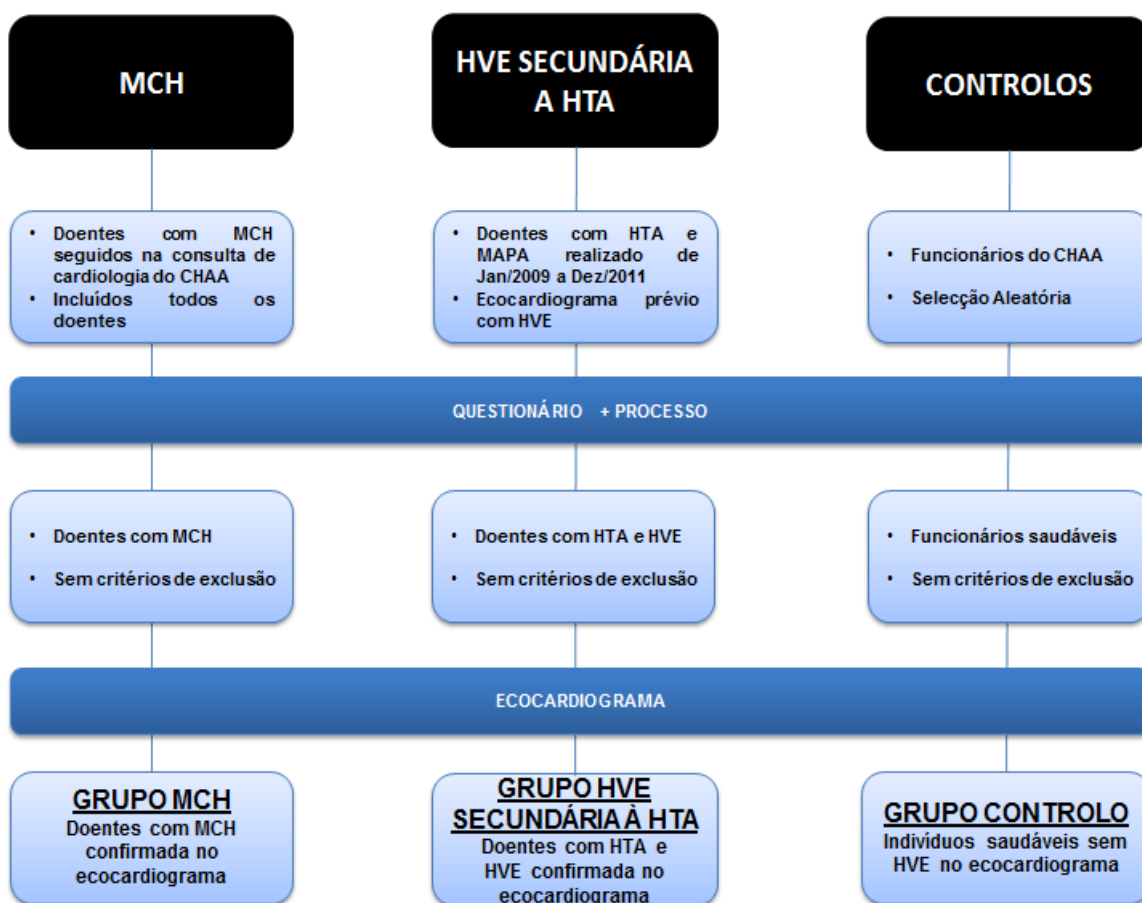


Figura 9 – Fluxograma do desenho do estudo

Protocolo de ecocardiograma

Todos os indivíduos seleccionados para participar no estudo foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico realizado num ecógrafo GE® Vivid 7, com sonda multifrequência M3S (1.5-4.3 MHz). O ecocardiograma foi realizado segundo as recomendações da Sociedade Europeia e Americana de Ecocardiografia ⁽³⁴⁾. Foi aplicado o seguinte protocolo ecocardiográfico a todos os indivíduos (Apêndice 3):

1. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela paraesternal esquerda eixo longo, com *frame rate* superior a 50 fps;
2. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela paraesternal esquerda eixo longo, com *Doppler* de cor;
3. Aquisição de imagem em modo M na janela paraesternal esquerda eixo longo ao nível da válvula mitral para pesquisa de SAM da válvula mitral;
4. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela paraesternal esquerda eixo curto (a nível dos grandes vasos, válvula mitral, músculos papilares e ápex), com *frame rate* superior a 50 fps;
5. Aquisição de imagem de *Doppler* de cor na janela paraesternal esquerda eixo curto a nível dos grandes vasos e de *Doppler* pulsado ao nível da câmara de saída do ventrículo direito;
6. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela apical de 4 câmaras, mostrando quer as 4 câmaras quer os ventrículos, com *frame rate* superior a 50 fps;
7. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, com *Doppler* tecidual de cor, na janela apical de 4 câmaras, mostrando quer as 4 câmaras quer os ventrículos;
8. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela apical de 4 câmaras, com *Doppler* de cor;
9. Aquisição de imagem de *Doppler* contínuo ao nível da válvula aórtica e pulsado ao nível da CSVE na janela apical de 4 câmaras para pesquisa de obstrução à ejeção ventricular;
10. Aquisição de imagem de *Doppler* contínuo ao nível da válvula tricúspide na janela apical de 4 câmaras para análise do gradiente de pressão entre o ventrículo direito e a aurícula direita;
11. Aquisição de imagem de *Doppler* pulsado na janela apical de 4 câmaras ao nível dos *tips* da válvula mitral para análise do enchimento ventricular esquerdo e ao nível do anel mitral para determinação da duração da onda A;
12. Aquisição de imagem de *Doppler* pulsado na janela apical de 5 câmaras ao nível da CSVE junto do folheto anterior da válvula mitral, de modo a registar

simultaneamente o fluxo de enchimento ventricular e o fluxo da CSVE e assim obter o TRIV;

13. Aquisição de imagem de *Doppler* pulsado na janela apical de 4 câmaras ao nível da veia pulmonar superior direita para análise do fluxo venoso pulmonar;
14. Aquisição de imagem de *Doppler* tecidular na janela apical de 4 câmaras com a amostra colocada ao nível do lado septal e lateral do anel mitral para análise das velocidades de contracção e relaxamento miocárdico do VE;
15. Aquisição de imagem de modo M na janela apical de 4 câmaras ao nível do anel tricúspide;
16. Aquisição de imagem de *Doppler* tecidular na janela apical de 4 câmaras com a amostra colocada ao nível do anel tricúspide para análise das velocidades de contracção e relaxamento miocárdico do VD;
17. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela apical de 2 câmaras, mostrando quer as 2 câmaras quer o VE, com *frame rate* superior a 50 fps;
18. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, com *Doppler* tecidular de cor, na janela apical de 2 câmaras, mostrando quer as 2 câmaras quer o VE;
19. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela apical de 2 câmaras, com *Doppler* de cor;
20. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela apical de 3 câmaras, mostrando quer as 3 câmaras quer o VE, com *frame rate* superior a 50 fps;
21. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos em modo bidimensional, na janela apical de 3 câmaras, com *Doppler* de cor;
22. Aquisição de *cineloops* de dois ciclos cardíacos na janela subcostal, quer em modo bidimensional quer em modo M da veia cava inferior;
23. Armazenamento da imagem digital em formato *raw data* e posterior análise dos dados em estação de trabalho *Echopac* (GE®);
24. Todas as medições ecocardiográficas convencionais foram realizadas três vezes, tendo sido utilizada a média das três medições;
25. Em análise pós-processamento, foram determinadas a espessura das paredes ventriculares e a massa ventricular pelo método de Devereux; a dimensão linear e o volume da AE; a fracção de ejeção e os volumes telessistólico e telediastólico do ventrículo esquerdo pelo método de

Simpson; o gradiente de pressão na câmara de saída do VE; e a pressão sistólica estimada da artéria pulmonar;

26. Também em análise pós-processamento foram determinadas as velocidades das ondas E e A, a relação E/A, o TRIV, o TD, as velocidades das ondas S, D e Ar, a diferença de duração da onda Ar-A, as velocidades das ondas E', A' e S' e as suas médias e a relação E/E';
27. A análise por *speckle tracking* da deformação miocárdica também foi efectuada em pós-processamento, tendo sido utilizado um sistema semi-automático de *tracking* do miocárdio, com correcção manual do bordo endocárdico em telessístole e ajustamento da região de interesse. A partir do registo de *Doppler* pulsado do fluxo aórtico, foram marcados os momentos de abertura e encerramento da válvula aórtica. Foram analisados 18 segmentos em cada indivíduo, tendo sido incluídos apenas para efeito de análise da deformação miocárdica aqueles cuja qualidade do *tracking* miocárdico foi considerada adequada simultaneamente pelo sistema de análise automática e pelo operador (mediante avaliação visual);
28. A partir das imagens das janelas apicais de 4, 2 e 3 câmaras, obtiveram-se os valores no pico da sístole de *strain* e *strain rate* longitudinais globais (Figura 10).

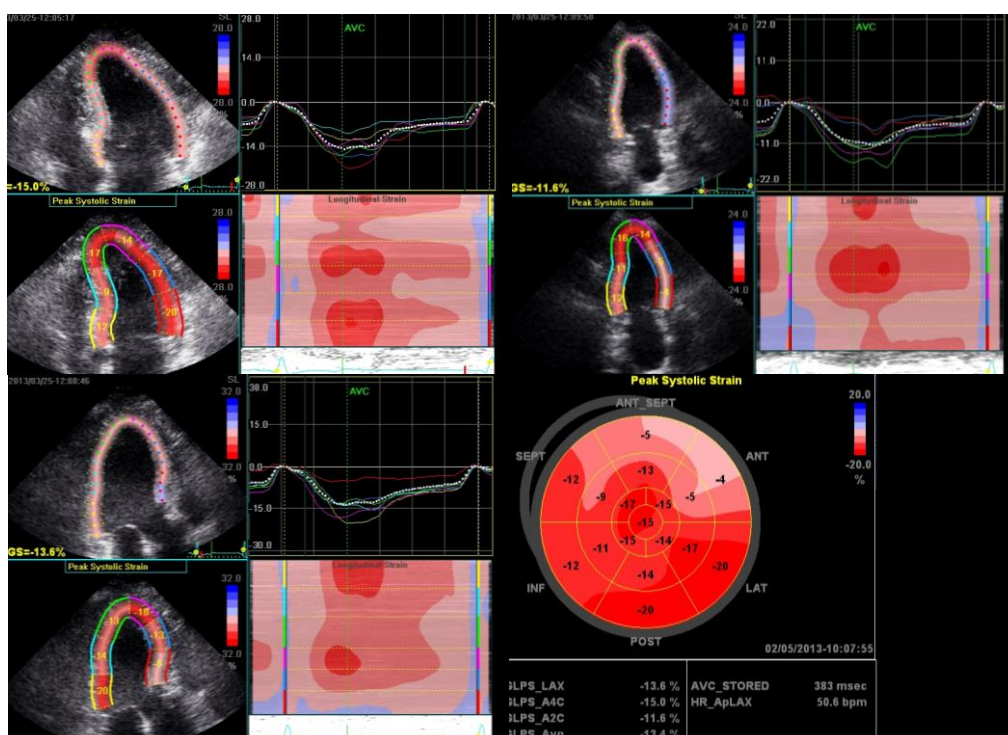


Figura 10 – *Strain* longitudinal nas janelas apicais de 4, 2 e 3 câmaras e em formato *bull's-eye* num doente com MCH obstrutiva

29. A partir das imagens da janela paraesternal esquerda eixo curto ao nível da válvula mitral, músculos papilares e ápex do VE, obtiveram-se os valores no pico da sístole de *strain* e *strain rate* radiais e circunferenciais globais (Figura 11). A partir das imagens da janela paraesternal esquerda eixo curto ao nível da válvula mitral e ápex do VE, obtiveram-se os valores de rotação basal e apical e do *twist* ventricular (Figura 12).

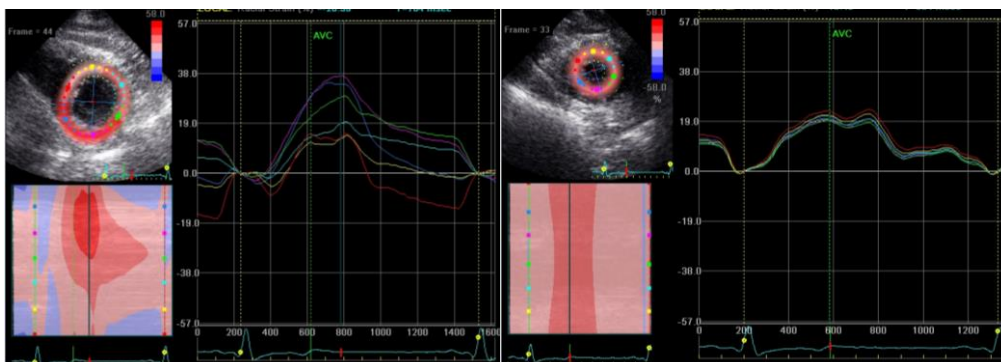


Figura 11 – Deformação miocárdica radial da base e do ápex do VE

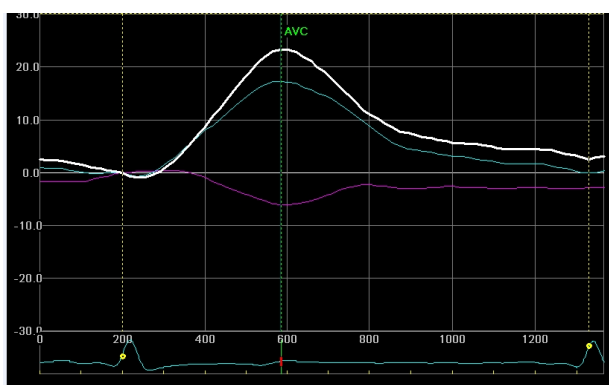


Figura 12 - Curvas de rotação basal (magenta) e apical do VE (azul) e de *twist* ventricular (branca) num doente com MCH obstrutiva

3.5. Reprodutibilidade – Variabilidade inter-observador

A reprodutibilidade depende da concordância conseguida entre resultados independentes obtidos pela mesma metodologia. A ecocardiografia é uma técnica muito dependente do operador, pelo que a experiência é fundamental para minimizar a variabilidade inter-observador, que poderá decorrer quer da técnica de aquisição das imagens quer da medição efectuada nas imagens adquiridas.

O mestrando desta tese apresenta uma grande experiência profissional quer na aquisição das imagens quer na realização das medições por ecocardiografia convencional, apresentando contudo uma experiência mais reduzida na avaliação da deformação miocárdica por *speckle tracking*. Por outro lado, algumas medidas ecocardiográficas, nomeadamente relacionadas com a deformação miocárdica, acarretam maior variabilidade inter-observador, mesmo entre observadores experientes.

Por estes motivos, logo após a realização do ecocardiograma, foi realizado um segundo ecocardiograma por um operador mais experiente a um grupo aleatório de 10 indivíduos, de modo a avaliar a variabilidade inter-observador.

3.6. Métodos de Análise de Dados

Os dados colhidos foram inseridos numa base de dados criada para esse efeito no programa de análise estatística SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0.

Foi efectuada inicialmente uma análise estatística descritiva. Para as variáveis qualitativas, foram determinadas as frequências e para as variáveis quantitativas foram determinadas as médias, medianas, desvios padrão e variâncias.

Para os dados ecocardiográficos, foi determinada a variabilidade inter-observador, tendo-se optado pelo cálculo da percentagem de variabilidade das medições, obtida pela divisão da diferença absoluta pela média das duas medições.

Posteriormente foi efectuada uma análise comparativa entre o grupo dos doentes com MCH e o grupo dos doentes com HVE secundária à HTA; e entre o grupo dos doentes com MCH e o grupo dos controlos. Do mesmo modo também foi efectuada uma análise comparativa de doentes com MCH assimétrica obstrutiva vs. não obstrutiva, MCH com disfunção diastólica grau I vs. grau II ou III e MCH com idade inferior vs. superior à mediana .

Para a comparação das variáveis qualitativas foi utilizado o teste do *Qui-Quadrado*, sendo definido um nível de significância de 95%.

Para as variáveis quantitativas contínuas, foi avaliada a normalidade da distribuição de cada variável e dado que o *n* de cada grupo é inferior a 50 optou-se pela aplicação do Teste de *Shapiro-Wilk*. Para as variáveis com distribuição normal, foi aplicado o teste *t* de *Student* com um nível de significância de 95%. Para as variáveis que não apresentaram uma distribuição normal, foi aplicado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*, também com um nível de significância de 95%.

Foi efectuada ainda uma análise multivariada usando o método de regressão linear para identificar se a idade, massa do VE, espessura do SIV e gradiente de pressão na CSVE são preditores independentes do *twist* ventricular.

Os resultados da análise estatística dos dados foram organizados sob a forma de tabelas e gráficos.

3.7. Considerações Éticas e Legais

O investigador deste trabalho regeu-se pelas boas práticas éticas e legais.

O estudo foi submetido e autorizado pelo Conselho de Ética do Centro Hospitalar do Alto Ave - Guimarães (Apêndice 4).

Foi dada informação adequada sobre o estudo a todos os indivíduos participantes e obtido o seu consentimento informado por escrito (Apêndice 5).

O anonimato dos dados foi garantido através da atribuição de um código numérico aos participantes, não constando assim dos formulários ou da base de dados informática qualquer elemento identificativo dos mesmos.

Neste estudo foram respeitadas as recomendações constantes das Declarações de Helsínquia e Tóquio, da OMS e da Comunidade Europeia, bem como a constante no DL 118/04 de 19 de Agosto, DR I Série.

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas e clínicas dos indivíduos

Este estudo incluiu prospectivamente 20 doentes com MCH, 16 doentes com HVE secundária à HTA e 17 controlos.

As características demográficas não eram significativamente diferentes entre os doentes com MCH e os doentes com HVE secundária à HTA. Os controlos eram predominantemente mulheres, ao contrário dos doentes com MCH que eram predominantemente homens. Os controlos também eram indivíduos mais jovens do que os doentes com MCH. Estas diferenças aproximaram-se da significância estatística, embora esta não tenha sido atingida. Os controlos por definição eram indivíduos saudáveis, o que se reflecte num menor índice de massa corporal (IMC) (Tabela 5).

Tabela 5 – Características demográficas dos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS					
	MCH (n=20)	HVE HTA (n=16)	CONTROLOS (n=17)	p1	p2
Sexo masculino	14 (70%)	7 (43.8%)	6 (35.3%)	0.212	0.075
Idade (anos)	60±13	61±11	54±4	0.803	0.093
IMC (Kg/m²)	29.6±4.0	29.8±3.9	26.4±4.5	0.919	0.032

MCH, miocardiopatia hipertrófica; HVE HTA, hipertrofia hipertensiva; IMC, Índice de massa corporal
p1, MCH vs. HVE HTA; p2, MCH vs. Controlos

Os doentes com HVE secundária à HTA tinham todos por definição HTA, mas de salientar que a HTA era também uma comorbilidade frequente nos doentes com MCH (55%), possivelmente explicada pela idade média destes doentes.

Quanto às restantes características clínicas cardiovasculares, não foram encontradas diferenças entre os doentes com MCH e os doentes com HVE secundária à HTA. Quer os doentes com MCH, quer os doentes com HVE secundária a HTA apresentavam ainda história de outras doenças não cardiovasculares, nomeadamente do foro tiroideu, neoplásico ou psiquiátrico (Tabela 6).

Os controlos eram por definição indivíduos saudáveis sem história de doença cardiovascular ou outra.

Tabela 6 – Características clínicas dos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
	MCH (n=20)	HVE HTA (n=16)	p
HTA	11 (55%)	16 (100%)	0.007
Diabetes <i>mellitus</i>	4 (20%)	1 (6.3%)	0.484
Dislipidemia	10 (50%)	10 (62.5%)	0.680
Tabagismo	4 (20%)	1 (6.3%)	0.484
Obesidade	3 (15%)	6 (37.5%)	0.245
História de fibrilhação auricular	3 (15%)	3 (18.8%)	1.000
Doença cerebrovascular	1 (5%)	3 (18.8%)	0.441
Doença arterial periférica	1 (5%)	1 (6.3%)	1.000
Doença pulmonar crónica obstrutiva	1 (5%)	1 (6.3%)	1.000
Outra doença não cardiovascular	11 (55%)	5 (31.3%)	0.245

MCH, miocardiopatia hipertrófica; HVE HTA, hipertrofia hipertensiva; HTA, hipertensão arterial

Apenas os doentes com MCH apresentavam sintomas cardiovasculares, nomeadamente síncope (20%), dor torácica (35%) ou dispneia (50%), sendo que metade dos doentes se encontrava em classe I e a outra metade em classe II NYHA. Apenas os doentes com MCH tinham história de hospitalizações por motivo cardiovascular (40%), sendo os motivos mais frequentes a dor torácica (25%) e a fibrilhação auricular (10%).

O ecocardiograma mostrava obstrução em repouso em 8 doentes com MCH (40%). O ecocardiograma de esforço tinha sido realizado em 6 dos doentes com MCH não obstrutiva em repouso (50%), tendo revelado obstrução induzida pelo esforço num desses doentes (17%).

O Holter 24h tinha sido realizado em 9 doentes com MCH (45%), tendo revelado extrassístoles ventriculares em 78%, taquicardias ventriculares não sustentadas em 22% e taquicardias supraventriculares em 11% desses doentes. Não houve registo de taquicardias ventriculares sustentadas ou fibrilhação/flutter auricular.

A RM cardíaca tinha sido realizada em apenas 2 doentes (10%), tendo revelado realce tardio nos pontos de inserção do VD no SIV em ambos os casos.

O estudo genético tinha sido realizado em apenas 3 doentes (15%), tendo sido identificada uma mutação das proteínas sarcoméricas em 2 desses doentes (67%).

4.2. Características de Ecocardiografia Convencional – 2D e modo M

Os doentes com MCH apresentam geralmente HVE mais severa e VE mais pequeno que os doentes com HVE secundária à HTA. Por isso, como esperado, os doentes com MCH apresentavam uma espessura do SIV e uma massa do VE significativamente maiores que os doentes com HVE secundária à HTA. Consequentemente, o diâmetro telediastólico do VE era mais pequeno nos doentes com MCH. Os controlos por definição não apresentavam HVE no ecocardiograma. Por esse motivo, a espessura quer do SIV quer da parede posterior e a massa do VE eram maiores nos doentes com MCH do que nos controlos.

A presença de HVE está geralmente associada a Fej do VE normal ou mesmo supranormal, pelo que a Fej do VE era significativamente maior nos doentes com MCH do que nos controlos (Tabela 7).

Tabela 7 – Variáveis de Ecocardiografia Convencional 2D e Modo M nos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL – 2D E MODO M					
	MCH (n=20)	HVE HTA (n=16)	CONTROLOS (n=17)	p1	p2
Espessura do SIV (mm)	20.3±3.6	14.2±1.0	8.2±1.2	<0.001	<0.001
Espessura da PP (mm)	11.6±1.9	10.6±1.5	7.8±1.0	0.100	<0.001
Diâmetro do VEtd (mm)	45.1±5.3	48.6±4.7	45.9±2.7	0.047	0.599
Massa do VE (g)	310.8±107.9	237.5±50.0	118.6±21.6	0.014	<0.001
Massa do VE indexada à ASC (g/m ²)	173.6±44.8	132.9±19.5	70.0±9.2	<0.001	<0.001
Diâmetro da AE (mm)	45.9±6.6	40.8±2.3	35.6±3.4	0.006	<0.001
Volume da AE (mL/m ²)	45.5±17.8	31.2±6.6	22.0±5.0	0.003	<0.001
Fej do VE (%)	69.8±7.3	69.1±7.0	64.9±4.3	0.780	0.019

MCH, miocardiopatia hipertrófica; HVE HTA, hipertrofia hipertensiva; SIV, septo interventricular; PP, parede posterior; VEtd, ventrículo esquerdo em telediástole; VE, ventrículo esquerdo; ASC, área de superfície corporal; AE, aurícula esquerda; Fej, fracção de ejeção

p1, MCH vs. HVE HTA; p2, MCH vs. Controlos

A disfunção diastólica característica da MCH e que frequentemente acompanha também a HVE secundária à HTA, mas que não existe nos controlos, está associada à dilatação da AE. Por isso, como esperado, quer o diâmetro quer o volume da AE eram significativamente maiores nos doentes com MCH do que nos doentes com HVE secundária à HTA, sendo normais nos controlos (Tabela 7).

A comorbilidade mais frequente nos doentes com MCH foi a HTA (55%) (Tabela 6). A HTA estava contudo medicada e controlada em todos os doentes, sendo a magnitude da HVE nestes doentes não justificável pela presença de HTA. De referir que nos doentes com MCH e HTA, a espessura do SIV e da parede posterior assim como a massa VE indexada à área de superfície corporal não foi estatisticamente diferente das observadas nos doentes com MCH sem HTA. Do mesmo modo, também nos doentes com MCH e HTA, a HVE assumia um padrão ecocardiográfico assimétrico típico de MCH (Tabela 8).

Tabela 8 – Variáveis de Ecocardiografia Convencional 2D e Modo M nos doentes com MCH com e sem HTA

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL – 2D E MODO M			
	MCH e HTA (n=11)	MCH sem HTA (n=9)	p
Espessura do SIV (mm)	19.1±2.5	21.7±4.3	0.112
Espessura da parede posterior (mm)	11.5±1.4	11.8±2.5	0.769
Diâmetro telediastólico do VE (mm)	44.7±3.2	45.7±7.3	0.686
Massa do VE (g)	284.6±51.8	342.8±149.1	0.766
Massa do VE indexada à ASC (g/m ²)	166.7±29.1	182.2±60.4	0.484

MCH, miocardiopatia hipertrófica; HTA, hipertensão arterial; SIV, septo interventricular; VE, ventrículo esquerdo; ASC, área de superfície corporal

4.3. Características de Ecocardiografia Convencional – Doppler

A disfunção diastólica foi detectada em todos os doentes com MCH (100%), mas apenas em 7 doentes com HVE secundária à HTA (43.8%), não se tendo encontrado em nenhum controlo. Esta diferença é estatisticamente significativa (p<0.001)

Nos doentes com MCH, a disfunção diastólica era mais grave do que nos doentes com HVE secundária à HTA, sendo de grau I em 12 doentes (60%), grau II em 6 doentes (30%) e grau III em 2 doentes (10%). Nos 7 doentes com HVE secundária à HTA e disfunção diastólica associada, esta era de grau I em 5 doentes (71.4%) e grau II em 2 doentes (28.6%).

Tabela 9 – Variáveis de Ecocardiografia Convencional – *Doppler* nos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL – DOPPLER					
	MCH (n=20)	HVE HTA (n=16)	CONTROLOS (n=17)	p1	p2
Vel. da onda E (cm/s)	73.0±20.3	72.2±19.2	74.4±13.4	0.909	0.801
Vel. da onda A (cm/s)	78.2±31.1	80.1±16.9	70.5±10.0	0.831	0.334
Relação E/A	1.1±0.6	1.0±0.4	1.1±0.2	0.459	0.270
TRIV (ms)	110.8±19.1	105.6±16.4	98.6±15.3	0.216	0.091
TD (ms)	309±78	267±64	225±39	0.053	<0.001
Relação de vel. das ondas S/D	1.4±0.5	1.3±0.3	1.1±0.1	0.625	0.116
Vel. da onda Ar (m/s)	0.45±0.33	0.31±0.06	0.23±0.01	0.545	0.001
Duração Ar – A (ms)	5.5±39.7	-5.9±29.4	7.0±23.5	0.520	0.064
Vel. da onda E' septal (cm/s)	4.3±1.7	6.6±2.0	9.7±2.2	<0.001	<0.001
Vel. da onda E' lateral (cm/s)	6.3±2.9	8.4±2.9	11.9±2.0	0.036	<0.001
Vel. da onda E' média (cm/s)	5.2±2.2	7.4±2.4	10.9±1.8	0.006	<0.001
Vel. da onda A' septal (cm/s)	6.8±2.3	9.0±2.6	10.4±2.3	0.010	<0.001
Vel. da onda A' lateral (cm/s)	8.8±3.3	9.7±3.1	10.5±2.3	0.413	0.079
Vel. da onda A' média (cm/s)	7.6±2.8	9.1±2.7	10.1±2.1	0.107	0.004
Vel. da onda S' septal (cm/s)	6.1±1.8	6.5±1.4	8.1±1.3	0.320	<0.001
Vel. da onda S' lateral (cm/s)	5.8±1.8	6.6±1.5	8.8±1.6	0.146	<0.001
Vel. da onda S' média (cm/s)	5.9±1.5	6.4±1.2	8.3±1.3	0.124	<0.001
Relação E/E'	15.5±6.7	10.2±3.4	7.0±1.7	0.007	<0.001
Grad. de P na CSVE (mmHg)	34.9±7.9	5.8±0.46	4.6±0.35	0.011	0.001

MCH, miocardiopatia hipertrófica; HVE HTA, hipertrofia hipertensiva; Vel, velocidade; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; TD, tempo de desaceleração; Grad, Gradiente; P, pressão; CSVE, câmara de saída do ventrículo esquerdo

p1, MCH vs. HVE HTA; p2, MCH vs. Controlos

Consequentemente, as velocidades das ondas E' a nível septal e lateral e a sua média eram menores nos doentes com MCH do que nos doentes com HVE secundária à HTA. Assim, a relação E/E' era significativamente maior nos doentes com MCH, sendo em média de valor >15, enquanto que nos doentes com HVE secundária à HTA assumia valores dentro da zona cinzenta de 9 a 14. Como a maioria dos doentes com MCH apresentava disfunção diastólica grau I, ao passo que a maioria dos doentes com HVE secundária à HTA não apresentava disfunção diastólica, o TD tende a ser significativamente maior nos doentes com MCH.

Do mesmo modo, também as velocidades das ondas E' assim como das ondas A' são menores nos doentes com MCH do que nos controlos, sendo a relação E/E' muito maior nos doentes com MCH do que nos controlos, nos quais é normal, ou seja, em média de valor <8. Também o TD e a velocidade da onda Ar são significativamente maiores nos doentes com MCH do que nos controlos que, não tendo disfunção diastólica, têm esses valores normais.

A disfunção sistólica subclínica característica da MCH também está bem patente nas velocidades das ondas S' que são menores nos doentes com MCH do que nos doentes com HVE secundária à HTA ou nos controlos, embora a significância estatística só seja atingida em relação aos controlos (Tabela 9).

4.4. Deformação miocárdica

Os valores globais de *strain* e *strain rate* longitudinais no pico da sístole eram significativamente menores nos doentes com MCH do que nos doentes com HVE secundária à HTA ou nos controlos.

Os valores globais de *strain* e *strain rate* radial também eram menores nos doentes com MCH do que nos doentes com HVE secundária à HTA ou nos controlos, embora a significância estatística só tenha sido atingida para a comparação dos valores de *strain* radial entre doentes com MCH e controlos.

Os valores globais de *strain* e *strain rate* circunferencial não diferiram significativamente entre os grupos.

O *twist* do VE era significativamente maior nos doentes com MCH do que nos controlos, não apresentando diferença em relação ao dos doentes com HVE secundária à HTA. O aumento do *twist* nos doentes com MCH foi devido a uma significativamente maior rotação basal do VE (Tabela 10).

Tabela 10 – Deformação miocárdica dos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA					
	MCH (n=20)	HVE HTA (n=16)	CONTROLOS (n=17)	p1	p2
<i>Global Longitudinal Strain</i> (%)	-16.1±4.3	-19.7±1.9	-20.7±1.7	0.003	0.001
<i>Global Longitudinal Strain Rate</i> (s ⁻¹)	-1.06±0.19	-1.03±0.66	-1.26±0.12	0.062	0.001
<i>Global Radial Strain</i> (%)	38.4±14.6	45.8±16.2	49.0±11.6	0.164	0.022
<i>Global Radial Strain Rate</i> (s ⁻¹)	1.63±0.39	1.85±0.42	1.85±0.37	0.117	0.101
<i>Global Circumferential Strain</i> (%)	-21.6±3.5	-22.2±3.3	-22.0±3.3	0.642	0.737
<i>Global Circumferential Strain Rate</i> (s ⁻¹)	-1.60±0.27	-1.67±0.23	-1.61±0.33	0.492	0.510
Rotação da base (°)	-11.4±4.3	-8.4±3.7	-6.4±3.8	0.037	0.001
Rotação do ápex (°)	10.6±6.5	11.3±4.9	10.2±3.7	0.734	0.823
<i>Twist do VE</i> (°)	21.1±8.4	19.0±4.6	15.9±5.8	0.383	0.042

MCH, miocardiopatia hipertrófica; HVE HTA, hipertrofia hipertensiva; VE, ventrículo esquerdo
p1, MCH vs. HVE HTA; p2, MCH vs. Controlos

4.5. Características demográficas e clínicas dos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

Este estudo incluiu 20 doentes com MCH, sendo que 8 eram MCH obstrutivas (40%) e 12 eram MCH não obstrutivas (60%). Segundo as *Guidelines* da ACC/AHA sobre MCH, entende-se por MCH obstrutiva aquela que está associada a obstrução em repouso, ou seja, que apresenta um gradiente de pressão na CSVE >30mmHg no ecocardiograma em repouso⁽²⁾.

As características demográficas não eram significativamente diferentes entre os doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva. Os doentes com MCH não obstrutiva apresentavam menor IMC, embora a significância estatística não tenha sido atingida (Tabela 11).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às características clínicas (Tabela 12).

Tabela 11 – Características demográficas dos doentes com MCH obstrutiva e não obstrutiva

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
	MCH OBSTRUTIVA (n=8)	MCH NÃO OBSTRUTIVA (n=12)	p
Sexo masculino	6 (75%)	8 (66.7%)	1.000
Idade (anos)	59±12	60±14	0.827
IMC (Kg/m ²)	31.9±4.6	28.2±3.0	0.054

MCH, miocardiopatia hipertrófica; IMC, Índice de massa corporal

Tabela 12 – Características clínicas dos doentes com MCH obstrutiva e não obstrutiva

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
	MCH OBSTRUTIVA (n=8)	MCH NÃO OBSTRUTIVA (n=12)	p
HTA	3 (37.5%)	8 (66.7%)	0.409
Diabetes <i>mellitus</i>	2 (25.0%)	2 (16.7%)	1.000
Dislipidemia	4 (50.0%)	6 (50.0%)	1.000
Tabagismo	3 (37.5%)	1 (8.3%)	0.304
Obesidade	2 (25.0%)	1 (8.3%)	0.701
História de fibrilhação auricular	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0.097
Doença cerebrovascular	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1.000
Doença arterial periférica	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1.000
Doença pulmonar crónica obstrutiva	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0.834
Outra doença não cardiovascular	6 (75%)	5 (41,7%)	0.313

MCH, miocardiopatia hipertrófica; HTA, hipertensão arterial

4.6. Características de Ecocardiografia Convencional – 2D e modo M dos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com MCH obstrutiva e os doentes com MCH não obstrutiva em relação à magnitude da HVE ou à Fej do VE.

A obstrução é um dos mecanismos patofisiológicos que conduz à dilatação da AE na MCH, pelo que a dilatação da AE era mais significativa nos doentes com MCH obstrutiva do que nos doentes com MCH não obstrutiva (Tabela 13).

Tabela 13 – Variáveis de Ecocardiografia Convencional - 2D e Modo M nos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL – 2D E MODO M			
	MCH OBSTRUTIVA (n=8)	MCH NÃO OBSTRUTIVA (n=12)	p
Espessura do SIV (mm)	21.1±4.8	19.7±2.6	0.910
Espessura da PP (mm)	12.7±2.0	10.9±1.6	0.042
Diâmetro do VEtd (mm)	43.7±6.7	46.1±4.2	0.323
Massa do VE (g)	335.3±161.0	294.4±53.8	0.678
Massa do VE indexada à ASC (g/m ²)	181.4±64.4	168.6±29.3	0.575
Diâmetro da AE (mm)	47.9±2.3	44.6±1.9	0.157
Volume da AE (mL/m ²)	51.6±11.8	41.7±20.3	0.039
Fej do VE (%)	68.3±6.4	70.8±7.9	0.451

MCH, miocardiopatia hipertrófica; SIV, septo interventricular; PP, parede posterior; Vetd, ventrículo esquerdo em telediástole; VE, ventrículo esquerdo; ASC, área de superfície corporal; AE, aurícula esquerda; Fej, fracção de ejeção

4.7. Características de Ecocardiografia Convencional – Doppler dos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

Nos doentes com MCH obstrutiva, a disfunção diastólica era mais grave do que nos doentes com MCH não obstrutiva, sendo de grau I em 5 doentes (62.5%), grau II em 1 doente (12.5%) e grau III em 2 doentes (25%). Nos doentes com MCH não obstrutiva, a disfunção diastólica era de grau I em 7 doentes (58.3%) e grau II em 5 doentes (41.7%), não havendo registo de grau III de disfunção diastólica. Esta diferença não atingiu contudo a significância estatística (p=0.112).

A obstrução é um dos mecanismos patofisiológicos que contribui para a disfunção diastólica na MCH. Neste estudo, os doentes com MCH obstrutiva apresentavam menor relação S/D, maior velocidade da onda Ar que era em média superior a 0.35m/s e maior diferença da duração de Ar-A que em média se aproximava dos 30ms, compatível com disfunção diastólica mais grave, contudo sem que nenhuma destas diferenças tenha atingido a significância estatística.

Os doentes com MCH obstrutiva apresentavam também maior relação E/E' do que os doentes com MCH não obstrutiva e esta diferença aproximava-se bastante da significância estatística. Contudo, a velocidade média de E' não diferia significativamente entre os dois grupos, sendo esta diferença devida essencialmente à velocidade da onda E que era significativamente maior na presença de obstrução. Esta diferença poderá ser explicada pelo maior efeito de sucção ventricular durante o *untwisting* do VE que ocorre na MCH obstrutiva (Tabela 14).

Tabela 14 – Variáveis de Ecocardiografia Convencional – *Doppler* nos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL - DOPPLER			
	MCH OBSTRUTIVA (n=8)	MCH NÃO OBSTRUTIVA (n=12)	p
Vel. da onda E (cm/s)	86.9±23.4	63.7±11.2	0.008
Vel. da onda A (cm/s)	87.4±31.0	72.1±31.0	0.294
Relação E/A	1.13±0.61	1.1±0.5	0.792
TRIV (ms)	99.5±15.7	120.0±33.8	0.127
TD (ms)	306±92	311±72	0.891
Relação de vel. das ondas S/D	1.07±0.42	1.57±0.52	0.066
Vel. da onda Ar (m/s)	0.56±0.50	0.37±0.16	0.607
Duração Ar – A (ms)	26.8±48.7	-8.7±26.5	0.388
Vel. da onda E' septal (cm/s)	4.0±0.76	4.4±2.1	1.000
Vel. da onda E' lateral (cm/s)	5.8±2.4	6.6±3.3	0.678
Vel. da onda E' média (cm/s)	5.0±1.4	5.3±2.7	0.910
Vel. da onda A' septal (cm/s)	6.1±2.4	7.2±2.3	0.342
Vel. da onda A' lateral (cm/s)	7.5±3.3	9.7±3.1	0.154
Vel. da onda A' média (cm/s)	6.6±3.0	8.3±2.5	0.205
Vel. da onda S' septal (cm/s)	6.3±2.5	5.9±1.2	0.851
Vel. da onda S' lateral (cm/s)	5.6±2.2	5.9±1.5	0.728
Vel. da onda S' média (cm/s)	6.0±2.3	5.8±0.9	0.521
Relação E/E'	18.9±7.3	13.3±5.4	0.063
Grad. de P na CSVE (mmHg)	66.9±7.0	13.6±7.4	0.001

MCH, miocardiopatia hipertrófica; Vel, velocidade; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; TD, tempo de desaceleração; Grad, Gradiente; P, pressão; CSVE, câmara de saída do ventrículo esquerdo

4.8. Deformação miocárdica dos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com MCH obstrutiva e os doentes com MCH não obstrutiva quanto aos valores globais de *strain* e *strain rate* longitudinais, radiais e circunferenciais.

O *twist* do VE é significativamente maior nos doentes com MCH obstrutiva do que nos doentes com MCH não obstrutiva, devido a uma maior rotação quer basal quer apical do VE na presença de obstrução (Tabela 15).

Tabela 15 – Deformação miocárdica nos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA			
	MCH OBSTRUTIVA (n=8)	MCH NÃO OBSTRUTIVA (n=12)	p
<i>Global Longitudinal Strain</i> (%)	-14.9±2.7	-16.8±5.0	0.348
<i>Global Longitudinal Strain Rate</i> (s ⁻¹)	-1.06±0.14	-1.07±0.22	0.913
<i>Global Radial Strain</i> (%)	35.5±11.6	40.1±16.3	0.519
<i>Global Radial Strain Rate</i> (s ⁻¹)	1.76±0.42	1.55±0.37	0.272
<i>Global Circumferential Strain</i> (%)	-23.1±4.5	-20.8±2.8	0.175
<i>Global Circumferential Strain Rate</i> (s ⁻¹)	-1.76±0.23	-1.51±0.27	0.060
Rotação da base (°)	-13.8±3.3	-8.7±4.5	0.017
Rotação do ápex (°)	14.8±5.6	7.6±4.9	0.009
<i>Twist</i> do VE (°)	27.9±9.0	15.3±4.4	0.001

MCH, miocardiopatia hipertrófica; VE, ventrículo esquerdo

Os valores globais de *strain* e *strain rate* longitudinais eram significativamente menores nos doentes com MCH quer obstrutiva quer não obstrutiva em comparação com os controlos.

Os valores globais de *strain* e *strain rate* radial eram menores nos doentes com MCH obstrutiva ou não obstrutiva, embora a significância estatística só tivesse sido atingida para a comparação do *strain* entre MCH obstrutiva e controlos e para a comparação do *strain rate* entre MCH não obstrutiva e controlos.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto ao *strain* e *strain rate* circunferenciais entre os grupos.

O *twist* do VE estava preservado nos doentes com MCH não obstrutiva, não se tendo observado diferença estatisticamente significativa em relação aos controlos. Já o *twist* dos doentes com MCH obstrutiva encontrava-se significativamente aumentado em relação aos controlos por aumento significativo da rotação quer basal quer apical do VE (Tabela 16).

Tabela 16 – Comparação da deformação miocárdica dos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva com o grupo controlo

DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA			
	CONTROLOS (n=17)	p1	p2
Global Longitudinal Strain(%)	-20.7±1.7	< 0.001	0.008
Global Longitudinal Strain Rate (s ⁻¹)	-1.26±0.12	0.001	0.007
Global Radial Strain(%)	49.0±11.6	0.016	0.095
Global Radial Strain Rate (s ⁻¹)	1.85±0.37	0.636	0.046
Global Circumferential Strain(%)	-22.0±3.3	0.518	0.296
Global Circumferential Strain Rate(s ⁻¹)	-1.61±0.33	0.075	0.777
Rotação da base (°)	-6.4±3.8	< 0.001	0.155
Rotação do ápex (°)	10.2±3.7	0.024	0.114
Twist do VE (°)	15.9±5.8	0.001	0.746

MCH, miocardiopatia hipertrófica; VE, ventrículo esquerdo
p1, MCH obstrutiva vs. Controlos; p2, MCH não obstrutiva vs. Controlos

Aplicando o método da regressão linear, identificou-se o gradiente de pressão da CSVE como preditor do *twist* do VE (p=0.05), independentemente da espessura do SIV, massa do VE, relação E/E' e idade (Tabela 17).

Tabela 17 – Factores preditores do *twist* ventricular nos doentes com MCH

COEFICIENTES					
VARIÁVEIS	COEF. NÃO STANDARDIZADOS		COEFICIENTES STANDARDIZADOS	t	p
	B	Erro padrão	Beta		
Relação E/E'	-0.324	0.391	-0.244	-0.828	0.425
Espessura SIV	1.715	1.128	0.678	1.521	0.157
Massa do VE	-0.062	0.089	-0.299	-0.699	0.499
Grad. P CSVE	0.160	0.073	0.590	2.206	0.050
Idade	0.310	0.195	0.409	1.585	0.141

SIV, septo interventricular; VE, ventrículo esquerdo; Grad, Gradiente; P, pressão; CSVE, câmara de saída do ventrículo esquerdo

4.9. Características demográficas e clínicas dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

Este estudo incluiu 20 doentes com MCH, sendo que 12 tinham disfunção diastólica grau I (60%) e 8 tinham disfunção diastólica grau II ou III (40%).

Não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às características demográficas ou clínicas (Tabela 18 e 19).

Tabela 18 – Características demográficas dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
	MCH com DD Grau I (n=12)	MCH com DD Grau II/III (n=8)	p
Sexo masculino	9 (75%)	5 (62.5%)	0.921
Idade (anos)	64±10	53±14	0.469
IMC (Kg/m ²)	30.0±3.2	29.1±5.0	0.131

MCH, miocardiopatia hipertrófica; DD, disfunção diastólica; IMC, Índice de massa corporal

Tabela 19 – Características clínicas dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
	MCH com DD Grau I (n=12)	MCH com DD Grau II/III (n=8)	p
HTA	8 (66.7%)	3 (37.5%)	0.409
Diabetes <i>mellitus</i>	3 (25.0%)	1 (12.5%)	0.909
Dislipidemia	6 (50.0%)	4 (50.0%)	1.000
Tabagismo	3 (25.0%)	1 (12.5%)	0.909
Obesidade	1 (8.3%)	2 (25.0%)	0.701
História de fibrilhação auricular	1 (8.3%)	2 (25.0%)	0.701
Doença cerebrovascular	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1.000
Doença arterial periférica	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1.000
Doença pulmonar crónica obstrutiva	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1.000
Outra doença não cardiovascular	6 (50%)	5 (62,5%)	0.927

MCH, miocardiopatia hipertrófica; DD, disfunção diastólica; HTA, hipertensão arterial

4.10. Características de Ecocardiografia Convencional – 2D e modo M dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

Os doentes com MCH e disfunção diastólica mais grave (grau II ou III) apresentavam um volume da AE significativamente maior.

Não foram registadas outras diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às características de ecocardiografia convencional – 2D e modo M (Tabela 20).

Tabela 20 – Variáveis de Ecocardiografia Convencional - 2D e Modo M dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL – 2D E MODO M			
	MCH com DD Grau I (n=12)	MCH com DD Grau II/III (n=8)	p
Espessura do SIV (mm)	19.3±2.0	21.8±5.0	0.140
Espessura da PP (mm)	11.7±1.5	11.5±2.6	0.852
Diâmetro do VEd (mm)	44.7±4.7	45.8±6.4	0.673
Massa do VE (g)	289.1±22.1	343.3±50.5	0.473
Massa do VE indexada à ASC (g/m ²)	166.0±34.0	183.2±56.7	0.436
Diâmetro da AE (mm)	44.8±5.0	47.7±8.6	0.355
Volume da AE (mL/m ²)	37.5±8.9	55.6±21.4	0.026
Fej do VE (%)	70.2±8.1	69.3±6.3	0.790

MCH, miocardiopatia hipertrófica; DD, disfunção diastólica; SIV, septo interventricular; PP, parede posterior; VEd, ventrículo esquerdo em telediástole; VE, ventrículo esquerdo; ASC, área de superfície corporal; AE, aurícula esquerda; Fej, fracção de ejeção

4.11. Características de Ecocardiografia Convencional – Doppler dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

Os doentes com MCH e disfunção diastólica grau I apresentavam, como esperado, uma relação E/A significativamente menor e um TRIV significativamente maior. A relação E/E' era também menor nos doentes com disfunção diastólica grau I, embora esta diferença não tenha atingido a significância estatística.

Os doentes com disfunção diastólica mais ligeira (grau I) tinham também menor disfunção sistólica, apresentando maior velocidade da onda S', diferença que no entanto não atingiu a significância estatística (Tabela 21).

Tabela 21 – Variáveis de Ecocardiografia Convencional -*Doppler* dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL - DOPPLER			
	MCH com DD Grau I (n=12)	MCH com DD Grau II/III (n=8)	<i>p</i>
Vel. da onda E (cm/s)	67.6±15.9	81.0±24.6	0.151
Vel. da onda A (cm/s)	94.0±24.6	54.5±24.8	0.002
Relação E/A	0.7±0.13	1.6±0.5	<0.001
TRIV (ms)	123.1±31.3	94.9±15.6	0.030
TD (ms)	319±67	294±96	0.502
Relação de vel. das ondas S/D	1.53±0.69	1.19±0.13	0.214
Vel. da onda Ar (m/s)	0.56±0.14	0.32±0.05	0.121
Duração Ar – A (ms)	9.4±54.1	1.1±14.4	0.704
Vel. da onda E' septal (cm/s)	3.9±0.34	4.8±0.77	0.521
Vel. da onda E' lateral (cm/s)	5.8±0.66	7.0±1.31	0.571
Vel. da onda E' média (cm/s)	4.8±0.48	5.8±1.01	0.678
Vel. da onda A' septal (cm/s)	8.1±1.8	4.8±1.5	<0.001
Vel. da onda A' lateral (cm/s)	10.6±2.2	6.1±2.9	0.001
Vel. da onda A' média (cm/s)	9.1±1.9	5.3±2.1	<0.001
Vel. da onda S' septal (cm/s)	6.4±2.1	5.5±1.2	0.282
Vel. da onda S' lateral (cm/s)	6.3±1.7	5.0±1.7	0.099
Vel. da onda S' média (cm/s)	6.3±0.5	5.3±0.3	0.157
Relação E/E'	14.9±5.0	16.4±8.9	0.638
Grad. de P na CSVE (mmHg)	37.0±10.3	31.8±13.1	0.473

MCH, miocardiopatia hipertrófica; DD, disfunção diastólica; Vel, velocidade; TRIV, tempo de relaxamento isovolumétrico; TD, tempo de desaceleração; Grad, Gradiente; P, pressão; CSVE, câmara de saída do ventrículo esquerdo

4.12. Deformação miocárdica dos doentes com MCH e disfunção diastólica grau I e MCH e disfunção diastólica grau II ou III

Os doentes com MCH e disfunção diastólica grau I apresentavam valores globais de *strain* e *strain rate* longitudinais, radiais e circunferenciais semelhantes aos dos doentes com MCH e disfunção diastólica grau II ou III.

O *twist* do VE também não foi estatisticamente diferente entre os doentes com MCH e disfunção diastólica grau I e os doentes com MCH e disfunção diastólica grau II ou III (Tabela 22).

Tabela 22 – Deformação miocárdica dos doentes com MCH de acordo com o grau de disfunção diastólica

DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA			
	MCH com DD Grau I (n=12)	MCH com DD Grau II ou III (n=8)	<i>p</i>
<i>Global Longitudinal Strain</i> (%)	-16.3±4.9	-15.7±3.4	0.746
<i>Global Longitudinal Strain Rate</i> (s ⁻¹)	-1.08±0.22	-1.04±0.14	0.718
<i>Global Radial Strain</i> (%)	36.3±14.4	41.3±15.3	0.477
<i>Global Radial Strain Rate</i> (s ⁻¹)	1.59±0.48	1.69±0.25	0.617
<i>Global Circumferential Strain</i> (%)	-21.8±0.9	-21.4±1.5	0.600
<i>Global Circumferential Strain Rate</i> (s ⁻¹)	-1.61±0.30	-1.59±0.26	0.849
Rotação da base (°)	-9.8±4.7	-11.5±4.8	0.435
Rotação do ápex (°)	10.1±1.6	10.4±2.7	0.717
<i>Twist</i> do VE (°)	19.1±2.2	21.0±3.9	0.904

MCH, miocardiopatia hipertrófica; DD, disfunção diastólica; VE, ventrículo esquerdo

4.13. Variabilidade inter-observador

A análise de uma amostra aleatória de 10 indivíduos permitiu encontrar uma variabilidade interobservador média de 9.9% para o *strain* e de 8.3% para o *strain rate*, sendo que esta variabilidade foi menor para a deformação miocárdica longitudinal e maior para a deformação miocárdica radial. A variabilidade interobservador encontrada para a medição do *twist* ventricular foi de cerca de 15% (Tabela 23).

Tabela 23 – Variabilidade interobservador para a deformação miocárdica

	VARIABILIDADE INTEROBSERVADOR (%)
<i>Global Longitudinal Strain</i> (%)	6.9%
<i>Global Longitudinal Strain Rate</i> (s ⁻¹)	4.4%
<i>Global Radial Strain</i> (%)	15.5%
<i>Global Radial Strain Rate</i> (s ⁻¹)	13.2%
<i>Global Circumferential Strain</i> (%)	7.3%
<i>Global Circumferential Strain Rate</i> (s ⁻¹)	7.2%
Rotação da base (°)	14.9%
Rotação do ápex (°)	10.6%
<i>Twist</i> do VE (°)	14.6%

5. DISCUSSÃO

A discussão desta tese centra-se nos resultados da deformação miocárdica, uma vez que estes se referem directamente aos objectivos de estudo desta tese. Deste modo, os achados de ecocardiografia convencional – 2D e modo M e *Doppler*, por se encontrarem já bem documentados na literatura, mereceram discussão aquando da sua respectiva apresentação na secção dos resultados desta tese.

5.1. Deformação miocárdica obtida por *Speckle tracking* vs. *Doppler* tecidual

O objectivo fundamental desta tese consistia na avaliação da deformação miocárdica nos doentes com MCH.

Para a avaliação da deformação miocárdica, foi escolhida a técnica de *Speckle tracking*, porque, em comparação com o *Doppler* tecidual, é menos influenciada pelos movimentos de translação ou *tethering* cardíacos e menos dependente do ângulo entre a região miocárdica de interesse e o feixe de ultrassons, permitindo assim avaliar o *strain* em todas as direcções e em todos os segmentos cardíacos. Para além disso, é uma técnica semi-automatizada e por isso menos *time-consuming* e mais reprodutível.

5.2. Deformação miocárdica longitudinal nos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

Neste estudo, os valores globais de *strain* e *strain rate* longitudinais eram significativamente menores nos doentes com MCH do que nos doentes com HVE secundária à HTA e do que nos controlos.

Estes achados são consistentes com os dados da literatura. Afonso *et al.* mostraram que o *strain* longitudinal global tem uma excelente capacidade para diferenciar os doentes com MCH dos doentes com HVE secundária à HTA⁽⁷⁵⁾. Também Richand *et al.* demonstraram que o *strain* longitudinal global permitia a distinção entre doentes com MCH e controlos⁽⁷⁶⁾. Butz *et al.* propuseram um *cut-off* de *strain* longitudinal global de -10%, acima do qual os doentes com MCH eram distinguidos dos controlos com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 95%⁽⁷⁷⁾.

O facto destes achados serem consistentes com a literatura argumenta a favor da qualidade de aquisição e processamento das imagens ecocardiográficas e respectiva interpretação dos resultados de deformação miocárdica deste mestrando.

A redução do *strain* longitudinal global nos doentes com MCH encontra justificação no facto de que a região subendocárdica, composta por fibras com

orientação longitudinal, é a mais vulnerável à lesão miocárdica e portanto a primeira a sofrer dano nos doentes com MCH⁽⁶⁴⁾. A redução do *strain* longitudinal global é assim reveladora da disfunção sistólica subclínica que existe nos doentes com MCH, apesar da Fej do VE conservada.

Apesar de existirem vários estudos a sugerir uma correlação entre o *strain* longitudinal global e regional e a presença de fibrose miocárdica nos doentes com MCH^(82, 84, 85, 86), essa avaliação não foi realizada nesta tese, dado que apenas 2 dos 20 doentes com MCH deste estudo tinham realizado RM cardíaca e a presença de realce tardio foi detectada em ambos os doentes.

Do mesmo modo, apenas 9 dos 20 doentes com MCH deste estudo tinham realizado Holter 24h (45%), tendo sido encontradas taquicardias ventriculares não sustentadas em apenas 2 desses doentes. Embora existam estudos a demonstrar uma associação entre o *strain* longitudinal global e regional e a ocorrência de taquicardias ventriculares não sustentadas^(89, 90), o pequeno número de doentes neste estudo limitou essa análise.

5.3. Deformação miocárdica radial e circunferencial nos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

A lesão subendocárdica resulta em diminuição do *strain* longitudinal, mas com preservação do *strain* circunferencial e radial, do *twist* e da Fej do VE. À medida que a lesão evolui e se torna transmural, ocorre redução do *strain* radial e circunferencial, do *twist* e consequentemente da Fej do VE⁽⁶⁴⁾.

Os dados da literatura mostram que os doentes com MCH assimétrica septal apresentam redução dos valores globais do *strain* radial e circunferencial em comparação com os controlos⁽⁹¹⁾.

Neste estudo, os valores globais de *strain* e *strain rate* radiais eram menores nos doentes com MCH do que nos doentes com HVE secundária à HTA e do que nos controlos, mas essas diferenças não atingiram a significância estatística, excepto para a comparação dos valores globais de *strain* radial entre os doentes com MCH e controlos. Em relação aos valores globais de *strain* e *strain rate* circunferenciais, não foram encontradas diferenças entre os grupos neste estudo.

A justificação para estes resultados poderá residir no número de doentes com MCH incluídos neste estudo, que a ser maior poderia ter permitido encontrar a significância estatística para a redução do *strain* e *strain rate* radial nos doentes com MCH em comparação quer com os doentes com HVE secundária à HTA quer com os controlos.

Contudo, mais importante e de salientar é que a Fej do VE dos doentes com MCH deste estudo é supranormal e significativamente maior do que a dos controlos, o que leva a pensar que a lesão miocárdica nestes doentes não era demasiado avançada, o que poderá justificar a inexistência de redução dos valores globais de *strain* e *strain rate* circunferenciais, assim como a ausência de significância estatística na redução do *strain rate* radial.

5.4. Mecânica torsional nos doentes com MCH, doentes com HVE secundária à HTA e controlos

Neste estudo, o *twist* do VE era significativamente maior nos doentes com MCH do que nos controlos, sendo semelhante ao dos doentes com HVE secundária à HTA. O aumento do *twist* ventricular nos doentes com MCH foi devido a um aumento significativo da rotação basal do VE, não se tendo encontrado diferença na rotação apical.

Embora a questão da mecânica torsional nos doentes com MCH não tenha sido até ao momento objecto de muitos estudos, estes achados são consistentes com os dados existentes na literatura.

Curiosamente, os primeiros estudos a demonstrar o aumento da torsão ventricular nos doentes com MCH foram baseados na avaliação da deformação miocárdica por RM cardíaca e técnicas de *tagging* miocárdico⁽⁹³⁾.

Os estudos ecocardiográficos nesta matéria têm demonstrado que os doentes com MCH assimétrica septal e Fej do VE conservada, como os doentes deste estudo, têm aumento do *twist* ventricular^(92, 96). Segundo van Dalen *et al.*, este aumento do *twist* é devido a um aumento da rotação basal do VE⁽⁹⁶⁾, tal como foi encontrado neste estudo.

Segundo o mesmo autor, o *twist* ventricular parece ainda variar de acordo com a morfologia do septo, sendo que os doentes com uma curvatura septal sigmóide típica têm maior *twist* ventricular e maior rotação apical em comparação com os doentes com curvatura septal reversa⁽⁹⁶⁾. Usando a tecnologia de *strain* 3D, Urbano *et al.* demonstraram que os doentes com MCH tinham um aumento do *twist* em relação aos controlos, essencialmente à custa de um aumento da rotação apical nos doentes com MCH obstrutiva⁽⁹⁷⁾.

Deste modo, a explicação para não se ter encontrado neste estudo um aumento da rotação apical nos doentes com MCH poderá residir no facto de que estes doentes apresentavam morfologias diferentes de curvatura septal e apenas 40% deles tinham MCH obstrutivas.

Saito *et al.*, comparando doentes com MCH, HVE hipertensiva e controlos, demonstraram que a torsão está aumentada quer nos doentes com MCH quer nos doentes com hipertrofia hipertensiva⁽⁹⁴⁾. Também no estudo desta tese, o *twist* estava aumentado nos doentes com MCH, sendo semelhante ao encontrado nos doentes com HVE secundária à HTA.

5.5. Deformação miocárdica nos doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva

Neste estudo, o *twist* ventricular estava preservado nos doentes com MCH não obstrutiva, não se tendo observado diferença estatisticamente significativa em relação aos controlos. Já o *twist* ventricular dos doentes com MCH obstrutiva encontrava-se significativamente aumentado em relação aos controlos e em relação aos doentes com MCH não obstrutiva por aumento significativo da rotação quer basal quer apical do VE.

Aplicando o método da regressão linear, identificou-se o gradiente de pressão da CSVE como preditor do *twist* do VE, independentemente da espessura do SIV, massa do VE, relação E/E' e idade.

Não existem muitos estudos especificamente sobre a torsão ventricular nos doentes com MCH obstrutiva ou não obstrutiva e muito menos comparando os doentes com MCH obstrutiva e MCH não obstrutiva. Do conhecimento do mestrando, existe um estudo de Urbano *et al.*, que aplicando a tecnologia de *strain* 3D, demonstrou que os doentes com MCH tinham um aumento do *twist* em relação aos controlos, essencialmente à custa de um aumento da rotação apical nos doentes com MCH obstrutiva que era significativamente maior que a observada nos doentes com MCH não obstrutiva⁽⁹⁷⁾. Contrariamente ao estudo de Urbano *et al.*, o estudo de Wang *et al.* mostrou que o *twist* ventricular em doentes com MCH obstrutiva não era diferente do dos controlos⁽⁹⁸⁾.

Permanecendo esta questão por esclarecer, esta tese vem acrescentar evidência científica, na medida em que revela um aumento muito significativo do *twist* ventricular nos doentes com MCH obstrutiva e que é muito superior ao *twist* ventricular quer dos controlos quer dos doentes com MCH não obstrutiva. Esta tese acrescenta ainda que esse aumento do *twist* nos doentes com MCH obstrutiva é devido a um aumento muito significativo da rotação não só apical, mas também basal do VE, que são muito maiores que as observadas nos doentes com MCH não obstrutiva ou controlos. Esta tese permitiu ainda estabelecer o gradiente de pressão na CSVE como preditor independente do *twist* ventricular, reforçando a evidência deste achado.

O aumento do *twist* ventricular nos doentes com MCH obstrutiva parece assim constituir um mecanismo compensatório para ultrapassar a obstrução à ejeção do

VE. Com um aumento da rotação quer basal quer apical do VE e conseqüentemente do *twist*, garante-se maior força de contracção miocárdica a fim de ultrapassar a obstrução e maximizar o volume de ejeção.

5.6. Deformação miocárdica nos doentes com MCH em diferentes graus de disfunção diastólica

Neste estudo, os doentes com MCH e disfunção diastólica grau I apresentavam valores globais de *strain* e *strain rate* longitudinais, radiais e circunferenciais semelhantes aos dos doentes com MCH e disfunção diastólica grau II ou III. O *twist* do VE também não foi estatisticamente diferente entre os doentes com MCH e disfunção diastólica grau I e os doentes com MCH e disfunção diastólica grau II ou III.

O *strain* e o *strain rate* avaliados neste estudo referiram-se apenas à função sistólica ventricular, não se tendo utilizado a técnica de *strain* por *speckle tracking* para avaliação da função diastólica neste estudo.

Na literatura está descrito um aumento da torsão ventricular na disfunção diastólica grau I, uma “normalização” na disfunção diastólica grau II e uma redução da torsão na disfunção diastólica grau III⁽⁶⁵⁾ (Figura 13).

Park *et al.*, num dos primeiros estudos de torsão ventricular avaliada por *Speckle Tracking* 2D, incluindo doentes com HTA, MCH ou amiloidose e Fej do VE conservada, verificou que os doentes com disfunção diastólica ligeira tinham aumento da torsão, enquanto que os doentes com disfunção diastólica moderada ou grave tinham torsão normal ou reduzida⁽¹⁰⁰⁾.

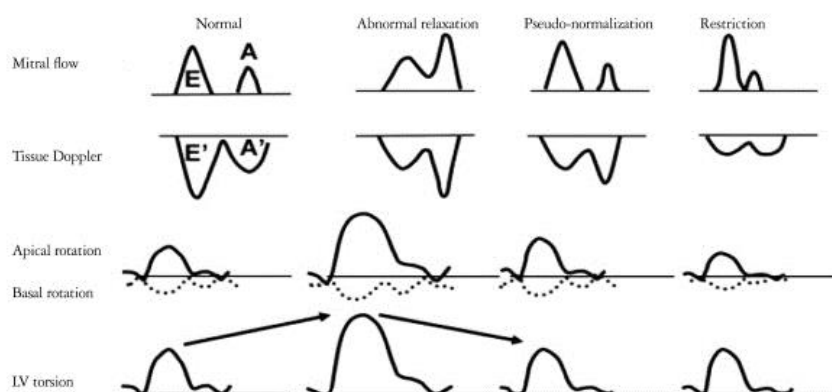


Figura 13 - Torsão ventricular de acordo com a disfunção diastólica⁽⁶⁵⁾

Neste estudo, os doentes com MCH tinham predominantemente disfunção diastólica grau I (60%) ou grau II (30%). Apenas 10% tinham doença mais avançada com disfunção diastólica mais grave. O número limitado de indivíduos com disfunção

diastólica grau III poderá justificar a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

5.7. Variabilidade inter-observador na avaliação da deformação miocárdica

Este estudo apresentou uma variabilidade inter-observador de 6.9% e 4.4% para o *strain* e *strain rate* longitudinais, de 7.3% e 7.2% para o *strain* e *strain rate* circunferenciais e de 15.5% e 13.2% para o *strain* e *strain rate* radiais. Assim, a variabilidade inter-observador média para todos os tipos de *strain* neste estudo foi de 9.9%. Neste estudo, a variabilidade inter-observador foi de 14.6% para o *twist* ventricular.

A variabilidade inter-observador encontrada para os valores de *strain* neste estudo é aceitável, quando comparada com a verificada noutros estudos de deformação miocárdica realizados em doentes com MCH e HVE. Serri *et al.*, num estudo de deformação miocárdica em doentes com MCH e controlos, relataram uma variabilidade inter-observador de 7.5% para o *strain* longitudinal, 10% para o *strain* circunferencial e 13.5% para o *strain* radial, sendo a média para todos os tipos de *strain* de 11%⁽¹¹¹⁾. Nishikage *et al.*, num estudo de deformação miocárdica em doentes com HVE secundária à HTA e controlos, relataram uma variabilidade inter-observador de 5.7±3.6% para o *strain* longitudinal, 12.3±10.4% para o *strain* circunferencial e 10.3±8.1% para o *strain* radial. Relataram ainda uma variabilidade inter-observador de 7.2±3.6% para o *twist* ventricular⁽¹¹²⁾. Popescu *et al.*, num estudo de deformação miocárdica de doentes com HVE secundária a estenose aórtica severa, relataram uma variabilidade inter-observador de 8.5±7.8%⁽¹¹³⁾.

Deste modo, o estudo desta tese apresenta uma variabilidade inter-observador aceitável para os valores de deformação miocárdica.

5.8. Vantagens do estudo

Esta tese apresenta muitos aspectos positivos. Em primeiro lugar, tem um objectivo bem definido e uma metodologia bem definida e adequada ao objectivo da tese. Trata-se de um estudo prospectivo, o que permitiu diminuir os viés de selecção dos indivíduos. Por outro lado, foi definido um protocolo de aquisição de imagens ecocardiográficas que foi aplicado prospectivamente, o que contribuiu para adquirir imagens com uma melhor qualidade e segundo os pré-requisitos necessários para atingir os objectivos do estudo. Do mesmo modo, foram criados formulários específicos para o estudo que também foram aplicados prospectivamente, o que

permitiu obter e registar a informação clínica adequada e adaptada ao estudo. Outro aspecto positivo é que este estudo não se limitou a comparar um grupo de doentes com MCH com um grupo de controlos, mas também o comparou com um grupo de HVE secundária à HTA. Para a avaliação da deformação miocárdica, foi escolhida a técnica de *speckle tracking*, em detrimento do *Doppler* tecidual, por se tratar de uma técnica mais reprodutível, menos influenciada pelos movimentos de translação ou *tethering* cardíacos e menos dependente do ângulo entre a região miocárdica de interesse e o feixe de ultrassons, permitindo assim avaliar o *strain* em todas as direções e em todos os segmentos cardíacos.

Os resultados do estudo ecocardiográfico convencional são consistentes com uma boa qualidade da aquisição e interpretação das imagens ecocardiográficas, uma vez que são consistentes com os dados descritos na literatura.

Do mesmo modo, os resultados da deformação miocárdica apresentam uma variabilidade inter-observador aceitável e em linha com outros estudos que utilizaram a técnica de *speckle tracking* para avaliação da deformação miocárdica.

Finalmente, é de salientar que esta tese acrescenta evidência científica relevante para uma melhor compreensão da deformação miocárdica na MCH, nomeadamente ao mostrar que o *twist* ventricular se encontra aumentado nos doentes com MCH em relação aos controlos, mas mais especificamente aumentado nos doentes com MCH obstrutiva quando comparado quer com os doentes com MCH não obstrutiva quer com os controlos, nos quais o *twist* está preservado. Esta tese mostra ainda que este aumento do *twist* ventricular se deve a um aumento significativo da rotação não só apical mas também basal do VE. Esta evidência foi consolidada com a identificação do gradiente de pressão na CSVE como preditor independente do *twist* ventricular.

Os resultados preliminares deste estudo, pela sua relevância científica, mereceram apresentação no ***II Florence International Symposium on Advances in Cardiomyopathies***, que teve lugar em Florença em Setembro de 2012, e posteriormente no ***EUROECHO 2012***, que teve lugar em Atenas em Dezembro de 2012 (Apêndice 6 e 7). Este trabalho mereceu ainda a publicação sob a forma de *abstract* na revista ***European Journal of Echocardiography***:

- M. Lourenco, O. Azevedo, I. Machado, I. Nogueira, M. Fernandes, I. Quelhas, A. Lourenco. Impact of outflow tract obstruction on left ventricular torsion of patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy: a study based on strain by speckle tracking. *Eur J Echocardiography Abstracts Supplement* 2012; 13 (S1), i154.

5.9. Limitações do estudo

A técnica de *speckle tracking* apresenta algumas limitações na avaliação da deformação miocárdica, nomeadamente uma *frame rate* mais baixa (cerca de 50-90 fps) do que o *Doppler* tecidual (cerca de 100-250 fps). Por esse motivo, a determinação dos picos de *strain rate* pode estar subestimada. Neste estudo, não se observou taquicardia durante a realização dos ecocardiogramas, o que poderá ter contribuído para diminuir esta limitação.

Um ponto fundamental para a realização deste estudo prendeu-se com a necessidade de adquirir imagens ecocardiográficas de boa qualidade, nomeadamente evitando o *foreshortening* do ápex do VE nas janelas apicais e os eixos curtos não circulares, para que se garantisse a fiabilidade dos resultados da deformação miocárdica. Não é demais enfatizar que a técnica de *Speckle Tracking* depende de uma boa qualidade da imagem adquirida e que especificamente a avaliação do *twist* ventricular pode ser limitada pela aquisição de eixos curtos não circulares, como ocorre frequentemente a nível apical. Outras limitações na avaliação do *twist* ocorrem no eixo curto do VE ao nível basal, devido à necessidade de uma maior largura de sector a esse nível e ao movimento fora do plano da imagem que ocorre à medida que a base desce em direcção ao ápex na sístole.

Outra limitação deste estudo reside na utilização da técnica de *Speckle Tracking* 2D. Esta tecnologia em 2D pressupõe que seja possível fazer sempre o *tracking* dos *speckles* de *frame* para *frame*, mas isto nem sempre é possível se existir movimento fora do plano da imagem. A utilização da técnica *Speckle Tracking* 3D poderia permitir ultrapassar esta limitação e outras limitações relacionadas com a aquisição dos planos 2D. Contudo, esta técnica possui também limitações, nomeadamente uma *frame rate* mais baixa que em 2D, necessitando ainda de validação numa série de cenários clínicos⁽⁶⁴⁾.

Finalmente, este estudo incluiu um número limitado de indivíduos em cada grupo, pelo que os resultados deste estudo necessitam de ser confirmados em estudos de maior dimensão.

6. CONCLUSÃO

Esta tese mostrou que o *twist* ventricular se encontra aumentado nos doentes com MCH em relação aos controlos, mas mais especificamente aumentado nos doentes com MCH obstrutiva quando comparado com os doentes com MCH não obstrutiva, nos quais o *twist* está preservado e semelhante ao dos controlos. Esta tese mostrou ainda que este aumento do *twist* ventricular nos doentes com MCH obstrutiva se deve a um aumento significativo da rotação não só apical mas também basal do VE. Esta evidência foi consolidada com a identificação do gradiente de pressão na CSVE como preditor independente do *twist* ventricular nos doentes com MCH.

Este mestrando considera que esta tese acrescentou evidência científica relevante, tendo contribuído para uma melhor compreensão da deformação miocárdica nos doentes com MCH.

7. REFERÊNCIAS

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, *et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal* **2008**; 29: 270-276.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, *et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2011**; 124: e783-e831.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, *et al.* Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* **1995**; 92:785-789.
4. Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* **2010**; 40(4): 360-369.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* **2004**; 116: 63-65.
6. Zou Y, Song L, Wang Z, *et al.* Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* **2004**; 116: 14-18.
7. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, *et al.* Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 46: 480-487.
8. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, *et al.* Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* **1989**; 321: 1372-1378.
9. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2008**; 19: 104-110.
10. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 54: 201-211.
11. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* **2001**; 104: 557-567.
12. Seidman C, Seidman JG. Identifying Sarcomere Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Personal History. *Circ Res* **2011**; 108: 743-750.
13. Ho CY, Landstrom AP, Ackerman MJ. Genetics and Clinical Destiny: Improving Care in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* **2010**; 122: 2430-2440.

14. Charron P, Arad M, Arbustini E. Genetic counseling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart Journal* **2010**; 31: 2715-2728.
15. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* **2002**; 287: 1308-1320.
16. Losi MA, Nistiri S, Galderisi M, et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovascular Ultrasound* **2010**; 8:7-26.
17. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* **2006**; 114: 2232-2239.
18. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **2000**; 36: 1344-1354.
19. Pollick C, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: the quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* **1984**; 69: 43-49.
20. Marian AJ. Contemporary Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Texas Heart Institute Journal* **2009**; 36: 194-204.
21. Maron SM. Clinical Utility of Cardiovascular Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* **2012**; 14: 13-34.
22. Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *European Journal of Echocardiography* **2009**; 10: iii9-iii14.
23. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* **2001**; 88: 53-58.
24. Minoshima M, Noda A, Nishizawa T, et al. Endomyocardial Radial Strain Imaging and Left Ventricular Relaxation Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy or Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. *Circ J* **2009**; 73(12): 2294-9.

25. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herod M, *et al.* Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **2005**; 112: 855-861.
26. Desai MY, Ommen SR, Mckenna WJ, *et al.* Imaging phenotype versus genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* **2011**; 4: 156-168.
27. Wheeler M, Pavlovic A, DeGoma E, *et al.* A New Era in Clinical Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* **2009**; 2: 381–391.
28. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* **2009**; 10, 165-193.
29. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, *et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* **2006**; 113: 1807-1816
30. Doi YL, Mckenna WJ, Oakley CM, *et al.* “Pseudo” systolic anterior motion in patients with hypertensive heart disease. *Eur Heart J* **1983**; 4: 838-845.
31. Maron BJ, Edwards JE, Epstein SE. Prevalence and characteristics of disproportionate ventricular septal thickening in patients with systemic hypertension. *Chest* **1978**; 73: 466-470.
32. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, *et al.* Fabry’s disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 47: 1663-1671.
33. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, *et al.* Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* **2005**; 352: 362-372.
34. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, *et al.* American Society of Echocardiography’s Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* **2006**; 7: 79-108
35. Maron BJ. Risk Stratification and Role of Implantable Defibrillators for Prevention of Sudden Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* **2010**; 74: 2271-2282.
36. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis.* **1985**; 28: 1-83.
37. Spirito P, Maron BJ, Chiarella F, *et al.* Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to magnitude of left ventricular hypertrophy. *Circulation* **1985**; 72: 310-316.

38. Hung J, Lang R, Flachskampf F, *et al.* 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* **2007**; 20: 213-233.
39. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NC. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *N Eng J Med* **1985**; 312: 277-283.
40. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* **1995**; 26: 1699-1708.
41. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, *et al.* Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* **2006**; 98: 960-965.
42. Woo A, Williams WG, Choi R, *et al.* Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **2005**; 111: 2033–2041.
43. Briguori C, Betocchi S, Losi MA, *et al.* Noninvasive evaluation of left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **1998**; 81(2): 180-187.
44. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, *et al.* Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **2004**; 94: 895-900.
45. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, *et al.* Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* **1999**; 84: 829–832.
46. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, *et al.* Real-Time 3D Echocardiographic Quantification of Left Atrial Volume Multicenter Study for Validation with CMR. *J Am Coll Cardiol Imag.* **2012**; 5(8): 769-777.
47. Sachdev V, Shizukuda Y, Brenneman CL, *et al.* Left atrial volumetric remodeling is predictive of functional capacity in non obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* **2005**; 149: 730–736.
48. Yang H, Woo A, Monakier D, *et al.* Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr* **2005**; 18: 1074–1082.
49. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **1988**; 12: 426-440.
50. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, *et al.* Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with

- cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* **1996**; 28: 1226-1233.
51. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, *et al.* Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **1999**; 99: 254-261.
52. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, *et al.* Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **2003**; 108: 1455-1460.
53. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, *et al.* Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* **1993**; 22: 1972-1982.
54. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* **2006**; 113: e396–398.
55. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, *et al.* Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* **2002**; 87: 247–251.
56. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, *et al.* Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* **2007**; 116: 2702–2708.
57. Harris KM, Spirito P, Maron MS, *et al.* Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **2006**; 114: 216–225.
58. Kato TS, Noda A, Izawa H, *et al.* Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* **2004**; 110: 3808-3814.
59. Cardim N, Oliveira AG, Longo S, *et al.* Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr* **2003**; 16: 223–232.
60. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, *et al.* Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* **2001**; 104: 128 –130.

61. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, *et al.* Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* **2003**; 108: 395–398
62. Bayrak F, Kahveci G, Mutlu B, *et al.* Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* **2008**; 9: 278–283.
63. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* **1998**; 81: 609–614.
64. Mor-Avi V, Lang R, Badano L *et al.* Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* **2011**; 12: 167-205.
65. Nakatani S. Left Ventricular Rotation and Twist: Why Should We Learn? *J Cardiovasc Ultrasound* **2011**; 19(1): 1-6.
66. van Dalen BM, Soliman OI, Vletter WB *et al.* Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by speckle tracking echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **2008**; 295(4): H1705-1711.
67. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, *et al.* Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* **2008**; 29: 2014–2023.
68. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, *et al.* Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* **2013**; 26(2): 185-191.
69. Bussadori C, Moreo A, Donato M, *et al.* A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovascular Ultrasound* **2009**; 7: 8.
70. Carasso S, Biaggi P, Rakowski H, *et al.* Velocity Vector Imaging: standard tissue-tracking results acquired in normals – the VVI-STRAIN study. *J Am Soc Echocardiogr.* **2012**; 25(5): 543-52.
71. Sun JP, Lam YY, Wu CQ, *et al.* Effect of age and gender on left ventricular rotation and twist in a large group of normal adults - A multicenter study. *Int J Cardiol.* **2012**; 22.
72. Notomi Y, Srinath G, Shiota T, *et al.* Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation* **2006**; 113: 2534–2541.

73. Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, *et al.* Age- related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **2006**; 19: 1077–1084.
74. Burns AT, La GA, Prior DL, Macisaac AI. Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. *JACC Cardiovasc Imaging* **2009**; 2: 709–716.
75. Afonso L, Kondur A, Simegn M, *et al.* Two-dimensional strain profiles in patients with physiological and pathological hypertrophy and preserved left ventricular systolic function: a comparative analyses. *BMJ Open*. **2012**; 2(4)
76. Richand V, Lafitte S, Reant P, *et al.* An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. **2007**; 100(1): 128-32.
77. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, *et al.* Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. **2011**; 27(1): 91-100.
78. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, *et al.* Echocardiographic deformation imaging reveals preserved regional systolic function in endurance athletes with left ventricular hypertrophy. *Br J Sports Med*. **2010**; 44(12): 872-878.
79. Saghir M, Areces M, Mekan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr*. **2007**; 20(2): 151-157.
80. Yiu KH, Atsma DE, Delgado V, *et al.* Myocardial structural alteration and systolic dysfunction in preclinical hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *PLoSOne*. **2012**; 7(5): e36115.
81. De S, Borowski AG, Wang H, *et al.* Subclinical echocardiographic abnormalities in phenotype-negative carriers of myosin-binding protein C3 gene mutation for hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. **2011**; 162(2): 262-267.
82. Chang SA, Lee SC, Choe YH, *et al.* Effects of hypertrophy and fibrosis on regional and global functional heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. **2012**; 28 (2):133-40.
83. Ghio S, Revera M, Mori F, *et al.* Regional abnormalities of myocardial deformation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlations with delayed enhancement in cardiac magnetic resonance. *Eur J Heart Fail*. **2009**; 11(10): 952-957.

84. Popović ZB, Kwon DH, Mishra M, *et al.* Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyper enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* **2008**; 21(12): 1299-1305.
85. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, *et al.* A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J.* **2007**; 28(24): 3020-3026.
86. Yajima R, Kataoka A, Takahashi A, *et al.* Distinguishing focal fibrotic lesions and non-fibrotic lesions in hypertrophic cardiomyopathy by assessment of regional myocardial strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography: comparison with multislice CT. *Int J Cardiol.* **2012**; 158(3): 423-432.
87. Garceau P, Carasso S, Woo A, *et al.* Evaluation of left ventricular relaxation and filling pressures in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparison between invasive hemodynamics and two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography.* **2012**; 29(8): 934-942.
88. Saito M, Okayama H, Yoshii T, *et al.* Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* **2012**; 13(7): 617-623.
89. Correia E, Rodrigues B, Santos LF, *et al.* Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia. *Echocardiography.* **2011**; 28(7): 709-714.
90. Di Salvo G, Pacileo G, Limongelli G, *et al.* Non sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy and new ultrasonic derived parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* **2010**; 23(6): 581-590.
91. Pacileo G, Baldini L, Limongelli G, *et al.* Prolonged left ventricular twist in cardiomyopathies: a potential link between systolic and diastolic dysfunction. *Eur J Echocardiogr.* **2011**; 12(11): 841-849.
92. Soullier C, Obert P, Doucende G, *et al.* Exercise response in hypertrophic cardiomyopathy: blunted left ventricular deformational and twisting reserve with altered systolic-diastolic coupling. *Circ Cardiovasc Imaging.* **2012**; 5(3): 324-332.
93. Young AA, Kramer CM, Ferrari VA, *et al.* Three-dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* **1994**; 90(2): 854-867.
94. Saito M, Okayama H, Yoshii T, *et al.* The differences in left ventricular torsional behavior between patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. *Int J Cardiol.* **2011**; 150(3): 301-306.

95. Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, *et al.* Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* **2007**; 28: 2756–2762.
96. van Dalen BM, Kauer F, Soliman OI, *et al.* Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. **2009**; 95(8): 657-861.
97. Urbano Moral JA, Arias Godinez JA, Maron MS, *et al.* Left ventricular twist mechanics in hypertrophic cardiomyopathy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Am J Cardiol*. **2011**; 108(12): 1788-1795.
98. Wang J, Buegler JM, Veerasamy K, *et al.* Delayed untwisting: the mechanistic link between dynamic obstruction and exercise tolerance in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. **2009**; 54(14): 1326-1334.
99. Abozguia K, Nallur-Shivu G, Phan TT, *et al.* Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *Am Heart J*. **2010**; 159(5): 825-832.
100. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, *et al.* Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. **2008**; 21(10): 1129-1137.
101. van Dalen BM, Kauer F, Michels M, *et al.* Delayed left ventricular untwisting in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. **2009**; 22(12): 1320-1326.
102. Chang SA, Kim HK, Kim DH, *et al.* Left ventricular twist mechanics in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy: assessment with 2D speckle tracking echocardiography. *Heart*. **2010**; 96(1): 49-55.
103. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, *et al.* Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2008**; 294: H505–513.
104. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, *et al.* Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* **2006**; 113(21): 2524-2533.
105. Gabrielli L, Enríquez A, Córdova S, *et al.* Assessment of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: a left atrial myocardial deformation study. *Echocardiography*. **2012**; 29(8): 943-949.

106. Roşca M, Popescu BA, Beladan CC, *et al.* Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* **2010**; 23(10): 1090-1098.
107. Paraskevaïdis IA, Panou F, Papadopoulos C, *et al.* Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart.* **2009**; 95(6): 483-489.
108. Eshoo S, Semsarian C, Ross DL, *et al.* Comparison of left atrial phasic function in hypertrophic cardiomyopathy versus systemic hypertension using strain rate imaging. *Am J Cardiol.* **2011**; 107(2): 290-296.
109. Girasis C, Vassilikos V, Efthimiadis GK, *et al.* Patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation: advanced echocardiographic evaluation of the left atrium combined with non-invasive P-wave analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2012**; 14(5):425-34.
110. Paraskevaïdis IA, Farmakis D, Papadopoulos C, *et al.* Two-dimensional strain analysis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal systolic function: a 12-month follow-up study. *Am Heart J.* **2009**; 158(3): 444-450.
111. Serri K, Reant P, Lafitte M *et al.* Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 47 (6): 1175-1781.
112. Nishikage T, Takeuchi M, Nakai H *et al.* Possible link between strain ST-T change on the electrocardiogram and subendocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* **2010**; 11(5): 451-459.
113. Popescu BA, Calin A, Beladan CC, *et al.* Left ventricular torsional dynamics in aortic stenosis: Relationship between left ventricular untwisting and filling pressures. A two-dimensional speckle tracking study. *Eur J Echocardiogr.* **2010**; 11(5): 406-413.