

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS DE PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

KETILYN SOARES FERREIRA

**FATORES DE RISCO PRESENTES NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA QUE
PODEM OCASIONAR MORTE SÚBITA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PASSO FUNDO (RS)

2022

KETILYN SOARES FERREIRA

**FATORES DE RISCO PRESENTES NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA QUE
PODEM OCASIONAR MORTE SÚBITA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Médico, pela Universidade
Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo (RS).

Orientador: Prof^ª Dr^ª Shana Ginar da Silva

Coorientadores: Prof Dr Eduardo Pitthan

Prof^ª Esp^a Roselei Graebin

PASSO FUNDO (RS)

2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Ferreira, Ketilyn Soares

FATORES DE RISCO PRESENTES NA CARDIOMIOPATIA
HIPERTRÓFICA QUE PODEM OCASIONAR MORTE SÚBITA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA / Ketilyn Soares Ferreira. -- 2022.
61 f.

Orientadora: Profª Drª Shana Ginar da Silva

Coorientadores: Prof Dr Eduardo Pitthan, Profª Espª
Roselei Graebin

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2022.

1. Cardiomiopatia Hipertrófica. 2. Morte súbita. 3.
Fatores de Risco. I. Silva, Shana Ginar da, orient. II.
Pitthan, Eduardo, co-orient. III. Graebin, Roselei,
co-orient. IV. Universidade Federal da Fronteira Sul. V.
Título.

KETILYN SOARES FERREIRA

**FATORES DE RISCO PRESENTES NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA QUE
PODEM OCASIONAR MORTE SÚBITA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Médico, pela Universidade
Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo (RS).

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em 23/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Shana Ginar da Silva
Orientadora

Prof Dr Fernando Fornari

Dr Marcelo Nicola Branchi

APRESENTAÇÃO

Trata-se de um Trabalho de Curso (TC) de Graduação, elaborado pela acadêmica Ketilyn Soares Ferreira, que será desenvolvido entre o quinto e o sétimo semestre do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito parcial para obtenção do título de médica pela UFFS, campus Passo Fundo (RS). O presente Trabalho possui como orientadora a Prof^a Dr^a Shana Ginar da Silva e como coorientadores Prof Dr Eduardo Pitthan e Prof^a Esp^a Roselei Graebin, tem como objetivo avaliar os fatores de risco presentes na Cardiomiopatia Hipertrófica e seu progresso até a morte súbita. Durante o quinto semestre, foi elaborado o projeto de pesquisa à fim de descrever e planejar a estrutura do TC, no componente curricular (CCr) Trabalho de Curso I. O Relatório de Pesquisa, feito sob orientações dadas no CCr de Trabalho de Curso II, foi desenvolvido no sexto semestre da graduação e teve como finalidade relatar todo o processo da pesquisa, desde coleta de dados até a etapa de análise para que se possa obter os resultados das problemáticas levantadas do projeto de pesquisa. Por fim, no CCr de Trabalho de Curso III, ministrado no sétimo semestre, foi produzido o artigo científico com o compilado dos dados que foram obtidos e analisados no transcorrer da pesquisa. Este Trabalho está em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso, e dispõe dos componentes projeto de pesquisa, relatório de pesquisa e artigo científico.

RESUMO

O presente trabalho consiste em um projeto de pesquisa acerca da Cardiomiopatia Hipertrófica e seu progresso até a morte súbita principalmente em pacientes jovens. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar os fatores de risco para morte súbita presentes em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica. Essa pesquisa foi realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed e Web of Science. Os critérios de inclusão envolvem artigos publicados entre 2000 e 2021; sobre estratificação de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica em pacientes adultos; nos idiomas inglês, português e espanhol; utilizando-se como descritores *sudden death*, *sudden cardiac death*, *hypertrophic cardiomyopathy*, *risk stratification*, *clinical outcome* e *prevention of sudden death*. Os critérios de exclusão abordam estudos sobre estratificação de risco para morte súbita que sejam em crianças e/ou atletas. Através da estratégia de busca, foram encontrados 7404 títulos e por meio do processo de seleção, sete artigos foram incluídos na revisão. Dentre os estudos selecionados, foi observado que todos os seis preditores estudados – histórico familiar de morte súbita, história prévia de síncope inexplicada, espessura máxima do ventrículo esquerdo acima de 30mm, taquicardia ventricular não sustentada, resposta anormal da pressão arterial ao exercício físico e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo acima de 30 mmHg – possuem associação com um maior risco de morte súbita em portadores de cardiomiopatia hipertrófica, sendo validados, portanto, como fatores de risco. A combinação de dois fatores só teve maior impacto quando os preditores de histórico familiar de morte súbita e síncope foram utilizados.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica; Morte Súbita; Genética, Etiologia, Fatores de risco.

ABSTRACT

The present work consists of a research project about Hypertrophic Cardiomyopathy and its progress towards sudden death, mainly in young patients. This is a systematic review of the literature with the objective of identifying risk factors for sudden death present in individuals with hypertrophic cardiomyopathy. This research was carried out in the MEDLINE/Pubmed and Web of Science databases. Inclusion criteria involve articles published between 2000 and 2021; on risk stratification for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy in adult patients; in English, Portuguese and Spanish; using *sudden death*, *sudden cardiac death*, *hypertrophic cardiomyopathy*, *risk stratification*, *clinical outcome* and *prevention of sudden death* as descriptors. Exclusion criteria address studies on risk stratification for sudden death in children and/or athletes. Through the search strategy, 7404 titles were found and through the selection process, seven articles were included in the review. Among the selected studies, it was observed that all six predictors studied - family history of sudden death, previous history of unexplained syncope, maximum left ventricular thickness above 30 mm, non-sustained ventricular tachycardia, abnormal blood pressure response to physical exercise and obstruction left ventricular outflow tract above 30 mmHg – are associated with a higher risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy, and are therefore validated as risk factors. The combination of two factors only had a greater impact when family history predictors of sudden death and syncope were used.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy, Sudden death, Genetics, Etiology, Risk Factors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 DESENVOLVIMENTO	11
2.1 PROJETO DE PESQUISA	11
2.1.1 Tema	11
2.1.2 Problema(s)	11
2.1.3 Hipótese(s)	11
2.1.4 Objetivos	12
2.1.5 Justificativa	12
2.1.6 Referencial teórico	13
2.1.6.1 Bases genéticas	13
2.1.6.2 Achados patológicos	13
2.1.6.3 Fisiopatologia	15
2.1.6.4 Quadro clínico	16
2.1.6.5 Diagnóstico	16
2.1.6.6 Progressão de eventos até a morte súbita	17
2.1.6.7 Fatores de risco para morte súbita.....	18
2.1.6.8 Alternativas terapêuticas disponíveis	18
2.1.7 Metodologia	19
2.1.7.1 Tipo de estudo	19
2.1.7.2 Local e período de realização	19
2.1.7.3 População e amostra	19
2.1.7.4 Critérios de inclusão e exclusão	20
2.1.7.5 Fonte de informação	20
2.1.7.6 Estratégia de pesquisa	20
2.1.7.7 Avaliação da elegibilidade dos estudos	21
2.1.7.8 Variáveis e procedimento de seleção dos dados	21
2.1.7.9 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	22
2.1.7.10 Resultados esperados	22
2.1.8 Recursos	23
2.1.9 Cronograma	23
2.1.10 Referências	24

2.1.11 Apêndices	26
2.1.11.1 Apêndice 1 – Tabela de extração dos dados dos artigos	26
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA	27
3. ARTIGO CIENTÍFICO	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
5. REFERÊNCIAS	47
ANEXO 1 – Normas para publicação	49
ANEXO 2 - Parecer de aprovação do registro PROSPERO	60

1 INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca de origem genética, causada por mutações em diferentes genes, principalmente os que codificam proteínas contráteis do sarcômero cardíaco. A doença é caracterizada por alterações estruturais na conformação cardíaca, principalmente a hipertrofia do ventrículo esquerdo, sem que exista outras patologias que possam justificar esse achado. A CMH acomete 1 a cada 500 indivíduos, sendo considerada relativamente frequente (BAZAN *et al.*, 2020). A morte súbita (MS), atualmente estimada em 0,5 a 1% ao ano, incide em qualquer faixa etária, embora predomine entre jovens e atletas (MATTOS *et al.*, 2020).

Ainda que a CMH seja uma doença prevalente e com elevado risco de MS, os pacientes podem ter apresentações clínicas variáveis, ficando assintomáticos por décadas ou já apresentando sintomas no início da vida. Quando sintomáticos, as principais manifestações observadas são angina, dispneia, tontura, síncope e intolerância a exercícios extensos. A sintomatologia pode ser explicada na base genética, uma vez que a alteração nos genes relacionados a CMH afeta tanto as fibras miocárdicas quanto as arteríolas coronárias intramurais responsáveis por irrigar o miocárdio, fazendo com que o fluxo sanguíneo seja ineficaz e a capacidade contrátil do músculo cardíaco não consiga suprir a demanda exigida pelo organismo (HENSLEY *et al.*, 2015).

A progressão da doença ocorre de maneira diferente em cada paciente e não há como definir um prognóstico padrão, nesse sentido, o pior desfecho possível seria a morte súbita causada principalmente pela taquicardia ou fibrilação ventricular até a parada completa do coração. Atualmente, existem preditores utilizados para estratificação de risco para a MS, sendo os principais citados por ordem de contribuição para cálculo do escore: espessura máxima do ventrículo esquerdo acima de 30 milímetros, diâmetro do átrio esquerdo, idade, história familiar de MS em primeiro grau, gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo, síncope inexplicada nos últimos 6 meses, taquicardia ventricular não sustentada e resposta anormal da pressão arterial ao exercício (MATTOS *et al.*, 2020). Entretanto, não há consenso global acerca de tais preditores, por isso a necessidade e relevância de se fazer uma revisão sistemática.

Para evitar que esse resultado ocorra, o método preventivo mais utilizado atualmente é o cardiodesfibrilador implantável (CDI), um dispositivo que monitora constantemente o coração e aplica o tratamento – enviando impulsos cardíacos ou retardando – de forma automática para corrigir o ritmo cardíaco acelerado quando necessário. O CDI é indicado de acordo com a classe dos pacientes, determinada pelo escore de risco, e se configura como um

grande avanço da medicina atual, mas ainda enfrenta discordâncias entre as diretrizes atuais em relação a quais classes de pacientes ele deve ou não ser recomendado, o que dificulta a aplicação do tratamento de forma definitiva.

Diante do exposto, urge a necessidade de se fazer uma revisão sistemática acerca dos principais preditores que possam levar a morte súbita em pacientes que possuem cardiomiopatia hipertrófica, visto que é atualmente a principal causa de morte súbita em adultos e, ainda assim, é pouco estudada se comparada a outras patologias cardíacas.

Logo, esse trabalho possui como objetivo identificar fatores de risco para morte súbita em pacientes jovens com cardiomiopatia hipertrófica, e dessa forma, discorrer sobre os eventos sintomáticos que ocorrem nestes que os levam até a fatalidade, de maneira que se possa intervir em cada um deles para que o desfecho final não aconteça.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Fatores de risco para morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

2.1.2 Problema(s)

Quais os fatores de risco presentes na cardiomiopatia hipertrófica que podem levar à morte súbita?

Quais as alternativas disponíveis para prevenção da morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica?

2.1.3 Hipótese(s)

São considerados os principais preditores de morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica: idade, história familiar de MS em primeiro grau, em <40 anos de idade ou em qualquer idade com diagnóstico confirmado da doença, espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo, síncope inexplicada nos últimos 6 meses, taquicardia ventricular não sustentada, resposta anormal da pressão arterial ao exercício, diâmetro do átrio esquerdo e gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo.

O cardiodesfibrilador implantável (CDI) é um dispositivo utilizado na prevenção da fatalidade, pois a parada súbita dos batimentos tem como causa a taquicardia ou fibrilação ventricular.

2.1.4 Objetivos

2.1.4.1 Objetivo Geral

Descrever os fatores de risco para morte súbita em pacientes jovens com cardiomiopatia hipertrófica.

2.1.4.2 Objetivos específicos

Verificar alternativas atuais que possam reverter ou retardar o quadro fatal.

Determinar quais preditores específicos são mais prevalentes em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

2.1.5 Justificativa

Quando se fala que doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, o primeiro pensamento que nos vem a mente aborda doenças como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), pelo fato de ser extremamente prevalente na população. Contudo, existem diversas outras patologias que afetam o músculo cardíaco e que são tão fatais quanto, mas que não recebem a devida atenção por conta de sua menor prevalência, sendo pouco abordadas e menos ainda conhecidas pela população em geral, como é o caso da Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH).

Dessa forma, visto que mesmo desconhecida, a CMH é atualmente uma das principais causas de morte súbita em atletas e indivíduos com menos de 35 anos, é necessário estabelecer e analisar os fatores que contribuam para que esse resultado fatal aconteça, a fim de evitar diagnósticos tardios, e fatores que previnam ou retardem o progresso até a morte súbita, para que se possa prolongar a expectativa de vida desses pacientes, já que se trata de uma doença grave e que ainda não possui cura.

Logo, o aprofundamento acerca dessa tema é crucial para que futuramente mais jovens possam ser poupados da fatalidade de perder a vida sem qualquer aviso prévio, e desse modo evitar o desfecho o máximo possível, podendo aproveitar cada momento restante ainda que não exista uma solução definitiva.

2.1.6 Referencial teórico

2.1.6.1 Bases genéticas

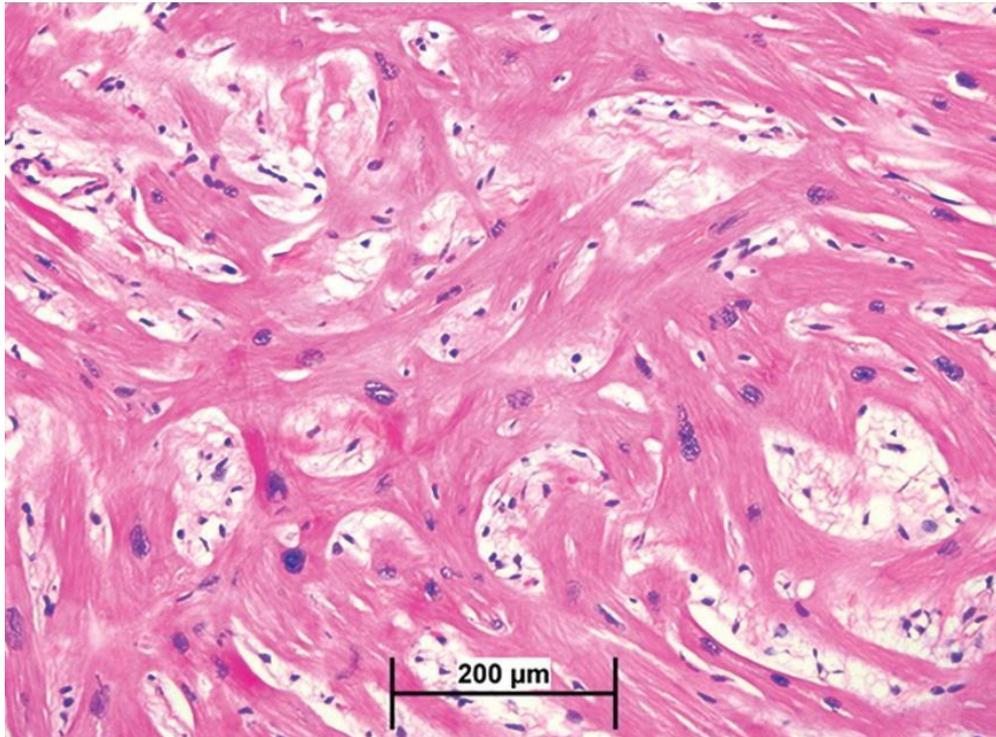
A causa primordial da doença se encontra na mutação de um dos genes que codificam uma proteína do sarcômero, disco Z ou modulares intracelulares de cálcio. Além disso, existem casos em que alguns pacientes são portadores de mais do que uma mutação patogênica, representando 3 a 5% dos casos. Nesses pacientes, as características clínicas costumam ser mais graves, associadas ao maior risco de morte súbita e hipertrofia do ventrículo esquerdo. (MARSIGLIA *et al.*, 2014)

Atualmente, as pesquisas apontam que os genes mais frequentemente envolvidos com a cardiomiopatia hipertrófica são: gene MYBPC3, relacionado a proteína miosina ligada à proteína C; e gene MYH7, que contém a proteína beta-miosina de cadeia pesada, localizados no cromossomo 11 e 14, respectivamente. Caso alguma dessas alterações consiga ser detectada, isso indica o agravamento da doença. Na população brasileira, autores encontraram correlação entre a presença de uma mutação identificada com uma maior frequência de taquicardia ventricular não sustentada, menor idade e pacientes mais jovens no momento do diagnóstico, quando comparados com os pacientes sem mutação identificada nos genes (MARSIGLIA *et al.*, 2013).

2.1.6.2 Achados patológicos

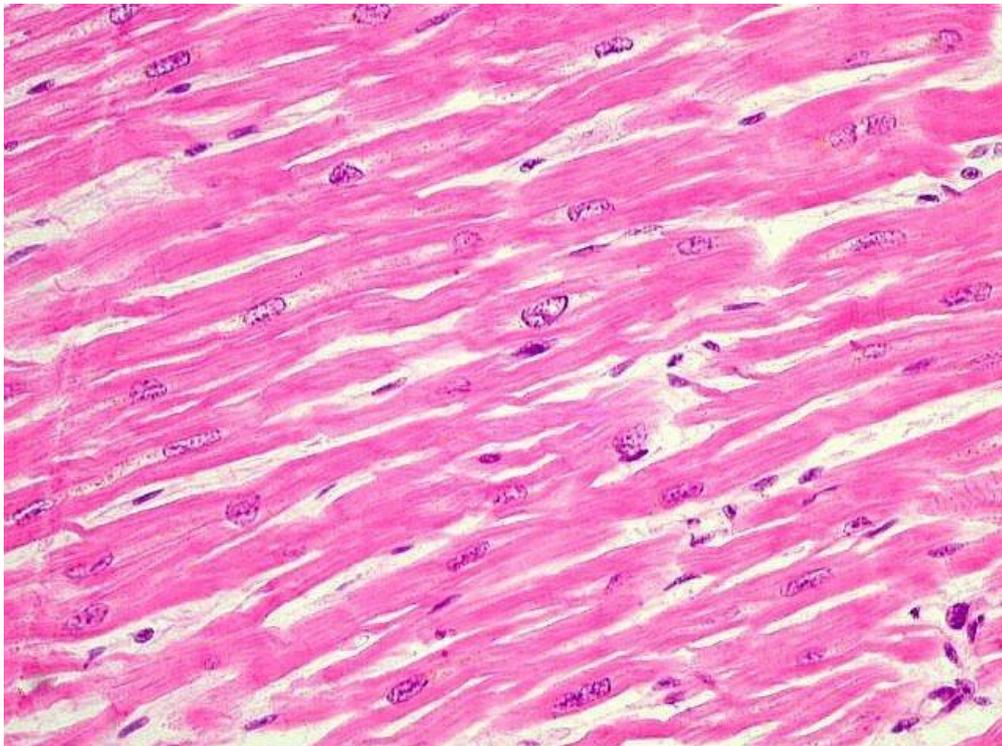
Os principais aspectos patológicos observados na Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) consistem no desarranjo miofibrilar, em que as fibras miocárdicas estão hipertrofiadas e dispostas de forma desorganizada (Figura 1) ao contrário do que normalmente se espera em um miocárdio normal (Figura 2); na disfunção da microvasculatura coronária, com aumento do espessamento da parede das arteríolas coronárias intramurais e diminuição do lúmen, com consequente isquemia silenciosa do miocárdio ao ponto de causar lesão, morte celular e substituição por tecido fibrótico, causando uma fibrose intersticial, que é frequentemente depositada no septo interventricular; em anormalidades da valva mitral, incluindo músculos papilares aberrantes, inserção anormal do músculo papilar na válvula mitral anterior e alargamento das válvulas mitrales, proporcionando uma obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, achado extremamente comum nos portadores de CMH. (BAXI *et al.*, 2016).

Figura 1 – Fibras miocárdicas desorganizadas com deposição de fibrose intersticial na Cardiomiopatia Hipertrófica. Coloração em Hematoxilina-Eosina



Fonte: Radiological Society of North America (2019)

Figura 2 – Fibras miocárdicas normais, dispostas em feixes organizados. Coloração em Hematoxilina-Eosina



Fonte: Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

2.1.6.3 Fisiopatologia

Os achados patológicos a nível celular observados na Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH) levam à combinação de alterações estruturais no coração que são representadas por: disfunção diastólica, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), regurgitação mitral, isquemia miocárdica e arritmias.

A obstrução VSVE está presente em cerca de 70% dos portadores de CMH, mas em metade desses a obstrução só pode ser demonstrada após uma provocação fisiológica, como na manobra de Valsava, técnica na qual se prende a respiração, segurando o nariz com os dedos e, em seguida, se força a saída de ar, fazendo pressão. (BAXI *et al.*, 2016). O desenvolvimento dessa alteração se dá pelo movimento anterior sistólico da valva mitral – devido à alta velocidade do fluxo sanguíneo que sai do ventrículo esquerdo – contra o septo interventricular, que na maioria dos casos se encontra hipertrofiado. Isso resulta no arrastamento da válvula anterior da valva mitral em direção ao septo, o que provoca um obstáculo direto à passagem do sangue através da via de saída (BAZAN *et al.*, 2020). Ademais, a alta carga contrátil produzida pela obstrução VSVE piora o enchimento e relaxamento ventricular, além de aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio, o que em conjunto com o estreitamento do lúmen nas arteríolas coronárias intramurais piora o quadro de isquemia, gerando mais morte celular e conseqüente depósito de fibrose.

Além de contribuir para que ocorra a obstrução VSVE, o movimento anterior sistólico da valva mitral também leva à regurgitação mitral devido a incompatibilidade de tamanho e movimento das válvulas anterior e posterior. O grau de regurgitação mitral é proporcional ao gradiente de obstrução VSVE, e intervenções que melhoram o último irão conseqüentemente reduzir o primeiro. É válido ressaltar que a regurgitação mitral por essa causa é normalmente direcionada para parede posterior do átrio esquerdo, portanto, a regurgitação anterior ou em outra direção sugere uma doença de válvula independente, o que pode exigir a correção cirúrgica (BAXI *et al.*, 2016).

As arritmias, por outro lado, não são definidas por 1 alteração isolada e sim pelo conjunto de desarranjo das fibras musculares cardíacas, hipertrofia ventricular esquerda, isquemia provocada pela obstrução VSVE e conseqüente fibrose miocárdica. Tal combinação é capaz de produzir um ambiente propício o suficiente para o desenvolvimento de arritmias como a taquicardia ventricular não sustentada, o tipo mais frequente em pacientes portadores de CMH (BAZAN *et al.*, 2020; MEDEIROS *et al.*, 2006).

2.1.6.4 Quadro clínico

As manifestações clínicas da doença possuem um amplo aspecto, variando desde apresentação sintomática até a morte súbita., o tempo de manifestação e progressão também é diferente para cada caso, o que torna a doença de certo modo imprevisível. Isso se deve a variabilidade genética e fenotípica da doença, logo, cada fenótipo possui uma sintomatologia principal e se manifesta em momentos diferentes.

Os sintomas mais frequentes incluem intolerância a exercícios, angina, dispneia, tontura, síncope e na pior das hipóteses a morte súbita. Ainda podem ocorrer dores no peito e palpitações, sendo menos frequentes, mas não raras (BITTENCOURT *et al.*, 2010).

Um fator importante na determinação da gravidade dos sintomas é o grau de obstrução VSVE, uma vez que ele influencia tanto no nível de isquemia quanto na regurgitação mitral, dessa forma sintomas como angina e dispneia costumam ser agravados quando a obstrução VSVE se encontra em um nível elevado, já que decorrem das alterações citadas, respectivamente.

Dada a importância da obstrução VSVE, os portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) podem ser classificados em 3 categorias: “não obstrutivo”, “lábil” ou “obstrutivo em repouso”. Cerca de um terço dos pacientes possui obstrução em repouso (gradiente de pico > 30 mm Hg) e um terço possui obstrução lábil (gradiente de pico > 30 mm Hg apenas durante a provocação, como na manobra de Valsava). Outro terço não terá obstrução em condições de provocação ou repouso (gradiente de pico < 30 mm Hg). Alguns pacientes não obstrutivos demonstram disfunção diastólica e, portanto, podem ter sintomas de dispneia aos esforços. A maioria dos pacientes com CMH não obstrutiva não desenvolve insuficiência cardíaca progressiva grave durante seu curso clínico (HENSLEY *et al.*, 2015).

Em contrapartida, pacientes com perfil obstrutivo tem um pior prognóstico e maior risco de morte súbita relacionada à insuficiência cardíaca, já que estudos observaram ser a presença deste fenótipo uma forte e independente preditora de morte súbita. Além disso, aneurismas apicais foram observados em aproximadamente um quarto dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, sendo esse achado quase exclusivo desse grupo, com sua presença consistindo em um marcador de curso clínico ainda pior (PIVATTO Jr. *et al.*, 2014).

2.1.6.5 Diagnóstico

Uma vez presente a sintomatologia, o diagnóstico é realizado primeiramente a partir da avaliação clínica do paciente, e posteriormente com a comprovação por meio de

ecocardiograma, eletrocardiograma (ECG) e ressonância magnética cardíaca. A identificação definitiva da doença é possível através do estudo genético-molecular, visto que a causa é genética. A investigação não invasiva pode ser utilizada para diagnóstico diferencial de CMH com outras patologias como a hipertrofia fisiológica que ocorre no atleta, a cardiopatia hipertensiva e a amiloidose cardíaca. Caso o diagnóstico tenha sido estabelecido, exames complementares como o ECG Holter e teste de esforço podem ser úteis para estratificação de risco da doença (MATTOS *et al.*, 2012; BAZAN *et al.*, 2020).

2.1.6.6 Progressão de eventos e morte súbita

Como dito anteriormente, os portadores de Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH) possuem apresentação clínica variável, desde assintomáticos até a parada completa dos batimentos por conta de um conjunto de fatores. Entretanto, é preciso salientar que quando se trata de morte súbita, antecedentes pessoais como hipertensão arterial, fibrilação auricular, história familiar de morte súbita cardíaca e diabetes *mellitus* tipo 2 podem influenciar no caso, piorando o prognóstico (REIS *et al.*, 2018).

Com os estudos atuais, não se tem totalmente esclarecido a fisiopatologia da Morte Súbita (MS) na CMH, pois vários fatores desta última corroboram para o desenvolvimento da MS. O que se sabe é que o conjunto de alterações patológicas que incluem desarranjo miofibrilar com hipertrofia e fibrose intersticial, pode atuar como fator indutor para a taquicardia ventricular não sustentada, um tipo de arritmia que pode evoluir para morte súbita diante de um coração já debilitado por conta da doença. Além disso, outro fator que pode ser responsável por deflagrar a arritmia é a isquemia provocada pela disfunção da microvasculatura coronariana que também ocorre nesses pacientes, uma vez que o mal suprimento vascular dificulta a correta contração das fibras musculares (BITTENCOURT *et al.*, 2016).

Para evitar que isso aconteça, todos os portadores de CMH são avaliados quando ao risco de desenvolvimento de morte súbita, independente da gravidade das manifestações clínicas ou do fenótipo da doença apresentado. E como algumas pessoas podem ter um desenvolvimento tardio dos sintomas, é recomendável que esta avaliação seja feita mais de uma vez na vida, aproximadamente a cada 1-2 anos, a fim de localizar o surgimento de novos marcadores de alto risco. A avaliação dos pacientes inclui a atualização da história clínica e familiar, exame físico, teste ergométrico, ecocardiograma e monitorização eletrocardiográfica num período de 24 horas (BITTENCOURT *et al.*, 2016). Recentemente, a Ressonância Magnética (RM) também tem demonstrado papel importante na avaliação, pois a detecção na RM de fibrose miocárdica num percentual maior que 15% da massa ventricular esquerda se

associou a um aumento de duas vezes no risco de morte súbita em pacientes considerados inicialmente de baixo risco (CHAN *et al.*, 2014).

Após a avaliação, são identificados marcadores de risco para morte súbita presentes no paciente. Uma vez detectados, o segmento ideal seria criar uma estratégia preventiva conforme o número e o modelo dos preditores, contudo, estudos atuais são limitados quanto a como calcular e manejar o risco do paciente, uma vez que há controvérsias mesmo entre as principais diretrizes, europeia e americana.

2.1.6.7 Fatores de risco para morte súbita

Entre os preditores atuais, pode-se considerar: prevalência de história familiar de morte súbita em primeiro grau; hipertrofia do ventrículo esquerdo acima ou igual a 30 milímetros; síncope inexplicada nos últimos 6 meses, com 1 ou mais episódios recentes; taquicardia ventricular não sustentada; disfunção sistólica com fração de ejeção final menor que 50%; fibrose miocárdica difusa com extensa distribuição; aneurisma apical do ventrículo esquerdo identificado por exame de imagem (MARON *et al.*, 2019). Porém, é válido ressaltar que outros estudos não abordam todos os fatores supracitados, e inclusive adicionam outros como resposta anormal da pressão arterial ao exercício (MATTOS *et al.*, 2020).

Uma vez detectados, o segmento ideal seria criar uma estratégia preventiva conforme o número e o modelo dos preditores, distribuindo-os em classes, contudo, mais uma vez, estudos atuais são limitados quanto a como calcular e manejar o risco do paciente, uma vez que há controvérsias mesmo entre as principais diretrizes, europeia e americana.

Diante do exposto, fica nítido a urgência de um consenso entre as diretrizes para que se possa estabelecer uma estratégia efetiva, que utilize do cardiodesfibrilador implantável – principal estratégia atual na prevenção de morte súbita – de forma segura, sem causar danos desnecessários em pacientes de baixo risco, e sem deixar de fora pacientes dependentes desse dispositivo para uma maior qualidade de vida e maior sobrevida.

2.1.6.8 Alternativas terapêuticas disponíveis

Durante décadas, as principais terapias disponíveis se baseavam no tratamento farmacológico com beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, pois ambos possuíam efeito inotrópico negativo sobre o coração – diminuindo sua força de contração –, o que resultava na redução do contato septal com a válvula anterior da valva mitral e conseqüentemente da obstrução VSVE. Contudo, tais

tratamentos nunca foram projetados especificamente para Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH), tornando sua eficácia limitada (TUHOY *et al.*, 2020).

Atualmente, em pacientes do tipo obstrutivos que mesmo sob terapia medicamentosa possuem obstrução VSVE e gradiente de pressão no VE/aorta (em repouso ou induzida) acima de 50 mmHg, se recomenda o tratamento invasivo a fim de reduzir a massa muscular septal e aliviar a obstrução. Nesse quesito, a miectomia septal surgiu como uma opção inovadora no tratamento da CMH (BAZAN *et al.*, 2020). A cirurgia consiste na retirada de um segmento retangular da porção basal septo interventricular, e se mantém até hoje como um procedimento seguro e efetivo na redução da obstrução VSVE, com alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes (LISBOA *et al.*, 2011).

Com a evolução da medicina, entretanto, a necessidade de outra opção terapêutica para pacientes com contraindicação ou risco cirúrgico elevado deu origem a um procedimento menos invasivo, a ablação septal percutânea com álcool, que se baseia na indução de uma necrose miocárdica circunscrita ao septo basal por meio da injeção de álcool nas artérias coronárias. A posterior cicatrização do septo leva a uma diminuição da espessura e consequentemente, a diminuição do gradiente subaórtico, contribuindo para melhora do quadro clínico e sobrevida (FIARRESGA *et al.*, 2014).

Por fim, é válido ressaltar que apesar de as alternativas disponíveis representarem um grande avanço no tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH), nenhum procedimento até hoje se mostrou capaz de reduzir o risco de morte súbita, principalmente em pacientes mais jovens, o que mais uma vez reforça a necessidade de estudos futuros que sejam capazes de prevenir essa fatalidade e garantir o direito à vida desses pacientes (ALMEIDA, 2019).

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

Estudo do tipo revisão sistemática, conduzido de acordo com o *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* (PAGE *et al.*, 2020)

2.1.7.2 Local e período de realização

A pesquisa será realizada junto ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo (RS), no período de janeiro a dezembro de 2022.

2.1.7.3 População e amostra

Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura, a “população-alvo” será composta por estudos que tenham avaliado fatores de risco para a morte súbita em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica.

Para a definição da amostra, serão incluídos todos os estudos considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo desta revisão sistemática.

2.1.7.4 Critérios inclusão e exclusão

Serão inclusos trabalhos localizados nas bases de dados infracitadas que tenham sido devidamente classificados como artigos originais, do tipo estudos observacionais, sejam eles retrospectivos ou prospectivos.

Os critérios de inclusão serão:

1. Estudos que analisem os principais fatores de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica
2. Estudos que contemplem pacientes de ambos os sexos
3. Estudos que contemplem a porcentagem de pacientes acometidos com a morte súbita
4. Estudos com idade média de pacientes entre 18 e 59 anos
5. Estudos realizados no período entre 2000 e 2021
6. Estudos publicados em idiomas inglês, português e espanhol

Os critérios de exclusão serão:

1. Estudos que tratam de morte súbita em pacientes pediátricos portadores de cardiomiopatia hipertrófica
2. Estudos que abordem apenas um dos fatores de risco para cardiomiopatia hipertrófica, pois a morte súbita ocorre principalmente em pacientes com múltiplos preditores
3. Estudos de revisão sistemática
4. Estudos que foram baseados em exames de imagem para estratificação de risco, visto que deixariam de avaliar a sintomatologia e história familiar dos pacientes

2.1.7.5 Fonte de informação

As bases de dados a serem utilizadas no estudo correspondem a Scielo, MEDLINE/Pubmed e Web of Science. Além dessas fontes, será feito a busca de artigos isolados em revista e *journals* online como The New England Journal of Medicine, Journal of Scientific Reports, Circulation, Global Cardiology Science & Practice e Arquivos Brasileiros de Cardiologia, além da busca de artigos nas listas de referências dos artigos selecionados na revisão.

2.1.7.6 Estratégia de pesquisa

A estratégia de busca será realizada individualmente, na interface de cada base de dados, por meio das seguintes palavras-chave: *sudden death*, *sudden cardiac death*, *hypertrophic cardiomyopathy*, *risk stratification*, *clinical outcome* e *prevention of sudden death*. Essas palavras serão pesquisadas de forma individual e também na forma combinadas, como da seguinte forma: *sudden death AND hypertrophic cardiomyopathy OR sudden cardiac death AND risk stratification*. Apenas publicações em inglês, espanhol e português serão incluídas. O processo de pesquisa será realizado de forma independente por dois pesquisadores e as possíveis discordâncias serão resolvidas por consenso. Se o desacordo persistir, um terceiro avaliador será consultado para resolução e consenso. Assim que o projeto de pesquisa for finalizado e aprovado, este estudo será registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

2.1.7.7 Avaliação da elegibilidade dos estudos

A avaliação da elegibilidade será feita através de duas fases, sendo a primeira composta pela leitura de título e resumo. A fase posterior será realizada através da leitura minuciosa do manuscrito em forma de texto completo, onde será utilizado uma ficha clínica padronizada, contendo os critérios de inclusão que foram estabelecidos anteriormente.

2.1.7.8 Variáveis e procedimento de seleção dos dados

A busca nas bases de dados ocorrerá no período de janeiro a fevereiro de 2022 e serão incluídos estudos publicados no período de 2000 até 2021.

Os dados extraídos dos artigos serão transferidos para uma planilha eletrônica, conforme a classificação abaixo:

1. Título de artigo

2. Autor principal
3. Ano de publicação
4. País de realização do estudo
5. Delineamento do estudo
6. Tamanho da amostra
7. Faixa etária
8. História familiar de morte súbita
9. História prévia de síncope
10. Espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo acima ou igual a 30 mm
11. Taquicardia ventricular não sustentada
12. Resposta anormal da pressão arterial ao exercício
13. Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo acima ou igual 30 mmHg
14. Implante de cardiodesfibrilador
15. Prevalência de morte súbita
16. Principais resultados

2.1.7.9 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis

Serão aplicadas escalas de avaliação da qualidade metodológica para avaliar o rigor metodológico dos estudos, de acordo com as escalas do *National Institutes of Health* (NIH), do Departamento de Saúde e Recursos Humanos dos Estados Unidos, (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>).

2.1.7.10 Resultados esperados

Espera-se encontrar entre os fatores preditores uma prevalência de história familiar de morte súbita em primeiro grau; espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo acima ou igual a 30 milímetros; síncope inexplicada nos últimos 6 meses; taquicardia ventricular não sustentada; resposta anormal da pressão arterial ao exercício.

Análise e interpretação dos dados												
Redação do Artigo												
Apresentação do Trabalho de Curso												

Fonte: elaborado pelos autores (2021).

2.1.10 Referências

ALMEIDA, Dirceu Rodrigues. Ablação Septal na Miocardiopatia Hipertrófica Obstrutiva (MCHO). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 4, abr. 2019.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/D3PWHMhksYqJKQQmPrjy9Dq/?lang=pt>. Acesso em: 22 set. 2021.

BAXI, Ameya Jagdish *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy from A to Z: Genetics, Pathophysiology, Imaging, and Management. **RadioGraphics**, v. 36, n. 2, p. 335-354, mar./abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26963450>. Acesso em: 12 set. 2021.

BAZAN, Silméia Garcia Zanati *et al.* Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 5, nov. 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/SNVdgFzJhsqLWtpHsBJ9Gc/?lang=pt>. Acesso em: 11 set. 2021.

BITTENCOURT, Marcelo Imbroinise; Rocha, Ricardo Mourilhe; ALBANESI FILHO, Francisco Manes. Cardiomiopatia Hipertrófica. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 23, n. 1, jan./fev. 2010. Disponível em:

http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2010_01/a2010_v.23_n01_01bitencourt.pdf. Acesso em: 11 set. 2021.

BITTENCOURT, Marcelo Imbroinise *et al.* Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 29, n. 6, 2016.

Disponível em: <http://www.onlineijcs.org/sumario/29/pdf/v29n6a11.pdf>. Acesso em: 12 set. 2021.

CHAN, Raymond *et al.* Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circulation**, v. 130, n. 6, aug. 2014.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092278/>. Acesso em: 13 set. 2021.

FIARRESGA, António *et al.* Ablação septal alcoólica no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva - experiência de quatro anos de um centro. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 33, n. 1, jan. 2014. Disponível em:

<https://www.revportcardiol.org/pt-ablacao-septal-alcoolica-no-tratamento-articulo-S0870255113002394> . Acesso em: 12 set. 2021.

HENSLEY, Nadia *et al.* Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. **Anesthesia & Analgesia**, v. 120, n. 3, mar. 2015. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695573/>. Acesso em: 11 set. 2021.

LISBOA, Luiz Augusto Ferreira *et al.* Resultados a longo prazo da miectomia septal no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 26, n. 1, mar. 2011. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbccv/a/tDTpDkZwHYVTnzDBLsq4Tyw/?lang=pt>. Acesso em: 13 set. 2021.

MARSIGLIA, Julia Daher Carneiro *et al.* Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. **American Heart Journal**, v. 166, n. 4, set. 2018. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24093860/>. Acesso em: 11 set. 2021.

MARSIGLIA, Julia Daher Carneiro *et al.* Cardiomiopatia Hipertrófica: Como as Mutações Levam à Doença?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 3, mar. 2014. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abc/a/Q8N55Wzw54ZfFRdRMY3FRtC/?lang=pt>. Acesso em: 11 set. 2021.

MATTOS, Beatriz Piva *et al.* O Diagnóstico da Obstrução da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo na Cardiomiopatia Hipertrófica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 1, jul. 2012. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abc/a/MyNPHJK6TLPNbhRtJr8sTFH/?lang=pt>. Acesso em: 12 set. 2021.

MATTOS, Beatriz Piva *et al.* Discordância entre Diretrizes Internacionais sobre Critérios de Prevenção Primária de Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 2, ago. 2020. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abc/a/S7QZdJF6LdN7bXyrRWYm4GQ/?lang=pt>. Acesso em: 10 set. 2021.

MEDEIROS, Paulo de Tarso Jorge *et al.* Cardiomiopatia hipertrófica: importância dos Eventos Arrítmicos em Pacientes com risco de morte Súbita. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 5, nov. 2006. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abc/a/qFKLdbDsSGytqtYvvzPGnds/?lang=pt>. Acesso em: 13 set. 2006.

OLIVEIRA, Marcos Aurélio Brazão de. Cardiomiopatia hipertrófica, atividade física e morte súbita. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 8, n. 1, jan./fev. 2002. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbme/a/6jstzDkRHZcMxDVZLcRnWpd/?lang=pt>. Acesso em: 12 set. 2021.

PIVATTO, Fernando Junior. Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva Médio-Ventricular. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 22, n. 2, abr./jun. 2014.

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

Como proposto no Componente Curricular Trabalho de Curso I, cursado no segundo semestre de 2021, foi desenvolvido o projeto de pesquisa intitulado “Fatores de risco presentes na Cardiomiopatia Hipertrófica que podem ocasionar Morte Súbita: uma revisão sistemática”. Tal tema foi decidido em meados de 2021 após a docência de uma aula sobre Cardiomiopatia Hipertrófica na Liga de Cardiologia da Universidade Federal da Fronteira Sul, por parte da autora. O projeto de pesquisa teve como objetivo descrever os fatores de risco para morte súbita em pacientes jovens com cardiomiopatia hipertrófica, determinando ainda quais preditores específicos são mais prevalentes nos pacientes com esta patologia, por meio de uma análise sistemática da literatura científica.

A escolha de realizar uma revisão sistemática partiu do interesse da autora em estudar a patologia, associada a importância desse tipo de estudo na assistência à saúde, principalmente em doenças potencialmente fatais e pouco abordadas no cotidiano médico, como é o caso da Cardiomiopatia Hipertrófica. Destaca-se, ainda, a relevância acadêmica de elaborar uma revisão sistemática de literatura durante a graduação, dado que o conhecimento dos conceitos e métodos aplicados, das amplas bases de dados disponíveis e de uma avaliação crítica e minuciosa dos artigos científicos não é algo que possa ser simplesmente ministrado em sala de aula, visto a complexidade envolvida nas várias etapas que esse estudo engloba.

A fim de assegurar o rigor metodológico e científico, a revisão sistemática foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), e para o processo de pesquisa, foi selecionado um segundo pesquisador em 15 de abril de 2022 para a avaliação da elegibilidade dos estudos, tendo sua instrução e treinamento com a busca nas bases de dados e a utilização do programa Mendeley em 22 de abril de 2022. O estudo foi registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO em 18 de maio de 2022, sob o número de identificação CRD42022334033.

A revisão sistemática proposta no componente curricular de TCC I passou por algumas adaptações descritas a seguir:

- (I) Adicionado o critério de inclusão “Estudos observacionais”.

- (II) O critério de inclusão acerca da idade foi modificado para 14 a 59 anos, visto que pacientes com CMH são considerados adultos a partir desta idade.
- (III) O critério de inclusão “Estudos que analisem os principais fatores de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica” foi modificado para “Estudos que tivesse analisado, pelo menos três, dos seis principais fatores de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica, sendo estes: histórico familiar de morte súbita, histórico prévio de síncope inexplicada, espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo acima de 30mm, taquicardia ventricular não sustentada, resposta anormal da pressão arterial ao exercício físico, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo acima de 30 mmHg”.
- (IV) Todas as informações dos estudos descritas no projeto foram coletadas, mas apenas algumas foram apresentadas na tabela do artigo, sem interferir na interpretação dos resultados, com o intuito de aprimorar a estética da apresentação.

Após o término da seleção dos artigos para a revisão sistemática, um terceiro pesquisador foi solicitado para resolver algumas discordâncias na escolha dos trabalhos, a fim de realizar um consenso. A estratégia de busca resultou em 7.404 títulos e ao final da seleção um total de 7 artigos foram inclusos na revisão sistemática.

A revista de escolha para adequação do artigo produzido futuramente no Trabalho de Curso III foi *Current Cardiology Reports*. A definição da revista se deu por análise do QUALIS, sistema brasileiro de avaliação de periódicos gerido pela CAPES, e, pelo fator de impacto da revista, principal métrica de avaliação dos periódicos. As normas estão descritas no Anexo 1 deste volume no idioma original do site, por se tratar de uma revista de caráter internacional o idioma de publicação é o inglês.

É importante ressaltar, por fim, que a realização desse trabalho possibilitou o desenvolvimento do conhecimento científico, peça fundamental ao exercício da medicina baseada em evidências. As revisões sistemáticas de literatura têm o potencial de promover e criar os subsídios da medicina baseada em evidências, além de que, o rigor e a seriedade observados no seu método, devem ser defendidos e exercidos a fim de promover o acesso à informação confiável e de qualidade.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

FATORES DE RISCO PARA MORTE SÚBITA EM ADULTOS PORTADORES DE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Ketilyn Soares Ferreira¹

Eduardo Pittan²

Roselei Graebin³

Shana Ginar da Silva⁴

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

² Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

³Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas. Residência Multiprofissional em

Saúde. Curso de Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS.

Autor correspondente: Ketilyn Soares Ferreira; Curso de Medicina – Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS. Rua Capitão Araújo, 20 – Centro. CEP 99010-121.

ketilyn.soaresf@gmail.com +55 (54) 3335-8526

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares sempre estiveram presentes no topo das causas de morte súbita em todo mundo, entretanto, ainda que a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), atualmente, se configure como a principal causa de morte súbita em jovens no mundo todo, os *principais fatores de risco na idade adulta jovem ainda não estão consolidados na literatura*. Sendo assim, esse estudo teve por objetivo identificar os fatores de risco para morte súbita presentes em indivíduos adultos com cardiomiopatia hipertrófica, por meio de uma revisão sistemática da literatura. **Métodos:** A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados *MEDLINE/PubMed* e *Web of Science* no período de janeiro a julho de 2022, com estudos publicados a partir de 2000 a 2021. Os seguintes termos foram utilizados, individualmente, na interface de cada base de dados: *sudden death, sudden cardiac death, hypertrophic cardiomyopathy, risk stratification, clinical outcome e prevention of sudden death*. A fim de combinar os termos, foram utilizados operadores booleanos -OR e -AND. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os estudos foram submetidos a avaliação da qualidade metodológica proposta pelo *National Institutes of Health (NIH)*, do Departamento de Saúde e Recursos Humanos dos Estados Unidos, segundo delineamento epidemiológico do estudo. **Resultados:** Por meio da estratégia de busca foram encontrados 7404 títulos, e destes, ao final do processo de seleção, sete artigos foram incluídos na revisão. Dentre os estudos incluídos, foi observado que todos os seis preditores estudados – histórico familiar de morte súbita, história prévia de síncope inexplicada, espessura máxima do ventrículo esquerdo acima de 30mm, taquicardia ventricular não sustentada, resposta anormal da pressão arterial ao exercício físico e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo acima de 30 mmHg – possuem associação com um maior risco de morte súbita em portadores de cardiomiopatia hipertrófica, sendo validados, portanto, como fatores de risco. A combinação de dois fatores só teve maior impacto quando os preditores de histórico familiar de morte súbita e síncope foram utilizados. **Conclusão:** Nota-se a influência que todos os fatores avaliados possuem predisposição para morte súbita. O fator de maior magnitude identificado foi histórico familiar de morte súbita. Hipotetiza-se, a partir dos achados desta revisão, que os episódios familiares influenciem de forma significativa na ocorrência do desfecho devido a etiologia de origem genética da doença.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica; Morte Súbita; Genética, Etiologia, Fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases have always been present at the top of the causes of sudden death worldwide, however, although hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is currently configured as the main cause of sudden death in young people worldwide, the main factors risk in young adulthood are not yet consolidated in the literature. Therefore, this study aimed to identify the risk factors for sudden death present in adult individuals with hypertrophic cardiomyopathy, through a systematic review of the literature.

Methods: The search strategy was performed in the MEDLINE/PubMed and Web of Science databases from January to July 2022, with studies published from 2000 to 2021. The following terms were used individually in the interface of each database: *sudden death*, *sudden cardiac death*, *hypertrophic cardiomyopathy*, *risk stratification*, *clinical outcome* and *prevention of sudden death*. In order to combine the terms, Boolean operators -OR and -AND were used. After applying the eligibility criteria, the studies were submitted to the evaluation of the methodological quality proposed by the *National Institutes of Health (NIH)*, of the Department of Health and Human Resources of the United States, according to the epidemiological design of the study.

Results: Through the search strategy, 7404 titles were found, and of these, at the end of the selection process, seven articles were included in the review. Among the included studies, it was observed that all six predictors studied – family history of sudden death, previous history of unexplained syncope, maximum left ventricular thickness above 30 mm, non-sustained ventricular tachycardia, abnormal blood pressure response to physical exercise, and obstruction left ventricular outflow tract above 30 mmHg – are associated with a higher risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy, and are therefore validated as risk factors. The combination of two factors only had a greater impact when family history predictors of sudden death and syncope were used.

Conclusion: It is noted the influence that all factors evaluated have a predisposition to sudden death. The highest magnitude factor identified was a family history of sudden death. Based on the findings of this review, it is hypothesized that family episodes significantly influence the occurrence of the outcome due to the genetic etiology of the disease.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy; Sudden death; Genetics, Etiology, Risk factors.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares sempre estiveram no topo das causas de morte súbitas no mundo todo, contudo, quando se questiona a população sobre seu conhecimento acerca da cardiomiopatia hipertrófica, dificilmente se obtém uma resposta, ainda que esta seja considerada a principal causa de morte súbita em jovens na atualidade. A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é considerada a doença cardíaca de origem genética mais comum, acometendo 1 a cada 500 indivíduos ^[1]. A etiologia envolve mutações em diferentes genes, principalmente os que codificam proteínas contráteis do sarcômero cardíaco, a unidade funcional do músculo estriado. A doença é caracterizada por alterações estruturais na conformação cardíaca que posteriormente podem levar a alterações funcionais, principalmente no que remete a hipertrofia do ventrículo esquerdo e pela obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), sem que exista outras patologias de origem cardíaca, sistêmica ou metabólica que possam justificar esse achado. De acordo com a obstrução VSVE, os pacientes podem ser divididos em 3 categorias ^[2], (1) não obstrutiva, (2) obstrutiva basal e (3) obstrutiva lábil. A morte súbita (MS), considerada o pior desfecho possível para a patologia, pode variar a ocorrência dependendo da forma clínica de CMH que o paciente apresenta, no entanto, atualmente é estimada em 0,5 a 1% ao ano e incide em qualquer faixa etária, com predomínio entre jovens e atletas ^[3].

Embora a CMH seja uma doença prevalente e com elevado risco de MS, os pacientes podem ter apresentações clínicas variáveis, ficando assintomáticos por décadas ou já apresentando sintomas no início da vida. Quando sintomáticos, as principais manifestações observadas são angina, dispneia, tontura, síncope e intolerância a exercícios extensos. A sintomatologia pode ser explicada na base genética e nos achados patológicos da doença, uma vez que a alteração nos genes relacionados a CMH afeta tanto as fibras miocárdicas provocando um desarranjo miofibrilar, quanto as arteríolas coronárias intramurais responsáveis por irrigar o miocárdio, por meio de uma disfunção da microvasculatura coronária que faz com que o fluxo sanguíneo seja ineficaz e a capacidade contrátil do músculo cardíaco não consiga suprir a demanda exigida pelo organismo. Esse processo resulta em lesão, morte celular e substituição por tecido fibroso, de modo que a fibrose intersticial corrobora para a obstrução VSVE, uma vez que a deposição fibrótica ocorre principalmente no septo interventricular ^[4].

Ainda que a progressão da doença ocorra de maneira diferente em cada paciente, todos os portadores de cardiomiopatia hipertrófica estão suscetíveis ao acometimento de morte súbita, definida como uma morte inesperada e súbita, atribuída a causa cardíaca e que ocorre dentro de 1 hora do início dos sintomas ^[5,6]. Na CMH, os eventos cardíacos que podem levar a MS são representados principalmente pela taquicardia ou fibrilação ventricular até a parada completa do coração. Devido a isso, independente do quadro clínico, o principal manejo após o diagnóstico consiste na investigação dos fatores de risco, para que dessa forma ser aplicada a estratificação de risco no paciente e realizada a o tratamento preventivo com o implante do cardiodesfibrilador em pacientes de alto risco.

Na literatura atual, não há consenso global acerca dos principais preditores e seu fator de impacto no cálculo para a estratificação de risco, isso impacta de maneira profunda o aperfeiçoamento das calculadoras de risco e conseqüentemente a aplicação da profilaxia para morte súbita em portadores de cardiomiopatia hipertrófica. Para essa revisão sistemática, foram selecionados seis fatores de risco seguindo as diretrizes atuais: espessura máxima do ventrículo esquerdo acima de 30 milímetros; história familiar de MS em primeiro grau; gradiente de obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo acima de 30 mmHg; síncope inexplicada nos últimos 6 meses; taquicardia ventricular não sustentada e resposta anormal da pressão arterial ao exercício ^[7,8].

Diante do exposto, urge a necessidade de se fazer uma revisão sistemática acerca dos principais preditores que possam levar a morte súbita em portadores de cardiomiopatia hipertrófica, visto que é atualmente a principal causa de morte súbita em adultos e, ainda assim, é pouco estudada se comparada a outras patologias cardíacas. Sendo assim, o propósito deste projeto é de avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, fatores de risco para morte súbita em pacientes jovens com cardiomiopatia hipertrófica, identificando os fatores mais prevalentes nos pacientes em que o desfecho aconteça.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* [9], e está registrada na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO, sob o número de identificação CRD42022334033.

Estratégia de busca

A busca nas bases de dados foi realizada no período de 01 de janeiro a 31 de julho de 2022 nas seguintes bases: (1) MEDLINE/PubMed e (2) Web of Science (WoS), com estudos publicados entre 2000 e 2021. A estratégia de busca foi realizada individualmente, na interface de cada base de dados, por meio das seguintes palavras-chaves: *sudden death*, *sudden cardiac death*, *hypertrophic cardiomyopathy*, *risk stratification*, *clinical outcome* e *prevention of sudden death*. Essas palavras foram pesquisadas de forma individual e combinada, como da seguinte forma: *sudden death AND hypertrophic cardiomyopathy OR sudden cardiac death AND risk stratification*. A fim de combinar os termos foram utilizados os operadores booleanos —OR e —AND, o processo de pesquisa foi realizado de forma independente por dois pesquisadores e as possíveis discordâncias foram resolvidas por consenso. Quando o desacordo persistiu, um terceiro avaliador foi consultado para resolução e consenso.

Crítérios de elegibilidade

Para a seleção dos artigos, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos de caráter observacional; (2) estudos que tivesse analisado, pelo menos três, dos seis principais fatores de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica, sendo estes: histórico familiar de morte súbita, histórico prévio de síncope inexplicada, espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo acima de 30mm, taquicardia ventricular não sustentada, resposta anormal da pressão arterial ao exercício físico, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo acima de 30 mmHg; (3) estudos que contemplem pacientes de ambos os sexos; (4) estudos que apresentem a porcentagem de pacientes acometidos com a morte súbita; (5) estudos que tenham avaliados indivíduos de 14 a 59 anos; (6) estudos realizados no período entre 2000 e 2021, assim como (7) estudos publicados em idiomas inglês, português e espanhol.

Foram excluídos os estudos que tratam de morte súbita em pacientes pediátricos portadores de cardiomiopatia hipertrófica, estudos que só avaliem pacientes de um sexo, estudos que abordem apenas um dos fatores de risco para cardiomiopatia hipertrófica, pois a morte súbita ocorre principalmente em pacientes com múltiplos preditores, estudos de revisão sistemática e estudos que foram baseados em exames de imagem para estratificação de risco, visto que deixariam de avaliar a sintomatologia e história familiar dos pacientes.

Extração dos dados

Inicialmente, realizou-se a busca dos artigos através dos descritores escolhidos para as bases de dados selecionadas. Após esse processo, todas as referências identificadas foram exportadas e gerenciadas no Software programa Mendeley, versão 1.19/2018 (distribuição livre). Os dados extraídos foram: autor, ano, país, tamanho da amostra, faixa etária, história familiar de morte súbita, história prévia de síncope inexplicada, espessura máxima do ventrículo esquerdo acima de 30, taquicardia ventricular não sustentada, resposta anormal da pressão arterial ao exercício, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo acima de 30, incidência de morte súbita e principais resultados.

Avaliação da qualidade metodológica dos artigos

A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi realizada por pares e avaliada de acordo com duas escalas de avaliação proposta pelo *National Institutes of Health (NIH)*, do Departamento de Saúde e Recursos Humanos dos Estados Unidos, segundo delineamento epidemiológico do estudo. Para os estudos observacionais, transversais e de coorte, foi aplicada a escala “*Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies*”, a qual compreende uma lista de verificação com 14 questões que abordam diversos aspectos metodológicos, desde a definição clara dos objetivos do estudo e da população estudada, até a identificação das variáveis de confusão e o ajuste estatístico dessas variáveis na análise de dados. Destaca-se que o NIH não propõe nenhuma métrica de classificação dos estudos deixando a critério do pesquisador realizar a interpretação em relação à qualidade metodológica dos trabalhos avaliados.

RESULTADOS

A estratégia de busca resultou em 7.404 títulos identificados nas duas bases de dados selecionadas, dos quais 7.376 foram incluídos e 28 foram excluídos em virtude de serem classificadas como duplicatas. Após a leitura e análise dos títulos, foram selecionados 116 resumos para leitura. Com base na leitura dos resumos, foram excluídos 92 estudos e, portanto, realizada a leitura na íntegra de 24 artigos científicos. Após a análise, 7 artigos se enquadraram nos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática (Fig1).

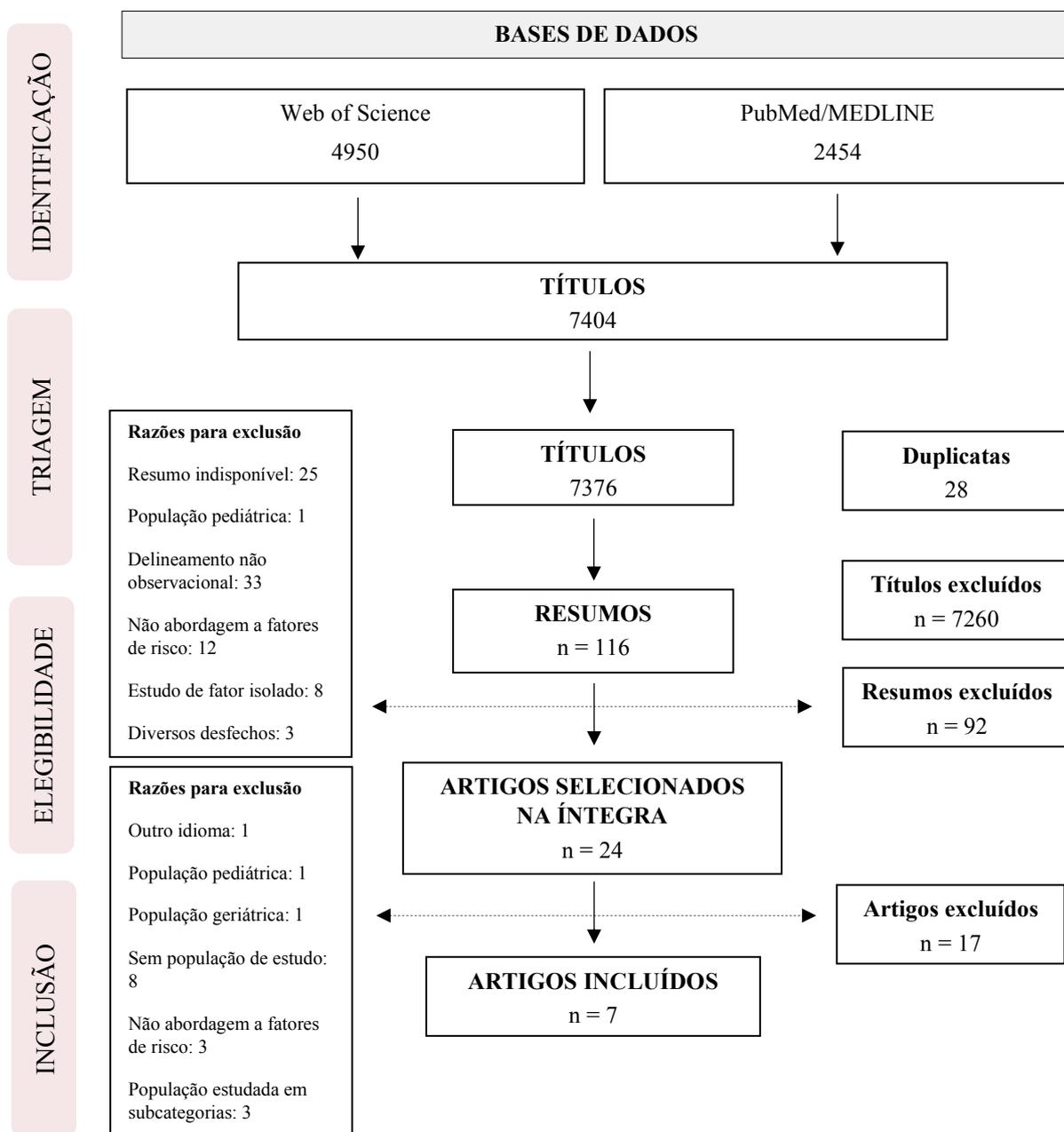


Figura 1. Fluxograma de Revisão Sistemática baseada no modelo PRISMA.

As principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática estão descritas na Tabela 1. A maior parte dos estudos foi realizada em países de alta renda. O país com maior número de estudos incluídos nesta revisão (n=2) foi o Reino Unido. Na sequência, foi observada a realização de estudos na Polônia (n=1), nos Estados Unidos (n=1), na Holanda (n=1), na Grécia (n=1) e na Espanha (n=1). O tamanho da amostra de indivíduos portadores de cardiomiopatia hipertrófica apresentou grande variação entre os estudos. O maior tamanho de amostra observado foi de n=3675, enquanto o menor número de pacientes foi de n=48.

Para a seleção das amostras dos estudos inclusos na revisão, foram escolhidos pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica que não se enquadrassem nos extremos de idade. Foram utilizados diversos exames não invasivos tanto para o diagnóstico e seleção de pacientes quanto para a mensuração das modificações anatômicas e fisiológicas que se apresentaram durante o segmento. O exame físico e anamnese foram utilizados para coletar informações a respeito do histórico familiar dos pacientes e ocorrência de eventos prévios de síncope. O ecocardiograma transtorácico foi predominante em todos os estudos, utilizado para observação da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e espessura de todas as paredes cardíacas. Testes de esforços e monitoramento da pressão arterial foram realizados para avaliar a resposta anormal da pressão arterial ao exercício físico. A presença de taquicardia ventricular não sustentada foi analisada através do eletrocardiograma Holter e eletrocardiograma em repouso.

Em relação às características dos indivíduos incluídos, observou-se uma diversidade em relação à faixa etária dos participantes. A idade dos pacientes foi descrita por idade média e o desvio-padrão (DP), na maior parte dos estudos. O estudo com a menor idade média foi de 37 ± 13 anos, enquanto o estudo com maior idade média foi de 51 anos. Se tratando ao sexo dos pacientes, os homens foram maioria em grande parte dos estudos (n=7).

Sobre o desfecho avaliado, dos 7 estudos incluídos, 4 incluíram pacientes com cardiodesfibrilador implantável na amostra, a atual alternativa terapêutica para prevenção de morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica. Todos os estudos inclusos continham informações sobre a ocorrência de morte súbita nos pacientes estudados, ou a ocorrência de eventos potencialmente fatais, em casos de estudos que incluíssem pacientes com cardiodesfibrilador implantável. A incidência do desfecho variou de 1,62% ^[10] até 16,66% ^[11].

Acerca dos preditores estudados nesta revisão sistemática, um total de seis fatores de risco foram selecionados de acordo com as diretrizes atuais e listados de acordo com a magnitude que impactam no aumento do risco de morte súbita, conforme encontrado nos estudos [7,8].

Histórico familiar de morte súbita. Um estudo [12] que utilizou estimativas de sobrevivência através do teste log-rank, identificou o histórico familiar como um fator de risco de grande magnitude com resultado $\chi^2 = 14.5$ ($p < 0.001$). Foi estipulado que pacientes sem episódio familiar teriam sobrevida acima de 80 anos, se 1 episódio havia redução para aproximadamente 60 anos e em casos de 2 ou mais episódios a sobrevida seria pouco mais de 30 anos. Outros dois estudos tiveram maior incidência de histórico familiar na população que sofreu morte súbita durante o acompanhamento se comparado aos pacientes que seguiram com o estudo. Foi identificado um aumento de 14% (23-37%) [13] e 17,5% (45-62,5) [11] da incidência de episódios familiares na população com o desfecho quando comparada a pacientes sem histórico. A análise de sobrevida univariada de um estudo calculou o risco relativo de histórico familiar para morte súbita em 1.9 (IC 95%: 0.8; 4.5 – $p = 0.15$) [14]. Um estudo [13] calculou a razão de riscos em 1.7 (IC 95%: 1.318; 2.350, $p = < 0,001$).

História prévia de síncope inexplicada. Um estudo [15] classificou a síncope como único fator de risco associado com morte súbita, com risco relativo de 4,3 (IC 95%: 1.8; 5.9). O risco relativo também foi calculado na análise de sobrevida univariada de outro estudo [14], com valor de 2 (IC 95%: 0.8; 4.9 – $p = 0.13$). Através da regressão de Cox, um estudo [13] calculou a razão de riscos em 2.3 (IC 95%: 1.693; 3.195, $p < 0.001$), associada a um aumento na incidência de síncope (13-26%). Outro estudo [11,13] também demonstrou aumento da incidência de síncope (30-62%) em pacientes com desfecho de morte súbita. Um estudo [16] avaliou a incidência de síncope prévia em 40% dos casos em que ocorreram eventos potencialmente fatais, que resultariam em morte súbita sem a presença do cardiodesfibrilador.

Espessura máxima do ventrículo esquerdo acima de 30mm. A hipertrofia do ventrículo esquerdo encontrou discordância nos estudos abordados. Também foi relatado uma razão de risco de 2,9 (IC 95%: 1.1; 7.1, $p = 0.03$) para morte súbita em pacientes com hipertrofia ventricular severa [14] na análise de risco multivariada. Um estudo [15] observou que não houve diferença significativa na sobrevida para pacientes com ou sem hipertrofia ventricular esquerda acentuada. Controversamente, um estudo [13] relatou que

o risco de morte súbita associado com espessura da parede do VE tendia a diminuir com hipertrofia extrema, conforme avaliado pela espessura máxima da parede.

Taquicardia ventricular não sustentada. Foi observada a maior incidência desse fator em pacientes com desfecho de morte súbita em um estudo (19-31%), associada a uma razão de riscos de 2.5 (IC 95%: 1.318; 2.350, $p < 0.001$) na regressão de Cox [13]. Já outros dois estudos se mostraram neutros, com incidência semelhante entre o grupo que sofreu morte súbita ou eventos potencialmente fatais e o grupo sem eventos [11,15]. Um estudo [14] identificou uma razão de risco multivariada de 1,9 (IC 95%: 0.7; 5.0, $p = 0.18$) para morte súbita em pacientes que tiveram taquicardia ventricular não sustentada evidenciada no Holter.

Resposta anormal da pressão arterial ao exercício físico. Um estudo [14] identificou uma razão de risco multivariada de 1,8 (IC 95%: 0.7; 4.4, $p = 0.22$) para morte súbita em pacientes que apresentaram uma resposta anormal da pressão arterial ao exercício físico.

Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo acima de 30 mmHg. Um estudo [15] demonstrou uma diferença substancial na estabilidade clínica de pacientes com e sem obstrução da VSVE. Em pacientes não obstrutivos, um curso clínico prolongado e estável é notado. Em pacientes obstrutivos, observa-se um declínio progressivo no estado funcional durante o seguimento.

Dos estudos que também avaliaram a combinação de mais de um preditor de morte súbita, não foi encontrada significância estatística de fatores combinados. A principal associação relatada para aumento do risco da morte súbita, quando comparada a fatores isolados, foi de histórico familiar de morte súbita e história prévia de síncope inexplicada. A razão de risco para esta combinação foi de 5,3 (IC 95%: 1.9; 14.9), com significância estatística ($p = 0.002$) [14].

A respeito dos delineamentos metodológicos utilizados pelos estudos incluídos nessa revisão, verificou-se que todos os estudos inclusos são de caráter observacional, coorte. A tabela 2 apresenta a avaliação da qualidade metodológica para os estudos observacionais, na qual foi aplicada a escala “*Quality assessment of for observational cohort and cross-sectional studies*”.

Tabela 1. Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=7)

Autor, ano, país	Delineamento do estudo	Número da amostra	Faixa etária	História familiar de morte súbita	História prévia de síncope	Espessura máxima do VE >30	TV não sustentada	Resposta anormal da PA ao exercício	Obstrução VSVE >30	Implante de cardio-desfibrilador	Ocorrência de morte súbita	Principais resultados
Dimitrow P et al., 2010, Polônia	Estudo prospectivo longitudinal (coorte)	1306	Média de 47 anos	274 (20,9%)	366 (28%)	235 (17,9%)	353 (27%)	418 (32%) *Considerada apenas em pacientes <40 anos	418 (32%)	0 (0%)	161 (12,3%)	Todos os fatores tiveram valor prognóstico. Histórico familiar de morte súbita se mostrou um fator de risco poderoso, prevenindo mortes súbitas principalmente em jovens. Teste Log-rank $\chi^2 = 14.5$ (p= 0.0001).
Efthimiadis G K et al., 2009, Grécia	Estudo prospectivo longitudinal (coorte)	123	52.3 ± 15.6 anos	8 (6,5%)	17 (13,8%)	15 (12,2%)	17 (13,8%)	30 (24,4%)	27 (21,9%)	10 (8,1%)	2 eventos potencialmente fatais (1,6%)	Os fatores de risco apresentados pelos pacientes que sofreram eventos potencialmente fatais foram síncope, TVNS em um paciente e síncope, TVNS, EPMVE >30mm e resposta anormal da PA em outro.
Kofflard M J M et al., 2003, Holanda	Estudo prospectivo multicêntrico longitudinal (coorte)	225	41 ± 16 anos	52 (23,1%)	43 (19,1%)	N/i	73 (48,9%) *149 registros disponíveis	N/i	98 (43,5%)	0 (0%)	20 (8,8%) 6 pacientes ressuscitados	Apenas a síncope foi considerada um fator independente preditor de morte súbita com risco relativo 4.3 (IC 95%: 1.8; 5.9)
O'Mahony et al., 2014, Reino Unido	Estudo retrospectivo multicêntrico longitudinal (coorte)	3675	48 ± 17 anos	886 (24,1%)	507 (13,7%)	_N/i	634 (17,2%)	N/i	N/i	558 (15,1%)	198 eventos potencialmente fatais (5,3%) 118 MS (3,21%)	Pacientes com desfecho de morte súbita possuíram maior incidência dos fatores de risco incluindo TVNS (19-31%) – HR 2.5 (IC 95%: 1.318; 2.350, p = <0,001), histórico familiar de morte súbita (23-37%) – HR 1.7 (IC 95%: 1.318; 2.350, p = <0,001) e síncope não explicada (13-26%) – HR 2.3 (IC 95%: 1.693; 3.195, p = <0,001)
Maron M S et al., 2019, Estados Unidos	Estudo observacional longitudinal prospectivo	2094	Média de 51 anos	224 (10,7%)	256 (12,2%)	122 (5,8%)	320 (15,3%)	N/i	758 (36,2%)	527 (25,1%)	82 eventos potencialmente fatais (4,1%) 5 MS (0,2%) 7 pacientes ressuscitados	Dos pacientes que tiveram eventos potencialmente fatais, houve aumento da incidência de síncope (12-40%), histórico familiar de morte súbita (10-28%), TVNS (15-28%) e EPMVE (6-21%).

Ruiz-Salas A R et al., 2016, Espanha	Estudo retrospectivo longitudinal (coorte)	48	44.44 ± 14.46 anos	23 (47,9%)	17 (35,4%)	12 (25%)	32 (66,6%)	7 (14,5%)	N/i	48 (100%)	8 eventos potencialmente fatais (16,6%)	Dos pacientes que tiveram eventos potencialmente fatais, houve aumento da incidência de síncope (30-62%) e histórico familiar de morte súbita (45-62%). Na análise multivariada ajustada a calculadora de risco HCM-risk SCD obteve um <i>odds ratio</i> de 1.46 (IC 95%: 1.051; 2.013, p = 0.02) em pacientes que sofreram eventos potencialmente fatais.
Eliott P M et al., 2000, Reino Unido	Estudo prospectivo longitudinal (coorte)	368	37 ± 13	90 (24,4%)	57 (15,4%)	44 (11,9%)	64 (17,3%)	138 (37,5%)	80 (21,7%)	0 (0%)	22 (6%)	Tanto na análise de sobrevida univariada quanto multivariada houve aumento do risco relativo para morte súbita na presença de qualquer fator de risco estudado. A associação de síncope e histórico familiar correspondeu ao maior risco relativo – 5,3 (IC 95%: 1.9; 14.9, p = 0.002)

Não informado (N/i). Morte súbita (MS). Taquicardia ventricular não sustentada (TVNS). Espessura parietal máxima do ventrículo esquerdo (EPMVE). Via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE).

Tabela 2. Avaliação da qualidade dos estudos de coorte (n=7)

ESTUDOS OBSERVACIONAIS DE COORTE														
Autor, ano	1. O objetivo do artigo ou da pesquisa foi claramente descrito?	2. A população do estudo foi claramente especificada e definida?	3. A taxa de participação dos pacientes elegíveis foi de pelo menos 50%?	4. Todos os participantes foram selecionados de populações semelhantes? Os critérios de inclusão e exclusão estudo foram pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?	5. Foi fornecida uma justificativa para o tamanho da amostra, descrição do poder ou estimativas de variação e efeito?	6. Para as análises neste artigo, as exposições de interesse foram medidas antes do (s) resultado (s)?	7. O período foi suficiente para que se pudesse verificar uma associação entre a exposição e o resultado, se existisse?	8. Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição em relação ao resultado?	9. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?	10. A (s) exposição (ões) foram avaliadas mais de uma vez ao longo do tempo?	11. As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?	12. Houve exposição dos participantes?	13. A perda de acompanhamento após o início do estudo foi de 20% ou menos?	14. As variáveis de confusão potenciais principais foram medidas e ajustadas estatisticamente para seu impacto na relação entre exposição (ões) e resultado (ões)?
Dimitrow, 2010	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	S	NA	NR	NA
Efthimiadis, 2009	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	NR	NA
Kofflard, 2003	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	S	NA	NR	NA
O'Mahony, 2014	S	S	S	S	NR	S	S	NR	S	NR	S	NA	NR	NA
Ruiz-Salas, 2016	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	NR	NA
Maron, 2019	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	S	NA	NR	NA
Elliott, 2000	S	S	S	S	NR	S	S	NR	S	NR	S	NA	NR	NA

As respostas podem ser: sim (S), não (N), não relatado (NR), não aplicável (NA)

Nesta revisão sistemática, observa-se que apesar da variedade da incidência de cada preditor nos estudos analisados, nenhum fator de risco estudado obteve resultados predominantemente negativos em relação à sua influência na predisposição a morte súbita. Ao contrário, todos demonstraram ter associação com o desfecho, variando apenas na magnitude. Identificou-se que na maioria dos estudos houve uma predominância dos preditores de histórico familiar de morte súbita e síncope prévia inexplicada na população com o desfecho, sendo estes considerados os fatores mais prevalentes.

DISCUSSÃO

A definição dos principais fatores de risco para morte súbita em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica ainda encontra dificuldades para entrar em consenso, visto que a doença se manifesta de maneira heterogênea em cada paciente e a presença de um fator específico pode impactar mais em um tipo de paciente do que outro, porém, foram selecionados seis preditores de acordo com as diretrizes atuais. Esta revisão sistemática identificou e resumizou os resultados de sete estudos que descreveram a associação de fatores de riscos e morte súbita em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica. Por meio dessas informações, buscou-se avaliar a relação dos preditores e a maior incidência de morte súbita em pacientes que os apresentassem, com o intuito de identificar os principais fatores de risco para morte súbita em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

Diante do diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, faz-se necessário a investigação aprofundada dos preditores para que dessa forma seja calculada a estratificação de risco de morte súbita e escolhido o melhor manejo. A relação concreta entre os fatores de risco e o desenvolvimento de morte súbita ainda não é claramente estabelecida na literatura. O que se observa, é que a maioria dos preditores envolvidos contribui para o desenvolvimento da taquicardia ou fibrilação ventricular até a parada completa do coração, os eventos responsáveis pela morte súbita.

De acordo com os achados encontrados, após a análise dos artigos revisados, constatou-se que os todos fatores estudados estão associados com um aumento no risco para morte súbita. Cada preditor estudado nesta revisão influencia de maneira diferente para a ocorrência do desfecho. O fator de maior magnitude observado na revisão, histórico familiar de morte súbita em parentes de primeiro grau tem seu impacto explicado pela base genética da doença, uma vez que a herança de genes alterados leva a alterações estruturais do sarcômero cardíaco e a disfunções na contratilidade que podem ocasionar a parada cardíaca ^[17]. Os fatores envolvendo alterações anatômicas em si – obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e hipertrofia

ventricular esquerda – contribuem para que haja dificuldade na circulação correta do débito cardíaco e ocasione um pico de pressão no ventrículo esquerdo, gerando, conseqüentemente uma isquemia miocárdica, intensificada pela alteração da microvasculatura coronária presente na cardiomiopatia hipertrófica [18]. Os eventos de síncope prévia e resposta anormal da pressão arterial podem ser atribuídos as alterações fisiológicas decorrentes dos processos descritos anteriormente, por isso, são considerados fatores de risco e servem como sinais de alerta para indicar que possa haver alguma disfunção ocorrendo. A taquicardia ventricular não sustentada consiste no ritmo ventricular ectópico que perdura por 3 batimentos e geralmente tem duração menor do que 30 segundos, também é um indicativo de risco pois representa um colapso hemodinâmico [6].

Para o cálculo da estratificação de risco de morte súbita, a literatura atual recomenda que se utilize coleta da história clínica e familiar do paciente, eletrocardiograma ambulatorial de 48 horas, ecocardiograma transtorácico e teste de esforço [8]. A estratificação de risco tem como finalidade terapêutica analisar os riscos e benefícios do implante do cardiodesfibrilador, atual opção profilática para a morte súbita. Destaca-se que devido à baixa incidência de morte súbita em pacientes acima de 60 anos, o cálculo é realizado majoritariamente na população jovem [7]. Dessa forma, a identificação aprofundada dos preditores é necessária para uma prevenção mais específica e eficaz.

Apesar de ficar evidente que os preditores estudados impactam de forma significativa na predisposição para o desfecho, as diretrizes americanas e europeias discordam quanto a classificação de fatores de maior impacto. Ademais, na literatura atual, se encontra uma escassez de estudos que avaliem de forma aprofundada os pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica que sofreram morte súbita. Como resultado disso, a principal limitação encontrada nos estudos foi a ausência de uma descrição detalhada de todos os preditores que os pacientes com o desfecho estudado possuíam, aliado a comparação da incidência destes preditores em portadores sem o desfecho. Em contrapartida, a principal limitação dessa revisão sistemática foi a heterogeneidade dos resultados encontrados, visto que alguns estudos identificavam um fator como impactante e mais prevalente na população que sofreu morte súbita enquanto outros não relatavam significância estatística.

Como pontos fortes, salienta-se que está é a primeira revisão sistemática de literatura que utilizou critérios de elegibilidade bem definidos e precisos para a seleção dos estudos sobre o tema em adultos após as novas atualizações dos fatores de risco. O rigor metodológico foi seguido em todas as etapas desta revisão, desde o registro do protocolo do estudo na Plataforma PROSPERO até a descrição de todas as etapas seguindo a recomendação PRISMA. Além disso,

a fim permitir e captar um maior número de informações, foram incluídos estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Reitera-se a relevância das revisões sistemáticas para a assistência à saúde visto que avaliam e sintetizam as evidências disponíveis de maneira confiável e metódica, diante da grande quantidade de produção científica no ramo médico e a necessidade constante de atualizar-se.

CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática evidenciou que uso dos seis principais fatores de risco na estratificação de risco para MSC foi validado conforme recomendado em diretrizes internacionais, uma vez que todos parecem estar associados a um risco aumentado de morte súbita. Os preditores de maior impacto na predisposição do desfecho foram históricos familiares de morte súbita e síncope prévia inexplicada.

Estudos futuros, que abordem a comparação da incidência dos preditores de forma mais aprofundada são necessários tanto para que o cálculo da estratificação de risco seja cada vez mais efetivo na definição dos pacientes que se beneficiariam com o uso do cardiodesfibrilador implantável, bem como para a futura investigação de novos fatores que na atualidade não são considerados relevantes, mas que também influenciem no desfecho a ser evitado. Assim, um maior conhecimento nos fatores resultaria na acurácia da estratificação de risco, e consequentemente na maior taxa de eventos potencialmente fatais a serem evitados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a execução do projeto de pesquisa e apresentação de resultados no artigo científico, conclui-se que os objetivos do estudo foram alcançados, visto que eles propunham analisar os principais fatores de risco envolvidos na morte súbita em portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica. A investigação aprofundada de tais preditores é de suma importância para que a maior quantidade possível de eventos fatais seja evitada e mais pessoas possam exercer o direito à vida.

Com a finalização deste trabalho, concluo mais uma etapa na carreira acadêmica e deixo aqui registrado meu sentimento de gratidão e satisfação por poder levar o acesso à informação para mais pessoas. Todos os desafios envolvidos na proposta de realizar uma revisão sistemática foram compensados após ver o resultado do projeto. Entretanto, é fundamental ressaltar que tal feito não seria possível sem a presença de profissionais excepcionais em minha volta.

Agradeço aos professores dos Componentes Curriculares Trabalho de Curso I, II e III, Dr^a. Ivana Loraine Lindemann, Dr. Gustavo Olszanski Acrani, Dr^a. Renata dos Santos Rabello e Dr^a. Shana Ginar da Silva que sempre conduziram as atividades com maestria e me auxiliaram na confecção deste volume.

Agradeço aos professores que compuseram a banca examinadora e avaliaram na apresentação do artigo, prof^a. Dr^a. Fernando Fornari e Dr. Marcelo Nicola Branchi.

5 REFERÊNCIAS

1. Bazan SGZ, de Oliveira GO, da Silveira CF da SMP, Reis FM, Malagutte KNDS, Tinasi LSN, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: A review. Vol. 115, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2020. p. 927–35.
2. 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 Developed in Collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 13;58(25).
3. E Mattos BP, Scolari FL, Garbin HI. Discrepancy between international guidelines on the criteria for primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Aug 1;115(2):197–204.
4. Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, Mitter N, Yee MS, Brady MB. Hypertrophic cardiomyopathy: A review. Vol. 120, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 554–69.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):E139–596.
6. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018 Oct 1;15(10):e190–252.
7. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 142, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E558–631.
8. Zamorano JL, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 2733–79.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
10. Efthimiadis GK, Pliakos C, Pagourelis ED, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Kamperidis V, et al. Identification of high risk patients with hypertrophic cardiomyopathy in a northern Greek population. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7(1).
11. Ruiz-Salas A, García-Pinilla JM, Cabrera-Bueno F, Fernández-Pastor J, Peña-Hernández J, Medina-Palomo C, et al. Comparison of the new risk prediction model (HCM Risk-SCD) and

- classic risk factors for sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillator. *Europace*. 2016 May 24;18(5):773–7.
12. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudziński T, Piotrowski W, Ziółkowska L, Wojtarowicz A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(24):3084–93.
 13. O’Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug 7;35(30):2010–20.
 14. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: Identification of High Risk Patients. Vol. 36, *Journal of the American College of Cardiology*. 2000.
 15. Kofflard MJM, ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: Clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):987–93.
 16. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019 Jul 1;4(7):644–57.
 17. Maron MS. Family History of Sudden Death Should Be a Primary Indication for Implantable Cardioverter Defibrillator in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015 Nov 1;31(11):1402–6.
 18. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy [Internet]. Vol. 348, *n engl j med*. 2003. Available from: www.nejm.org

ANEXO 1 – Submission Guideline Revista Current Cardiology Reports

Instructions for Authors

Types of papers

Reviews and Invited Commentaries

Additional information

Authors are by invitation only

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

How to Submit

Manuscripts should preferably be submitted in the original file format and in PDF format.

Please ensure you provide all relevant editable source files. Failing to submit these source files might cause unnecessary delays in the review and production process.

Title Page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

- The name(s) of the author(s)
- The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

For life science journals only (when applicable)

- Trial registration number and date of registration for prospectively registered trials
- Trial registration number and date of registration, followed by “retrospectively registered”, for retrospectively registered trials

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Statements and Declarations

The following statements should be included under the heading "Statements and Declarations" for inclusion in the published paper. Please note that submissions that do not include relevant declarations will be returned as incomplete.

- **Competing Interests:** Authors are required to disclose financial or non-financial interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Please refer to “Competing Interests and Funding” below for more information on how to complete this section.

Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using Springer Nature's LaTeX template.

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. "<https://doi.org/abc>").

- Journal article

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci.* 1999;36:234–5.

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* 2000; <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book

Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

- Book chapter

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology.* London: Academic; 1980. pp. 251–306.

- Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances and their effects.* Royal Society of Chemistry. 1999. <http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document>. Accessed 15 Jan 1999.

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art

- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices [Supplementary Information (SI)] should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- Figures should be submitted within the body of the text. Only if the file size of the manuscript causes problems in uploading it, the large figures should be submitted separately from the text.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.
- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Supplementary Information (SI)

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as Supplementary Information, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.

- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.
- High resolution (streamable quality) videos can be submitted up to a maximum of 25GB; low resolution videos should not be larger than 5GB.

Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB for high resolution files; 5 GB for low resolution files
- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be submitted as .csv or .xlsx files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Supplementary Information (SI) will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Authorship principles

These guidelines describe authorship principles and good authorship practices to which prospective authors should adhere to.

Authorship clarified

The Journal and Publisher assume all authors agreed with the content and that all gave explicit consent to submit and that they obtained consent from the responsible authorities at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.

The Publisher does not prescribe the kinds of contributions that warrant authorship. It is recommended that authors adhere to the guidelines for authorship that are applicable in their specific research field. In absence of specific guidelines it is recommended to adhere to the following guidelines*:

All authors whose names appear on the submission

- 1) made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work;
- 2) drafted the work or revised it critically for important intellectual content;
- 3) approved the version to be published; and
- 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

* Based on/adapted from:

ICMJE, Defining the Role of Authors and Contributors,

Transparency in authors' contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication, McNutt et al, PNAS February 27, 2018

Disclosures and declarations

All authors are requested to include information regarding sources of funding, financial or non-financial interests, study-specific approval by the appropriate ethics committee for research involving humans and/or animals,

informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals (as appropriate).

The decision whether such information should be included is not only dependent on the scope of the journal, but also the scope of the article. Work submitted for publication may have implications for public health or general welfare and in those cases it is the responsibility of all authors to include the appropriate disclosures and declarations.

Data transparency

All authors are requested to make sure that all data and materials as well as software application or custom code support their published claims and comply with field standards. Please note that journals may have individual policies on (sharing) research data in concordance with disciplinary norms and expectations.

Role of the Corresponding Author

One author is assigned as Corresponding Author and acts on behalf of all co-authors and ensures that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately addressed.

The Corresponding Author is responsible for the following requirements:

- ensuring that all listed authors have approved the manuscript before submission, including the names and order of authors;
- managing all communication between the Journal and all co-authors, before and after publication;*
- providing transparency on re-use of material and mention any unpublished material (for example manuscripts in press) included in the manuscript in a cover letter to the Editor;
- making sure disclosures, declarations and transparency on data statements from all authors are included in the manuscript as appropriate (see above).

* The requirement of managing all communication between the journal and all co-authors during submission and proofing may be delegated to a Contact or Submitting Author. In this case please make sure the Corresponding Author is clearly indicated in the manuscript.

Author contributions

In absence of specific instructions and in research fields where it is possible to describe discrete efforts, the Publisher recommends authors to include contribution statements in the work that specifies the contribution of every author in order to promote transparency. These contributions should be listed at the separate title page.

Examples of such statement(s) are shown below:

- Free text:

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by [full name], [full name] and [full name]. The first draft of the manuscript was written by [full name] and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Example: CRediT taxonomy:

• Conceptualization: [full name], ...; Methodology: [full name], ...; Formal analysis and investigation: [full name], ...; Writing - original draft preparation: [full name], ...; Writing - review and editing: [full name], ...; Funding acquisition: [full name], ...; Resources: [full name], ...; Supervision: [full name],....

For **review articles** where discrete statements are less applicable a statement should be included who had the idea for the article, who performed the literature search and data analysis, and who drafted and/or critically revised the work.

For articles that are based primarily on the **student's dissertation or thesis**, it is recommended that the student is usually listed as principal author:

A Graduate Student's Guide to Determining Authorship Credit and Authorship Order, APA Science Student Council 2006

Affiliation

The primary affiliation for each author should be the institution where the majority of their work was done. If an author has subsequently moved, the current address may additionally be stated. Addresses will not be updated or changed after publication of the article.

Changes to authorship

Authors are strongly advised to ensure the correct author group, the Corresponding Author, and the order of authors at submission. Changes of authorship by adding or deleting authors, and/or changes in Corresponding Author, and/or changes in the sequence of authors are **not accepted after acceptance** of a manuscript.

- **Please note that author names will be published exactly as they appear on the accepted submission!**

Please make sure that the names of all authors are present and correctly spelled, and that addresses and affiliations are current.

Adding and/or deleting authors at revision stage are generally not permitted, but in some cases it may be warranted. Reasons for these changes in authorship should be explained. Approval of the change during revision is at the discretion of the Editor-in-Chief. Please note that journals may have individual policies on adding and/or deleting authors during revision stage.

Author identification

Authors are recommended to use their ORCID ID when submitting an article for consideration or acquire an ORCID ID via the submission process.

Deceased or incapacitated authors

For cases in which a co-author dies or is incapacitated during the writing, submission, or peer-review process, and the co-authors feel it is appropriate to include the author, co-authors should obtain approval from a (legal) representative which could be a direct relative.

Authorship issues or disputes

In the case of an authorship dispute during peer review or after acceptance and publication, the Journal will not be in a position to investigate or adjudicate. Authors will be asked to resolve the dispute themselves. If they are unable the Journal reserves the right to withdraw a manuscript from the editorial process or in case of a published paper raise the issue with the authors' institution(s) and abide by its guidelines.

Confidentiality

Authors should treat all communication with the Journal as confidential which includes correspondence with direct representatives from the Journal such as Editors-in-Chief and/or Handling Editors and reviewers' reports unless explicit consent has been received to share information.

Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

- Disclosure of potential conflicts of interest
- Research involving Human Participants and/or Animals
- Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

ANEXO 2 – Parecer de aprovação do registro PROSPERO

Home | About PROSPERO | How to register | Service information Search | My PROSPERO | Logout: **Ketilyn Soares Ferreira**

Register your review now

Edit your details

You have 1 records

My other records

These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.

ID	Title	Status	Last edited
CRD42022334033	Risk factors for sudden death in adulthood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.	Registered	04/06/2022 