

## Influência da Fibrilação Atrial na História Natural da Cardiomiopatia Hipertrófica

Francisco Manes Albanesi F<sup>o</sup>, José Marcos Girardi, Marcio Bueno Castier, Paulo Ginefra  
Rio de Janeiro, RJ

**Objetivo** - Avaliar a influência da fibrilação atrial na história natural da cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

**Métodos** - Foram estudados 88 pacientes em acompanhamento ambulatorial. A maioria apresentava CMH do tipo septal assimétrica (87,5%). O grupo I (77 casos) era formado por pacientes sem nenhum episódio de fibrilação atrial e o grupo II (11 casos) pelos que tiveram esta arritmia (paroxística ou estabelecida).

**Resultados** - No grupo I, com idade de  $48,02 \pm 14,82$  anos e átrio esquerdo de  $4,21 \pm 0,66$ cm, ocorreu 1 óbito (morte súbita), 69 foram tratados clinicamente e 7 por cirurgia e nenhum paciente apresentou tromboembolismo nem insuficiência cardíaca. No grupo II, com idade de  $58,01 \pm 11,04$  anos e átrio esquerdo de  $5,32 \pm 0,45$ cm, foram observados 4 óbitos, 4 casos de tromboembolismo e 3 de insuficiência cardíaca e todos receberam apenas tratamento clínico, sendo que após a terapêutica com amiodarona, houve melhora do quadro clínico em 71,42% dos sobreviventes.

**Conclusão** - A fibrilação atrial esteve presente em 12,5%, sendo mais predominante na forma septal assimétrica, envolvendo pacientes após o 5<sup>o</sup> decênio, todos com átrio esquerdo aumentado ( $>4,7$ cm), com maior morbidade (tromboembolismo e insuficiência cardíaca) e mortalidade. No grupo de sobreviventes, a terapêutica com amiodarona melhorou a classe funcional em 71,42%.

**Palavras-chave:** cardiomiopatia hipertrófica, fibrilação atrial, história natural

## The Influence of Atrial Fibrillation in the Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy

**Purpose** - To evaluate the influence of atrial fibrillation in the natural history of hypertrophic cardiomyopathy.

**Methods** - Eighty-eight patients under ambulatory treatment were studied. Most of them presented the asymmetric type of hypertrophic cardiomyopathy (87.5%). Group I (77 cases) was formed by patients who had never had atrial fibrillation and group II (11 cases) by those who had this arrhythmia paroxysmal or established.

**Results** - In group I, with ages  $48.02 \pm 14.82$  years, left atrial dimensions  $4.21 \pm 0.66$ cm, there was one sudden death; 69 were treated by clinical means and 7 by surgery; no patient developed thromboembolism neither cardiac failure. In group II, with ages  $58.02 \pm 11.04$  years and left atrial dimension  $5.32 \pm 0.45$ cm, there were 4 deaths, 4 thromboembolisms and 3 with cardiac failure; all received only clinical treatment, having improved in clinical status in 71.42% after amiodarone therapy.

**Conclusion** - Atrial fibrillation was present in 12.5%, mostly in the asymmetrical type, and in patients after 5 decade, all of them with enlarged left atrium ( $>4.7$ cm), with highest morbidity (thromboembolism and cardiac failure) and mortality. Among the survivors, amiodarone therapy improved functional class in 71.42%.

**Key-words:** hypertrophic cardiomyopathy, atrial fibrillation, natural history

### Arq Bras Cardiol, volume 62 (n° 5), 337-341, 1994

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é doença miocárdica caracterizada por hipertrofia cardíaca na ausência de causas que possam provocar ou induzir aumento da massa miocárdica. Pode se associar com obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, insuficiência mitral e disfunção diastólica devido a alteração no relaxamento e rigidez da câmara ventricular<sup>1</sup>. A arritmia cardíaca é muito

prevalente nessa doença, oscilando a de origem supraventricular, entre 11% a 54%<sup>2,3</sup>, e a ventricular, entre 19% a 88%<sup>2,3</sup>, sendo a causa de óbito mais referida nessa cardiomiopatia. A fibrilação atrial ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes<sup>5-15</sup>, variando de 4,7%<sup>7</sup> a 29,88%<sup>13</sup>, estando relacionada, em alguns casos, a acentuada deterioração clínica, incluindo o edema pulmonar agudo, angina do peito, síncope, hipotensão arterial e tromboembolismo<sup>1</sup>. Os primeiros relatos desta associação revelaram maior morbidade e mortalidade após o aparecimento da arritmia<sup>5-8</sup>, sendo considerada manifestação de aumento da resistência ao enchimento ventricular e indicadora de estágio mais avançado da cardiopatia<sup>7</sup>. Po-

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

Correspondência: Francisco Manes Albanesi F<sup>o</sup>

Rua Barão de Icaraf, 21/504 - CEP 22250-110 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido para publicação em 28/12/93

Aceito em 21/3/94

rém, recentemente Robinson e col<sup>13</sup> observaram que em 26% dos casos não estava relacionada a piora da classe funcional dos pacientes, principalmente, após novo agente antiarrítmico amiodarona ser rotineiramente empregado.

Com a finalidade de avaliar os fatores que contribuem para o desencadeamento desta arritmia na CMH, bem como os efeitos gerados por essa alteração do ritmo, foi revista uma população de portadores dessa cardiomiopatia, em acompanhamento ambulatorial, após termos iniciado como medida de rotina, o uso do cloridrato de amiodarona ao tratamento da fibrilação atrial da CMH.

### Métodos

Foram estudados entre 2/88 a 9/93, 88 pacientes com CMH, acompanhados ambulatorialmente, diagnosticados pela ecodopplercardiografia (100%) e estudo hemodinâmico e ventriculográfico (52,27%), a presença de fibrilação atrial (paroxística - aquela que revertia para ritmo sinusal com o emprego de terapia antiarrítmica e/ou elétrica; e/ou estabelecida - a que se mantinha indefinidamente), visando avaliar os fatores contribuintes e a influência desta arritmia na história natural desta cardiomiopatia. O período de avaliação de 2/88 foi estabelecido, pois desta data passamos a adotar como rotina, a escolha do cloridrato de amiodarona para o tratamento dos pacientes com essa arritmia.

Eram 46 (52,27%) homens e 42 (47,73%) mulheres com idades entre 13 a 74 anos ( $x=49,8$ ), com tempo de diagnóstico de CMH entre 18 a 306 meses ( $x=126,5$ ). A maioria da CMH era da forma septal assimétrica 77 (87,5%) pacientes, sendo 40 (45,45%) do tipo obstrutivo em repouso, vindo a seguir as formas: apical, 7 (7,96%) pacientes, medioventricular, 2 (2,27%) pacientes e concêntrica, 2 (2,27%) pacientes. Como doenças associadas, 6 apresentavam coronariopatia obstrutiva comprovada por cinecoronariografia, 5 eram portadores de hipertensão arterial sistêmica (leve) e 2 tinham doença pulmonar obstrutiva crônica. A cada consulta ambulatorial era realizado exame físico e eletrocardiograma e naqueles que referiam palpitações paroxísticas eram realizados eletrocardiograma de 24h (Holler), ecodopplercardiograma anual, revisões trimestrais e qualquer intercorrência clínica era comunicada ao Setor de Cardiomiopatia para a devida averiguação.

A população estudada foi dividida em dois grupos: grupo I - os que não apresentaram no período de observação nenhum episódio detectado de fibrilação atrial e grupo II - os que desenvolveram fibrilação atrial.

### Resultados

No grupo I encontramos 77 (87,5%) pacientes, 40 (51,95%) homens e 37 (48,05%) mulheres, com idades en-

tre 13 a 73 ( $48,20\pm 14,82$ ) anos, sendo 67 do tipo septal assimétrico, 6 apicais, 2 médio-ventriculares e 2 concêntricos. A medida do septo interventricular pela ecocardiografia variou de 1,5 a 3,2cm ( $x=2,1$ ) e a do átrio esquerdo de 3,2 a 5,3 ( $4,21\pm 0,66$ )cm, estando normal ( $<4,0$ cm) em 20. Neste grupo ocorreu, durante o período de observação, 1 (1,29%) óbito por morte súbita em paciente com 13 anos de idade. Entre os vivos, 69 (89,61%) estão em tratamento clínico, em uso de propranolol ou verapamil, 51 na classe funcional I (NYHA) e 18 na II e 7 (9,10%) foram submetidos a terapia cirúrgica (miectomia/miomectomia/prótese mitral) estando 4 na classe funcional I e 3 na II. Não foram observados casos de trombo-embolismo nem de insuficiência cardíaca (tab. I).

No grupo II tivemos 11 (12,5%) pacientes, sendo 6 (54,54%) homens e 5 (45,46%) mulheres, com idade entre 25 a 74 ( $58,02\pm 11,04$ ) anos, sendo 10 do tipo septal assimétrica e 1 apical. O paciente da forma apical era o mais jovem (25 anos), sendo que os demais tinham idade superior a 44 anos. O valor do septo interventricular oscilou entre 1,5 a 2,8cm ( $x=2,0$ ) e do átrio esquerdo de 4,7 a 6,0 ( $5,32\pm 0,45$ )cm. Quanto ao tipo da fibrilação atrial, em 7 (63,64%) pacientes era paroxística e em 4 estabelecida (mesmo após terapia antiarrítmica com amiodarona e cardioversão). Encontramos 4 casos de trombo-embolismo (3 encefálico e 1 encefálico e femoral) e 3 casos de insuficiência cardíaca. Foram observados 4 (36,35%) óbitos, 2 no tipo paroxístico e no estabelecido, sendo 1 por trombo-embolismo (acidente vascular encefálico), 1 por insuficiência cardíaca e 2 por suas associações. Entre os vivos (63,64%), 5 paroxísticos e 2 estabelecidos, 4 estão na classe funcional I (NYHA), 2 na II e 1 na III, após tratamento com amiodarona e anticoagulante (cumarínico) ou antiagregante plaquetário (ácido acetil-salicílico). No grupo dos vivos com a forma estabelecida, 1 paciente (de 74 anos) que estava na classe funcional III, após terapêutica passou a classe I, enquanto outro (de 25 anos) permaneceu na mesma classe (III), após a terapia com

**Tabela I - Diferenças entre os 88 pacientes com cardiomiopatias hipertrófica sendo grupo I, em ritmo sinusal e grupo II com fibrilação atrial.**

	Grupo I (n=77) 87,5%	Grupo II (n=11) 12,5%	valor p
<i>Sexo</i>			
masculino	40	6	
feminino	37	5	
Idade(anos)	48,20±14,82	58,02±11,04	<0,005
átrio esquerdo (cm)	4,21±0,66	5,32±0,45	<0,001
trombo-embolismo	0	4	
insuficiência cardíaca	0	3	
óbitos	1	4	<0,005
<i>Vivos</i>			
tratamento clínico	69	7	
cirurgia	7	0	
<i>Classe funcional</i>			
I	55	4	
II	21	2	

amiodarona, não tendo apresentado fenômenos trombo-embólicos. Já entre os 5 com a forma paroxística, 4 melhoraram de classe funcional e 1 permaneceu inalterado. Assim, dos 7 pacientes que estão vivos, 5 melhoraram da classe funcional (4 com reversão e 1 com manutenção da fibrilação atrial) e 2 permaneceram inalterados, quando comparados os períodos antes e após a terapia com amiodarona (fig. 1). Neste grupo apesar da terapia profilática para o trombo-embolismo, uma paciente de 65 anos com o tipo paroxístico, durante o seu 4º episódio de paroxismo, apresentou acidente vascular cerebral, tratado clinicamente, com discreta seqüela.

Comparando os grupos entre si observamos: a) maior faixa etária (anos) no grupo II (58,02±11,04) do que no I (48,20±14,82) p<0,005; b) maior dilatação do átrio esquerdo no grupo II (5,32±0,45)cm do que no I (4,21±0,66)cm p<0,001; c) maior número de trombo-embolismo no grupo II (4) do que no I (0); d) maior número de casos de insuficiência cardíaca no grupo II (3) do que no grupo I (0); e) maior número de óbitos no grupo II (4) do que no I (1) p<0,005; f) entre os vivos no grupo II, 5/7 (71,42%) melhoraram a classe funcional, após terem desenvolvido fibrilação atrial e serem tratados com amiodarona.

Assim, a fibrilação atrial é uma complicação presente em 12,5% na amostra dos pacientes com CMH estudados, tendo sido observada predominantemente nos pacientes com a forma septal assimétrica (10/11 - 90,90%) e nestes em grupo após o 5º decênio, todos apresentaram aumento do átrio esquerdo (valvas superiores a 4,7cm), conferindo maior morbidade (trombo-embolismo e insuficiência cardíaca) e maior mortalidade. Deve ser ressaltado que entre os sobreviventes, o emprego da terapia com amiodarona possibilitou a reversão da maioria à classe funcional anterior a eclosão da fibrilação atrial (71,42%).

### Discussão

#### A participação do trabalho atrial no enchimento

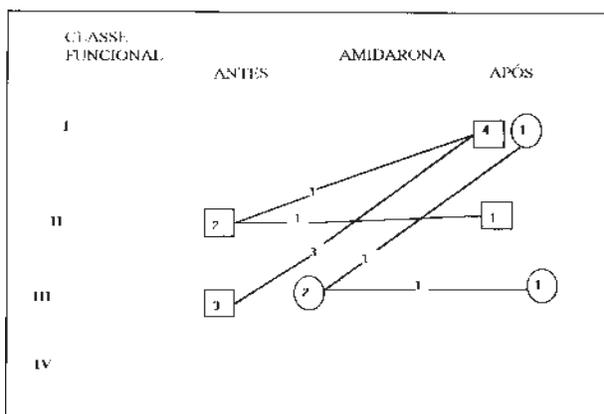


Fig. 1 - Representação dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica que desenvolveram fibrilação atrial (grupo 2), que estão vivos, em relação à classe funcional antes e após terapia com amiodarona. • - forma paroxística; O - forma estabelecida.

ventricular em pacientes com CMH foi estudada através da angiografia com radionuclídeos por Bonow e col<sup>16</sup>, que observaram que o enchimento diastólico rápido (fase passiva do esvaziamento atrial) está diminuído, e quanto à contribuição da sístole atrial (fase ativa do enchimento ventricular) está aumentada (16±8% grupo normal e 31±18% grupo CMH, p<0,001). Assim, os portadores de CMH tornam-se mais dependentes da sístole atrial para manter o enchimento ventricular adequado com o intuito de preservar o débito cardíaco<sup>16</sup>. A perda da contração sincrônica (fibrilação e flutter atrial, taquicardia ventricular) poderá desencadear sintomas nesses pacientes.

O aparecimento da fibrilação atrial pode modificar o gradiente sistólico na via de saída do ventrículo esquerdo nos casos com a forma obstrutiva<sup>17</sup>. Entre 19 pacientes que, no decorrer do seu acompanhamento realizaram dois ou mais estudos hemodinâmicos, foram observados em 7, diminuição ou desaparecimento do gradiente, sendo em 4 caves associados com a fibrilação atrial, enquanto entre os 12 onde foram detectados aumento do gradiente, apenas em 1 estava relacionado à fibrilação atrial<sup>17</sup>. Acredita-se, que a redução ou desaparecimento do gradiente possa estar relacionada com a deterioração global ou segmentar da função ventricular e que a fibrilação atrial contribuiu em 50% com este déficit funcional e nos restantes atuou isoladamente na redução do gradiente<sup>17</sup>.

Desde o trabalho de Glancy e col<sup>6</sup> é referido que o surgimento da fibrilação atrial propiciava a deterioração clínica dos portadores de CMH. Este fato foi desta forma tratado<sup>7,8</sup>, até 1990 quando Robinson e col<sup>13</sup> demonstraram que esta assertiva não era sempre verdadeira. Entre 174 pacientes, acompanhados entre 1960 a 1985, observaram que 52 (29,88%) desenvolveram fibrilação atrial, sendo que em 6 (11,54%) já estava presente na época do diagnóstico da cardiomiopatia, em 30 (57,69%) tinha ocorrido entre 1 a 216 (média de 24) meses após o diagnóstico e se mantinha na forma estabelecida, enquanto nos restantes 16 (30,77%) eram do tipo paroxístico, tendo sido observada entre 6 a 156 (média de 51) meses após a caracterização da cardiopatia. Nos pacientes em que a arritmia foi detectada após o diagnóstico da CMH em ritmo sinusal, a fibrilação atrial provocou a deterioração clínica caracterizada por mudança na classe funcional em 34 (74%) pacientes, porém após terapia 29 (63%) reverteram a ritmo sinusal e 17 (37%) permaneceram em fibrilação atrial. Em todos os pacientes que retornaram a ritmo sinusal e em 14 dos 17 que permaneceram em fibrilação atrial foi restaurada a classe funcional original com o emprego de medicação específica.

O tratamento convencional da fibrilação atrial na CMH inclui o uso da digital, do verapamil e do bloqueador β-adrenérgico, combinado ou não com agente antiarrítmico do grupo I (quinidina ou disopirâmida)<sup>1-11</sup>. A partir de 1981 foi iniciado o emprego de baixas doses de amiodarona na reversão desta arritmia com boa resposta e no controle da disfunção ventricular<sup>18</sup>.

Nos 46 pacientes com CMH e fibrilação atrial, referidos por Robinson e col<sup>13</sup>, 38 foram tratados de maneira convencional, 7 receberam amiodarona e um, ambos os esquemas. Dos tratados com medicação convencional, 22 (58%) restabeleceram o ritmo sinusal, 16 (42%) permaneceram em fibrilação atrial, enquanto 7 (87%) dos 8 pacientes medicados com amiodarona reverteram ao ritmo sinusal. Durante o tempo de observação do estudo (média de 84 meses), dos 16 pacientes com a forma paroxística e 5 (14%) dos 36 com a forma estabelecida mostraram diminuição de uma ou mais classes funcionais, quando comparada com a classe da época, da eclosão da arritmia.

Pelliccia e col<sup>14</sup>, estratificando os pacientes com CMH, de acordo com o estado clínico, observaram que, os com moderada e grave limitação funcional (pertencentes a classe funcional III e IV), apresentavam maior prevalência da fibrilação atrial (9/38 - 24%), do que os assintomáticos ou com sintomas leves (classe funcional I e II) (1/8 - 1%) ( $p < 0,001$ ). Observaram que os pacientes que desenvolveram fibrilação atrial, quando comparados aos em ritmo sinusal, apresentavam maior valor da pressão diastólica final do ventrículo direito  $p < 0,001$ ; menor índice sistólico ( $p < 0,02$ ) e menor fração de ejeção ( $p < 0,001$ ). Verificaram ainda que os pacientes com fibrilação atrial têm maior propensão ao óbito 6/28 (22%) contra 4/91 (4%) entre os vivos ( $p = 0,001$ ).

Analisando 130 pacientes com CMH, Henry e col<sup>9</sup> encontraram a fibrilação atrial em 31 (23,84%) pacientes, não existindo diferenças entre as formas desta cardiomiopatia, pois foi observado em 41% na forma obstrutiva em repouso, 43% na obstrutiva por manobras ou medicamentos e 40% na não-obstrutiva. Esses dados estão em acordo com os referidos na literatura<sup>9,14</sup> e com os observados em nossa casuística.

A estagnação sanguínea, decorrente da dificuldade do esvaziamento dos átrios, e a própria fibrilação atrial predispõe à formação de trombos, que podem ser fixos ou móveis, identificados pela ecocardiografia e que podem requerer cirurgia de emergência pare a sua remoção<sup>19</sup>. A fibrilação atrial aumenta o risco da ocorrência de tromboembolismo, sendo sua incidência em pacientes abaixo de 60 anos de 1% ao ano, risco que se eleva para 7% ao ano, quando associado à hipertensão arterial, insuficiência cardíaca de início recente e tromboembolismo prévio<sup>20,21</sup>.

O ecocardiograma possibilitou definir grupo de pacientes com maior risco de apresentar fibrilação atrial e composto por pacientes com mais de 40 anos e com dimensão atrial esquerda maior do que 4,5cm<sup>9</sup>. Além disso permitiu definir subgrupo com maior risco de tromboembolismo (5% ao ano) e composto por pacientes com átrio esquerdo aumentado e/ou disfunção ventricular esquerda<sup>22</sup>. A diminuição da função ventricular poderá interferir na estase sanguínea, predispondo a formação do trombo no átrio esquerdo que, quando restrito ao seu apêndice, só é adequadamente visibilizado pelo ecocardiograma transesofágico<sup>23</sup>. A embolização foi encontra-

da em 11/130 (8%) pacientes vistos por Henry e col<sup>9</sup>, sendo 10 sistêmica e uma pulmonar, mais prevalente na forma não-obstrutiva 50% (3/6) do que na obstrutiva 19,23% (5/26), sendo mais observada no caso de fibrilação atrial estabelecida (70% casos). O risco da cardioversão em desencadear tromboembolismo foi observado em 23% dos pacientes submetidos a essa terapêutica após restabelecimento do ritmo cardíaco<sup>9</sup>.

Embora a fibrilação atrial seja mais comum em pacientes sintomáticos, raramente está associada a morte súbita, sendo esses casos associados à presença de vias anômalas<sup>24</sup> ou à alteração isquêmica<sup>25</sup>, Stafford e col<sup>25</sup> descreveram caso de adolescente de 15 anos, portador da forma não-obstrutiva, admitido no setor de emergência por fibrilação atrial sustentada, com resposta ventricular rápida, que provavelmente associada a hipotensão arterial e a isquemia miocárdica, degenerou para fibrilação ventricular.

Nosso estudo mostrou que a fibrilação atrial é encontrada na maioria dos casos com a forma septal assimétrica, ocorrendo em pacientes em maior faixa etária (após o 5<sup>o</sup> decênio) que apresentam diâmetro do átrio esquerdo maior do que 4,7cm e que têm maior risco de tromboembolismo, insuficiência cardíaca e óbito. Nos pacientes tratados com amiodarona, iniciada com 600 e 1200mg/dia por 7 dias, findo os quais mantínhamos com 200 - 400mg/dia, não observamos efeitos colaterais do medicamento (foto-sensibilidade, distúrbios do sono, tremores, alterações gastrintestinais, tireoidismo e pulmonares) e, em 71,42% (5/7 pacientes) foi possível mantê-los na classe funcional anterior à época da fibrilação atrial, mostrando não mais aquele aspecto tão referido anteriormente da grande deterioração dos pacientes, mas sim um controle mais eficaz destes casos, em concordância com os achados de Robinson e col<sup>13</sup>.

## Referências

1. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al - Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28: 1-83.
2. Maron BJ, Roberts WC, Edwards JE, McAllister HA Jr, Foley DD, Epstein SE - Sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: characterization of 26 patients without functional limitation. *Am J Cardiol* 1978; 41:1803-10.
3. Greenspan AM - Hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a change of perspective. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1286-7.
4. McKenna W, Deanfield J, Farugui A, England D, Oakley C, Goodwin J - Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 432-8.
5. Frank S, Braunwald E - Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Clinical analysis of 126 patients with emphasis on natural history. *Circulation* 1968; 37: 759-88.
6. Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE - Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970; 32: 652-9.
7. Swan DA, Bell B, Oalvey CM, Goodwin J - Analysis of symptomatic course and prognosis and treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1971; 33: 671-85.

8. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED et al - The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Res* 1974; 34(suppl 11): 179-95.
9. Hemy WL, Morganroth J, Pearlman AS et al - Relation between echo cardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53: 273-9.
10. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, Myers DJ, Epstein SE - Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 59: 866-75.
11. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF - Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: I - influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-72.
12. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB et al - Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989; 80:1259-68.
13. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Polonieck JD, McKenna WJ - Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1279-85.
14. Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R, Romeo F, Reale A - Electrocardiographic findings in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relation to presenting features and prognosis. *J Electrocardiology* 1990; 23: 213-22.
15. Luna E, Abugattas R, Vargas M, Laura M, Alzamora P - Cardiomiopatia hipertrófica: estudio clínico, ecocardiográfico y evolutivo de 70 casos. *Rev Ecuat Cardiol* 1993; 3: 15.
16. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL, Green MV, Goose PW, Maron BJ - Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1386-91.
17. Ciró E, Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Epstein SE - Relation between marked changes in left ventricular outflow tract gradient and disease progression in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1103-9.
18. McKenna WJ, Harris L, Perez G, Krikler DM, Oakley CM, Goodwin JF - Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. II - Comparison of amiodarone and verapamil in treatment. *Br Heart J* 1981; 46: 173-8.
19. Hamada M, Matsubara W, Tomita N, Miyauchi Y, Kokubu T - Left atrial mobile thrombus in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 56: 812-4.
20. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators - Predictor of thromboembolism in atrial fibrillation: I - Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1-5.
21. Kopercky SI, Gersh BJ, McGoon MD et al - The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-74.
22. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators - Predictor of thromboembolism in atrial fibrillation: II - Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
23. Halperin JI, Hart RG - Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988; 19: 937-41.
24. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB - Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980; 43: 245-51.
25. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ - Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 701-4.