



Caroline da Rosa Müller

**CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE
LITERATURA**

Santa Maria, RS

2021

Caroline da Rosa Müller

**CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG.

Orientador: Valderi Otto Paul Júnior

Santa Maria, RS

2021

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica é caracterizada por hipertrofia ventricular inexplicada e se tornou mundialmente reconhecida como a principal causa de morte súbita cardíaca em jovens e atletas. Seu diagnóstico requer a presença de espessura parietal do ventrículo esquerdo de 15 mm ou mais em exame de imagem, na ausência de outra condição suficiente para justificar esse achado. Os pacientes acometidos, em sua maioria, são assintomáticos e não desenvolvem qualquer complicação relacionada à doença. No entanto, alguns podem apresentar alto risco de morte súbita, insuficiência cardíaca progressiva e fibrilação atrial. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura a partir do relato de caso de um paciente portador de cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva, dando ênfase ao diagnóstico, à estratificação de risco e as alternativas terapêuticas para cada caso.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica; Morte súbita cardíaca;

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy is characterized by unexplained ventricular hypertrophy and has become globally recognized as the leading cause of sudden cardiac death in young adults and athletes. Its diagnosis requires the presence of a ventricular wall thickness of 15 mm or more on medical imaging, in the absence of another condition that can justify this finding. Most affected patients are asymptomatic and don't develop any complications related to this disease. However, some of them may be at high risk for sudden death, heart failure and atrial fibrillation. Therefore, the present study aims to review the literature based on a case report of a patient with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy, emphasizing the diagnosis, risk stratification and recommended therapeutic alternatives.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy; Sudden death;

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC/AHA – *American College of Cardiology/American Heart Association*

AE – Átrio Esquerdo

AVE – Acidente Vascular Encefálico

CDI – Cardioversor-Desfibrilador Implantável

CMH – Cardiomiopatia Hipertrófica

ECG – Eletrocardiograma

ESC - *European Society of Cardiology*

ETT – Ecocardiograma Transtorácico

FA – Fibrilação Atrial

FE – Fração de Ejeção

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda

IC – Insuficiência Cardíaca

MSA – Movimento Sistólico Anterior

MSC – Morte Súbita Cardíaca

NYHA - *New York Heart Association*

PA – Pressão Arterial

RMC – Ressonância Magnética Cardíaca

RT – Realce Tardio do Gadolínio

TV – Taquicardia Ventricular

VD – Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

VSVE – Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	DESCRIÇÃO DO CASO	6
3	DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1	PATOGÊNESE E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	9
3.2	QUADRO CLÍNICO E INVESTIGAÇÃO INICIAL.....	11
3.3	DIAGNÓSTICO.....	12
3.3.1	Cardiomiopatia hipertrófica versus Cardiopatia hipertensiva.....	12
3.3.2	Obstrução à via de saída do ventrículo esquerdo	14
3.4	ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA.....	15
3.4.1	Decisão de implante de CDI	15
3.4.2	Prática de atividades físicas	17
3.5	GESTÃO E TRATAMENTO	18
3.5.1	CMH obstrutiva.....	19
3.5.2	CMH não obstrutiva.....	20
3.5.3	Manejo da fibrilação atrial	21
4	CONCLUSÃO	22
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca genética caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda (HVE), na ausência de outra condição cardíaca, sistêmica, metabólica ou sindrômica capaz de justificar os achados (ELLIOTT et al., 2014; OMMEN et al., 2020). Seus primeiros relatos, postulados por Teare (1958), descreveram um distúrbio raro causador de “hipertrofia assimétrica do coração”, responsável pela morte súbita cardíaca (MSC) de uma série de jovens. Posteriormente, tornou-se amplamente reconhecida como a principal causa de MSC em atletas e desde então, foi retratada como uma patologia de alta mortalidade e sem boas alternativas terapêuticas (MARON et al., 2016a).

Ao longo de quase 60 anos de estudos, observou-se que a complexidade da CMH estava associada a heterogeneidade na sua apresentação clínica e história natural, a qual pode variar desde casos assintomáticos, sem repercussão na longevidade e diagnosticados em exames de rotina até pacientes com dispneia incapacitante, acidente vascular encefálico (AVE) ou MSC (MARON; MARON, 2013). Além disso, contrariando seus primeiros estudos epidemiológicos, dados recentes apontam que a CMH é a cardiopatia genética mais comum em nosso meio, sendo estimado um caso para cada 500 ou até 200 pessoas da população em geral (SEMSARIAN et al., 2015). No entanto, acredita-se que apenas 10% dos casos são diagnosticados, o que enfatiza que a CMH ainda é uma doença muito subdiagnosticada (MARON, 2018).

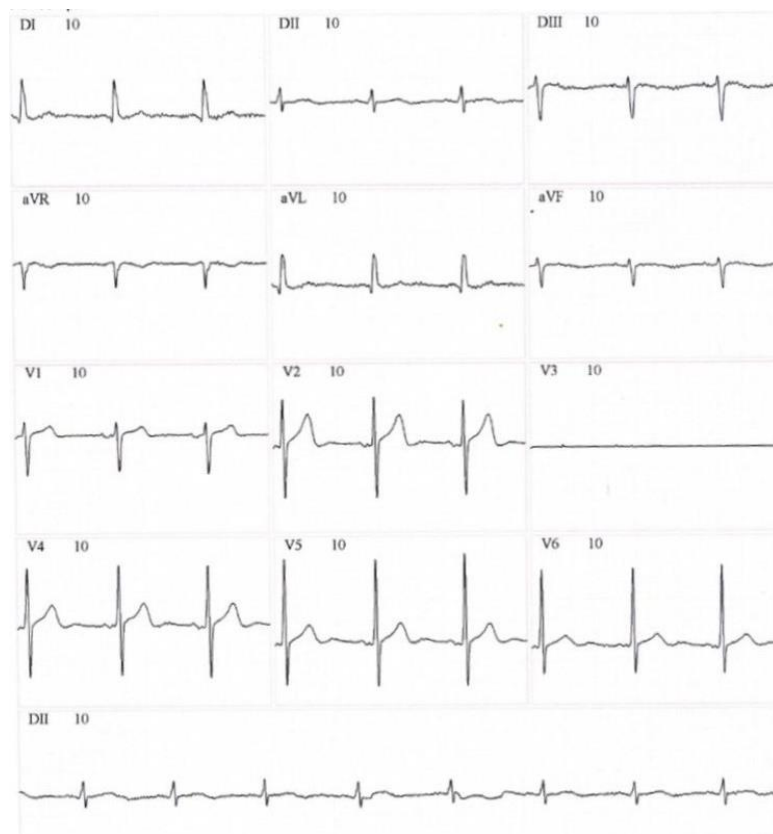
Por outro âmbito, esses estudos também evidenciaram que as taxas de mortalidade em virtude da doença são menores que 1% ao ano, muito inferior aos 6% estimado em coortes anteriores (MARON et al., 2015a). Isso se deve ao melhor entendimento da sua patogênese, à estratificação de risco adequada e ao emprego de alternativas terapêuticas, como a miomectomia, o transplante cardíaco e o Cardioversor-Desfibrilador Implantável (CDI), os quais permitem que, atualmente, a CMH seja considerada uma patologia de desenvolvimento favorável e/ou tratável na maioria dos casos (MARON et al., 2016a).

Assim, sabendo que esse é um distúrbio relativamente comum e que sua heterogeneidade implica um desafio diagnóstico, mostra-se imprescindível ampliar a discussão sobre esse distúrbio. Por isso, este trabalho tem como objetivo utilizar o relato de caso de um portador de CMH como meio para explorar a fisiopatologia da doença e revisar sua literatura, dando ênfase ao diagnóstico, à estratificação de risco e as alternativas terapêuticas indicadas em cada caso, visando prevenir MSC e melhorar o prognóstico desses indivíduos.

2 DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino, branco, 50 anos de idade, pintor em construção civil. Previamente portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e tabagista. Em uso de Valsartana 320 mg/dia, Hidroclorotiazida 25 mg/dia e Anlodipina 5 mg/dia. Procura atendimento ambulatorial com cardiologista devido a dispneia e angina típica aos moderados esforços há seis meses. Há 10 meses, refere um episódio de síncope enquanto realizava sua atividade laboral. Nega história familiar de morte súbita ou doença cardiovascular. Ao exame físico, índice de massa corpórea de 31 kg/m² (obesidade grau I), pressão arterial (PA) de 150/100 mmHg, frequência cardíaca (FC) de 65 batimentos por minuto, pulsos periféricos amplos e simétricos, sem edema de membros inferiores. À ausculta cardíaca, bulhas hipofonéticas, ritmo regular, sem sopros audíveis. O eletrocardiograma (ECG) aponta ritmo sinusal, FC de 69 bpm e aumento de voltagem limítrofe para sobrecarga ventricular esquerda, apresentado na Figura 1. Ajustado anlodipino para 10 mg/dia a fim de um melhor controle dos sintomas e solicitado ecocardiograma transtorácico (ETT) e exames laboratoriais, descritos na Tabela 1.

Figura 1 – Eletrocardiograma de repouso.



Eletrocardiograma de ritmo sinusal, frequência de 69 batimentos por minuto e voltagem limítrofe para sobrecarga ventricular esquerda.

Tabela 1 – Resultado dos exames laboratoriais do paciente conforme valor de referência

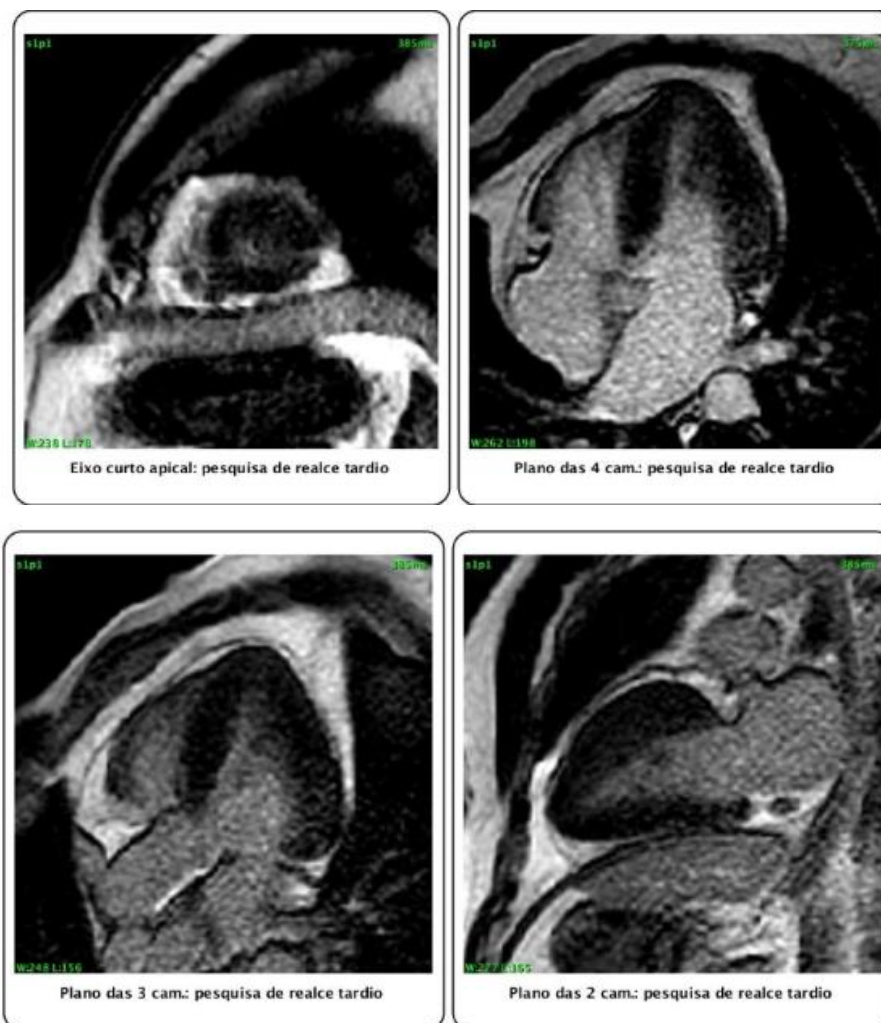
Exame laboratorial	Resultado	Valor de referência
Colesterol total (mg/dL)	181	< 190
HDL (mg/dL)	42	> 40
LDL (mg/dL)	92	< 130
Triglicerídeos (mg/dL)	234	< 150
Glicemia de jejum (mg/dL)	94	65 - 100
Hemoglobina glicada (%)	5,6	< 5,7
Potássio sérico (mEq/L)	3,8	3,6 - 5,6
Creatinina sérica (mg/dL)	0,9	0,75 - 1,25
Ácido úrico (mg/dL)	5,3	3,5 - 7,2
TSH (µUI/mL)	1,6	0,35 - 4,94
Hemoglobina (g/dL)	16	14 - 18

No retorno ao consultório, persistia com a queixa de angina estável e a medida da PA foi de 150/100 mmHg. Não foi possível incluir as imagens do ETT realizado, porém seu laudo descreveu uma fração de ejeção (FE) de 59% (Teichholz), disfunção diastólica leve e moderado aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE), atingindo 16 mm no septo ventricular. A investigação coronariana com angiotomografia de artérias coronárias não apresentou estenoses e a estimativa do escore de cálcio foi nula. Devido à persistência das queixas do paciente, acrescentou-se à prescrição bisoprolol 5 mg e espironolactona 25 mg, além de estimular a adesão ao tratamento. Para auxiliar na avaliação da HVE, optou-se pela Ressonância Magnética Cardíaca (RMC). As imagens deste exame são apresentadas na Figura 2 e os principais achados obtidos foram:

- Hipertrofia concêntrica importante do VE (massa de 195g e índice de massa de 95,5 g/m²), volumes normais, diâmetro diastólico/sistólico de 52/28 mm, FE de 68,6%;
- Espessura aumentada das paredes do VE de padrão global com predomínio do septo anterior médio (21 mm) e da parede anterior média (20 mm), enquanto o segmento inferolateral médio é de 14 mm. Segmento anterior e septo basais de 17 mm e inferolateral de 11 mm. Segmento lateral apical com 18 mm e os demais 16 mm;
- Ventrículo direito (VD) com função contrátil e dimensões normais, porém com espessuras limítrofes das paredes (8 mm no segmento basal e 6 mm no médio);
- Realce tardio do gadolínio (RT) nas paredes inferior, inferolateral e anterolateral, de padrão não-isquêmico, mais importante nos segmentos basais;
- Discreto defeito de perfusão em repouso nos segmentos basais inferior, inferolateral, anterolateral e septal inferior. Função contrátil global e segmentar preservada;
- Ausência de movimento sistólico anterior do folheto mitral (MSA), edema ventricular ou sinais sugestivos de miocardiopatia siderótica.

Diante desses achados, a conclusão da equipe foi de um diagnóstico altamente provável para CMH não obstrutiva, sendo necessário excluir a doença de Anderson-Fabry. Dessa maneira, solicitou-se alfa-galactosidase para diagnóstico diferencial, mas que ainda não foi realizado em virtude das condições econômicas do paciente. Uma ultrassonografia com doppler de artérias renais descartou estenose de artéria renal como causa da HAS resistente e posteriormente, a PA foi controlada com o ajuste do tratamento anti-hipertensivo para enalapril 40 mg/dia, anlodipino 10 mg/dia, hidroclorotiazida 25 mg/dia e espironolactona 25 mg/dia. Apesar do uso de bisoprolol 5 mg/dia e do bloqueador do canal de cálcio, o paciente não tolerou as atividades laborais devido a dor torácica e dispneia e neste momento, optou-se por contraindicar a prática de exercícios extenuantes. Na consulta mais recente, não havia queixas do ponto de vista cardiovascular e o exame físico permanecia normal.

Figura 2 – Imagens da Ressonância Magnética Cardíaca



Imagens de ressonância magnética cardíaca na sequência Inversion Recovery Gradient Echo (IR-GRE) oito minutos após injeção de gadolínio, demonstrando áreas de realce tardio nas paredes anterolateral, inferior e inferolateral, de padrão não isquêmico.

3 DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A CMH é caracterizada por HVE inexplicada e não dilatada, com espessura de parede ≥ 15 mm, sendo mais comum o acometimento assimétrico do septo anterior basal e parede anterior livre, embora diversos padrões sejam reconhecidos, como a CMH apical, focal, com obstrução ventricular média e a forma simétrica da doença (NOURELDIN et al., 2012).

3.1 PATOGÊNESE E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

Por definição, o evento inicial da CMH consiste em uma mutação autossômica dominante em um dos genes responsáveis por codificar proteínas do sarcômero cardíaco, sendo 70% delas na cadeia pesada da β -miosina (MYH7) ou na proteína C de ligação à miosina (MBPC3). Porém, existem mais de 2000 mutações conhecidas capazes de promover alterações na estrutura e função do sarcômero e então, ativar vias de remodelação ventricular conforme o gene mutado (RICHARD et al., 2006). Microscopicamente, a CMH é marcada por desarranjo da arquitetura miocítica, fibrose intersticial e disfunção na microcirculação coronariana. De acordo com o local e a extensão dessas alterações histopatológicas, os pacientes podem desenvolver disfunção diastólica, insuficiência mitral, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e/ou obstrução à via de saída do VE (VSVE) (MARIAN; BRAUNWALD, 2017).

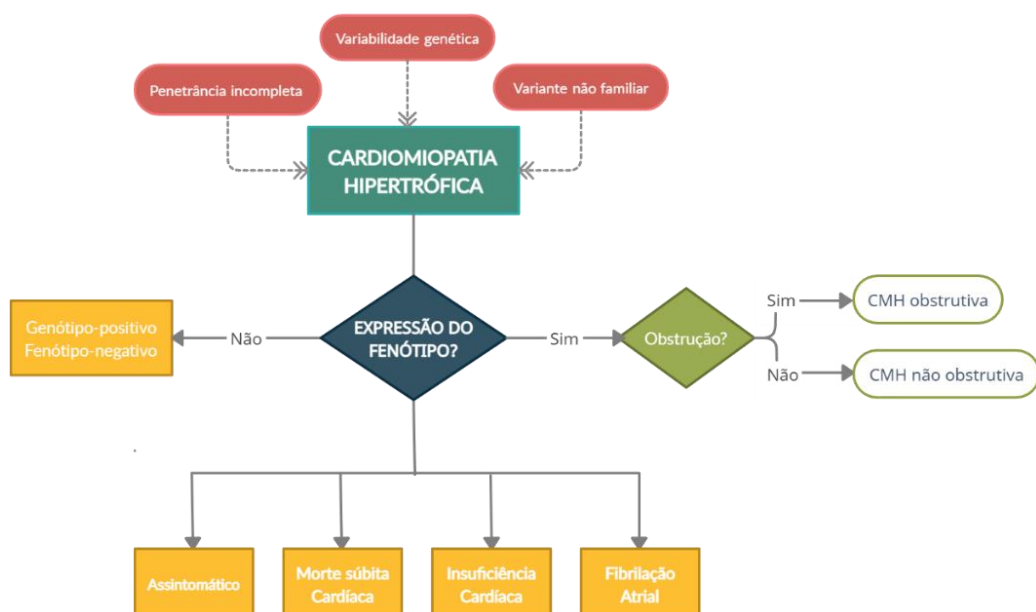
A expressão do fenotípico clínico da CMH, caracterizado por HVE, ocorre, tipicamente, durante o estirão de crescimento. Contudo, devido à penetrância variável das mutações causais, alguns portadores podem nunca desenvolver o fenótipo, chamados “genótipo positivo-fenótipo negativo”, enquanto outros podem ter a expressão tardia da doença. Assim, a CMH é um dos poucos distúrbios cardiovasculares com potencial para se manifestar em qualquer faixa etária e por isso, seus portadores merecem monitoramento periódico (MARON et al., 2014).

Ademais, a obstrução à VSVE é um evento que merece destaque, pois classifica a CMH em obstrutiva e não obstrutiva, dois subgrupos com características clínicas, prognósticas e terapêuticas distintas (MARON et al., 2003). Tal obstrução decorre da associação entre a hipertrofia septal e as alterações anatômicas da válvula e do aparelho mitral inerentes à CMH, como músculos papilares aberrantes e folhetos mitrais alongados (HUGHES, 2004). Isso predispõe o MSA da válvula mitral, fenômeno no qual o seu folheto anterior é “arrastado” em direção ao septo, provocando obstrução dinâmica ao fluxo sanguíneo, definido por gradiente máximo na VSVE ≥ 30 mmHg. Esse evento podendo ser evidente em condições basais ou apenas em situações de estresse, como exercício físico e manobra de Valsalva (MARON, 2018).

Em outro âmbito, após décadas avaliando a evolução da CMH, alguns autores defendem que a complexidade desse distúrbio vai muito além da sua base genética. Corrobora essa teoria o fato de que embora o evento inicial da CMH seja uma mutação sarcomérica, em até 70% da população com a doença estabelecida não são encontradas variantes patogênicas subjacentes (MARON, BARRY J. et al., 2019). Em uma coorte recente, além de não identificar mutações, 40% dos acometidos também não apresentavam história familiar da doença, o que foi definido como uma variante de CMH não familiar (INGLES et al., 2017). Por outro lado, quando a variante é identificada, percebe-se que ela pode manifestar diferentes fenótipos clínicos e prognósticos, inclusive dentro de uma mesma família. Isso sugere que além da alteração sarcomérica, existem outros determinantes, genéticos ou ambientais, que influenciam na expressão e prognóstico da CMH (MARON, BARRY J. et al., 2019). Na figura 3, consta um esquema acerca da heterogeneidade fenotípica e na história natural da CMH.

Não obstante, ainda que a etiologia da CMH careça de mais estudos para que seja totalmente compreendida e que a maioria dos seus portadores permaneçam oligossintomáticos ao longo da vida, já é bem estabelecido a sua evolução maligna em determinados subgrupos, os quais podem apresentar MSC, insuficiência cardíaca (IC) e fibrilação atrial (FA) com alto risco tromboembólico (MARON; MARON, 2013). De acordo com o “Registro SHaRE”, 41% dos acometidos atingiram um desfecho composto geral para esses eventos, sendo que a incidência cumulativa foi maior naqueles com mutações identificáveis e com diagnóstico precoce (HO et al., 2018). Desse modo, identificar tais pacientes é o principal objetivo na avaliação da CMH e representa um dos grandes desafios no manejo dessa doença.

Figura 3 – Heterogeneidade genética, fenotípica e na evolução natural da CMH



3.2 QUADRO CLÍNICO E INVESTIGAÇÃO INICIAL

De início, é imprescindível destacar que o caso clínico apresentado descreve um homem de 50 anos, com clássicos fatores de risco cardiovascular (tabagista, obeso e hipertenso), queixa de angina típica e dispneia aos moderados esforços, sem alterações significativas ao exame físico. Também não havia histórico familiar de MSC ou doenças cardiovasculares precoces que pudessem sugerir um caráter hereditário para o distúrbio. Nesse contexto, indubitavelmente, direcionou-se a investigação inicial para doença arterial coronariana obstrutiva. Da mesma forma, a associação de síncope ao quadro exigia a investigação de doenças como a estenose aórtica, mas que o ETT também não revelou alterações sugestivas.

Nessa perspectiva, torna-se evidente a dificuldade de se obter a suspeição clínica de CMH. O quadro clássico e mais temido é de um paciente jovem e saudável que evolui com MSC durante prática de exercício físico, porém, felizmente, essa é uma apresentação infrequente. Nesse aspecto, a maioria dos portadores de CMH são assintomáticos e sequer terão o diagnóstico (MARON, 2018). Porém, dentre os sintomáticos, as queixas mais frequentes são dispneia aos esforços, dor torácica, palpitação e síncope, ou seja, sintomas que possibilitam uma gama de diagnósticos diferenciais. Em um estudo de coorte, a dispneia aos esforços foi identificada em 43% dos pacientes, configurando o sintoma mais comum da doença (NEUBAUER et al., 2019). Em geral, ela resulta da disfunção diastólica, causada pela fibrose intersticial e/ou pela obstrução da VSVE (MARON; MARON, 2013). Já a dor torácica, costuma ser, tipicamente, anginosa e está relacionada à disfunção microvascular e/ou ao aumento do estresse da parede do VE causado pela obstrução. Assim, segundo Camici *et al* (2012), é comum a ocorrência de sintomas isquêmicos com angiografias normais, como ocorreu neste caso.

Ao exame físico, geralmente não há alterações significativas ou revelam-se achados inconclusivos, como quarta bulha e ictus amplo e desviado para a esquerda. Alguns sinais típicos, como pulso arterial *bisferiens* e sopro sistólico em diamante na borda esternal esquerda baixa podem ser encontrados em caso de obstrução da VSVE. Assim, a manobra de Valsalva é útil no exame, pois aumenta a intensidade desse sopro ou pode induzir seu aparecimento se obstrução latente. O ECG também é uma boa ferramenta, pois demonstra anormalidade em até 95% dos casos, sendo mais frequente as alterações da repolarização ventricular e as sobrecargas do VE (MARIAN; BRAUNWALD, 2017). Dessa forma, na suspeita de CMH, é imprescindível realizar uma história clínica pessoal e familiar abrangente, incluindo a investigação de MSC, AVE precoce e IC em pelo menos três gerações, além de exame físico minucioso e ECG. Porém, o diagnóstico só é estabelecido com um exame de imagem cardíaca (OMMEN et al., 2020).

3.3 DIAGNÓSTICO

Conforme *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* e *European Society of Cardiology (ESC)*, a confirmação de CMH requer, em adultos, espessura do VE ≥ 15 mm ao final da diástole, medidos por ETT ou RMC, na ausência de outra condição suficiente para justificar os achados (ELLIOTT et al., 2014; OMMEN et al., 2020). O ETT é o exame inicial de escolha e em geral, demonstra FE preservada, podendo haver disfunção diastólica associada. Apenas cerca de 8% dos casos de CMH evoluem para o “estágio final” da IC, caracterizada por FE $< 50\%$ e dilatação ventricular (MARSTRAND et al., 2020). Da mesma forma, o ETT é capaz de identificar a presença ou não de obstrução à VSVE, assim como MSA e anormalidades dos músculos papilares (MARIAN; BRAUNWALD, 2017).

Neste caso clínico, inicialmente, o ETT tinha como principal objetivo pesquisar lesões de órgão-alvo em decorrência da HAS e descartar outras doenças, como a estenose aórtica. No entanto, a gravidade da HVE e o maior acometimento do septo ventricular não são comuns na cardiopatia hipertensiva, exigindo uma maior investigação. Dessa forma, em caso de ETT ser inconclusivo, está recomendado complementar a avaliação com RMC, pois sua alta resolução espacial fornece maior precisão para determinar o padrão e extensão da HVE, distinguindo outras causas de espessamento do VE, como doença de Fabry, amiloidose cardíaca e cardiopatia hipertensiva (BURRAGE; FERREIRA, 2020). Ademais, o RT, além de auxiliar no diagnóstico diferencial também fornece dados prognóstico. Em uma metanálise, a presença de RT foi associada a maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas, além de maior risco de MSC, sobretudo em pacientes com áreas extensas de RT (WENG et al., 2016).

3.3.1 Cardiomiopatia hipertrófica versus Cardiopatia hipertensiva

Anteriormente, o diagnóstico de HAS era considerado um critério de exclusão de CMH, pois, a longo prazo, a sobrecarga de pressão pode desencadear HVE. No entanto, sabendo que mais de 30% dos brasileiros são hipertensos e que portadores de CMH não estão imunes a essa comorbidade, não há dúvidas de que, com frequência, as duas entidades irão se sobrepor e será necessário diferenciá-las (GOTTLIEB; CAMARGO; DERENNE, 2014). Assim, a distinção entre elas é considerado um desafio, principalmente, por não haver recomendações sólidas sobre o tema, exigindo um diagnóstico diferencial baseado em dados subjetivos, como histórico familiar, grau e padrão da HVE (ELLIOTT et al., 2014). Dessa forma, sabe-se que, em geral, a HAS desencadeia hipertrofias concêntricas leves (≤ 13 mm) que podem regredir com o controle

da PA, enquanto na CMH é mais frequente o acometimento septal assimétrico, definido pela relação septo/parede posterior $> 1,5$ (MÉNDEZ et al., 2018). Para Sipola *et al* (2011), a medida mais precisa na diferenciação de CMH foi a espessura do VE ≥ 17 mm, com valor preditivo positivo de 91%. Neste caso clínico, mesmo que haja HVE global, o aumento desproporcional do septo basal em relação à parede inferolateral é compatível com CMH assimétrica. Ademais, existem relatos de HVE hipertensiva com espessuras ≥ 15 mm, porém são mais frequente em negros e doentes renais crônicos, o que não se aplica neste caso (ELLIOTT et al., 2014).

Outra ferramenta que auxilia essa diferenciação é o RT, uma sequência da RMC capaz de detectar aumentos focais de depósito extracelular, geralmente devido à fibrose miocárdica (NOURELDIN et al., 2012). Esse é um achado comum a todas as causas de HVE, mas o padrão e extensão do RT podem sugerir sua etiologia. Na CMH, são evidenciados múltiplos focos de hiper-realce, com predileção pelos pontos de inserção do VD no septo e pelas regiões de maior hipertrofia, poupando o subendocárdio e sem respeitar a anatomia coronariana (BURRAGE; FERREIRA, 2020). Já na cardiopatia hipertensiva, o RT é de menor volume e pode apresentar padrão isquêmico ou não, porém é incomum na forma compensada da doença, o que também favorece o diagnóstico de CMH neste caso (HINOJAR et al., 2015; RUDOLPH et al., 2009). Contudo, o RT na porção ínfero-lateral do VE motiva o diagnóstico diferencial com a doença de Fabry, pois, embora raro, é um padrão típico nesses doentes (NOURELDIN et al., 2012).

Nesse contexto, a nova diretriz de CMH reforça a importância dos testes genéticos no manejo da doença, considerando que os resultados podem confirmar o diagnóstico, descartar fenocópias, além de direcionar a triagem de familiares com risco de desenvolver o distúrbio. No entanto, conforme já destacado, esses testes identificam a mutação causal em apenas 30% a 60% dos casos. Além disso, apesar de alguns estudos terem demonstrado maior incidência de complicações e mortalidade naqueles com genótipo positivo, a AHA/ACC determina que os testes genéticos não devem impactar na estratificação de risco nem na decisão terapêutica (HO et al., 2018; OMMEN et al., 2020). Dessa forma, devido à baixa aplicabilidade e disponibilidade dos painéis genéticos na região, optou-se por solicitar apenas a testagem de alfa-galactosidase para exclusão da doença de Fabry.

Nessa perspectiva, emerge o mapeamento T1, uma sequência da RMC que permite quantificar os valores de T1 nativo do miocárdio e do volume extracelular e assim, detectar áreas de fibrose intersticial difusa que não são identificadas pelo RT. Hinojar *et al* (2015) demonstraram que pacientes com CMH, inclusive aqueles sem o fenótipo da doença, apresentavam índices de T1 septal nativo, significativamente, maiores que os portadores de HVE secundária à HAS, nos quais esses valores eram semelhantes aos do grupo controle. Na

análise de regressão logística binária multivariada incluindo outros aspectos da RMC, o T1 septal nativo foi identificado como parâmetro independente na discriminação entre CMH e HVE hipertensiva. Contudo, o mapa T1 ainda não é amplamente disponível e necessita de estudos prospectivos maiores que validem essa ferramenta. Na figura 4, constam critérios recomendados pela ESC que podem auxiliar nessa distinção.

Figura 4 – Parâmetros para distinção de CMH e cardiopatia hipertensiva

DADOS QUE FAVORECEM HAS ISOLADA	DADOS QUE FAVORECEM CMH
<ul style="list-style-type: none"> • Regressão da HVE após 6-12 meses de controle da pressão arterial sistólica • Eletrocardiograma sem alteração na repolarização ventricular 	<ul style="list-style-type: none"> • História familiar de CMH • Hipertrofia do VD • RT na inserção do VD ou onde há maior HVE • HVE \geq 15 mm em brancos ou \geq 20 mm em negros • Disfunção diastólica severa • Alteração na repolarização ventricular
<small>CMH: cardiomiopatia hipertrófica; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; HAS: hipertensão arterial sistêmica; VD: ventrículo direito; RT: realce tardio</small>	

Fonte: adaptado de Elliot *et al* (2014)

3.3.2 Obstrução à via de saída do ventrículo esquerdo

No paciente em questão, a CMH foi classificada como não obstrutiva devido à ausência de gradiente máximo na VSVE \geq 30 mmHg em repouso (OMMEN *et al.*, 2020). No entanto, em um estudo realizado por Maron *et al* (2006), 70% dos pacientes apresentavam a forma obstrutiva da doença, sendo que um terço das obstruções eram latentes e só foram detectadas após provocação com manobra de Valsalva ou ETT de esforço. Assim, recomenda-se que indivíduos com gradiente máximo $<$ 50 mmHg sejam submetidos à ETT de esforço a fim de detectar obstruções latentes, pois além de influenciar no manejo geral do paciente, representa um dos principais alvos terapêuticos da CMH (OMMEN *et al.*, 2020). Nessa perspectiva, a ocorrência de obstrução da VSVE em repouso é considerada um preditor independente de progressão para IC grave e maior mortalidade por IC e AVE, porém o significado prognóstico das obstruções latentes ainda é incerto (MARON *et al.*, 2003).

Por outro âmbito, embora a CMH não obstrutiva corresponda a 30% dos casos da doença, por muitos anos ela esteve relegada e poucos estudos abrangiam esses pacientes. Atualmente, as coortes revelam que indivíduos sem obstrução apresentam prognóstico mais favorável e estável, sendo que apenas cerca de 10% deles evoluem com sintomas limitantes de IC (MARON *et al.*, 2016b). Em contraponto, uma revisão sistemática envolvendo mais de sete mil pacientes evidenciou que o risco de morte associado a CMH é semelhante entre os dois grupos e por isso, ambos devem ser, rigorosamente, acompanhados (PELLICCIA *et al.*, 2017).

3.4 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA

Conforme já abordado, o principal objetivo da avaliação de portadores de CMH é identificar pacientes com risco de complicações da doença, sobretudo de MSC. Assim, todos devem ser submetidos à avaliação prognóstica criteriosa, ao diagnóstico e a cada um ou dois anos pelo menos, com o intuito de estimar os riscos e a necessidade de intervenção. Para isso, além dos dados obtidos na investigação inicial, está indicado o monitoramento do ritmo cardíaco, por meio de um Holter de 24 ou 48 horas, em busca de FA e/ou taquicardias ventriculares (TV) que impliquem maior risco tromboembólico e de MSC (ELLIOTT et al., 2014; OMMEN et al., 2020). Nesse cenário, a RMC ganha ainda mais força, pois o ETT pode subestimar a HVE de alguns segmentos, além dela demonstrar aneurismas apicais e áreas de fibrose miocárdica, as quais impactam diretamente no prognóstico (MARON; MARON, 2015).

Sendo assim, é evidente que esses pacientes merecem acompanhamento abrangente e multidisciplinar, de preferência em centros-referência da doença. Da mesma forma, familiares de primeiro grau com fenótipo negativo assim como os portadores assintomáticos da doença devem realizar triagem com ECG e ETT a cada três ou cinco anos (OMMEN et al., 2020). Todavia, nem sempre essa abordagem está disponível ou é viável. Neste caso, o paciente é acompanhado em um ambulatório privado, não dispõe de plano de saúde e devido a sua condição financeira, não foi possível realizar todos os exames preconizados para estratificação de risco, o que limitou a sua avaliação prognóstica, porém não impediu a instituição de um plano longitudinal de cuidado e melhora na sua qualidade de vida.

3.4.1 Decisão de implante de CDI

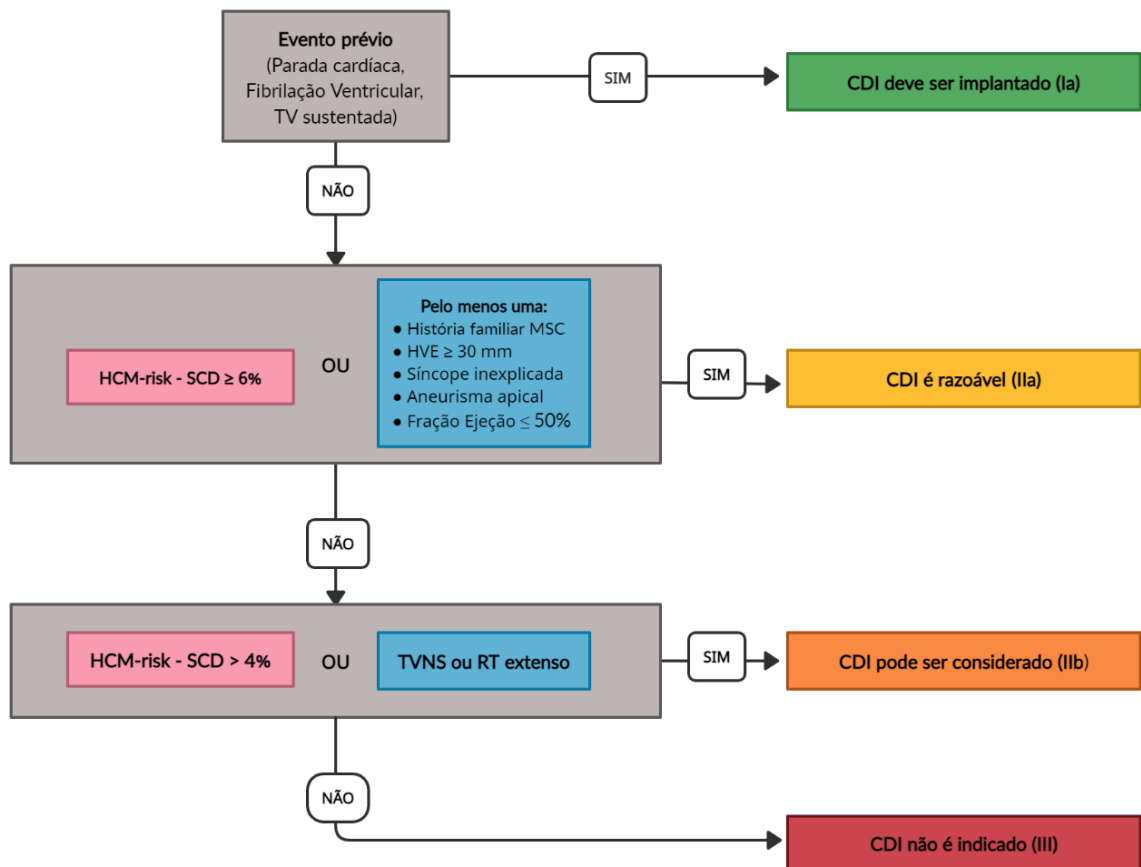
A MSC é o evento mais imprevisível e devastador da CMH pois acomete, sobretudo, indivíduos jovens e assintomáticos, configurando a principal causa de morte por CMH antes dos 35 anos (LORENZINI et al., 2020). Sua principal etiologia são TVs, desencadeadas em focos de fibrose intersticial, nas quais o CDI é a única forma de abortar a arritmia e prolongar a vida do paciente (MARON, 2018). Com ele, a mortalidade da CMH reduziu para cerca de 0,5% ao ano e por isso, está recomendado para todos os portadores da doença com história prévia de fibrilação ventricular, parada cardíaca ou TV sustentada (OMMEN et al., 2020). Já a profilaxia primária, é baseada em uma série de características fenotípicas associadas à maior risco de MSC. No entanto, este tema causa divergência na literatura em virtude das limitações que ainda persistem nas estratégias de estratificações de risco disponíveis.

Nesse âmbito, inúmeras variáveis já fizeram parte dos marcadores de risco de MSC e atualmente, tanto a diretriz americana quanto a europeia incluem nos seus critérios (1) espessura máxima da parede do VE, (2) história familiar de MSC, (3) episódio de síncope inexplicada e (4) TV não sustentada no Holter (ELLIOTT et al., 2014; OMENN et al., 2020). Com o intuito de otimizar a estratificação e estimar o risco absoluto de MSC, em 2014, foi desenvolvido o “HCM Risk-SCD”, uma calculadora *online* capaz de estimar o risco individual de MSC em cinco anos e que considera também a idade do paciente ao diagnóstico, o gradiente máximo na VSVE, o diâmetro do átrio esquerdo (AE) e a fração de encurtamento sistólico (O’MAHONY et al., 2014). Com base no risco estimado, a ESC recomenda que deve ser considerado o implante de CDI, como profilaxia primária, em pacientes com risco de MSC $\geq 6\%$ (classe IIa) ou ainda, se risco entre 4% e 6% (classe IIb) (ELLIOTT et al., 2014). Essa calculadora permitiu estimar um número absoluto e individual do risco de MSC, tornando a estratificação de risco mais palpável para o paciente acometido.

No entanto, frequentemente, novos indicadores de risco são descobertos e a calculadora pode se tornar obsoleta. Nessa perspectiva, a diretriz da AHA/ACC de 2020 baseou sua recomendação em uma proposta de estratificação de risco, publicada por Maron *et al* (2019), a qual incluiu aos critérios de risco convencionais já citados, a presença de aneurisma apical, RT $\geq 15\%$ da massa do VE e FE $< 50\%$. Nesse estudo, foram acompanhados 2094 pacientes, sendo indicado CDI na presença de um ou mais fatores de risco. Considerando a intenção de tratar, essa estratégia previu 95% dos eventos de MSC, porém apenas 15,6% dos CDIs implantados abortaram algum evento, o que implica um número considerável de pacientes expostos aos riscos relacionados ao dispositivo sem obter benefícios tangíveis. Todavia, ao aplicar o “HCM Risk-SCD”, retrospectivamente, em todos os pacientes com terapia adequada do CDI no estudo, 42% foram classificados como de baixo risco e portanto, não teriam indicação de profilaxia e a MSC não seria abortada (MARON et al., 2019).

Assim, é evidente que embora os algoritmos sejam úteis para a estimativa de risco, o julgamento clínico permanece fundamental. Não obstante, a decisão de implantar o CDI, assim como todas as decisões terapêuticas no contexto da CMH devem ser individualizadas e compartilhadas entre o médico e o paciente, contrabalanceando sempre os riscos e benefícios relacionados à terapia (GESKE; OMMEN; GERSH, 2018). Na figura 5, um esquema para estratificação de risco de MSC e indicação de CDI conforme o grau de recomendação, considerando as diretrizes da ESC e da AHA/ACC.

Figura 5 – Estratificação de risco e recomendação de CDI para prevenção de MSC.



Em rosa, os critérios utilizados pela ESC conforme “HCM Risk-SCD” e em azul, os parâmetros preconizados pela diretriz da AHA/ACC em 2020. As demais cores correspondem as classes de recomendação. CDI: cardiodesfibrilador implantável; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; RT: realce tardio do gadolínio.

3.4.2 Prática de atividades físicas

Uma grande discussão acerca da prática de exercício físico por portadores de CMH persiste desde que essa doença se tornou reconhecida como a principal causa de MSC em atletas. Os consensos internacionais, em sua maioria, apoiam apenas a prática de atividades de baixa intensidade e desaconselham os esportes competitivos (MARON et al., 2015b). Porém, estudos recentes defendem que o exercício físico regular é seguro e que seus benefícios podem superar os riscos (DIAS; LINK; LEVINE, 2018). Nesse contexto, Fumagalli *et al* (2020) demonstraram que 70% dos pacientes com CMH estavam acima do peso e a obesidade foi, independentemente, associada a um desfecho composto de morte, IC e FA. Evidenciou-se também que os portadores da doença apresentavam medidas de capacidade de exercício, como o consumo de oxigênio de pico, significativamente reduzido, sendo esse um parâmetro associado à progressão para IC avançada e maior mortalidade por todas as causas (COATS et

al., 2015). Assim, embora sejam necessários ensaios clínicos que comprovem a eficácia de mudanças no estilo de vida na redução da carga de sintomas, empiricamente, é indiscutível o benefício do exercício físico regular no controle do peso, na melhora da capacidade cardiorrespiratória e da qualidade de vida em geral.

Para ratificar essa importância, o estudo “RESET-HCM”, comparou o aumento no consumo de oxigênio de pico nos indivíduos submetidos a exercício de intensidade moderada em relação aos randomizados para atividades habituais. Após 16 semanas, o grupo intervenção apresentou aumento modesto, mas estatisticamente significativo na capacidade de exercício, sem elevar a incidência de eventos adversos (SABERI et al., 2017). Com isso, a AHA/ACC passou a recomendar a prática de atividades recreativas de intensidade leve a moderada, mas reforça que as de alta intensidade ou competitivas necessitam avaliação especial (OMMEN et al., 2020). Estudos que avaliam a eficácia e segurança de exercícios de alta intensidade em portadores de CMH estão em andamento e futuramente, poderão embasar essas recomendações.

3.5 GESTÃO E TRATAMENTO

Diversas pesquisas já foram realizadas em busca de uma terapia farmacológica capaz de reverter a CMH ou limitar sua progressão. Em um pequeno estudo piloto, Ho *et al* (2015) demonstraram que o diltiazem na fase pré-clínica da doença melhorou a remodelação do VE. Outros sugeriram efeitos benéficos dos bloqueadores do receptor de angiotensina II na redução da HVE e da massa fibrótica em indivíduos com o fenótipo já estabelecido, porém esses benefícios não foram evidenciados com o uso de losartana no “INHERIT” (AXELSSON et al., 2015). Atualmente, o estudo “VANISH” pesquisa os efeitos da valsartana na fase pré-clínica da doença, visando determinar o impacto dessa droga nos desfechos clínicos e na redução de sintomas e se ela é capaz de atenuar a evolução da CMH (HO et al., 2017).

Dessa forma, ainda que não haja evidências sobre o tratamento farmacológico alterar a história natural da CMH, ele é útil na redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes (SHIMADA et al., 2014). Essa terapia é de extrema importância, pois com a redução da incidência de MSC, os sintomas da CMH tem se tornado a principal causa de morbidade nessa doença (HO et al., 2018). A seguir, serão abordadas as principais estratégias terapêuticas, abrangendo a abordagem medicamentosa e as terapias invasivas preconizadas. Contudo, devido a ampla possibilidades de fenótipos clínicos e complicações na CMH, seu tratamento também é heterogêneo. Assim, a decisão terapêutica deve considerar todos aspectos patológicos da doença, além dos desejos do paciente (OMMEN et al., 2020).

3.5.1 CMH obstrutiva

No tratamento medicamentoso da CMH obstrutiva, as drogas de primeira linha são os betabloqueadores não vasodilatadores e em caso de intolerância ou falha terapêutica, a segunda opção é o verapamil ou o diltiazem (OMMEN et al., 2020). Também faz parte do manejo a interrupção de medicações que podem aumentar o gradiente na VSVE, com destaque para vasodilatadores, digoxina e diuréticos em altas doses (ELLIOTT et al., 2014). Em caso de persistência dos sintomas, as diretrizes internacionais recomendam a associação de disopiramida à terapia inicial. Porém, como essa droga não está disponível no Brasil, a abordagem recai sobre as terapias invasivas de redução septal (OMMEN et al., 2020).

Nesse aspecto, as terapias de redução septal estão indicadas para pacientes com sintomas graves, classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), refratários ao tratamento clínico e com gradiente na VSVE ≥ 50 mmHg (ELLIOTT et al., 2014; OMMEN et al., 2020). A miomectomia septal cirúrgica tem sido considerado o padrão-ouro, pois o sucesso clínico é atingido em até 95% dos casos e as taxas de mortalidade são menores que 1% quando realizada por cirurgiões experientes (KIMMELSTIEL et al., 2019). De tal forma, a partir da última diretriz, a AHA/ACC passou a considerar razoável (classe IIb) a miomectomia em pacientes menos sintomáticos (classe funcional II da NYHA), mas com outros fatores clínicos associados, como hipertensão pulmonar grave, má capacidade funcional atribuída à obstrução, aumento do AE e FA sintomática e gradientes da VSVE > 100 mmHg em crianças e jovens, com o intuito de minimizar os riscos de sequelas à longo prazo (OMMEN et al., 2020).

Já a ablação septal por álcool é um procedimento percutâneo que consiste em gerar um infarto no septo hipertrofiado a partir da administração de álcool, ajudando a minimizar a obstrução ventricular. Devido à falta de estudos randomizados e a intensa preocupação relacionada aos efeitos da cicatriz septal causada pela ablação, ela é recomendada, principalmente, quando a miomectomia cirúrgica é contraindicada ou se existe alto risco cirúrgico (GESKE; OMMEN; GERSH, 2018). No entanto, uma metanálise comparando os resultados das duas técnicas evidenciou que ambas apresentam taxas de mortalidade a longo prazo igualmente baixas. As diferenças entre elas foram que a miomectomia apresentou maior mortalidade periprocedimento e incidência de AVE, enquanto o grupo tratado com ablação necessitou de mais reintervenções e implantes de marcapasso (OSMAN et al., 2019).

Todavia, recentemente, o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da CMH permitiu que novos medicamentos, visando anormalidades específicas da doença, fossem desenvolvidos (AMMIRATI et al., 2016). Dessa forma, o mavacamten, um inibidor da miosina

cardíaca, age reduzindo pontes cruzadas excessivas de actina, as quais parecem ser a causa da hipercontratilidade e do déficit de relaxamento característicos da CMH. No “EXPLORER-HCM”, os pacientes com CMH obstrutiva em uso dessa droga apresentaram aumento na capacidade de exercício, melhora na classe funcional e na qualidade de vida, além de redução no gradiente na VSVE (OLIVOTTO et al., 2020). Neste aspecto, 74% dos indivíduos que receberam a medicação reduziram seu gradiente na VSVE para níveis < 50 mmHg, ou seja, abaixo do limiar recomendado para redução septal. Esse achado levantou a possibilidade de o mavacamten ser uma alternativa as terapias invasivas de redução septal, motivando o estudo “VALOR-HCM”. Além disso, são necessários dados de longo prazo para avaliar se essa droga se manterá eficaz após as 30 semanas avaliadas no ensaio e se seu efeito inotrópico negativo não resultará em eventos adversos a longo prazo (TOWER-RADER et al., 2020).

3.5.2 CMH não obstrutiva

Na CMH não obstrutiva, a estratégia de tratamento é limitada à terapia farmacológica. Inúmeras pesquisas buscaram novas medicações capazes de reduzir a carga sintomática e ampliar as possibilidades terapêuticas. No estudo “RETYE-HCM”, Olivotto *et al* (2018) não encontraram diferenças significativas na melhora da capacidade de exercício nos pacientes em uso de ranolazina em relação ao placebo, assim como os ensaios com eleclezina e trimetazidina (COATS et al., 2019; OLIVOTTO et al., 2016).

Em contrapartida, um ensaio clínico de fase II demonstrou que o mavacamten é uma medicação segura e bem tolerada na CMH não obstrutiva, além de ter sido associado à redução do NT-proBNP sérico, sugerindo um potencial efeito benéfico dessa medicação em pacientes sem obstrução (HO et al., 2020). No entanto, como esse estudo não tem poder para determinar benefícios clínicos da droga, o tratamento medicamentoso desses indivíduos ainda é restrito ao uso de verapamil, diltiazem ou betabloqueadores, associados ou não a diuréticos orais. Assim, frequentemente, o controle de comorbidades, como sedentarismo, obesidade e HAS é o principal contribuinte para melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida desses indivíduos (OMMEN et al., 2020). Dessa maneira, considerando o tratamento do paciente deste caso clínico, mostra-se imprescindível a introdução de treinamento físico de intensidade leve a moderada, com vistas à perda de peso e a melhora na sua capacidade de exercício.

Por outro lado, cerca de 8% dos pacientes de uma coorte evoluíram com disfunção sistólica, definida por FE < 50% e conhecida como “estágio final” da CMH. Durante o acompanhamento desses indivíduos, 35% atingiram um desfecho composto de morte por todas

as causas, transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda em um tempo médio estimado de 8,4 anos após o reconhecimento da disfunção sistólica (MARSTRAND et al., 2020). Nesses casos, o tratamento medicamentoso é baseado nas diretrizes de IC com FE reduzida e pode ser necessário descontinuar inotrópicos negativos, como verapamil e diltiazem. Ainda, o implante de CDI é razoável para prevenção primária de MSC e a terapia de ressincronização cardíaca é útil naqueles com bloqueio de ramo esquerdo e classe funcional III ou IV da NYHA. Por fim, em pacientes com sintomas graves e refratários à terapia ou com arritmias ventriculares frequentes, o transplante cardíaco pode ser a única alternativa terapêutica (OMMEN et al., 2020).

3.5.3 Manejo da fibrilação atrial

A FA é uma complicação frequente na CMH e geralmente, apresenta-se com episódios transitórios, de frequência e duração imprevisível, mas que comprometem a qualidade de vida dos pacientes e impõem risco substancial de AVE tromboembólico (ROWIN et al., 2017). Em uma análise retrospectiva de mais de 3500 pacientes, a FA foi associada a maior incidência de descompensação e progressão da IC e maior mortalidade por qualquer causa (SIONTIS et al., 2014). Já Gutmann *et al* (2014), revelaram que a prevalência geral de tromboembolismo em pacientes com CMH e FA é de cerca de 27%. Assim, o manejo dessa complicação visa o alívio de sintomas, a prevenção de descompensação cardíaca e principalmente, a de complicações tromboembólicas (OMMEN et al., 2020).

Nessa perspectiva, detectou-se que o “CHADS2-VASC” não é um bom preditor do risco tromboembólico e que nesses pacientes, os parâmetros associados à maior risco incluem idade avançada, doença vascular e eventos embólicos prévios, classes funcionais mais graves, maiores espessuras da parede do VE e maior diâmetro do AE, porém ainda não existe um escore validado para essa estratificação de risco (GUTTMANN et al., 2015). Sendo assim, a anticoagulação oral profilática está recomendada para todos com CMH e FA sintomática ou subclínica demonstrada em Holter (OMMEN et al., 2020). Como medicação de escolha, tanto a varfarina quanto os novos anticoagulantes orais têm eficácia comprovada na redução de eventos e a escolha entre elas deve considerar a comodidade e os custos (DOMINGUEZ et al., 2017). Para o controle dos sintomas decorrentes da FA, prefere-se o controle de FC através de betabloqueadores, verapamil ou diltiazem e como alternativa, pode ser realizado controle do ritmo com cardioversão elétrica ou antiarrítmicos, como a amiodarona (OMMEN et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

Em síntese, a CMH é uma doença do sarcômero cardíaco com diagnóstico baseado na presença de HVE inexplicada e com espessuras ≥ 15 mm em exame de imagem. Após anos de estudos, o estereótipo de HVE assimétrica causadora de MSC em jovens tem cada vez sido mais ampliado, dando espaço as demais variantes da doença. Neste trabalho, foi apresentado um caso de CMH não obstrutiva e não familiar, de diagnóstico difícil devido à sobreposição com HAS e que representa a realidade no manejo dessa doença longe de centros-referência. A CMH sem obstrução do VE e sem um caráter hereditário demonstraram prognóstico mais favorável e estável que a forma clássica da doença. Todavia, esse paciente apresentou limitação funcional importante, com controle dos sintomas apenas após a contra-indicação de esforços físicos. No entanto, a partir dessa revisão de literatura, concluiu-se que um dos principais pilares do tratamento da CMH não obstrutiva é o controle de comorbidades e que a obesidade e o sedentarismo estão, inclusive, associados a piores desfechos da doença. Assim, a introdução de um treinamento físico de intensidade leve a moderada, com o intuito de reduzir o peso corporal e melhorar a capacidade de exercício, mostra-se uma medida imprescindível para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida desse indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMIRATI, E. et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. **European Journal of Heart Failure**, v. 18, n. 9, p. 1106–1118, 2016.

AXELSSON, A. et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: The INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 3, n. 2, p. 123–131, 2015.

BURRAGE, M. K.; FERREIRA, V. M. Cardiovascular Magnetic Resonance for the Differentiation of Left Ventricular Hypertrophy. **Current Heart Failure Reports**, v. 17, n. 5, p. 192–204, 2020.

CAMICI, P. G.; OLIVOTTO, I.; RIMOLDI, O. E. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 52, n. 4, p. 857–864, 2012.

COATS, C. J. et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circulation: Heart Failure**, v. 8, n. 6, p. 1022–1031, 2015.

COATS, C. J. et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients with Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Cardiology**, v. 4, n. 3, p. 230–235, 2019.

DIAS, K. A.; LINK, M. S.; LEVINE, B. D. Exercise Training for Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 72, n. 10, p. 1157–1165, 2018.

DOMINGUEZ, F. et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. **International Journal of Cardiology**, v. 248, p. 232–238, 2017.

ELLIOTT, 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). **Eur. Heart J.**, v. 35, n. 39, p. 2733–2779, 2014.

FUMAGALLI, C. et al. Association of Obesity with Adverse Long-Term Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 1, p. 65–72, 2020.

GESKE, J. B.; OMMEN, S. R.; GERSH, B. J. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. **JACC Hear. Fail.**, v. 6, n. 5, p. 364–375, 2018.

GOTTLIEB, I.; CAMARGO, G. C.; DERENNE, M. E. Magnetic Resonance Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia - Imagem Cardiovascular**, v. 27, n. 3, p. 202–207, 2014.

GUTTMANN, O. P. et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review. **Heart**, v. 100, n. 6, p. 465–472, 2014.

GUTTMANN, O. P. et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). **European Journal of Heart Failure**, v. 17, n. 8, p. 837–845, 2015.

HINOJAR, R. et al. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings from the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 8, n. 12, p. 1–9, 2015.

HO, C. Y. et al. Diltiazem Treatment for Pre-Clinical Hypertrophic Cardiomyopathy Sarcomere Mutation Carriers. **JACC: Heart Failure**, v. 3, n. 2, p. 180–188, 2015.

HO, C. Y. et al. The Design of the Valsartan for Attenuating Disease Evolution in Early Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy (VANISH) Trial. **Am Heart J**, v. 187, n. 3, p. 145–155, 2017.

HO, C. Y. et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). **Circulation**, v. 138, n. 14, p. 1387–1398, 2018.

HO, C. Y. et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 21, p. 2649–2660, 2020.

HUGHES, S. E. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. **Histopathology**, v. 44, n. 5, p. 412–427, 2004.

INGLES, J. et al. Non-Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History and Clinical Implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 11, p. 839, 2017.

KIMMELSTIEL, C. et al. Guideline-Based Referral for Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, v. 12, n. 7, p. 1–9, 2019.

LORENZINI, M. et al. Mortality among Referral Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy vs the General European Population. **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 1, p. 73–80, 2020.

MARIAN, A. J.; BRAUNWALD, E. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. **Circ. Res.**, v. 121, n. 7, p. 749–770, 2017.

MARON, B. J. et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 18, p. 1915–1928, 2015a.

MARON, B. J. et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement. **Circulation**, v. 132, n. 22, p. e273–e280, 2015b.

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

MARON, B. J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 379, n. 20, p. 1977, 2018.

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

MARON, M. S. et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 295–303, 2003.

MARON, M. S. et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. **Circulation**, v. 114, n. 21, p. 2232–2239, 2006.

MARON, M. S. et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 67, n. 12, p. 1399–1409, 2016b.

MARON, M. S. 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.**, v. 4, n. 7, p. 644–657, 2019.

MARON, M. S.; MARON, B. J. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation**, v. 132, n. 4, p. 292–298, 2015.

MARSTRAND, P. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction. **Circulation**, v. 141, n. 17, p. 1371–1383, 2020.

MÉNDEZ, C. et al. Differential diagnosis of thickened myocardium: an illustrative MRI review. **Insights into Imaging**, v. 9, n. 5, p. 695–707, 2018.

NEUBAUER, S. et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 19, p. 2333–2345, nov. 2019.

NOURELDIN, R. A. et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 14, n. 1, p. 17, 2012.

O'MAHONY, C. et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). **Eur. Heart J.**, v. 35, n. 30, p. 2010–2020, 2014.

OLIVOTTO, I. et al. Novel Approach Targeting the Complex Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: The Impact of Late Sodium Current Inhibition on Exercise Capacity in Subjects with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy (LIBERTY-HCM) Trial. **Circulation: Heart Failure**, v. 9, n. 3, p. 1–10, 2016.

OLIVOTTO, I. et al. Efficacy of Ranolazine in Patients With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Circulation. Heart failure**, v. 11, n. 1, p. e004124, 2018.

OLIVOTTO, I. et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10253, p. 759–769, 2020.

OMMEN, S. R. et al. 2020 AHA / ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **JACC**, 2020.

OSMAN, M. et al. Alcohol septal ablation vs myectomy for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. **Clinical Cardiology**, v. 42, n. 1, p. 190–197, 2019.

PELLICCIA, F. et al. Long-term outcome of nonobstructive versus obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 243, p. 379–384, 2017.

ROWIN, E. J. et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circulation**, v. 136, n. 25, p. 2420–2436, 2017.

RUDOLPH, A. et al. Noninvasive Detection of Fibrosis Applying Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Different Forms of Left Ventricular Hypertrophy. Relation to Remodeling. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 3, p. 284–291, 2009.

SABERI, S. et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy a randomized clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 13, p. 1349–1357, 2017.

SEMSARIAN, C. et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. **JACC**, v. 65, n. 12, p. 1249–1254, 2015.

SHIMADA, Y. J. et al. Effects of Losartan on Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis in Patients with Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. **JACC Hear. Fail.**, v. 1, n. 6, p. 480–487, 2014.

SIONTIS, K. C. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. **J. Am. Heart Assoc.**, v. 3, n. 3, p. 1–8, 2014.

SIPOLA, P. et al. Cardiac MRI assessed left ventricular hypertrophy in differentiating hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy attributable to a sarcomeric gene mutation. **European Radiology**, v. 21, n. 7, p. 1383–1389, 2011.

TEARE, D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. **Br. Heart J.**, v. 20, n. 1, p. 1–8, jan. 1958.

TOWER-RADER, A. et al. Mavacamten: a novel small molecule modulator of β -cardiac myosin for treatment of hypertrophic cardiomyopathy. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 29, n. 11, p. 1171–1178, 2020.

WENG, Z. et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 9, n. 12, p. 1392–1402, 2016.