

Cardiomiopatia hipertrófica e o risco de morte súbita: uma revisão bibliográfica

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma patologia cardíaca genética que deflagra alterações macroscópicas na morfologia dos sarcômeros, resultando em alterações funcionais no aparelho cardiovascular. Dentre as mais diversas complicações, a morte súbita (MS) possui enorme relevância devido ao catastrófico desfecho e a sua silenciosa evolução. Dessa forma, objetivou-se analisar a correlação entre a MS e a CMH a partir da análise da epidemiologia, fisiopatologia e estratificação de risco. Para isso, realizou-se uma extensa análise da literatura através de artigos, estudos clínicos e diretrizes que fundamentam tal correlação, bem como norteiam a estratificação de risco para eventos de MS. Estudos estimam que a MS acomete prioritariamente pessoas jovens (idade inferior a 30 anos), incluindo atletas treinados, sendo que 84% dos episódios ocorrem durante atividades diárias leves ou moderadas e 71% dos pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas leves. Quanto ao perfil clínico dos pacientes predispostos à MS, a estratificação de risco considera diversos fatores que podem favorecer pior prognóstico para a CMH, os quais incluem histórico familiar de MS, hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), síncope inexplicada, disfunção sistólica, aneurisma apical do VE, realce tardio de Gadolínio e taquicardia ventricular não sustentada, sendo, de acordo com a diretriz Americana, a espessura máxima da parede do VE um dos critérios mais relevantes na determinação do risco de MS. Portanto, a análise epidemiológica e fisiopatológica da CMH permite constatar sua heterogênea e silenciosa evolução para episódios de MS, evidenciando a importância de uma criteriosa estratificação de risco na abordagem clínica do paciente.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica; Morte súbita; Estratificação de risco

1. INTRODUÇÃO

A CMH é uma patologia cardíaca genética, cuja descoberta foi atribuída ao patologista britânico Robert Donald Teare, que, em 1958, realizou as primeiras descrições sobre a doença a partir da análise de 8 casos de pacientes jovens, dos quais 7 morreram subitamente. As primeiras descrições acerca dessa entidade convergiam para um possível tumor cardíaco e,

passado cerca de 60 anos, significativos estudos e investigações permitiram melhor classificá-la como CMH (Panza & Naidu, 2019; Teare, 1957).

Diante da análise de pacientes com CMH, uma grande diversidade de características morfo, histo e fisiológicas pôde ser atribuída a tal doença, o que dificultou padronizar características determinantes para um preciso diagnóstico. Assim, embora a hipertrofia septal assimétrica seja uma tradicional marca dessa doença, estudos realizados pelo Dr. William C. Roberts (Panza & Naidu, 2019) estimou que apenas dois terços dos 230 pacientes com CMH a expressava. Se tratando de uma doença resultante de uma desordem genética, a CMH apresenta uma ampla variabilidade genotípica, determinando grande variabilidade fenotípica, e ainda, uma vasta variabilidade morfológica dentro de um mesmo genótipo (Panza & Naidu, 2019).

Esse amplo espectro clínico atribuído à CMH, bem como o interesse pela compreensão da etiologia genética e a forte associação com mortes súbitas em jovens, incluindo atletas treinados, fazem da CMH uma patologia de forte interesse clínico e científico (Maron, 2003). Estima-se que a maioria dos indivíduos com CMH provavelmente não serão diagnosticados, bem como não apresentarão redução da expectativa de vida ou sintomas substanciais. No entanto, a parcela sintomática pode frequentemente desenvolver complicações, tais como progressiva insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e MS.

Dentre as complicações supracitadas, a MS continua sendo a mais devastadora, não possuindo um perfil tradicional na CMH e ocorrendo, portanto, sem expressivos alardes em pacientes jovens (idades inferiores a 25 anos) (Maron, 2010; Maron & Maron, 2013). Diversos estudos exploraram a MS decorrente da CMH (Emet et al., 2018; Hall & Hall, 2017; Maron, 2010) o que permite depreender a real importância dada a essa complicação clínica. Sendo assim, se faz de grande valia compreender, através de um amplo estudo da literatura, a correlação entre a MS e a CMH, a partir da análise da epidemiologia, da estratificação de risco e do perfil clínico dos pacientes portadores de tal patologia.

2. OBJETIVOS

Objetiva-se compreender a correlação entre a MS e a CMH a partir da análise da epidemiologia, da estratificação de risco e do perfil clínico dos pacientes passíveis desse agravamento. Para isso realizou-se uma extensa análise da literatura através de artigos, estudos clínicos e diretrizes que fundamentam tal correlação, bem como norteiam a estratificação de risco e estimam a gravidade dos pacientes em eventos de MS.

3. METODOLOGIA

Nesse estudo de revisão bibliográfica, buscou-se concretizar os objetivos com base em informações coletadas em plataformas científicas como PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Compilou-se a utilização de um referencial teórico sob o qual foi realizada uma análise histórica juntamente com periódicos atuais a fim de viabilizar um maior entendimento sobre o tema proposto. Foram utilizados artigos científicos completos de língua inglesa, bem como diretrizes e protocolos de sociedades científicas, tendo como base os descritores: Hypertrophic cardiomyopathy, Family screening, Risk factors, Myocardial disorder, Sudden cardiac death. Foram excluídos artigos que não constassem os vieses de seleção e análise de informações e que não apresentassem congruência com a temática proposta.

4. RESULTADOS

A partir da extensa análise das referências analisadas, define-se a CMH como patologia genética cardiovascular mais comum, com uma prevalência estimada na população geral de 1:500 indivíduos e que é marcada pela hipertrofia ventricular esquerda, não dilatada, cuja característica morfológica está confinada apenas ao coração e que se manifesta com uma desorganizada arquitetura histológica do miocárdio do VE, sendo formado por miócitos hipertrofiados, com formatos anormais e múltiplas conexões intercelulares de disposições caóticas, tais como em ângulos oblíquos e perpendiculares. Ademais, há de se enfatizar que extensão dessa desordem miocárdica está diretamente relacionada com a gravidade dos casos de CMH, o que faz com que a estratificação de risco para MSC na CMH seja ainda mais minuciosa, visando um controle precoce de seus desdobramentos. Tal conduta faz-se de suma importância, pois a incidência de MSC na CMH, é em torno de 0,7% ao ano e os estudos analisados, evidenciaram que a MSC acomete prioritariamente pessoas jovens (idade < 30 anos), incluindo atletas treinados, sendo que 84% dos episódios ocorrem durante atividades diárias leves ou moderadas e 71% dos pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas leves. Tornando ainda difícil o desenvolvimento de um método de identificação precisa dos pacientes que apresentam maior risco de ocorrência de MSC.

Não raro, existe ampla discordância entre Diretrizes Americana e Européia, quanto aos critérios de prevenção primária de MS na CMH. Tal divergência, faz com que nem os especialistas europeus nem os norte-americanos sigam suas diretrizes de maneira consistente, principalmente quando não existe consenso entre as diferentes diretrizes. Nestes casos, a decisão sobre o CDI é baseada na experiência clínica pessoal, as diretrizes ainda são

divergentes em pontos de suma importância, como a incorporação do gradiente obstrução da VSVE, diâmetro do AE e idade como fatores de risco significativos na calculadora ESC, o uso diferente da espessura máxima da parede pelas duas diretrizes e, principalmente, a importância da avaliação quantitativa da carga cicatricial por RTG. (WEISSLER).

Quanto aos processos de estratificação, os preditores que mais contribuíram para o cálculo do risco foram espessura parietal máxima do VE e a obstrução de sua via de saída (1,60% [1,25-2,02]; 3,20% [3,18-3,36]; 4,46% [4,07-5,09]), diâmetro do átrio esquerdo (0,97% [0,83-1,21]; 1,86% [1,67-2,40]; 2,48% [2,21-3,51]) e idade (-0,91% [0,8-1,13]; -1,90% [1,12-2,03]; -2,34% [1,49-2,73]). (Piva e Mattos 2019). História familiar de MSC (RR, 1,75; IC95%, 1,39-2,20); síncope inexplicável (RR, 2,27; IC95%, 1,69-3,07); TVNS em Holter de 24 horas (RR, 2,79; IC95%, 2,29-3,41); e espessura parietal máxima do VE (RR, 1,53; IC95%, 1,12-2,08) (Bittencourt et al.).

Tal conhecimento acerca dos fatores de risco da CMH faz-se imprescindível na busca por evitar a MSC em pacientes que possam ser suscetíveis à MSC, mesmo que aparentem ter um risco baixo associado ou ausência de limitações funcionais, uma vez que dessa forma, podemos ampliar a busca e estratificação precoce da CMH, diminuindo os episódios de MSC, justamente, nos indivíduos expostos à maior ocorrência.

5. DISCUSSÕES

5.1. CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

5.1.1. DEFINIÇÃO

A CMH é uma patologia cardíaca cunhada em bases hereditárias, as quais deflagram alterações macro e microscópicas na morfologia dos sarcômeros e consequentemente promovem mudanças funcionais no aparelho cardiovascular. Segundo o *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCT/AHA)*, CH pode ser definida como uma patologia marcada pela hipertrofia ventricular esquerda, não dilatada, cuja característica morfológica está confinada apenas ao coração, sendo inexistente a presença de outras doenças (locais ou sistêmicas) (como HAS, valvopatias, insuficiência cardíaca, dentre outras), que possuem amplo potencial de promoverem a magnitude da hipertrofia evidente (OMMEN et al., 2020). Por sua vez, a *European Society of Cardiology* define a CH como um

estado de alterações funcionais e morfológicas (aumento da espessura) do VE, na ausência de limitações do fluxo coronariano ou demais anormalidades (ZAMORANO et al., 2014).

Ademais, além de não considerarmos as patologias indutoras de HVE, já citadas anteriormente, deve-se considerar a exclusão contígua de causas fisiológicas para o aumento de espessura, em especial, o condicionamento de atletas, nos quais a hipertrofia é acompanhada de dilatação da câmara do VE e não apresenta eventuais disfunções diastólicas (GESKE; OMMEN; GERSH, 2018; SEN-CHOWDHRY et al., 2016).

Partindo-se do contexto de que as alterações morfofuncionais cardíacas apresentadas são reflexos de uma condição hereditária surge a necessidade de definição neste contexto. A CMH é uma doença com padrão autossômico dominante, de penetração incompleta (relacionada à idade) e expressão clínica variável (MARON; MARON; SEMSARIAN, 2012). Atualmente, variantes em 1 de 8 ou mais genes, responsáveis pela codificação de proteínas ou demais estruturas do sarcômero, estão sendo correlacionadas com alterações no miocárdio (OMMEN et al., 2020).

Do ponto de vista epidemiológico, a compreensão da prevalência de CMH entre a população remonta a um estudo de coorte realizado há mais de 25 anos, no qual se buscava investigar fatores de risco para doença arterial coronariana. Nesse contexto, a prevalência de CMH foi estimada em cerca de 1 em 500. Entretanto, com o passar dos anos, os avanços científicos passaram a questionar tal estimativa, partindo-se do princípio de que, na verdade, a prevalência seria bem maior. Tal hipótese passou a ser sustentada por evidências científicas em ascensão, como testes genéticos, rastreamento familiar e aprimoramento de exames de imagem. A partir disso, percebeu-se que o número de indivíduos portadores de genes favoráveis ao desenvolvimento de CMH ou dotados da patologia, várias vezes não recebiam diagnóstico e dessa forma o manejo necessário. Com base em tais pontos, a estimativa de portadores de CMH, que eventualmente podem desenvolver o quadro clínico, é de 1 em 200 (SEMSARIAN et al., 2015). Tal situação de subnotificação, mostrou-se peculiar em mulheres e em negros, com casos de mortes de jovens negros no atletismo, em virtude do desconhecimento e do não acompanhamento médico (MARON et al., 2016; WELLS et al., 2018).

5.1.2. FISIOPATOLOGIA

Como descrito anteriormente, a CMH tem como principal etiologia mutações de genes que codificam o sarcômero cardíaco. Dessa forma, tais modificações nessas proteínas resultam em alterações cardíacas anatômicas e histológicas, que, muitas vezes, alteram o normal

funcionamento do sistema cardíaco. Quanto ao aspecto anatômico, muitos pacientes apresentam espessamento da parede do coração, sendo, em alguns casos, de distribuição difusa nas paredes do VE ou, em outros, concentrada em apenas um segmento, como, por exemplo, na forma apical. Ainda, o movimento anterior sistólico da valva mitral e o contato septal pode resultar em uma hipercontratilidade do VE e uma obstrução subaórtica dinâmica (Maron, 2002).

Já quanto ao aspecto histológico, a CMH pode se manifestar por uma desorganizada arquitetura do miocárdio do VE, sendo formado por miócitos hipertrofiados, com formatos anormais e múltiplas conexões intercelulares de disposições caóticas, tais como em ângulos oblíquos e perpendiculares. A extensão dessa desordem miocárdica está diretamente relacionada com a gravidade dos casos de CMH, uma vez que (Maron, 2002) relacionaram a maior extensão e distribuição dessa desordem miocárdica com os casos de pacientes jovens que morreram devido a CMH. Além da desorganizada arquitetura miocárdio, a cicatriz miocárdica e a expansão do colágeno intersticial corroboram para taquicardia e fibrilação ventricular, já que são substratos arritmogênicos predisponentes à instabilidade elétrica (Maron, 2002).

No entanto, como já exposto, a CMH é uma patologia heterogênea quanto às mutações gênicas, corroborando para uma diversidade genotípica, fenotípica e, conseqüentemente, para uma complexa fisiopatologia, que inclui hipodiastolia, redução na reserva coronariana, formação de gradiente na via de saída do VE, insuficiência mitral e arritmias. Essa fisiopatologia da CMH é decorrente da hipertrofia dos miócitos associada com o espessamento das paredes cardíacas, que por sua vez aumentam a rigidez das paredes e reduzem o tamanho útil da câmara do coração comprometendo o relaxamento das paredes, bem como o volume de sangue armazenado na câmara afetada. Além disso, essas alterações podem dificultar o fluxo sanguíneo normal, sendo, portanto, alterações obstrutivas (Cardiomyopathy, 2010; Richard et al., 2006).

Diante das alterações supracitadas, a evolução da CMH se manifesta com a fibrose miocárdica e o espessamento de parede, variando as alterações de acordo com o estágio do processo de evolução da doença. Em um estágio inicial, o paciente geralmente é assintomático, não possuindo alterações cardíacas relevantes. Já quando a CMH está em progresso, diversos desvios da normalidade são possíveis, tais como: declínio da função sistólica e diastólica do VE associado à dilatação leve a moderada do VE; diminuição da espessura da parede do VE; queda no fluxo de ejeção do VE (referido como fase “burnt-out” ou hipocinética); grave

disfunção diastólica do VE acompanhada de dilatação atrial, marcada com pouca ou nenhuma dilatação do VE (fenótipo “restritivo”) (Zamorano et al., 2014).

5.2. MORTE SÚBITA NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

5.2.1. CORRELAÇÃO

As alterações decorrentes da CMH têm um padrão de progressão individual para cada paciente, podendo evoluir principalmente em MS, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Dentre as mais diversas complicações da CMH, a MS possui enorme relevância devido ao catastrófico desfecho e a sua silenciosa evolução (Maron & Maron, 2013).

Sendo assim, a MSC ocorre em pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos, afetando prioritariamente pessoas jovens, como crianças ou adultos com idade inferior a 30 anos, não sendo, portanto, muito recorrente em pacientes acima de 60 anos e não sendo influenciado por gênero e raça (Maron & Maron, 2013).

Estudos mostraram que dentre as principais manifestações da CMH, a espessura máxima da parede do VE é um dos fatores mais importantes na determinação do risco de MSC. De acordo com a diretriz Americana (*American guideline*) uma espessura máxima de parede do VE maior ou igual a 30 mm é considerada o maior fator de risco para MSC decorrente da CMH. Na diretriz europeia (*European guideline*), essa espessura máxima de parede está inclusa no cálculo de risco de MS por CMH (Maron et al., 2015).

5.2.2. EPIDEMIOLOGIA

Quanto à CMH, pode-se afirmar que é uma doença verdadeiramente global, com casos relatados em mais de 50 países em todos os continentes e afetando pessoas de ambos os sexos e de várias origens étnicas e raciais. Quanto a essa hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) não explicada somente por condições de sobrecarga ventricular, há de se enfatizar que ela é a patologia genética cardiovascular mais comum, com uma prevalência estimada na população geral de 1:500 indivíduos. (REIS,L; 2018) A MS cardíaca (MSC) é a consequência mais imprevisível, devastadora e dramática da CMH e, muitas vezes, se apresenta como a primeira manifestação clínica da doença. Dados recentes em populações de pacientes com CMH não selecionadas relatam uma incidência de MSC, em torno de 0,7% ao ano, com a mortalidade cardiovascular total sendo em torno de 1,4% ao ano. (EFTHIMIADIS, G.K; 2014). Frente a

esse cenário, faz-se essencial ressaltar que a grande maioria dos episódios de MSC (84%) ocorre durante atividades diárias leves ou moderadas e que cerca de 71% dos pacientes que morrem repentinamente são assintomáticos ou apresentam poucos sintomas (classe funcional I ou II). (EFTHIMIADIS, G.K; 2014).

5.2.3. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

No contexto da abordagem clínica do portador de CMH, a análise do histórico do paciente se mostra como um recurso ímpar, pelo qual se obtém os fatores que podem favorecer um pior prognóstico e, eventualmente, um quadro de MS. A estratificação de tais fatores de risco permite avaliar as possíveis formas de manejo de tais pacientes, em especial no que se refere à aplicação de desfibriladores implantáveis, os quais são recursos para redução substancial dos casos de MS. Frente a tais pressupostos, torna-se perceptível a necessidade de acompanhamento longitudinal de tais pacientes, idealmente a cada 1 ou 2 anos, no intuito de se analisar novos fatores de risco emergentes. Nesse sentido, tendo como base os parâmetros mais atuais de avaliação clínica do paciente, tem-se que os fatores determinantes para estratificação de risco do paciente são (MATTOS, 2006; OMMEN et al., 2020):

- Histórico familiar de MS

História familiar de MS, na qual um ou mais parentes de primeiro grau apresentaram quadro de MS ou casos em parentes próximos (segundo ou terceiro grau) com idade menor que 50 anos. Neste item, considera-se também quadros de parada cardíaca e arritmias ventriculares.

- Hipertrofia ventricular Esquerda

Condições de espessamento de parede de VE acima de 30mm, seja esta avaliação realizada por ressonância magnética ou ecocardiografia. Dados obtidos por ROWIN (2020), em seus estudos, relataram que a presença de hipertrofia maciça esteve presente em 75% dos pacientes que tiveram como indicação a terapia com CDI.

- Síncope inexplicada

Uma ou mais situações de perda transitória da consciência, na qual a causalidade não está atrelada à etiologia vasovagal ou demais alterações. Nesse contexto, há de se ressaltar que a temporalidade de tais episódios é fundamental, haja visto que eventos além de 5 anos não apresentam tamanha relevância frente a situações mais contemporâneas, como por exemplo

eventos ocorridos em até 6 meses. A síncope pode estar associada a um quadro arritmico, como taquiarritmias ventriculares e supraventriculares ou bradiarritmias.

- Disfunção sistólica

Condição de fração de ejeção <50% com base em ecocardiografia ou ressonância.

- Aneurisma apical do VE

Segmento discinético na porção mais distal da câmara do ventrículo. Ressalta-se que o mesmo independe do tamanho.

- Realce Tardio de Gadolínio

O realce tardio é a manifestação de fibrose, na qual se tem > 15% da massa do VE em pacientes com CMH. A fibrose está associada a alterações de metabolismo do colágeno, as quais podem favorecer a formação de eventos arritmogênicos.

- Taquicardia Ventricular não sustentada

Mostra-se como um fator de risco dotado de grande magnitude para repercussões hemodinâmicas no paciente. Se esporádica e fugaz apresenta natureza benigna. Em episódios frequentes e repetitivos o risco tende a se elevar. É importante salientar que pacientes com história de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada se mostram como o grupo clínico com maior risco para MS, haja visto que existe uma possibilidade de 10% de ocorrerem novos episódios.

As grandes sociedades indicam que sendo o paciente possuidor de dois ou mais fatores de risco importantes, deve receber um desfibrilador implantável como forma de prevenção primária à MS. No entanto, um fator de risco maior pode ser suficiente para justificar a implantação de um desfibrilador (BAZAN et al., 2020).

Na abordagem dos pacientes, em especial de pacientes com alto risco, concerne promover busca ativa por outros fatores que podem promover pior prognóstico e que tendem a tornar a abordagem mais completa. Dentre estes, destaca-se: isquemia miocárdica, fibrilação atrial paroxística, via acessória, dentre outros fatores (MCKENNA; BEHR, 2002).

5.2.4. PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES

A avaliação de pacientes com CMH pode incluir múltiplos exames complementares na tentativa de prever a suscetibilidade de cada sujeito, à MSC. Obviamente, isso tem vários efeitos, incluindo o ônus econômico. Assim, saber selecionar os marcadores de risco (MR) mais importantes é um fator essencial na avaliação da CMH, para que se possa determinar uma conduta efetiva e resolutiva, principalmente frente a necessidade de colocação do cardiodesfibrilador implantável (CDI), considerando-se que é a ferramenta mais segura e eficaz na prevenção de MSC. Dessa forma, deve ser direcionado aqueles pacientes que apresentam um alto risco de sofrerem uma MSC.

No entanto, a quantificação individual de cada fator de risco, ainda não é de consenso geral, posto que a CMH é uma doença que apresenta vasta variação fisiopatológica e com isso, todos os MR têm suas limitações. Contudo, apesar de tal divergência, é de suma importância evidenciar que a dramaticidade que circunda os episódios de MSC na CMH se dá, majoritariamente, pelo fato de que a CMH é agora reconhecida como a principal causa de MSC em pessoas jovens (<35 anos de idade), incluindo atletas treinados, sem distinção importante entre os sexos.

Tal panorama é ainda mais evidente frente a associação desses jovens a outros importantes marcadores de risco, como: Parada cardiorrespiratória prévia (fibrilação ventricular), taquicardia ventricular não-sustentada, definida por três ou mais batimentos extrassistólicos ventriculares sucessivos com frequência cardíaca ≥ 120 batimentos e duração <30s, ou história familiar de MS em primeiro grau, em menores de 40 anos de idade ou em qualquer idade com diagnóstico confirmado da doença. A partir dessa associação, pode-se estabelecer com clareza o perfil dos pacientes com maior risco, os quais podem sofrer com uma exposição à MSC, de até 6% ao ano. Não raro, devem ser uma indicação irrefutável para a implantação do CDI, posto que esta é a única modalidade considerada capaz de modificar o prognóstico da doença. (BITTENCOURT, M.I. 2019).

6. CONCLUSÕES

Sendo assim, o atual trabalho de revisão permitiu, a partir da análise de estudos, constatar a importante incidência da MS em pacientes com CMH, com ausência de um perfil típico de evolução e acometendo pacientes jovens, bem como atletas treinados. Além do mais, a compreensão do caráter genético da CMH, bem como das alterações morfo e histológicas esperadas, permitem correlacionar achados clínicos com o curso evolutivo da doença e, assim, antever os casos de pacientes com pior prognóstico. Com isso, o acompanhamento longitudinal

do paciente com CMH torna-se indispensável, visando constantemente estratificar os riscos do mesmo para episódios de MSC e, assim, delinear a melhor conduta clínica.

7. REFERÊNCIAS

BAZAN, SGZ; OLIVEIRA, GO; SILVEIRA, CFSMP; REIS, FM; MALAGUTTE, KNDS; TINASI, LSN; BAZAN, R; HUEB, JC; OKOSHI, K. Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 115, n. 5, p. 927–935, 2020. DOI: 10.36660/abc.20190802.

BOS, J. MARTIJN et al. Marked Up-Regulation of ACE2 in Hearts of Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Implications for SARS-CoV-2–Mediated COVID-19. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. l.], v. 95, n. 7, p. 1354–1368, 2020. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.028. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.028>.

COTIGA D, EHLERT F, SHERRID M (2006) Syncope, other risk factors, and the implantable defibrillator for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. **Anadolu Kardiyol Derg**; Suppl 2: 55-60

EFTHIMIADIS GK, PARCHARIDOU D, PAGORELIAS ED, et al. (2010) Prevalence and Clinical Outcomes of Incidentally Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy. **Am J Cardiol**; 105:1445–1450

ELLIOTT PM, KASKI JC, PRASAD K, ET AL. (1996) Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. **Eur Heart J**. 87: 649-657

ELLIOTT PM, POLONIECKI J, DICKIE S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high-risk patients. **J Am Coll Cardiol**. 2000; 36: 2212-8.

ELLIOTT P, MCKENNA WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. **Lancet**. 2004; 363: 1881-91.

EMET, S., DADASHOV, M., SONSOZ, M. R., CAKIR, M. O., YILMAZ, M., ELITOK, A., BILGE, A. K., MERCANOGLU, F., ONCUL, A., ADALET, K., & ONUR, I. (2018). Istanbul

University Istanbul Medical Faculty , Department of. **The American Journal of the Medical Sciences**. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.08.013>

GESKE, JEFFREY B.; OMMEN, STEVE R.; GERSH, BERNARD J. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. **JACC: Heart Failure**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 364–375, 2018. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.010.

HALL, P., & HALL, C. (2017). Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, 69(11), 2280. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)35669-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)35669-3)

HAGÈGE AA, DESNOS M (2009) New trends in treatment of hypertrophic cardiomyopathy. **Archives of Cardiovascular Disease** 102, 441- 447

MARON, BJ. (2002). Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. In **Journal of the American Medical Association** (Vol. 287, Issue 10, pp. 1308–1320). <https://doi.org/10.1001/jama.287.10.1308>

MARON, BJ. (2003). Hypertrophic Cardiomyopathy : An Important Global Disease. 1, 63–65. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.AMJMED.2003.10.012](https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2003.10.012)

MARON, BARRY J.; MARON, Martin S.; SEMSARIAN, Christopher. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: Clinical perspectives. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 60, n. 8, p. 705–715, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.068. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068>.

MARON, BJ (2010). Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in. 445–456. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.878579>

MARON, B. J., CASEY, S. A., CHAN, R. H., ROSS, F., ROWIN, E. J., & MARON, M. S. (2015). Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. **The American Journal of Cardiology**. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.047>

MARON, B. J., & MARON, M. S. (2013). Hypertrophic cardiomyopathy. **The Lancet**, 381(9862), 242–255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60397-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60397-3)

MARON, Martin S.; HELLAWELL, Jennifer L.; LUCOVE, Jaime C.; FARZANEH-FAR, Ramin; OLIVOTTO, Iacopo. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. **American Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 117, n. 10, p. 1651–1654, 2016. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.044. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.044>.

MATTOS BP. Estratificação de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica: Bases genéticas e clínicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 87, n. 3, 2006. DOI: 10.1590/s0066-782x2006001600024.

MCKENNA, WILLIAM J.; BEHR, ELIJAH R. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. **Heart**, [S. l.], v. 87, n. 2, p. 169 LP – 176, 2002. DOI: 10.1136/heart.87.2.169. Disponível em: <http://heart.bmj.com/content/87/2/169.abstract>

MOOLMAN J, CORFIELD VA, POSEN B, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 23: 549-55.

OMMEN, STEVE R. et al. **2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy**. [s.l: s.n.]. v. 142 DOI: 10.1161/cir.0000000000000937.

PANZA, JA., & NAIDU, SS. (2019). Historical Perspectives in the Evolution of Hypertrophic Cardiomyopathy. 37, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2018.08.001>

RAMARAJ R. (2008) Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. **Cardiol Rev** 2008;16:172–180

ROWIN, EJ.; SRIDHARAN, A; MADIAS, C; FIRELY, C; KOETHE, B; LINK, MS.; MARON, MS.; MARON, BJ. Prediction and Prevention of Sudden Death in Young Patients (<20 years) With Hypertrophic Cardiomyopathy. **American Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 128, p. 75–83, 2020. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.04.042. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.042>

RICHARD, P., VILLARD, E., CHARRON, P., & ISNARD, R. (2006). The Genetic Bases of Cardiomyopathies. 48(9). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.014>

SEMSARIAN, C., INGLES, J., MARON, M. S., & MARON, B. J. (2015). New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, 65(12), 1249–1254. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>

SEN-CHOWDHRY, Srijita; JACOBY, Daniel; MOON, James C.; MCKENNA, William J. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. **Nature Reviews Cardiology**, [S. l.], v. 13, n. 11, p. 651–675, 2016. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.140. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2016.140>.

SPIRITO P, MARON BJ. Absence of progression of left ventricular hypertrophy in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**. 1987; 9: 1013-7.

SPIRITO P, SEIDMAN CE, MCKENNA WJ, MARON BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. **N Engl J Med**. 1997; 336: 775-85.

TEARE, D. (1957). Asymmetrical hypertrophy of the heart in young. 1953.

WELLS, S; ROWIN, E J.; BHATT, V; MARON, MS.; MARON, BJ. Association between race and clinical profile of patients referred for hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation**, [S. l.], v. 137, n. 18, p. 1973–1975, 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032838.

WIGLE ED, RAKOWSKI H, KIMBALL BP, WILLIAMS WG (1995) Hypertrophic cardiomyopathy. **Clinical spectrum and treatment. circulation**; 92: 1680-1692

ZAMORANO, J. L., ANASTASAKIS, A., BORGER, M. A., BORGGREFE, M., CECCHI, F., CHARRON, P., HAGEGE, A. A., LAFONT, A., LIMONGELLI, G., MAHRHOLDT, H., MCKENNA, W. J., MOGENSEN, J., NIHOYANNOPOULOS, P., NISTRI, S., PIEPE, P. G., PIESKE, B., RAPEZZI, C., RUTTEN, F. H., TILLMANN, C., WOLPERT, C. (2014). 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, 35(39), 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>

BITTENCOURT, M.I.; CADER, S.A.; ARAÚJO, D.V.; SALLES, A.L.; ALBUQUERQUE, F.N. de; SPINETI, P.P. de M.; ALBUQUERQUE, D.C. de; ROCHA, R.M. (2019) Role of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Risk Markers for Sudden Death. **Arq Bras Cardiol**; 112(3):281-289

REIS, L.; TEIXEIRA, R.; FERNANDES, A.; ALMEIDA, I.; MADEIRA, M.; SILVA, J.; BOTELHO, A.; PAIS, J.; NASCIMENTO, J.; GONÇALVES, L. (2018) Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: What has Changed in The Guidelines?. **Arq Bras Cardiol**; 110(6):524-531

EFTHIMIADIS, G.K.; ZEGKOS, T.; MEDITSKOU, S.; HADJIMILTIADES, S.(2014) Perspectives on Sudden Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Cardiology in Review**; 22(5):210-216

MATTOS, B.P. e; SCOLARI, F.L.; GARBIN, H.I. (2020) Discrepancy between International Guidelines on the Criteria for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**; 115(2):197-204

SNIR, A.W.; ADLER, A.; WILLIAMS, L.; GRUNER, C.; RAKOWSKI, H. (2016) Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: bridging the gaps in knowledge. **European Heart Journal**, v. 38, ed. 22, p. 1728-1737