

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICAS E DE TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA EM ADULTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CLINICAL, DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHARACTERISTICS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN ADULTS: A LITERATURE REVIEW

Wallam Lima Aragão¹
Rodrigo Alves de Souza Galvao²

RESUMO: O curso clínico da cardiomiopatia hipertrófica evoluiu consideravelmente nos últimos anos, baseado em novas linhas de tratamento. O nosso objetivo foi realizar uma revisão de literatura focada nas características clínicas, diagnóstico e tratamento desta doença na população adulta. A utilização do eletrocardiograma além do exame clínico mostrou-se essencial para o diagnóstico, e o ecocardiograma torna-se imprescindível para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. Em relação ao tratamento, observou-se que existem medidas não farmacológicas e farmacológicas; entre os não farmacológicos, a restrição de atividades físicas continua a ser a orientação comportamental mais eficaz, enquanto o tratamento farmacológico envolve principalmente o uso de betabloqueadores como primeira linha, tendo como outras alternativas os antiarrítmicos e os bloqueadores dos canais de cálcio. Além disso, há tratamento invasivo para a cardiomiopatia hipertrófica, sendo restrito a pacientes com alta gravidade ou refratários ao tratamento clínico, com sintomas limitantes.

Palavras-chave: Diagnósticos. Tratamento. Cardiomiopatia. Hipertrófica. Adultos.

ABSTRACT: The clinical course of hypertrophic cardiomyopathy has evolved in recent years, based on new lines of treatment. Our objective was to carry out a literature review focused on the clinical features, diagnosis and treatment of this disease in the adult population. The use of the electrocardiogram in addition to the clinical examination proved to be essential for the diagnosis, and the echocardiogram becomes essential for the diagnosis and follow-up of patients. Regarding treatment, it was observed that there are non-pharmacological and pharmacological measures; among the non-pharmacological ones, the restriction of physical activities continues to be the most effective behavioral orientation, while the pharmacological treatment mainly involves the use of beta-blockers as first line, with anti-arrhythmics and calcium channel blockers as other alternatives. In addition, there is invasive treatment for hypertrophic cardiomyopathy, being restricted to patients with high severity or refractory to clinical treatment, with limiting symptoms.

Keywords: Diagnostics. Treatment. Cardiomyopathy. Hypertrophic. Adults.

¹Médico formado pela Universidade Federal do Ceará Clínica médica pelo Hospital Geral Waldemar Alcântara-HGWA 2014-2016 Cardiologia pelo Hospital Carlos Alberto Studart Gomes 2016-2018.

²Professor Orientador Médico formado pela Universidade Federal do Piauí Clínica Médica pelo Hospital Universitário Walter Cantídio -HUWC 2011-2013 Cardiologia pelo Hospital Carlos Alberto Studart Gomes 2013-2015 Hemodinâmica pelo. 2015-2017 Hospital Carlos Alberto Studart Gomes.

INTRODUÇÃO

Cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma desordem genética primária da musculatura cardíaca, definida por hipertrofia do ventrículo esquerdo que não seja atribuída a fatores extrínsecos, como sobrecarga pressórica; um ventrículo esquerdo não dilatado; e uma fração de ejeção normal ou elevada (JORDÀ; GARCÍA-ÁLVAREZ, 2018).

CMH pode ser considerada a desordem cardíaca monogênica mais comum, acometendo aproximadamente 1 a cada 500 adultos jovens, contudo suas complicações letais são infrequentes (<1% por ano, cada) e incluem acidente vascular encefálico consecutivo a uma fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca (CHRISTIAN; CIRINO; HANSEN; HARRIS *et al.*, 2022; CONWAY; MIN; VILLA; WEINTRAUB *et al.*, 2022; SIONTIS; LIU; BOS; ATTIA *et al.*, 2021).

Antigamente considerada como uma doença sombria, com mortalidade aproximada de 6%/ano, ao longo dos últimos anos, o tratamento, a qualidade de vida dos pacientes e o curso clínico mudaram substancialmente, reduzindo drasticamente a mortalidade para 0,5%/ano (AXELSSON RAJA; SHI; DAY; RUSSELL *et al.*, 2019; QURESHI; AWUOR; MARTINEZ, 2015).

Atualmente, a CMH é caracterizada como uma das doenças com risco de morte com a menor mortalidade, quando comparada a cânceres, desordens neurológicas e insuficiência cardíaca congestiva, por exemplo. Ademais, os tratamentos atualmente realizados permitem que os pacientes atinjam uma longevidade normal, preservando uma boa qualidade de vida (FATIMA; SCHAFF; STEPHENS; KING *et al.*, 2022; SUN; SCHAFF; NISHIMURA; GESKE *et al.*, 2022).

O objetivo do presente artigo é revisar os principais trabalhos publicados na última década sobre a CMH e explicitar os princípios de sinais/sintomas clínicos, diagnósticos e de tratamento dos pacientes acometidos por essa doença.

METODOLOGIA

O presente trabalho se trata de um artigo de revisão sobre as características clínicas, a abordagem diagnóstica e as possibilidades terapêuticas de cardiomiopatia hipertrófica em adultos. Realizamos pesquisa direcionada na base de dados MEDLINE (PUBMED) com os seguintes descritores: “hypertrophic” AND “cardiomyopathy”

AND “adults”. Os critérios de inclusão considerados foram: escrita em inglês ou português, publicados entre 2012-2022, disponibilidade para acesso à leitura do texto completo e trabalhos observacionais e de intervenção com pacientes diagnosticados com cardiomiopatia hipertrófica.

DISCUSSÃO

Aspectos genéticos e clínicos

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética caracterizada por alterações na conformação cardíaca, levando a consequências clínicas deletérias. A principal alteração morfológica é a hipertrofia ventricular esquerda, não explicada por outras etiologias, levando a apresentações clínicas variadas, indo desde a forma assintomática, até a morte súbita (CHRISTIAN; CIRINO; HANSEN; HARRIS *et al.*, 2022; YU; HUANG; PU, 2022).

As análises genéticas em pacientes diagnosticados com CMH elucidaram mutações em mais de 8 genes que codificam proteínas do sarcômero, dentre os mais comuns citamos MYH7, MYBPC3 e TNNT2, os quais codificam proteínas intrínsecas do miocárdio como miosina e troponina (BRODY; HACKER; PATEL; FENG *et al.*, 2012; PASQUALE; SYRRIS; KASKI; MOGENSEN *et al.*, 2012). Os padrões de herança mais comuns são herança autossômica dominante e mutações “*de novo*” em casos sem relação familiar (BISWAS; RAZA; DAS; KAPOOR *et al.*, 2019; GUO; WANG; SUN; GU *et al.*, 2020; HEDBERG-OLDFORS; ABRAMSSON; OSBORN; DANIELSSON *et al.*, 2019; MARIAN; TAN; LI; CHANG *et al.*, 2018; POPA-FOTEA; MICHEU; BATAILA; SCAFA-UDRISTE *et al.*, 2019; VANNINEN; LEIVO; SEPPÄLÄ; AALTO-SETÄLÄ *et al.*, 2018)

É importante citar também o conceito de “fenocópias” dentro da CMH: são pacientes com características clínicas típicas da doença, mas que não têm as alterações genéticas comuns, mas sim outra doença que justifique o quadro como doença de Fabry ou amiloidose (FELDT-RASMUSSEN; HUGHES; SUNDER-PLOSSMANN; SHANKAR *et al.*, 2020; FULLER; PERRY; SAIEDI; FLETCHER *et al.*, 2020; ILYAS; FAWAD; ILYAS; HAMEED *et al.*, 2013)

Em análises histopatológicas de pacientes com CMH, o principal achado são fibras musculares cardíacas hipertrofiadas, desorganizadamente distribuídas e com

fibrose intersticial preponderante na maioria dos casos (FRONTERA; ANSELMINO; MATTA; BACCELLI *et al.*, 2022; KRAOUA; JAOUADI; ALLOUCHE; ACHOUR *et al.*, 2022; NASARRE; STRIK; DANIEL RAMIREZ; BULIARD *et al.*, 2022). Fisiopatologicamente, essa doença ocasiona sintomas decorrentes de disfunção diastólica, insuficiência mitral, arritmias e isquemia miocárdica, mas o principal componente estrutural que se correlaciona diretamente com os sintomas é a obstrução à saída de sangue do ventrículo esquerdo, gerada por um movimento anterior sistólico da valva mitral (FIELD; NORRISH; ACQUAAH; DADY *et al.*, 2022; MOODY; ELLIOTT, 2022).

Essas características são evolutivas, iniciando-se com a remodelação cardíaca decorrente da obstrução de saída, levando ao aumento da espessura do ventrículo esquerdo, intensificação da disfunção diastólica e diminuição da fração de ejeção cardíaca, podendo culminar em um quadro de insuficiência cardíaca crônica (AMEDRO; WERNER; ABASSI; BOISSON *et al.*, 2021; MORIMOTO; OKUMURA; BANDO; FUKAYA *et al.*, 2017).

Clinicamente, os pacientes com CMH podem se apresentar num espectro da doença, indo desde a ausência de sintomas até a morte súbita, sendo esta doença a causa mais comum de morte súbita em jovens adultos e atletas (STOJANOVSKA; GARG; PATEL; MELVILLE *et al.*, 2013; SUBASIC, 2013; VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF; SCHULZ-MENGER, 2013). Dispneia aos esforços, fadiga, precordialgia e palpitações estão entre os sintomas mais comuns relatados por esses pacientes (BALAJI; ATKINS; BERGER; ETHERIDGE *et al.*, 2022; BOURKE; NG; TYNAN; BATES *et al.*, 2022; KRAOUA; JAOUADI; ALLOUCHE; ACHOUR *et al.*, 2022; YU; HUANG; PU, 2022). No exame físico, pode-se observar presença de B₄, frêmito sistólico e impulso apical aumentado, além de pulso arterial “bisferiens” e onda “a” aumentada no pulso venoso (FARAHANI; ARUNACHALAM; SUNDARAM; PASUPATHY *et al.*, 2020; ZHANG; LIU; JIANG; GU *et al.*, 2020).

Diagnóstico

Para o diagnóstico definitivo da doença, é importante a solicitação de alguns exames complementares. O eletrocardiograma (ECG) é um exame fundamental, estando alterado cerca de 90% das vezes (LARKIN; BELLOMO; CAZE, 2019;

PŁOŃSKA-GOŚCINIAK; KUKULSKI; KASPRZAK; GAŚSIOR *et al.*, 2019). Dentre os achados mais comuns se destacam as alterações na repolarização ventricular, inversão de onda T nas derivações à esquerda e aumento do átrio esquerdo (KWON; KIM; KIM; LEE *et al.*, 2022). Por ser um exame de fácil execução e amplamente disponível, é recomendado que seja realizado em todos os pacientes com suspeita clínica de CMH (ARABADJIAN; YU; SHERRID; DICKSON, 2021).

O ecocardiograma é outro exame extremamente necessário tanto para o diagnóstico, quanto para o seguimento dos pacientes portadores de CMH. A modalidade de ecocardiograma transtorácico (ECO-TT) permite visualizar a morfologia cardíaca alterada e estimar parâmetros essenciais como a fração de ejeção, o grau de obstrução à saída de fluxo do ventrículo esquerdo, e ainda avaliar a gravidade da regurgitação mitral nesses pacientes (BUTZNER; ROWIN; YAKUBU; SEALE *et al.*, 2022).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é um exame com elevada acurácia e bastante útil para definir o sítio da lesão e estratificar o risco de evolução clínica desses pacientes, em especial nos locais onde o ecocardiograma não consegue exibir (ROSU; LUPSOR; NECULA; CISMARU *et al.*, 2022).

Outros exames que também podem ser realizados nesses pacientes são o ECG-Holter e o teste de esforço. Quanto ao Holter, sua função é delimitar o risco de evolução clínica para arritmias ventriculares ou outros elementos que possam causar morte iminente. O teste de esforço possui a mesma função, mas o faz por meio da resposta da pressão arterial dos pacientes ao exercício (PATEL; ACKERMAN; SHAMOUN; GESKE *et al.*, 2019; SAKHI; HUURMAN; THEUNS; SCHINKEL *et al.*, 2021; ZYTNICK; HEARD; AHMAD; CRESCI *et al.*, 2021).

TRATAMENTO

Após o diagnóstico, o tratamento da CMH deve ser individualizado e focado na promoção da saúde cardiovascular desses pacientes. A principal medida comportamental é a restrição de atividades físicas, pensando em não sobrecarregar o miocárdio anormalmente hipertrofiado (BUTZNER; ROWIN; YAKUBU; SEALE *et al.*, 2022). Contudo, é indicada a prática de atividades físicas para os pacientes

portadores de CMH, sendo que a recomendação dessas atividades deve ser ajustada considerando os objetivos do paciente em conformidade com o grau de CMH deste.

O uso de medicações somente está indicado a partir do início dos sintomas, sendo a primeira linha de tratamento os betabloqueadores (BUTZNER; ROWIN; YAKUBU; SEALE *et al.*, 2022; MONDA; LIONCINO; PALMIERO; FRANCO *et al.*, 2022; OWENS; SUTTON; GAO; FINE *et al.*, 2022). Não há grandes estudos que comprovem diferença entre os fármacos dessa classe, mas algumas evidências sugerem que propranolol e fármacos antiarrítmicos de classe III como o sotalol podem ter maiores benefícios em pacientes com CMH (BUTZNER; ROWIN; YAKUBU; SEALE *et al.*, 2022).

Outro fármaco que pode ser utilizado para alívio sintomático é a disopiramida, um antiarrítmico de classe I, podendo melhorar a função cardíaca, mas levando a sintomas anticolinérgicos importantes, como retenção urinária (O'CONNOR; MILLER; SHADDY; LIN *et al.*, 2018). A última opção é utilizar um bloqueador de canal de cálcio não dihidropiridínicos: verapamil ou diltiazem, de modo que os pacientes em uso de alguma dessas medicações devem ser cuidadosamente monitorados sob risco de efeitos adversos graves (HO; LAKDAWALA; CIRINO; LIPSHULTZ *et al.*, 2015).

Considerando que a CMH é a causa mais comum de morte súbita em adultos jovens, é importante lembrar que há estratégias de prevenção e tratamento focadas em fatores de risco para essa condição. Frente a um paciente com diagnóstico de CMH e adequadamente estratificado pelos critérios de risco, a terapêutica mais correta será utilizada, podendo ser implantação de cateter desfibrilador implantável (CDI) (MATTOS, 2006). Dentre os critérios para prevenção, temos parada cardiorrespiratória prévia, síncope, história familiar de morte súbita, taquicardia ventricular (TV) sustentada espontânea, TV não sustentada e hipertrofia ventricular maciça ($\geq 30\text{mm}$) (MATTOS, 2006).

O tratamento invasivo da CMH é indicado para pacientes com sinais de alta gravidade de obstrução de saída do ventrículo esquerdo e clínica exuberante com consequências limitantes apesar do uso de tratamento farmacológico. Dentre as possíveis abordagens terapêuticas, temos a redução septal invasiva (miectomia septal), qual seja uma abordagem cirúrgica voltada para diminuir o tamanho do septo

interventricular e melhorar a função cardíaca; além desta, há também a ablação septal com álcool via percutânea, indicada em pacientes com elevado risco cirúrgico para miectomia (JIANG; HUANG; HUO; MAGETA *et al.*, 2022; LAWIN; LAWRENZ; RADKE; STELLBRINK, 2022).

CONCLUSÃO

A CMH é uma doença de caráter genético e cujas características clínicas não diferem substancialmente de outras cardiopatias. O principal fator que leva às manifestações sintomáticas é a obstrução à via de saída do ventrículo esquerdo, podendo ser no início assintomática, mas evoluindo comumente com sinais e sintomas clínicos de doença estrutural do coração, como insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

O tratamento perpassa tanto a restrição de atividades físicas até a possibilidade de cirurgia aberta para correção de hipertrofia septal. Ainda há muitos avanços a ocorrer nos estudos sobre CMH, indo desde métodos mais específicos para diagnóstico, o que teve início com os exames de triagem e rastreio familiar, mas também tratamentos mais direcionados aos pacientes assintomáticos via farmacogenética, visando evitar que estes tenham manifestações clínico-radiológicas e possam evoluir com piores desfechos frente à essa patologia.

REFERÊNCIAS

AMEDRO, P.; WERNER, O.; ABASSI, H.; BOISSON, A. *et al.* Health-related quality of life and physical activity in children with inherited cardiac arrhythmia or inherited cardiomyopathy: the prospective multicentre controlled QUALIMYORythm study rationale, design and methods. *Health Qual Life Outcomes*, 19, n. 1, p. 187, Jul 28 2021.

ARABADJIAN, M. E.; YU, G.; SHERRID, M. V.; DICKSON, V. V. Disease Expression and Outcomes in Black and White Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*, 10, n. 17, p. e019978, Sep 7 2021.

AXELSSON RAJA, A.; SHI, L.; DAY, S. M.; RUSSELL, M. *et al.* Baseline Characteristics of the VANISH Cohort. *Circ Heart Fail*, 12, n. 12, p. e006231, Dec 2019.

BALAJI, S.; ATKINS, D. L.; BERGER, S.; ETHERIDGE, S. P. *et al.* The Case for Home AED in Children, Adolescents, and Young Adults Not Meeting Criteria for ICD. *JACC Clin Electrophysiol*, 8, n. 9, p. 1165-1172, Sep 2022.

BISWAS, A.; RAZA, A.; DAS, S.; KAPOOR, M. et al. Loss of function mutation in the P2X7, a ligand-gated ion channel gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Purinergic Signal*, 15, n. 2, p. 205-210, Jun 2019.

BOURKE, J. P.; NG, Y. S.; TYNAN, M.; BATES, M. G. D. et al. Arrhythmia prevalence and sudden death risk in adults with the m.3243A>G mitochondrial disorder. *Open Heart*, 9, n. 1, Apr 2022.

BRODY, M. J.; HACKER, T. A.; PATEL, J. R.; FENG, L. et al. Ablation of the cardiac-specific gene leucine-rich repeat containing 10 (Lrrc10) results in dilated cardiomyopathy. *PLoS One*, 7, n. 12, p. e51621, 2012.

BUTZNER, M.; ROWIN, E.; YAKUBU, A.; SEALE, J. et al. Clinical Characteristics and Healthcare Resource Utilization among Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Treated in a Range of Settings in the United States. *J Clin Med*, 11, n. 13, Jul 4 2022.

CHRISTIAN, S.; CIRINO, A.; HANSEN, B.; HARRIS, S. et al. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 9, n. 1, Apr 2022.

CONWAY, J.; MIN, S.; VILLA, C.; WEINTRAUB, R. G. et al. The Prevalence and Association of Exercise Test Abnormalities with Sudden Cardiac Death and Transplant-Free Survival in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, Nov 6 2022.

FARAHANI, N. Z.; ARUNACHALAM, S. P.; SUNDARAM, D. S. B.; PASUPATHY, K. et al. Explanatory Analysis of a Machine Learning Model to Identify Hypertrophic Cardiomyopathy Patients from EHR Using Diagnostic Codes. *Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed)*, 2020, p. 1932-1937, Dec 2020.

FATIMA, B.; SCHAFF, H. V.; STEPHENS, E. H.; KING, K. S. et al. Incidence of Reoperation After Surgical Procedure for Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Children and Young Adults. *Ann Thorac Surg*, Aug 25 2022.

FELDT-RASMUSSEN, U.; HUGHES, D.; SUNDER-PLASSMANN, G.; SHANKAR, S. et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab*, 131, n. 1-2, p. 219-228, Sep-Oct 2020.

FIELD, E.; NORRISH, G.; ACQUAAH, V.; DADY, K. et al. Cardiac myosin binding protein-C variants in paediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy: natural history and clinical outcomes. *J Med Genet*, 59, n. 8, p. 768-775, Aug 2022.

FRONTERA, A.; ANSELMINO, M.; MATTA, M.; BACCELLI, A. et al. Antemortem characterization of sudden deaths as first-manifestation in Italy. *J Interv Card Electrophysiol*, 63, n. 2, p. 267-274, Mar 2022.

FULLER, M.; PERRY, R.; SAIEDI, M.; FLETCHER, J. M. et al. Mono-symptomatic Fabry disease in a population with mild-to-moderate left ventricular hypertrophy. *Mol Genet Metab Rep*, 25, p. 100697, Dec 2020.

GUO, Q.; WANG, J.; SUN, R.; GU, W. et al. Identification of circulating hub long noncoding RNAs associated with hypertrophic cardiomyopathy using weighted correlation network analysis. *Mol Med Rep*, 22, n. 6, p. 4637-4644, Dec 2020.

HEDBERG-OLDFORS, C.; ABRAMSSON, A.; OSBORN, D. P. S.; DANIELSSON, O. et al. Cardiomyopathy with lethal arrhythmias associated with inactivation of KLHL24. *Hum Mol Genet*, 28, n. 11, p. 1919-1929, Jun 1 2019.

HO, C. Y.; LAKDAWALA, N. K.; CIRINO, A. L.; LIPSHULTZ, S. E. et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC Heart Fail*, 3, n. 2, p. 180-188, Feb 2015.

ILYAS, S.; FAWAD, A.; ILYAS, H.; HAMEED, A. et al. Echomorphology of cardiomyopathy: review of 217 cases from 1999 to 2010. *J Pak Med Assoc*, 63, n. 4, p. 454-458, Apr 2013.

JIANG, T.; HUANG, B.; HUO, S.; MAGETA, L. M. et al. Endocardial Radiofrequency Ablation vs. Septal Myectomy in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*, 9, p. 859205, 2022.

JORDÀ, P.; GARCÍA-ÁLVAREZ, A. Hypertrophic cardiomyopathy: Sudden cardiac death risk stratification in adults. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018, n. 3, p. 25, Aug 12 2018.

KRAOUA, L.; JAOUADI, H.; ALLOUCHE, M.; ACHOUR, A. et al. Molecular autopsy and clinical family screening in a case of sudden cardiac death reveals ACTN2 mutation related to hypertrophic/dilated cardiomyopathy and a novel LZTR1 variant associated with Noonan syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 10, n. 7, p. e1954, Jul 2022.

KWON, S.; KIM, H. K.; KIM, B.; LEE, H. J. et al. Comparison of mortality and cause of death between adults with and without hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep*, 12, n. 1, p. 6386, Apr 16 2022.

LARKIN, G.; BELLOMO, T.; CAZE, L. Hypertrophic cardiomyopathy: New hope for an old disease. *Nursing*, 49, n. 9, p. 24-31, Sep 2019.

LAWIN, D.; LAWRENZ, T.; RADKE, K.; STELLBRINK, C. Safety and efficacy of alcohol septal ablation in adolescents and young adults with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*, 111, n. 2, p. 207-217, Feb 2022.

MARIAN, A. J.; TAN, Y.; LI, L.; CHANG, J. et al. Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy (HALT-HCM): A Randomized,

Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Circ Res*, 122, n. 8, p. 1109-1118, Apr 13 2018.

MATTOS, B. P. Estratificação de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica: bases genéticas e clínicas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 87, p. 391-399, 2006.

MONDA, E.; LIONCINO, M.; PALMIERO, G.; FRANCO, F. et al. Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol*, 354, p. 22-28, May 1 2022.

MOODY, W. E.; ELLIOTT, P. M. Changing concepts in heart muscle disease: the evolving understanding of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 108, n. 10, p. 768-773, May 2022.

MORIMOTO, R.; OKUMURA, T.; BANDO, Y. K.; FUKAYA, K. et al. Biphasic Force-Frequency Relation Predicts Primary Cardiac Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*, 81, n. 3, p. 368-375, Feb 24 2017.

NASARRE, M.; STRIK, M.; DANIEL RAMIREZ, F.; BULIARD, S. et al. Using a smartwatch electrocardiogram to detect abnormalities associated with sudden cardiac arrest in young adults. *Europace*, 24, n. 3, p. 406-412, Mar 2 2022.

O'CONNOR, M. J.; MILLER, K.; SHADDY, R. E.; LIN, K. Y. et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young*, 28, n. 4, p. 530-535, Apr 2018.

OWENS, A. T.; SUTTON, M. B.; GAO, W.; FINE, J. T. et al. Treatment Changes, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among Patients with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Claims Database Study. *Cardiol Ther*, 11, n. 2, p. 249-267, Jun 2022.

PASQUALE, F.; SYRRIS, P.; KASKI, J. P.; MOGENSEN, J. et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet*, 5, n. 1, p. 10-17, Feb 1 2012.

PATEL, S. I.; ACKERMAN, M. J.; SHAMOUN, F. E.; GESKE, J. B. et al. QT prolongation and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*, 74, n. 1, p. 53-58, Feb 2019.

POPA-FOTEA, N. M.; MICHEU, M. M.; BATAILA, V.; SCAFA-UDRISTE, A. et al. Exploring the Continuum of Hypertrophic Cardiomyopathy-From DNA to Clinical Expression. *Medicina (Kaunas)*, 55, n. 6, Jun 23 2019.

PŁOŃSKA-GOŚCINIAK, E.; KUKULSKI, T.; KASPRZAK, J. D.; GAŚSIOR, Z. et al. Stress echocardiography. Part II: Stress echocardiography in conditions other than coronary heart disease. *J Ultrason*, 19, n. 76, p. 49-53, 2019.

QURESHI, A.; AWUOR, S.; MARTINEZ, M. Adult presentation of subaortic stenosis: another great hypertrophic cardiomyopathy mimic. *Heart Lung Circ*, 24, n. 1, p. e7-e10, Jan 2015

ROSU, R. O.; LUPSOR, A.; NECULA, A.; CISMARU, G. et al. Anatomical-MRI Correlations in Adults and Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*, 12, n. 2, Feb 14 2022.

SAKHI, R.; HUURMAN, R.; THEUNS, D.; SCHINKEL, A. F. L. et al. Incremental Value of an Insertable Cardiac Monitor in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy with Low or Intermediate Risk for Sudden Cardiac Death. *Cardiology*, 146, n. 2, p. 207-212, 2021.

SIONTIS, K. C.; LIU, K.; BOS, J. M.; ATTIA, Z. I. et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy by an artificial intelligence electrocardiogram in children and adolescents. *Int J Cardiol*, 340, p. 42-47, Oct 1 2021.

STOJANOVSKA, J.; GARG, A.; PATEL, S.; MELVILLE, D. M. et al. Congenital and hereditary causes of sudden cardiac death in young adults: diagnosis, differential diagnosis, and risk stratification. *Radiographics*, 33, n. 7, p. 1977-2001, Nov-Dec 2013.

SUBASIC, K. Living with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nurs Scholarsh*, 45, n. 4, p. 371-379, Dec 2013.

SUN, D.; SCHAFF, H. V.; NISHIMURA, R. A.; GESKE, J. B. et al. Posterior Wall Thickness Associates With Survival Following Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*, 10, n. 11, p. 831-837, Nov 2022.

VANNINEN, S. U. M.; LEIVO, K.; SEPPÄLÄ, E. H.; AALTO-SETÄLÄ, K. et al. Heterozygous junctophilin-2 (JPH2) p.(Thr161Lys) is a monogenic cause for HCM with heart failure. *PLoS One*, 13, n. 9, p. e0203422, 2018.

VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F.; SCHULZ-MENGER, J. [Cardiomyopathies and myocarditis]. *Radiologe*, 53, n. 1, p. 8-14, Jan 2013.

YU, T.; HUANG, Z.; PU, Z. Identification of Potential Diagnostic Biomarkers and Biological Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy Based on Bioinformatics Analysis. *Genes (Basel)*, 13, n. 3, Mar 17 2022.

ZHANG, Q.; LIU, Y.; JIANG, M.; GU, S. et al. Temporal Trends in the Risk Factors and Clinical Characteristics of Ischemic Stroke in Young Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29, n. 8, p. 104914, Aug 2020.

ZYTNIICK, D.; HEARD, D.; AHMAD, F.; CRESCI, S. et al. Exploring experiences of hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, treatment, and impacts on quality of life among middle-aged and older adults: An interview study. *Heart Lung*, 50, n. 6, p. 788-793, Nov-Dec 2021.