

ÍNDICE

RESUMO	3
PALAVRAS-CHAVE	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	10
MORTE SÚBITA CARDÍACA NA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA	11
FATORES DE RISCO MAJOR	12
SÍNCOPE	12
HISTÓRIA FAMILIAR	14
HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.....	15
TVNS NO HOLTER DE 24 HORAS	17
RESPOSTA ANORMAL DE TA AO EXERCÍCIO FÍSICO.....	19
A COMBINAÇÃO DE MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO.....	20
OUTROS FATORES DE RISCO	23
OBSTRUÇÃO DO TRATO DE SAÍDA DO VE	23
REALCE TARDIO NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM GADOLÍCIO.....	24
ANEURISMAS APICAIS.....	26
GENÓTIPO	26
IDADE AQUANDO O DIAGNÓSTICO	28
PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO	29
ALTERAÇÕES NO ECG.....	30

FIBRILHAÇÃO AURICULAR.....	33
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA	33
DOENÇA AVANÇADA	35
ISQUÊMIA DO MIOCÁRDIO	37
CONCLUSÃO	39
AGRADECIMENTOS.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	42
APÊNDICE	51

RESUMO

A miocardiopatia hipertrófica é uma doença cardiovascular genética caracterizada pela hipertrofia do ventrículo esquerdo, sem dilatação das cavidades ventriculares, na ausência de outras doenças sistêmicas capazes de provocar o grau de hipertrofia observado.

Tem uma prevalência de cerca de 1:500 indivíduos. Perto de metade dos doentes têm história familiar positiva. Apresenta padrão de transmissão autossômica dominante e já foram identificados diversas mutações causadoras da doença.

É uma doença altamente heterogênea podendo surgir em qualquer idade com manifestações clínicas diversas. A manifestação mais grave da miocardiopatia hipertrófica é a morte súbita cardíaca que ocorre numa incidência anual de 1%, usualmente devido a taquiarritmias ventriculares.

Os fatores de risco major aceites para a morte súbita cardíaca na miocardiopatia hipertrófica incluem: antecedentes familiares de morte súbita inexplicada; síncope inexplicada; taquicardia ventricular não sustentada em eletrocardiografia monitorizado por Holter de 24horas; resposta anormal da tensão arterial ao exercício-físico e hipertrofia do ventrículo esquerdo com espessura máxima da parede ventricular > 30mm. Outros fatores de risco têm vindo a ser propostos. Estudos comprovam que a combinação de mais de um fator de risco está associada ao risco acrescido de morte súbita cardíaca.

Atualmente ainda não existe nenhum plano de estratificação de risco plenamente delimitado, novos fatores de risco estão a surgir e poderão ter um papel importante na escolha dos doentes que devem ser alvo de medidas salvadoras da vida como a implantação de uma cardio-desfibrilhador implantável.

Nesta revisão identificamos e descrevemos os fatores de risco major atualmente aceites e outros fatores de risco propostos.

Os fatores de risco major aceites apresentam risco significativo para morte súbita cardíaca devendo ser pesquisados para a estratificação de risco na prevenção da morte súbita em doentes com miocardiopatia hipertrófica. A obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo e realce tardio com gadolínio na ressonância magnética estão significativamente associados a maior risco para morte súbita cardíaca podendo ser incluídos na estratificação de risco. Outros fatores de risco propostos demonstram um risco significativo, no entanto, devem ser pesquisados pontualmente em casos ambíguos.

PALAVRAS-CHAVE: Miocardiopatia Hipertrófica; Fatores de risco; Morte Súbita; Prevenção; Estratificação de risco; Prognóstico.

ABSTRACT

Hypertrophic Cardiomyopathy is a genetic cardiovascular disease, defined by unexplained left ventricular hypertrophy associated with nondilated ventricular chambers in the absence of another cardiac or systemic disease that in itself would be capable of producing the magnitude of hypertrophy evident in a given patient.

The prevalence of hypertrophic cardiomyopathy is about 1:500 and near half the patients have a positive family history. Hypertrophic cardiomyopathy has an autosomal dominant inheritance and numerous mutations are known to be responsible for the disease.

It is highly heterogeneous in clinical expression and may appear in any age. Sudden cardiac death is the most devastating presentation of hypertrophic cardiomyopathy. It occurs with an annual incidence of 1%, usually due to ventricular tachyarrhythmia.

Major risk factors accepted for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy include: family history of sudden cardiac death; personal history of unexplained syncope; non-sustained ventricular tachycardia on 24 hour Holter exam; abnormal blood pressure response to exercise and extreme left ventricular hypertrophy >30 mm wall thickness. Other risk factors have been proposed. Many studies prove that the combination of more than one risk factor is associated with a higher risk for sudden cardiac death.

Currently, risk stratification is still not fully delimited. New risk factors are emerging and they may play an important role in choosing which patients are targets for life saving prevention therapy such as Cardiac Defibrillator Implantation.

In this review, we identify and describe the major accepted risk factors and other possible risk factors. Major accepted risk factors have a significant risk for sudden cardiac death and should be used for risk stratification on preventing sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Left ventricular outflow tract obstruction and late gadolinium enhancement in magnetic resonance are significantly associated to higher risk for

sudden death and can be used to stratify risk in these patients. Although other possible risk factors demonstrate a significant risk, they should only be used in uncertain cases.

KEY WORDS: Hypertrophic Cardiomyopathy; Risk Factors; Sudden Death; Prevention; Risk stratification; Prognosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

CDI: Cardio-desfibrilhador implantável

ECG: Eletrocardiograma

FA: Fibrilhação auricular

HF: História Familiar

MCH: Miocardiopatia hipertrófica

MSC: Morte súbita cardíaca

RM: Ressonância magnética

TA: Tensão arterial

TVNS: Taquicardia ventricular não sustentada

VE: Ventrículo esquerdo

VPN: Valor preditivo negativo

VPP: Valor preditivo positivo

INTRODUÇÃO

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma patologia genética cardiovascular definida por hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), sem dilatação das cavidades ventriculares, na ausência de outra patologia cardíaca ou sistémica capaz de provocar o grau de hipertrofia evidente num dado doente [1].

O diagnóstico é feito pela visualização da hipertrofia numa ecocardiografia a duas dimensões ou, nalguns casos, por ressonância magnética (RM) [2], na presença de espessura máxima da parede do VE >15mm [3, 4].

Estudos histopatológicos revelam alterações da morfologia normal com hipertrofia das células cardíacas e diversas conexões intercelulares aleatórias. Há também aumento de espessura da íntima das paredes das coronárias com diminuição do lúmen e aparecimento de fibrose intersticial, sugerindo disfunção da microvascularização do miocárdio [1, 5, 6]. Estas características morfológicas podem surgir também em zonas sem hipertrofia macroscópica [1].

É uma doença altamente heterogénea, podendo manifestar-se de diversas formas em qualquer faixa etária [1]. O exame físico é pouco informativo, sendo possível encontrar, por vezes, um sopro sistólico, desdobramento de S2 e presença de S4. Em alguns indivíduos é perceptível um choque de ponta hipercinético ou pulso bífido [7].

Nas formas sintomáticas, 90% dos doentes apresentam sintomas de fadiga, dispneia, tonturas, intolerância ao exercício físico, palpitações, síncope e pré-síncope [1]. Podem surgir sintomas de isquémia com dor torácica tipo aperto em 75% dos doentes [8].

Com a evolução da doença é comum o aparecimento de arritmias, sendo as mais prevalentes: batimentos ventriculares precoces, presentes em 88% dos doentes; taquicardias ventriculares, principalmente taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), em 31% dos doentes [9] e 20 a 25% dos doentes desenvolvem fibrilhação auricular (FA) [6,10].

A manifestação mais grave da MCH é a morte súbita cardíaca (MSC) que ocorre numa incidência anual de 1% [11, 12] por taquiarritmias ventriculares imprevisíveis, principalmente em jovens assintomáticos, embora possa surgir também em doentes sintomáticos de qualquer idade [1].

A MCH tem uma incidência de cerca de 1:500 indivíduos [1], com história familiar (HF) em 50% dos casos [13]. Apresenta um padrão de transmissão autossômica dominante e atualmente são conhecidos mais de 400 mutações distintas em 8 genes [2] que codificam essencialmente proteínas do sarcómero e são responsáveis por aproximadamente 60% dos casos [13].

Os fatores de risco major aceites para a MSC na MCH incluem: HF de morte súbita inexplicada; história pessoal de síncope inexplicada; TVNS em Holter de 24horas; hipertrofia máxima do VE ≥ 30 mm e resposta anormal da tensão arterial (TA) durante exercício-físico [2] (Tabela 1).

Outros fatores potencialmente associados a maior risco de MSC incluem: obstrução do trato de saída do VE [23]; realce tardio na RM com gadolínio [46]; aneurisma apical do VE [45], genótipo [2], idade aquando o diagnóstico, disfunção diastólica [6], isquémia do miocárdio, FA [1,11]; doença avançada¹ [14] e atividade física intensa [1] (Tabela1).

Atualmente existem modelos de estratificação de risco descritos, mas não estão plenamente delineados. Devido à grande heterogeneidade desta patologia, torna-se difícil a previsão e prevenção da MSC nestes doentes.

Diversos estudos comprovam que a associação de fatores de risco acarreta uma maior probabilidade de eventos adversos [1,10,15]. Novos fatores de risco estão a surgir e poderão ter um papel importante na escolha dos doentes que devem ser alvo de medidas salvadoras da vida como a implantação de cardio-desfibrilhador implantável (CDI).

¹ Estadio de doença avançada é definida como deteção de dilatação da cavidade ventricular e fração de ejeção <50 % na ausência de história de ablação septal. (Kawarai H *et al* 2011)

Com esta revisão pretendemos identificar e descrever os fatores de risco atualmente aceites, bem como outros fatores de risco propostos e analisar a possibilidade da inclusão destes na estratificação de risco.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com base numa pesquisa executada a partir da base de dados eletrónica da PubMed. Na pesquisa, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Miocardiopatia Hipertrófica; Fatores de Risco; Morte Súbita; Prevenção, Prognóstico; Estratificação de Risco.

Foram pesquisados os fatores de risco major para morte súbita cardíaca, usados na prevenção primária de MSC, apresentados em “2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy” [2]. Outros fatores de risco propostos foram selecionados com base nesta *guideline* e de acordo com a sua frequência na literatura.

Foram selecionados artigos de vários autores e centros, de acordo com a acessibilidade ao artigo, publicados em inglês e em português entre Janeiro de 2002 e Setembro de 2012.

Esta revisão foi redigida com base nas normas propostas para o trabalho final do 6º ano, equivalente ao grau de mestre, no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

MORTE SÚBITA CARDÍACA NA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

A consequência mais devastadora da MCH é a MSC, que ocorre de forma imprevisível, principalmente em doentes jovens assintomáticos ou com sintomas ligeiros [1]. A MSC sucede numa taxa anual de 1% e é a causa mais frequente de morte súbita em jovens atletas [8,16], porém pode ocorrer em qualquer idade [15] e mesmo em fases avançadas da doença [14].

A MSC é definida como colapso e morte dentro de minutos em doentes previamente estáveis hemodinamicamente ou morte inesperada ou não testemunhada [17].

Têm vindo a ser apresentadas diversos mecanismos de paragem cardíaca causadores de MSC: FA paroxística; taquicardia sinusal com resposta vascular anormal; isquémia do miocárdio; condução rápida auriculoventricular por via anómala; bloqueio auriculoventricular [18] e taquiarritmias ventriculares, sendo este último o principal mecanismo responsável pela MSC na MCH [1].

Uma série de fatores contribuem para o substrato arritmico: (1) hipertrofia do miocárdio; (2) desarranjo estrutural dos miócitos; (3) isquémia do miocárdio; (4) fibrose do miocárdio e (5) desequilíbrio autonómico [6].

A MSC permanece um evento impossível de prever. É um verdadeiro desafio identificar os doentes que estão em maior risco e que devem ser alvo de terapias potencialmente salvadoras da vida com implantação de CDI [10].

Atualmente a estratificação de risco baseia-se na pesquisa de diversos fatores de risco major (Tabela1) [2]. Antecedentes familiares de MSC e a história pessoal de síncope são dados facilmente obtidos através de uma anamnese cuidadosa. Para a pesquisa dos restantes fatores de risco, nomeadamente, a presença de TVNS, resposta anormal da TA em esforço e hipertrofia do VE é necessário recorrer a exames complementares como Holter de 24horas, prova de esforço e ecocardiografia respetivamente.

Tabela 1 - Fatores de Risco para MSC na MCH [1,2]

Fatores de risco Major	Outros Fatores de Risco Possíveis
<ul style="list-style-type: none">- História Familiar de morte súbita cardíaca;- Síncope inexplicada;- Taquicardia ventricular não sustentada em Holter de 24horas;- Espessura máxima do VE > 30mm;- Resposta anormal de TA ao exercício físico.	<ul style="list-style-type: none">- Obstrução do trato de saída do VE [23];- Realce tardio na RM com gadolínio [46];- Aneurisma do VE [45];- Mutação genética [2];- Idade aquando o diagnóstico [2];- Prática de exercício físico intenso [50];- Fibrilhação auricular [33];- Alterações no ECG [29];- Isquémia do miocárdio;- Disfunção diastólica [53];- Doença avançada [14].

FATORES DE RISCO MAJOR

Síncope

Síncope define-se como uma perda súbita e breve de consciência, associada à perda da tonicidade postural seguida de recuperação espontânea [19]. Ocorre em cerca de 15-25% dos doentes cm MCH [20]. A síncope é um dado anamnésico de extrema importância, mas muito difícil de classificar, uma vez que, dificilmente o médico assiste a este tipo de situações.

A síncope é uma entidade complexa, dado que diversos mecanismos podem ser responsáveis por este sintoma, incluindo taquiarritmias supraventriculares, taquicardias ventriculares, bradiarritmias, bloqueio cardíaco, disfunção diastólica, isquémia miocárdica, disfunção autonómica, e obstrução do trato de saída do VE [11].

Muitas vezes, a síncope pode ser de causa neurogénica, principalmente quando ocorre em circunstâncias que podem despertar reações reflexas vasopressoras, como por exemplo, passar de decúbito para ortostatismo, realização da manobra de valsava ou agitação emocional. Quando se desconhece a causa da síncope, define-se como uma síncope inexplicada [19].

Na MCH, os principais mecanismos de síncope resumem-se a arritmias ou falência hemodinâmica primária. De entre os fenómenos arrítmicos, a FA paroxística e arritmias ventriculares, nomeadamente, a taquicardia ventricular sustentada, são apresentados como os principais mecanismos de síncope [20].

A resposta anormal da TA ao exercício físico, a obstrução do trato de saída do VE e desregulação dos mecanismos de controlo vascular são apontados como potenciais mecanismos hemodinâmicos de síncope na MCH [20].

Síncope neurogénica não está associada a maior risco de MSC, porém, diversos estudos encontraram uma associação positiva com síncope inexplicada e MSC [16, 19].

A definição de síncope, para efeitos de estratificação de risco de MSC, surge como perda de consciência inexplicada e é considerado fator de risco se tiverem ocorrido ≥ 1 episódio [21] ou ≥ 2 episódios [23] no último ano (Tabela 2).

Em diversos estudos, é possível encontrar uma associação significativa entre este fator de risco e MSC [3,5,19,22].

No estudo de Spirito *et al.* (2009) [19] foi demonstrada a associação entre síncope inexplicada e MSC com um risco relativo de 1,78 (IC 95% P=0,08) e também evidencia o impacto da idade no prognóstico: doentes jovens <18 anos apresentam maior risco de MSC com risco cumulativo de 60% aos 5 anos após avaliação inicial. A síncope revela-se um fator de risco instável visto que a proximidade temporal do episódio de síncope influencia o risco

que este representa para MSC [5]. A proximidade temporal do episódio de síncope <6 meses está fortemente associado ao risco de MSC [19].

História familiar

A MCH é uma doença genética de transmissão autossômica dominante e tende a ocorrer mais frequentemente dentro de aglomerados familiares [1]. Uma HF positiva está presente em cerca de 50% dos doentes [11,13,24]. Atualmente são conhecidas centenas de mutações, nos diversos genes codificadores de proteínas do sarcômero, causadoras desta patologia [2, 13, 25].

As duas mutações mais frequentes são MYH7 e MYBPC3. São responsáveis por 25% dos casos de MCH, correspondem a mutações nas proteínas da cadeia pesada da β -miosina e proteína C ligadora da miosina. [25]. Para além destas mutações, já foram identificadas as mutações causais para cerca de dois terços dos doentes com MCH [25].

A transmissão autossômica dominante implica uma anamnese cuidadosa, na qual se deve apurar uma história familiar completa envolvendo 3 a 4 gerações de familiares. Existe um risco de 50% de um doente afetado transmitir a patologia à sua descendência. Nos antecedentes familiares, deve-se pesquisar a presença de história de paragem cardíaca, MCH, transplante cardíaco, morte súbita inexplicada, alterações inexplicadas da condução cardíaca, arritmia, AVC ou doença tromboembólica, principalmente nos familiares próximos [12].

A definição de HF positiva é complexa (Tabela 2). Encontram-se diferentes definições de acordo com a literatura. Considera-se HF positiva quando: (1) presença de MSC num familiar de primeiro grau [11]; (2) presença de MSC em ≥ 2 familiares com < 40 anos [23] <50 anos [22]; (3) MSC em ≥ 2 familiares de primeiro grau com < 40 anos [21].

Diversos estudos confirmam a presença de uma HF positiva como um fator de risco independente para a MSC [3,5,11,17,24].

Uma HF positiva está associada a maior incidência de fibrose do miocárdio, que por sua vez está ligado a maior incidência de episódios arrítmicos causadores de MSC [26].

A HF surge como um fator de risco importante, principalmente se dois ou mais episódios de MSC tiverem ocorrido na família [5].

Antecedentes familiares de MSC influenciam negativamente o prognóstico desde o momento da nascença. No entanto, constitui um fator de risco instável, uma vez que se pode manifestar numa fase mais tardia da vida de um doente [5].

No estudo de Bos JM *et al.* [24], comprovou-se que o risco de um evento de morte súbita é semelhante entre doentes com HF positiva como único fator de risco e doentes considerados de alto risco (com um único fator de risco excluindo HF ou com múltiplos fatores de risco).

No estudo de revisão de Christiaans I *et al.* (2010) [16] o *odds ratio* médio deste fator de risco para MSC foi de 1,27 (IC de 95% 1.16 – 1,38).

Hipertrofia do ventrículo esquerdo

A ecocardiografia desempenha um papel fulcral na MCH. É o exame mais frequentemente usado no diagnóstico desta patologia sendo também um exame relativamente acessível e de baixo custo, mas o seu valor está muito dependente do operador.

A MCH define-se pela presença de hipertrofia do VE, sem dilatação das cavidades ventriculares, na ausência de outra patologia cardíaca ou sistémica capaz de provocar o mesmo grau de hipertrofia evidente num dado doente [1]. O diagnóstico de MCH baseia-se na deteção de uma espessura máxima da parede do VE >15mm [3,4].

Na literatura estão descritos diferentes padrões de hipertrofia: assimétrico; concêntrico e apical. A forma mais frequente é a hipertrofia assimétrica [3,27] e é definida pela razão das espessuras do septo e da parede livre quando esta é > 1.3 a 1.5 [4]. Na forma concêntrica, a

espessura é igual em todas as paredes e na forma apical, a hipertrofia restringe-se ao ápex. Estas últimas duas formas são menos comuns [4]. O padrão concêntrico foi relatado com incidência de cerca de 31% [3,27] e o padrão apical pode ser encontrado em cerca de 1% dos doentes [4].

Hipertrofia extrema do VE encontra-se em cerca de 10% dos doentes com MCH [4,27] e a sua definição varia de acordo com os estudos (Tabela 2). Considera-se hipertrofia extrema do VE como uma espessura máxima da parede do VE $\geq 30\text{mm}$ [21-23,27] ou $\geq 25\text{mm}$ [5,11,28]. Uma das maiores limitações destas definições surge pelo fato de se basearem numa única medição, no ponto de maior espessura da parede, em vez de considerar todo o padrão de hipertrofia [29].

A hipertrofia extrema do VE varia com a idade: é relativamente raro em crianças e jovens, atinge um platô na terceira década de vida e diminui nos doentes mais velhos [4]. Esta variação entre faixas etárias pode ser explicada pela remodelação do VE em doentes com hipertrofia extrema do VE. Cerca de 52% dos doentes com MCH sofrem uma remodelação substancial do VE com dilatação da cavidade cardíaca [30]. Em doentes com hipertrofia extrema do VE, há uma redução de 0.6 mm por ano na espessura do VE, que ocorre predominantemente na porção anterior do septo [27]. Uma diminuição $>5\text{mm}$ está associada ao aumento da cavidade do VE e disfunção sistólica. Não foi encontrada nenhuma associação entre a remodelação do VE e o risco para MSC [27]. Contudo, a espessura do septo está ligada a maior percentagem de fibrose do miocárdio [26].

A hipertrofia extrema do VE tem vindo a ser considerado um fator de risco significativo para MSC em diversos estudos [3-5, 17, 21, 22, 31] porém, já foi sugerido que hipertrofia extrema do VE só tem valor como fator de risco se estiver associado a outros fatores de risco major [4, 27].

Foram encontrados diversos estudos que não acharam uma relação significativa entre a MSC e a hipertrofia extrema do VE [11, 29, 32].

Achados ecográficos de espessura máxima do VE ≥ 30 mm representam valor preditivo negativo (VPN) 95% e valor preditivo positivo (VPP) 13% para MSC [4]. No estudo de Dimitrow PP e Dubiel JS (2005) [28] determinaram que hipertrofia do septo ≥ 25 mm apresenta um risco relativo de 7,86 para MSC enquanto que uma espessura ≥ 30 mm representa apenas um risco relativo de 0.87. O risco para MSC não aumenta de forma abrupta com uma espessura ≥ 30 mm, mas aumenta de forma linear [2]. A presença de HVE >30 mm representa pior prognóstico se for detetado em doentes mais jovens [33].

TVNS no Holter de 24 horas

Doentes com MCH têm maior risco de arritmia, sendo possível encontrar fenómenos arrítmicos em cerca de 50% dos doentes [34]. As arritmias mais prevalentes são batimentos ventriculares precoces, presentes em 88% dos doentes e TVNS, existentes em 31% dos doentes [9]. As taquicardias supraventriculares encontram-se em 37% dos doentes [9] e 20 a 25% dos doentes desenvolvem fibrilação auricular [6,10].

As taquicardias ventriculares sustentadas representam o principal mecanismo de MSC na MCH [1,26].

A presença de fibrose do miocárdio é um achado frequente em doentes assintomáticos ou com sintomas moderados [35] e constitui o principal substrato para arritmias na MCH [26,36]. Doentes com taquicardias ventriculares apresentam maior percentagem, de fibrose do miocárdio [26]. Outras condições favoráveis à ocorrência de fenómenos arrítmicos são a desorganização e hipertrofia dos miócitos, isquémia do miocárdio e distúrbios autonómicos [6,37].

Maior espessura da parede do VE está associada a mais episódios de TVNS [21]. No entanto, a remodelação do VE, com diminuição da espessura da parede ventricular, está também associada a maior incidência de TVNS [27].

A ablação septal com álcool é uma forma de intervenção terapêutica com vista à resolução de MCH obstrutiva que parece aumentar o risco de arritmias ventriculares [38].

A realização de um Holter de 24 horas faz parte da estratificação de risco dos doentes diagnosticados com MCH [2]. No estudo de McKenna WJ *et al* (2002) [18] cerca de 20% dos doentes apresentaram TVNS em holter de 24 horas. A sua prevalência depende da idade, apresentando frequências menores em crianças e adolescentes e atinge incidências de 25% em doentes ≥ 40 anos [37].

TVNS define-se como a presença de ≥ 3 batimentos ventriculares sucessivos, a um ritmo ≥ 120 batimentos por minuto, num eletrocardiograma Holter ambulatório de 24 horas [2, 26], com duração < 30 segundos [14, 22] (Tabela 2).

Embora a TVNS seja comum na MCH, não está geralmente associada a sintomas [20]. Estes fenómenos parecem seguir um ritmo circadiano, surgindo mais frequentemente durante o sono [20] e tem um pico matinal, quando há maior tónus vagal [9]. A ocorrência de TVNS durante o exercício físico intenso não é frequente [37].

Diversos estudos comprovam a presença de uma associação significativa entre este fator de risco e MSC [9, 17, 21, 23, 37]. É o fator de risco com maior sensibilidade para MSC [18]. No estudo de Monserrat *et al.* publicado em 2003 [21], verificou-se que a TVNS surge mais frequentemente em doentes mais velhos e com graus de hipertrofia ventricular mais acentuados. Apesar da maior incidência em faixas etárias mais velhas, o risco relativo para MSC em doentes mais novos é superior, sendo para doentes ≤ 30 anos de 4.35 (IC 95% 1.58-12.28) e para doentes > 30 anos o *odds ratio* é 2.16 (IC 95% 0.82 a 5.69) [21]. De acordo com este estudo o risco relativo para MSC, na presença deste fator de risco, é de 2.8.

Contraditoriamente, o estudo de Kofflard M.J.M *et al.* (2003) [11] não encontrou diferenças na incidência de MSC entre doentes com e sem TVNS no Holter de 24 horas, no entanto, estes resultados não apresentam significância estatística.

Com base no estudo de Adabag *et al.* publicado em 2005 [9] a presença de TVNS no Holter 24 horas tem VPN 95% e VPP 9%, com sensibilidade de 45% e especificidade de 69%. Num estudo mais recente foi encontrada um aumento de risco para MSC de 3,73 vezes, na presença de TVNS [37].

Resposta anormal de TA ao exercício físico

Cerca de um terço dos doentes com MCH apresentam uma resposta anormal da TA ao exercício físico [20, 39-41], no entanto, é o fator de risco menos pesquisado nestes doentes [15].

A pesquisa deste fator implica submeter o doente à realização de uma prova de esforço, em tapete rolante ou bicicleta ergonómica, seguindo o protocolo de Bruce [2, 39-41].

Convencionalmente, uma resposta anormal da TA ao exercício físico é definida como uma falha na subida da TA sistólica de pelo menos 20 mmHg, ou uma descida > 20 mmHg da TA, no pico máximo de exercício físico, comparativamente aos os níveis prévios, em repouso [19,40,41]. Porém, na literatura encontramos outras definições para este fator de risco (Tabela 2): ausência de resposta, sem aumento da TA sistólica em pelo menos 25mmHg comparativamente à TA sistólica de repouso [23] e resposta hipotensiva com diminuição contínua durante o exercício > 20 mmHg relativamente à TA de repouso [39, 40] (Tabela 2).

A fisiopatologia deste fator de risco é multifacetada, incluindo disfunção sistólica, isquémia subendocárdica e alteração do reflexo vascular ao exercício físico [39].

A resposta anormal da TA ao exercício físico também tem vindo a ser associado à presença de obstrução do trato de saída do VE, que é também considerado um possível

mecanismo de síncope nestes doentes [20]. Paradoxalmente, diversos estudos não encontraram uma diferença significativa na frequência de episódios de síncope ou anomalia da resposta da TA em associação à obstrução do trato de saída do VE [23,41].

No estudo de Ciampi *et al.* publicado em 2002 [39] foi evidenciado que doentes com MCH demonstram alterações na adaptação hemodinâmica ao exercício físico independentemente de terem uma resposta anormal da TA. O mesmo estudo, também revelou uma associação entre disfunção sistólica e resposta anormal à TA sugerindo que a isquemia do miocárdio tem um papel importante no mecanismo de resposta.

Uma cavidade do VE diminuída também está associada à presença de resposta anormal da TA ao exercício físico em doentes com MCH [5,28].

Doentes com este fator de risco apresentam tensões arteriais periféricas, em repouso, mais elevadas, mas este fenômeno, embora seja útil em prever a ocorrência de uma resposta anormal da TA, não pode ser usado como fator de risco de MSC [41].

Resposta anormal da TA ao exercício físico tende a ocorrer em doentes mais jovens [39, 41]. É considerado fator de risco, principalmente para doentes <40 anos [5, 18].

Apresenta um VPP baixo, de 15% e VPN alto de 97% [18]. Em estudos mais antigos apresenta um risco relativo significativo de 1,8 [18], no entanto, num estudo mais recente [23] a presença de resposta anormal da TA ao exercício físico demonstrou um risco relativo de 1,45 para MSC sem significância estatística.

A COMBINAÇÃO DE MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO

A combinação de fatores de risco acarreta uma tendência significativa de aumento do risco para MSC por cada fator adicionado, demonstrado em diversos estudos [23, 27].

A agregação de fatores de risco num mesmo doente demonstra a severidade da própria doença e o aumento do risco para MSC [5, 23, 27, 42].

Atualmente, a estratificação de risco para MSC em doentes com MCH baseia-se na avaliação de parâmetros clínicos acessíveis, estando taxados em fatores de risco major e fatores de risco possíveis [2] (Tabela 1).

No estudo de Elliot PM *et al.* publicado em 2006 o risco relativo por aumento de um fator de risco é de 1.98 (IC 95% 1.40 a 2, 78). Doentes com dois ou mais fatores de risco apresentam uma sobrevivência ao fim de 6 anos de 72% [42]; Doentes com 3 ou mais fatores de risco têm uma incidência anual de MSC de 5%. [5]. O estudo de Gimeno *et al.* publicado em 2009 [37] relata um aumento no *hazards ratio* de 1,71 por cada fator de risco adicionado num mesmo doente. Não foi encontrado um valor consensual de aumento do risco por cada fator de risco adicionado que incluísse todos os fatores de risco possíveis.

A maior dúvida surge em doentes com um único fator de risco. Cerca de 25% dos doentes com MCH apresentam um único fator de risco major e 5% das MSC ocorrem em doentes com um único fator de risco [42]. Há ainda relatos de MSC em doentes com MCH na ausência de fatores de risco major [43].

É um grande desafio determinar quais os doentes, que apresentando apenas um fator de risco, ostentam maior risco de MSC.

É possível prevenir eficazmente a morte súbita através da implantação de um CDI como prevenção primária ou secundária [10, 15]. Para tal, é necessário determinar quais os doentes candidatos a este tratamento. As estratégias atualmente utilizadas para estratificação de risco não são 100% eficazes, continua-se a registar MSC em doentes com o diagnóstico de MCH após estratificação de risco com fatores de risco major [27] e há relatos de MSC na ausência de fatores de risco major [43]. Uma forma de diminuir esta incerteza baseia-se na pesquisa de outros fatores de risco possíveis [10].

Tabela 2 - Definição dos fatores de risco major

Fatores de risco Major	Definição
História Familiar de MSC	<ul style="list-style-type: none"> - MSC em um familiar de 1º grau [11] - MSC em ≥ 2 familiares com <40 anos [23] ou <50 anos [22] - MSC em ≥ 2 familiares de primeiro grau, com <40 anos [21, 44] - MSC em ≥ 1 familiar com MCH ou MSC em ≥ 1 familiar próximo, sem o diagnóstico de MCH com <50 anos
Síncope Inexplicada	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de consciência sem um fator causal conhecido [19] - ≥ 1 Episódio [21] ou ≥ 2 [23] episódios de perda de consciência sem um fator causal conhecido, no último ano.
TVNS em Holter 24h	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 Batimentos consecutivos a um ritmo de ≥ 120 batimentos por minuto [2, 26] durante <30 segundos [14, 22] ou ≥ 100 bpm [29, 44].
Espessura do VE	<ul style="list-style-type: none"> - Espessura máxima da parede do VE: ≥ 30mm [21-23,27,44] ou ≥ 25mm [11,28].
Resposta Anormal da TA ao Exercício Físico;	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Sem resposta</u>: aumento da TA sistólica <25mmHg [23]; ou <20mmHg relativamente ao repouso, durante o exercício físico; [20, 40, 41, 44] - <u>Resposta Hipotensiva</u>: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento inicial da TA sistólica, seguido de queda >15 mmHg ou >10 mmHg da linha de base ou valor máximo atingido durante o exercício físico [21,23] - Diminuição abaixo de valores de base, sem aumento inicial [39, 40].

OUTROS FATORES DE RISCO

Obstrução do trato de saída do VE

Cerca de 25% dos doentes com MCH têm obstrução dinâmica do trato de saída do VE [23] e a sua presença geralmente é sintomática, causando dispneia, dor torácica e síncope. Obstrução do trato de saída do VE é um achado mais frequente em doentes mais velhos [23].

Obstrução do trato de saída do VE ocorre principalmente por contato entre o folheto anterior da válvula mitral e o septo interventricular durante a sístole [23], no entanto, a obstrução pode ocorrer a qualquer nível do ventrículo. Doentes com obstrução ao nível médio do ventrículo têm maior risco de desenvolver aneurismas apicais [45].

A deteção de obstrução do trato de saída do VE é feita através de ecografia doppler, no entanto, este é um parâmetro dinâmico e difícil de medir [4]. Considera-se que há obstrução se o gradiente de saída calculado for ≥ 30 mmHg [22,31].

Aproximadamente 25% dos doentes apresentam gradientes de pressão significativos em repouso, ≥ 30 mmHg, nestes casos é quase sempre acompanhado de movimento septal anterior. A regurgitação mitral ocorre em quase todos os doentes com MCH obstrutiva e é necessário ter este evento em conta na medição dos gradientes [4,31].

Cerca de 50% dos doentes sem obstrução em repouso apresentam gradientes que podem ser provocados por mecanismos fisiológicos ou farmacológicos [4]. Diversas atividades do quotidiano, como realização de manobra de valsava ou exercício físico podem modificar o gradiente [22] e revelar uma obstrução, não visível em repouso [4].

Embora alguns estudos não encontrem uma associação significativa entre obstrução do trato de saída do VE e MSC [22], outros estudos encontraram [23, 31]. De um modo geral foram determinados VPP baixo $<10\%$ e VPN altos $>90\%$ [31].

No estudo de Elliot PM *et al.* (2006) foi evidenciado que a presença de obstrução do trato de saída do VE constitui um fator de risco independente para MSC para gradientes ≥ 30

mmHg, e a severidade dessa obstrução aumenta o risco de MSC, expressando um risco relativo de 1.36 por cada 20 mmHg. Neste estudo, apresenta VPP de 9.7% e VPN de 94.5%. e os autores concluíram que a presença e a severidade dos sintomas não alteram a história natural da doença [23].

A maior limitação do uso de obstrução do trato de saída do VE como fator de risco independente para MCH surge pelo fato de se tratar de um parâmetro muito dinâmico e variável num mesmo indivíduo [4].

No estudo de Efthimiadis GK *et al.* (2009) [22] a presença de um gradiente de saída ≥ 30 mmHg não foi significativamente associado ao aumento do risco de MSC, embora tenham determinado VPP 8% e VPN de 92%, refutam a hipótese de se usar este achado como fator de risco independente.

A obstrução do trato de saída do VE tem sido postulado como mecanismo gerador de alguns fatores de risco major como síncope e resposta anormal da TA ao exercício físico, podendo limitar o seu valor como fator de risco independente [23].

Realce tardio na ressonância magnética com gadolínio

A RM tem vindo a demonstrar cada vez maior utilidade como exame imagiológico na MCH, essencial para caracterização funcional e morfológica do coração [36]. A RM permite avaliar a distribuição da hipertrofia em todo o coração, com melhor resolução e contraste [36] e tem diversas aplicações no contexto de MCH: (1) avaliação da função diastólica; (2) avaliação da obstrução do trato de saída do VE; (3) determinação de regurgitação mitral e (4) estudo da isquémia e fibrose do miocárdio [36].

Atualmente é possível evidenciar a presença de fibrose do miocárdio, recorrendo à RM após administração de um contraste endovenoso com gadolínio [36]. As zonas de fibrose coincidem com as zonas macroscopicamente hipertrofiadas [36]. Tem-se demonstrado uma

associação entre realce tardio com gadolínio na RM e maior risco de eventos arrítmicos, como taquicardias ventriculares [26,36,46].

Realce tardio com gadolínio na RM é uma característica comum em doentes com MCH [46,47] mas não existe consenso quanto aos protocolos de imagiologia apropriados ou limiares para a detecção de atraso no realce com gadolínio [2]. No estudo de Kwon DH *et al.* (2008) [26] foi proposto avaliar manualmente a percentagem de cicatrização do miocárdio. No estudo de Conte MR *et al.* (2011) [47] a avaliação é feita com base na razão entre número de segmentos com realce e o número total de segmentos. Neste estudo, concluíram que há maior risco de taquicardia ventricular se o realce tardio estiver presente em >18% dos segmentos [47].

A presença de hipertrofia extrema do VE, com massa >150g [46], as alterações da perfusão e o género masculino, são preditores para a ocorrência de realce tardio com gadolínio na RM [47].

Tem havido interesse considerável em promover o realce tardio na RM com gadolínio como um potencial fator de risco na MCH, uma vez que foi demonstrada a sua eficácia em detetar fibrose [2].

Estudos recentes têm revelado uma relação entre realce tardio com gadolínio na RM e MSC na MCH [46]. A detecção deste fator apresenta uma incidência anual de eventos adversos de 0,94% por ano, equiparável aos fatores de risco tradicionais, apesar do seu VPP baixo de 3,3% [46]. No entanto, os resultados encontrados na literatura são contraditórios. O estudo de Conte *et al.* (2011) não encontrou nenhuma associação entre o realce tardio com gadolínio e MSC.

A falta de protocolo quanto à imagiologia apropriada e limiares para a detecção de realce tardio na RM com gadolínio dificultam o uso deste achado como fator de risco

independente [2]. A elevada prevalência deste achado em doentes com MCH também enviesava o seu potencial como fator de risco [47].

Aneurismas apicais

Cerca de 2% dos doentes com MCH ostentam um aneurisma apical de parede fina associado a fibrose local. Este achado constitui um importante substrato arritmogénico [10].

Um aneurisma apical é definido como um segmento discreto, cinético ou acinético, de parede fina, na porção mais distal do VE, com uma comunicação relativamente larga com a cavidade ventricular [45]. É possível detetar aneurismas apicais por ecografia ou RM, sendo este o exame o mais sensível [45].

Foram descritos eventos de MSC em doentes com aneurisma apical, na ausência de qualquer um dos fatores major considerados [45]. Os aneurismas apicais estão associados a maior ocorrência de eventos clínicos adversos ao longo da história da doença, com incidências de 10,5% por ano [45].

Na presença de aneurismas apicais, há maior tendência a evoluir para insuficiência cardíaca, doença terminal e MSC. Embora a informação disponível sobre aneurismas apicais seja bastante limitada, este achado deve ser considerado na estratificação de risco individual da MCH [2].

Genótipo

A MSC tem tendência a ocorrer em elementos da mesma família. A presença de uma HF positiva aumenta a probabilidade de se encontrar uma mutação causal [5].

As causas genéticas de MCH são diversas, sendo responsáveis por cerca de 60% dos casos [8,48]. Atualmente já são conhecidas mais de 400 mutações [8] em 11 genes diferentes,

codificadores de proteínas do sarcômero. Muitos indivíduos portadores são assintomáticos [48].

Cerca de 50% dos doentes são portadores de mutações [24,44]. Podem-se encontrar mutações duplas em até 5% dos doentes [2].

A penetrância é dependente da idade [44,48] e a presença de uma mutação confere um risco de 95% de desenvolvimento desta patologia, sendo aconselhável realizar uma avaliação cardíaca periodicamente [2,48].

O estudo do genótipo permite obter um diagnóstico definitivo de MCH, no entanto, a sua realização é limitada devido à multiplicidade de mutações e heterogeneidade da doença [13].

As mutações mais frequentes envolvem os genes da cadeia pesada de β -miosina MYH7 e da proteína C ligante da miosina MYBPC3 [13,25]. Cada uma destas mutações é responsável por cerca de 40% dos casos. As mutações TNNT2, TNNT3, TPM1 e ACTC1 são responsáveis, no seu conjunto, por 10% dos casos [13,25].

Determinar um genótipo maligno seria o ideal para integrar o rastreio genético para estratificação de risco [2]. Na literatura, tem sido referido que as mutações no gene MYBPC3 conferem um bom prognóstico, enquanto as mutações no gene TNNT2 são caracterizados por menor hipertrofia, mas maior incidência de MSC [13]. As mutações MYH7 estão associadas a manifestações mais precoces, com prognóstico variável [48].

Em indivíduos portadores de mutações, muitas vezes, estão presentes outros fatores de risco que predis põem MSC [48]. O estudo de Christiaans I *et al.* (2011) [44] revelou que cerca de 33% dos portadores apresentavam um ou mais fatores de risco major para MSC.

De acordo com as linhas de orientação ACCF/AHA (2011) [2], indivíduos portadores de mutações devem ser referenciados para avaliação e estratificação de risco. No entanto, um estudo de Bos *et al.* (2010) [24] demonstrou que não houve diferenças na frequência de

disparos apropriados de CDI entre genótipos positivos e genótipos negativos. O estudo de Christiaans I *et al.* (2011) [44] nega uma incidência significativa de eventos adversos em indivíduos portadores de mutação, sugerindo que não é necessário rastrear familiares portadores de forma exaustiva, sendo a estratificação de risco apenas útil em indivíduos com patologia clinicamente evidente.

Apesar da potencial utilidade do genótipo na estratificação de risco para MSC, existem algumas limitações logísticas e éticas para a sua utilização [13]. Na prática clínica, o estudo genético ainda não é consensual e necessita de mais investigação.

Idade aquando o diagnóstico

A MCH é uma doença cardiovascular genética, com penetrância dependente da idade [44] podendo manifestar-se em qualquer fase da vida [1]. É a causa mais frequente de MSC em jovens atletas [49].

A idade é uma variável objetiva e não modificável. O seu potencial como fator de risco para MSC na estratificação de risco é uma questão ainda mal esclarecida.

Foram relatadas incidências de MSC em populações infantis de 2% [1] e 6% [15] superiores às incidências de 1% na população geral. Tem sido sugerido um melhor prognóstico em doentes mais velhos, uma vez que os indivíduos que atingem estas idades, à partida padecem de uma forma mais benigna de MCH. Doentes idosos com MCH (≥ 75 anos) compõem apenas 25% dos casos [1].

Diversos estudos revelaram maior prevalência de fatores de risco major em doentes mais jovens. O estudo de Spirito *et al.* (2009) [19] demonstra pior prognóstico em doentes jovens <18 anos com história de síncope, apresentado um risco cumulativo de 60% aos 5 anos de MSC e o estudo de Monserrat *et al.* (2003) [21] revela pior prognóstico em doentes ≤ 30 anos, com TVNS.

Prática de exercício físico

MCH é a causa mais comum de MSC em jovens atletas [49]. Quase 50% das MSC ocorrem durante ou após exercício físico [20], sendo a MCH responsável por cerca de 36% dos casos [50] e ocorrem principalmente em desportos de alta intensidade [50].

De acordo com Day SM *et al.* (2009) [50] a participação em desportos atléticos competitivos confere um risco aumentado de MSC, apresentando um risco relativo significativo de 2.5.

Taquicardias ventriculares são o principal mecanismo de MSC [1]. O estudo de Gimeno JR *et al.* (2009) [37] correlaciona TVNS com o exercício físico. Nesse estudo, foi evidenciado que episódios de TVNS são raros durante o exercício físico, no entanto, se forem detetados durante o exercício físico, estão significativamente associados a maior risco de MSC [37].

Os efeitos agudos, psicológicos, emocionais e fisiológicos, muitas vezes extremos e incontrolláveis do exercício físico podem ser o gatilho para arritmias fatais [50].

Recentemente foram desenvolvidas linhas de orientação no sentido de prevenir a MSC em jovens atletas que defendem que todos os atletas com o diagnóstico clínico, inequívoco ou provável de MCH devem ser excluídos da maioria dos desportos competitivos, exceto os de baixa intensidade [50]. Doentes com CDI também são excluídos da prática de desportos de alta competição.

É permitida a prática de desporto por recreação a estes doentes, no entanto, é desaconselhado a prática de desportos explosivos como basquetebol e futebol [50].

Ainda não existem estudos que confirmem vantagens na prática moderada de exercício físico em doentes com MCH, mas existem uma série de riscos e benefícios propostos [50] (Tabela 3).

Tabela 3 - Riscos e benefícios do exercício físico na MCH adaptado de Day SM *et al.* (2009) [50].

Riscos	Benefícios
<ul style="list-style-type: none"> - Morte Súbita Cardíaca; - Exacerbação ou desenvolvimento acelerado da Miocardiopatia Hipertrófica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor risco de MSC com exercício moderado - Prevenção ou reversão da patologia de MCH; - Menor risco de doença coronária; - Redução de fatores de risco para doença coronária; - Bem-estar físico e mental; - Melhoria de qualidade de vida; - Menor risco de alguns cancros (mama, cólon).

Tem sido demonstrada a eficácia de exames de avaliação cardiopulmonar em doentes com MCH para impor limites na atividade física destes doentes. Esses exames permitem avaliar a capacidade funcional e facilitam a obtenção de dados relevantes para a estratificação de risco destes doentes, também são úteis para delinear protocolos de atividade física [50].

O estudo de Gimeno *et al.* (2009) [37] defende que se deve pesquisar a presença de TVNS durante exercício físico para estratificação de risco, uma vez que a sua presença apresenta maior risco para eventos adversos, com *hazards ratio* 3,14 (IC 95% 1,29-7.61).

Alterações no ECG

O ECG de 12 derivações faz parte da avaliação não invasiva de doentes com MCH [2]. O padrão de ECG é anormal em cerca de 75% a 95% dos doentes com MCH [1]. As anomalias mais frequentes são: depressão do segmento ST, alterações da onda T e alargamento do complexo QRS [8]. Estas alterações traduzem hipertrofia [8]. Podem-se

encontrar também ondas Q profundas nas derivações da parede inferior em 20% a 50% dos casos e nas derivações precordiais podem estar presentes ondas R acentuadas [8]. Nenhum destes padrões é usado para identificar o risco de MSC nestes doentes [29].

O ECG de 12 derivações constitui uma forma não invasiva de avaliar doentes com MCH. Encontrar um padrão de ECG que possa ser associado a maior risco de MSC é de extrema importância [29, 51]. Este exame é muitas vezes usado como o único método de rastreio em exames desportivos, daí que, os achados que demonstram hipertrofia devem ser subsequentemente investigados. Devido à universalidade e acessibilidade deste exame, a possibilidade de correlacionar achados eletrocardiográficos ao de risco de MSC seria de grande utilidade.

O estudo de Haghjoo *et al.* (2009) [29] determinou que a presença de depressão do segmento ST nas derivações superiores laterais, nomeadamente I e aVL, estão associados a maior incidência de eventos adversos e podem prever MSC em doentes com MCH. De acordo com Haghjoo *et al.* (2009) [29], doentes com esta alteração no ECG podem ter um risco 20 vezes maior de MSC.

Depressão do segmento ST é frequente em doentes com MCH, ocorrendo em 62% dos doentes. A prevalência de depressão de ST nas derivações superiores pode indicar a extensão ou o tipo de hipertrofia presente, embora, não haja nenhum estudo que relacione este facto com o prognóstico [29].

O estudo de Östman-Smith *et al.* (2010) [52] propõe um sistema de pontuação com base em parâmetros do ECG, para estratificação de risco (Tabela 4). Este estudo revela que as melhores medidas quanto a sensibilidade correspondem a: (1) soma da amplitude do complexo QRS nas derivações dos membros $\geq 7.7\text{mV}$, com *odds ratio* 18.8; (2) produto da duração-amplitude 12 derivações $\geq 2.2\text{mV}$, *odds ratio* 31.0; e (3) produto da duração-amplitude nas derivações dos membros $\geq 0.7\text{mV}$, *odds ratio* de 31.5.

Tabela 4 - Sistema de pontuação de risco no ECG adaptado de O'Mahony C e Elliott P [51]

Legenda: mV/s : milivolts por segundo.

Sistema de Pontuação para avaliação do risco com ECG		
Qualquer desvio do eixo		1 ponto
Inversão patológica da onda T nas derivações dos membros		1 ponto
Inversão patológica da onda T nas derivações precordiais		2 pontos
Depressão do segmento ST ≥ 2 mm		2 pontos
Onda S dominante em V4		2 pontos
Soma das amplitudes QRS nas derivações dos membros	≥ 7.7 mV	1 ponto
	≥ 10.0 mV	2 pontos
	≥ 12.0 mV	3 pontos
Produto da duração-amplitude nas 12 derivações	≥ 2.2 mV/s	2 pontos
	≥ 3.0 mV/s	3 pontos
Intervalo QT	≥ 440 ms	1 ponto

Com base no método de score proposto por este estudo (Tabela 4), um score ≥ 6 , em doentes < 40 anos, apresenta um *odds ratio* de 3,45 com sensibilidade 85% e especificidade de 100% [52].

O ECG é um exame barato e acessível e é realizado por rotina no estudo de doentes com MCH. É possível correlacionar algumas alterações encontradas no ECG com fatores de risco major conhecidos: (1) inversão patológica da onda T e onda S dominante em V4 estão relacionados com TVNS em Holter de 24horas; (2) HF positiva correlaciona-se com a inversão da onda T nas derivações precordiais [52].

Fibrilhação auricular

O diâmetro da aurícula esquerda está geralmente aumentado em doentes com MCH devido à presença de obstrução do trato de saída ou disfunção diastólica. A dilatação da aurícula esquerda está associada a maior risco de FA.

A FA é uma arritmia frequentemente encontrada em doentes com MCH [1,20]. Está presente em 20 a 25% dos doentes [10, 15] e é um tipo de arritmia relativamente bem tolerada por pelo menos um terço dos doentes [1]. Doentes com FA têm também maior incidência de TVNS [21].

Vários estudos indicam que este achado não é considerado um fator independente para MSC [20] e não aparenta influenciar a deterioração funcional [11]. No entanto, a presença de FA está mais associada a complicações tromboembólicas e insuficiência cardíaca [15].

Não está comprovado que episódios paroxísticos de FA possam causar descompensação clínica dos doentes, embora possam ser o gatilho para o início de taquiarritmias ventriculares [11, 15].

Um estudo de Sorajja P *et al.* (2006) [33] encontrou uma relação entre FA e MSC. Christiaans I *et al.* (2010) [16] relatou um risco relativo de 4.9, mas diversos estudos negam uma associação entre FA e MSC [11, 31].

Disfunção diastólica

Alterações da função diastólica podem ser encontradas na maioria dos doentes com MCH. A sua presença geralmente é sintomática, sendo um importante fator limitante. No contexto da MCH o mecanismo responsável pela disfunção diastólica é complexo (Figura 1). Resulta da combinação de fatores que levam a um relaxamento inadequado do VE e diminuição da velocidade de enchimento [53].

Devido à complexidade fisiopatológica da disfunção diastólica é difícil medir e objetivar este parâmetro [4], no entanto, com recurso a ecocardiografia doppler, é possível determinar disfunção diastólica de forma não invasiva [3,4,17].

A presença de um padrão de enchimento restritivo é um indicador fiável de disfunção diastólica [17, 54]. O padrão de enchimento é medido com base na velocidade transmitral precoce da onda E (fase de enchimento precoce) e a desaceleração da onda A (telediastólica) usando a incidência apical com as quatro cavidades cardíacas [4, 17, 54]. Um padrão restritivo é definido como uma razão E/A ≥ 2 e um tempo de desaceleração ≤ 150 m/s [53, 54].

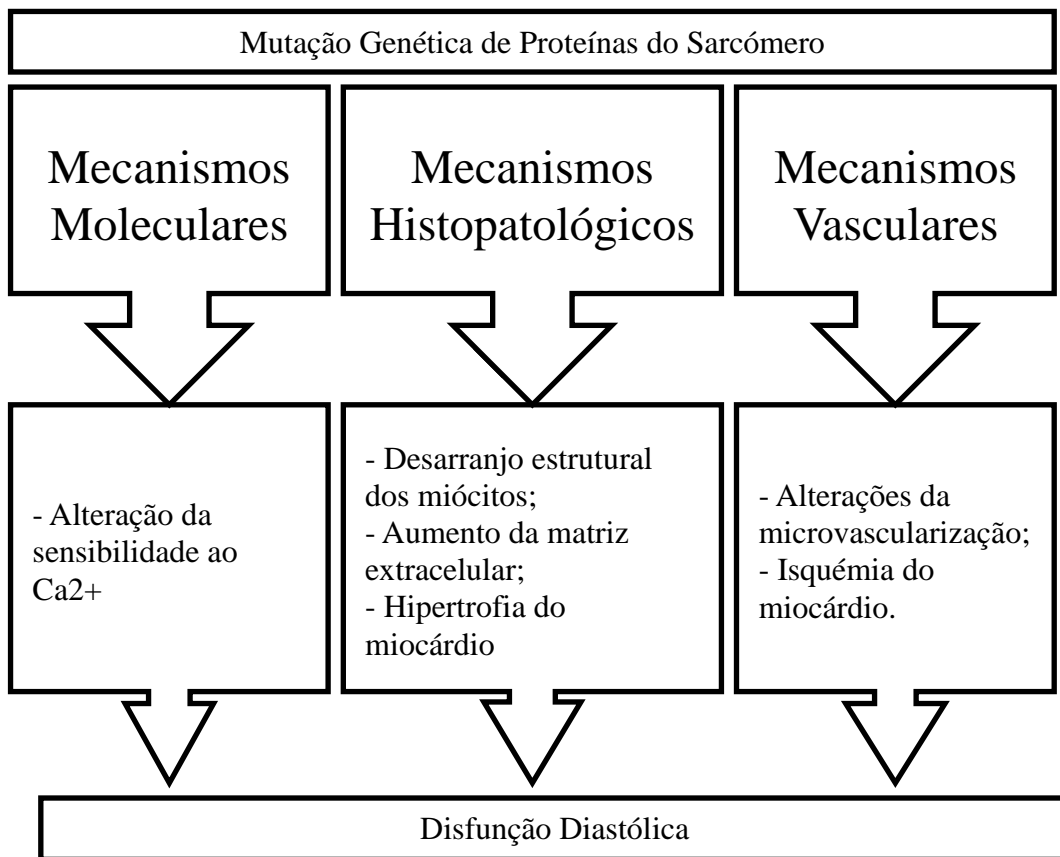
O risco de desenvolver disfunção diastólica está associado à presença de outros fatores de risco como HF e presença de TVNS no Holter de 24horas [17].

A FA agrava a disfunção diastólica por perda da contração normal das aurículas para uma cavidade ventricular por si já hipertrofiada com aumento da rigidez das suas paredes e subsequente perda do enchimento normal [20]. O aumento das dimensões da aurícula esquerda está também diretamente associado à presença de um padrão restritivo [17, 53].

Disfunção diastólica tem vindo a ser proposto como fator de risco para MSC. No estudo de Biagini *et al.* (2009) [17] foi determinado um risco aumentado para MSC apresentando um *hazards ratio* significativo de 3.51 (IC 95%). O estudo de Kubo T *et al.* (2007) [53] relatou que o risco de MSC aumenta 5,23 (IC 95%) vezes mais na presença de um padrão restritivo. No entanto, a disfunção diastólica com padrão restritivo está principalmente associado a morte por insuficiência cardíaca [53, 54].

Com recurso a doppler tecidual é possível demonstrar disfunção diastólica [4]. Uma relação E/Ea septal ≥ 15 apresenta um risco relativo para fenómenos equivalentes a MSC de 0,26% [3].

Figura 1 - Mecanismos de disfunção diastólica adaptado de Losi *et al* (2010) [4]



Para além da avaliação da espessura do VE, a ecografia pode ser usada para medir outros parâmetros que podem vir a ter um papel importante na avaliação do risco para MSC. A avaliação do movimento anterior da válvula mitral permite obter informação quanto à obstrução do trato de saída [4]. O estudo da velocidade de enchimento pela razão Ea/E permite determinar a presença de disfunção diastólica [3] e o estudo do *strain* longitudinal do VE tem sido associado à previsão de TVNS na MCH [55].

Doença avançada

O espectro clínico da MCH é muito heterogêneo, variando entre formas assintomáticas, cuja primeira manifestação é a MSC e formas com sintomas ligeiros a moderados que evoluem para insuficiência cardíaca congestiva. Cerca de 15 a 20% dos doentes com MCH

evoluem para classes NYHA de III e IV [1]. A MCH avançada pode surgir num largo espectro etário (14 ao 74 anos) [30]. Cerca de 45% dos doentes apresentam idades < 40 anos [30].

MCH avançada inclui perda de função sistólica [14] e aumento da disfunção diastólica [17]. Em fases terminais da MCH podemos também encontrar diminuição da espessura da parede do VE, diretamente relacionada com a disfunção sistólica [27, 30].

A doença avançada em MCH define-se pela deteção ecocardiográfica de disfunção sistólica com fração de ejeção <50% [30] e aumento das cavidades cardíacas sem história de redução septal ablativa [14].

Doença avançada em MCH apresenta mortalidade anual de 11% e tem vindo a ser considerada como fator de risco para MSC [14, 30]. O estudo de Harris *et al.* (2006) [30] relatou uma incidência anual de disparo apropriado de CDI de 10% em doentes com MCH terminal e no estudo de Kawarai H *et al.* (2011) [14] foi encontrada uma incidência anual de 10% de MSC em doentes com MCH terminal.

Diversos fatores de risco major estão presentes em doentes que atingem fases avançadas: HF positiva em cerca de 32% dos doentes, síncope em 23% e TVNS em 58% [14]. De acordo com o estudo de Kawarai *et al.* (2011) [14], apenas a presença de síncope na altura do diagnóstico de MCH terminal, revelou ser um fator de risco independente para MSC.

O aparecimento coincidente de fatores de risco major para MCS em doentes que atingem uma fase avançada da doença é frequente [11]. Foi sugerido uma abordagem terapêutica agressiva em doentes com doença terminal, que tenham apresentado síncope na altura do diagnóstico. Defende-se que doentes com MCH terminal deveriam receber um CDI profilaticamente até serem submetidos a um transplante cardíaco [11,14].

Isquemia do Miocárdio

Isquemia do miocárdio é um achado frequente em doentes com MCH [56]. Nestes doentes, a isquemia do miocárdio é favorecida pela combinação de fatores como a hipertrofia do miocárdio, a disfunção da microvascularização e a hipoperfusão [47] (Tabela 5).

Tabela 5 - Mecanismos de Isquemia da MCH

Aumento das exigências de oxigênio do miocárdio	Diminuição da perfusão do miocárdio
<ul style="list-style-type: none">- Hipertrofia do miocárdio;- Disfunção diastólica;- Desarranjo dos miócitos;- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo.	<ul style="list-style-type: none">- Doença da microvascularização;- Resposta vascular anormal;- Pontes do miocárdio;- Aumento da resistência vascular coronária.

Estudos histológicos revelam alterações consideráveis nas coronárias de doentes com MCH [1] apresentando coronárias intra-murais espessadas, principalmente em regiões com fibrose [26].

A diminuição do fluxo sanguíneo no miocárdio pode levar a isquemia, que por sua vez provoca fibrose, constituindo um substrato arritmogénico e levando também a perda de função sistólica [57].

É possível detetar isquemia e fibrose através de diversos exames complementares de diagnóstico como por exemplo cintigrafia (PET) e RM com gadolínio [26, 56, 57]. Isquemia do miocárdio já foi demonstrada claramente em doentes com MCH. O estudo de Hueper K, *et al.* (2012) [57] evidencia diminuição do fluxo sanguíneo do miocárdio, em repouso, nos

doentes com MCH. O estudo de Cecchi *et al.* (2003) [56] comprovou também a diminuição da reserva coronária.

É possível encontrar fibrose do miocárdio em cerca de 80% dos doentes com MCH [35]. Isquémia e fibrose do miocárdio levam a perda de função sistólica. A disfunção sistólica tem vindo a ser sugerida como um mecanismo da resposta anormal da TA ao exercício físico em doentes com MCH [39].

Diversos estudos comprovam a associação entre isquémia do miocárdio e prognóstico desfavorável em doentes com MCH [29,56]. A diminuição do fluxo sanguíneo e a má distribuição da microvascularização são fortemente preditivos de mau prognóstico [29]. O estudo de Ciampi Q *et al.* (2002) [39] considera a isquémia como fator de risco para MSC.

A disfunção microvascular está geralmente presente de forma assintomática ou ligeiramente sintomática e é um fator de risco independente para deterioração clínica e morte. A isquémia do miocárdio não se considera apenas como risco para MSC, mas também para insuficiência cardíaca apresentando um *hazards ratio* de 20.1 [56].

CONCLUSÃO:

A MCH é uma doença genética cardíaca cuja maior complicação é a morte súbita, a qual pode ocorrer de forma imprevisível. A estratificação de risco atualmente é feita com base em fatores de risco major: HF de morte súbita; história pessoal de síncope; TVNS no Holter de 24horas, resposta anormal da TA ao exercício físico e hipertrofia do VE > 30mm.

Com base nesta revisão, comprovamos que todos os fatores de risco major atualmente aceitos apresentam um risco aumentado significativo para MSC. Na estratificação de risco de um doente com MCH, deve-se pesquisar sempre a presença de cada um dos fatores major. A definição de cada fator de risco major varia na literatura, devendo-se objetivar de acordo com as linhas de orientação existentes.

Um único fator de risco major pode ser suficiente para justificar a colocação de um CDI, no entanto, a combinação de mais do que um fator de risco apresenta maior risco de MSC e é consensual proceder à prevenção primária na presença de mais do que um fator de risco.

Outros fatores de risco possíveis encontrados na literatura apresentam resultados inconstantes quanto ao seu valor como fator de risco independente. Porém, a obstrução do trato de saída do VE e o realce tardio com gadolínio na RM são possíveis fatores de risco que apresentam um risco significativo e consistente em vários estudos recentes. Pode-se ponderar a sua pesquisa sistemática na estratificação de risco, no entanto, ambos têm limitações à sua realização.

A determinação do genótipo é um método específico de diagnóstico, mas implica problemas logísticos e éticos e não há evidências claras de maior risco para MSC na presença de um genótipo positivo. Será necessário mais investigação nesta área.

Outros fatores de risco propostos como a isquemia do miocárdio, disfunção diastólica, FA, aneurismas apical, e alterações no ECG apresentam risco aumentado para MSC, no

entanto, surgem muitas vezes na presença de um ou vários fatores de risco major no mesmo doente sendo questionável o seu valor como fatores de risco independentes, pelo que se devem ter em consideração, apenas no estudo individual, caso a caso.

A MSC permanece um evento impossível de prever, no entanto, a estratificação de risco para prevenção da MSC em doentes com MCH deve incluir a pesquisa de todos os fatores de risco major, incluindo, a pesquisa de obstrução do trato de saída do VE e realce tardio com gadolínio na RM. Outros fatores de risco possíveis devem ser pesquisados no estudo individual de cada doente, podendo ser útil a sua determinação na ausência de fatores de risco major.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Lino Gonçalves e ao meu coorientador, Dr. Emanuel Correia, por toda a ajuda, disponibilidade e conselhos valiosos.

A toda a minha família, em especial aos meus pais pelo seu apoio e amor.

Ao meu Tio Jorge por me inspirar “mais um bocadinho cada dia”.

Ao Pedro pela ajuda e paciência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Maron B.J, Hypertrophic cardiomyopathy a systematic review (2002) JAMA Vol. 287, No 10 199-205.
2. Gersh, B.J, Maron B.J, Bonow R.O, Dearani J.A, Fifer M.A, Link M.S, Naidu S.S, Nishimura R.A, Ommen S.R, Rakowski H, Seidman C.E, Towbin J.A, Udelson J.E, Yancy C.W. (2011) ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College Of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 124:783-831.
3. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DS, Karvounis HI, Mochlas ST, Styliadis IH, Papadopoulos CE, Kounatiadis P, Pliakos CI, Parcharidis G, Louridas GE (2007) Clinical significance of tissue doppler imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation Vol. 71: 897-903.
4. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivotto I, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D'Andrea A, D'Errico A, Mele D, Sciomer, Mondillo S (2010) Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. Cardiovascular Ultrasound 8:7.
5. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojartaowicz A, Wycisk A, Dabrowska-Kugacka A, Nowalany Kozielska E, Sobkowicz B, Wróbel W, Aleszewicz-Baranowska J, Rynkiewicz A, Loboż-Grudzién K, Marchel M, Wysokiński A. (2010) Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: old risk Factors re-assessed in a new model of maximalized follow up. European Heart Journal Vol. 31: 3084-3093

6. Elliot P.M, *et al.* Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac arrest in Hypertrophic Cardiomyopathy (atualizado em: 1, Março 2012) UpToDate® disponível em: <http://www.uptodate.com>
7. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
8. Stroumpoulis K.I., Pantazopoulos I.N, Xanthos T.T. (2010) Hypertrophic Cardiomyopathy and Sudden Cardiac Death. World Journal of cardiology Vol.2 No9: 289-298
9. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ (2005) Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. Journal Of The American College of Cardiology Vol. 45 No 5: 697-704
10. Maron B.J, (2010) Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation Journal, Official Journal of the Japanese Circulation Society Vol. 74: 2271-2282
11. Kofflard M.J.M, Ten Cate F.J, Van der Lee C, Van Domburg R.T. (2003) Hypertrophic cardiomyopathy in a large community based population: Clinical outcome and identification of risk factors for sudden death and clinical deterioration. Journal Of the American College of Cardiology Vol.41, No 6: 987-93
12. Ommen S.R, Gersh B.J. (2009) Sudden Cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal
13. Monteiro S, Costa S, Monteiro P, Gonçalves L, Providência L.A, (2008) Miocardiopatia Hipertrófica – Estado de Arte 2007. Revista Portuguesa de Cardiologia vol.27 No 5: 625-637

14. Kawarai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kasanuki H (2011). Risk of Sudden Death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 17 No. 6: 459-464
15. Maron B.J, (2010) Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* Vol.121: 445-456
16. Christiaans I, Engelen K, Langen I.M, Birnie E, Gouke J, Elliott P, Wilde AAM (2010) Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* Vol. 12: 313-321
17. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, Lorenzini M, Terzi F, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Branzi A, Boni L, Rapezzi C, (2009) Prognostic implications of the doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* Vol. 104 1727-1731
18. McKenna WJ, Behr E. (2002) Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* Vol. 87:169–176
19. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NAM, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ (2009) Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* Vol 119: 1703-1710
20. Williams L. and Frenneaux M. (2007) Syncope in Hypertrophic Cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* Vol.9: 817-822
21. Monserrat L, Elliot PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ (2003) Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 42, No5: 873-879

22. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelis EF, Charalampidis P, Savvopoulos G, Ziakas A, Karvounis H, Styliadis IH, Parcharidis GE, MD (2009) Left ventricular outflow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* Vol. 104:695– 699
23. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ (2006) Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* Vol. 27: 1933– 1941
24. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, Haas TS, Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Ommen SR (2010) Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* Vol.106: 1481-1486
25. Marian A.J. (2009) Update on hypertrophic cardiomyopathy. *Texas Heart Institute Journal* Vol.37 No 3
26. Kwon DH, Setser RM, Popovic ZB, Thamilarasan M, Sola S, Schoenhagen P, Garcia MJ, Flamm SD, Lever HM; Desai MY (2008) Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study. *International Journal of Cardiovascular Imaging* Vol. 24:617–625
27. Thaman R, Gimeno JR, Reith S, Esteban MTT, Limongelli G, Murphy RT, Mist B, McKenna WJ, Elliot PM (2004) Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. *Journal of The American College of Cardiology* Vol. 44 No 2 398-405
28. Dubiel JS, Dimitrow PP (2005) Echocardiographic risk factors predisposing to sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Scientific letter*

29. Haghjoo M, Mohammadzadeh S, Taherpour M, Faghfurian B, Fazelifar AF, Alizadeh A, Rad MA, Sadr-Ameli MA. (2009) ST-segment depression as a risk factor in hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* Vol.11: 643–649
30. Harris KM; Spirito P; Maron MS, Zenovich AG, Formisano F; Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ, (2006) Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. Vol.114:216-225
31. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ, (2003) Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine* Vol. 348 No. 4: 295-303
32. Olivotto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F (2003) Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 15 No.41:315-21
33. Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR, Ackerman MJ, Tajik AJ, Gersh BJ (2006) Use of echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications of massive hypertrophy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Vol. 19 No.6:788-95
34. Medeiros PJ, Martineli M, Arteaga E, Costa R, Siqueira S, Mady C, Piegas LS, Ramires J.A, (2006) Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of arrhythmic events in patients at risk for sudden cardiac death. *Arq. Bras de Cardiologia* Vol. 87: 596 -601
35. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. (2002) Myocardial scarring in asymptomatic or mildly

- symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 40 No.12:2156-64
36. Duarte S, Bogaert J (2010) The role of cardiac magnetic resonance in hypertrophic Cardiomyopathy. *Revista Portuguesa de Cardiologia* Vol. 29 No. 10: 79-93
37. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, Mckenna WJ, Elliot PM (2009) Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* Vol. 30: 2599 – 2605
38. Noseworthy PA, Rosenberg MA, Fifer MA, Palacios IF, Lowry PA, Ruskin JN, Sanborn DM, Picard MH, Vlahakes GJ, Mela T, Das S, (2009) Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy *No* 104: 128-132
39. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, Manganelli F, Storto G, Losi MA, Pezzella E, Finizio F, Cuocolo A, Chiariello M, (2002) Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 40, No. 2 *Circulation* Vol. 118:1541-1549.
40. Heradien M, Revera M,† van der Merwe L, Goosen A, Corfield VA, Brink PA, Mayosi BM, Moolman-Smook JC (2009) Abnormal blood pressure response to exercise occurs more frequently in hypertrophic cardiomyopathy patients with the R92W troponin T mutation than in those with myosin mutations. *Heart Rhythm* No.11: 18-24
41. Heffernan KS, Maron MS, Patvardhan ES, Karas RH, Kuvin JT, (2011) Relation of pulse pressure to blood pressure response to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal Of Cardiology*, Vol. 107 No.4: 600–603

42. Elliott P, Spirito P (2008) Prevention of hypertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice. *Heart* Vol. 94:1269–1275
43. Maron BJ, Maron MS, Lesser JR, Hauser RG, Haas TS, Harrigan CJ, Appelbaum E, Main ML, Roberts WC (2008) Sudden cardiac arrest in hypertrophic cardiomyopathy in the absence of conventional criteria for high risk status. *The American Journal of Cardiology* Vol. 101 No4:544-547
44. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, Mannens MM, Michels M, Majoor-Krakauer D, Dooijes D, J. Tintelen JP, van den Berg MP, Volders PGA, Arens YH, Wijngaard A, Atsma DE, Helderma-van den Enden ATJM, Houweling AC, Boer K, Smagt JJ, Hauer RNW, Marcelis CLM, Timmermans J, Langen IM, Wilde A. (2011) Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation Carriers: determining the best cardiological screening strategy. *European Heart Journal* Vol. 32:1161–1170
45. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, Lesser JR, Udelson JE, Ackerman MJ, Maron BJ (2008) prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* Vol. 118:1541-1549
46. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, Araoz PA, Ackerman MJ, Sorajja P, Bos M, Tajik AJ, Valeti US, Nishimura RA, Gersh BJ (2010) Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* Vol.3:51-58
47. Conte MR, Bongioanni S, Chiribiri A, Leuzzi S, Lardone E, Di Donna P, Pizzuti A, Luceri S, Cesarani F, Mabitto F, Zoccai GB, Bonamini R, and Gaita F. (2011) Late

- gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance and phenotypic expression in hypertrophic cardiomyopathy. *American Heart Journal* Vol.161:1073-7
48. Michels M, Soliman OII, Phefferkorn J, Hoedemaekers YM, Kofflard MJ, Dooijes D, Majoor-Krakauer D, Cate1 FJT (2009) Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *European Heart Journal* Vol. 30, 2593–2598
 49. Cross BJ, Estes N.A.M. and Link MS (2011) Sudden cardiac death in young athletes and nonathletes. *Current Opinion in Critical Care* Vol. 17:328–334
 50. Day SM (2009) Exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovasc. Trans. Res.* Vol. 2:407–414
 51. O'Mahony C and Elliott P (2009) The quest for perfection: the contribution of the electrocardiogram to the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy *Europace* Vol. 11 : 548–549
 52. Östman-Smith IO, Wisten A, , Nylander E, Bratt EL, Granelli AW, Oulhaj A, Ljungstro E (2010) Electrocardiographic amplitudes: a new risk factor for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* Vol. 31: 439–449
 53. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, Steffensen U Steffensen M Osman E Thaman R, Mogensen J, Elliott, Doi Y, McKenna WJ (2007) Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 49, No. 25: 2419–26
 54. Pinamonti B, Di Lenarda A, Nucifora G, Gregori D, Perkan A, Sinagra G. (2008) Incremental prognostic value of restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy: a doppler echocardiographic study. *European Journal of Echocardiography* Vol. 9: 466–471

55. Correia E, Rodrigues B, Santos LF, Moreira D, Gama P, Cabral C, Santos O (2011) Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia. *Ecocardiography* No.28: 709-714
56. Cecchi, F, Olivotto I., Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG, (2003) Coronary Microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy *new england journal of medicine* Vol.3 No.49:1027-35.
57. Hueper K, Zapf A, Skrok J, Pinheiro A, Goldstein TA, *et al.* (2012) In hypertrophic cardiomyopathy reduction of relative resting myocardial blood flow is related to late enhancement, t2-signal and LV wall thickness. *PLoS ONE* Vol.7 No.7

APÊNDICE

Apêndice 1 - Compilação dos resultados dos estudos apresentados na revisão, relativamente aos fatores de risco major:

Legenda: VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; Rr - risco relativo; HR - *hazards ratio*; OR- *odds ratio*; E/ano - eventos por ano; nsig - não significativo; uni. - estudo univariado; multi.-estudo multivariado.

Estudo	VPP	VPN	Rr	HR	OR	Eventos/ano
História Familiar						
Biagini E <i>et al.</i> 2009 [17]	-	-	-	1	-	-
Elliott PM <i>et al.</i> 2006 [26]	-	-	1,88	-	-	-
Efthimiadis GK <i>et al.</i> 2009 [22]	-	-	1.81 nsig	-	-	-
Montserrat L <i>et al.</i> 2003 [21]	-	-	-	-	1.4 nsig	-
Bos JM <i>et al.</i> 2010 [24]	-	-	-	-	-	10%
Rubinshtein R <i>et al.</i> 2010 [46]	-	-	-	2.4	-	1.1%
Gimeno JR <i>et al.</i> 2009 [37]	-	-	-	1.79	-	-
Christiaans I, <i>et al.</i> 2010 [16]	-	-	-	1.27	-	-

Mckenna WJ e Behr E 2002 [18]	28%	88%	-	-	-	-
Síncope						
Elliott PM <i>et al.</i> 2006 [26]	-	-	2.27	-	-	-
Efthimiadis GK <i>et al.</i> 2009 [22]	-	-	13.70 uni. 10.4 multi.	-	-	-
Kawarai H <i>et al.</i> 2011 [14]	-	-	-	6,15	-	-
Spirito P <i>et al.</i> 2009 [19]	-	-	1.78 uni. 1.75 multi.	-	4.95 (se síncope há <6meses	-
Rubinshtein R <i>et al.</i> 2010 [46]	-	-	-	0.7	-	0.4%
Christiaans I, <i>et al.</i> 2010 [16]	-	-	-	2.68	-	-
Gimeno JR <i>et al.</i> 2009 [37]	-	-	-	2.08	-	-
Mckenna WJ e Behr E 2002 [18]	25%	86%	-	-	-	-
TVNS Em Holter de 24 horas						
Elliott PM <i>et al.</i> 2006 [26]	-	-	3.84	-	-	-
Efthimiadis GK <i>et al.</i>	-	-	3.53 uni.	-	-	-

<i>al.</i> 2009 [22]						
Montserrat L <i>et al.</i> 2003 [21]	-	-	-	-	4.35(<30 A) 2.16(>30 A)	-
Rubinshtein R <i>et al.</i> 2010 [46]	-	-	-	6.9	-	2.2%
Christiaans I, <i>et al.</i> 2010 [16]	-	-	-	2.89	-	-
Adabag AS <i>et al.</i> 2005 [9]	9%	95%	-	-	-	-
Gimeno JR <i>et al.</i> 2009 [37]	-	-	-	2.57	-	-
Mckenna WJ e Behr ER2002 [18]	22%	97%	-	-	-	-
Hipertrofia do VE >30mm						
Biagini E <i>et al.</i> 2009 [17]	-	-	-	1,07	-	-
Elliott PM <i>et al.</i> 2006 [26]	-	-	1.70 nsig	-	-	-
Efthimiadis GK <i>et al.</i> 2009 [22]	-	-	10.07 uni. 7.46 multi.	-	-	-
Spirito P, <i>et al.</i> 2009 [19]	-	-	2.05 (>3mm)	-	-	-
Montserrat L <i>et al.</i> 2003 [21]	-	-	-	-	3.5 (>3cm)	-

Losi MA <i>et al.</i> 2010 [4]	13%	95%	-	-	-	-
Rubinshtein R <i>et al.</i> 2010 [46]	-	-	-	6.4	-	1.6%
Christiaans I, <i>et al.</i> 2010 [16]	-	-	-	3.10	-	-
Gimeno JR <i>et al.</i> 2009 [37]	-	-	-	-	0.90 nsig.	-
Resposta anormal de TA ao exercício físico						
Elliott PM <i>et al.</i> 2006 [26]	-	-	1.42 nsig	-	-	-
Efthimiadis GK <i>et al.</i> 2009 [22]	-	-	1.26 nsig	-	-	-
Montserrat L <i>et al.</i> 2003 [21]	-	-	-	-	0.5 nsig.	-
Christiaans I <i>et al.</i> 2010 [16]	-	-	-	1.30	-	-
Gimeno JR <i>et al.</i> 2009 [37]	-	-	-	-	1.43 nsig.	-
Mckenna WJ e Behr E 2002 [18]	15%	97%	-	-	-	-