

## CAPÍTULO 18

### **CARDIOMIOPATIAS: CLASSIFICAÇÕES, TIPOS, CAUSAS, MANIFESTAÇÕES, DIAGNÓSTICOS E MÉTODOS DE GERENCIAMENTO**

Breno Rodrigues Lobo;  
Eliza Maria Novaes;  
Giselle Alves de Andrade;  
Laís Villela Costa Vazquez;  
Lisiê de Azevedo Schenkel Kasper Soares;  
Luana da Cunha Tavares Amaral;  
Lucas Cauneto Silveira;  
Thiago Pineli Ribeiro

---

#### **RESUMO**

As cardiomiopatias são um grupo misto de doenças do miocárdio, definidas por anormalidades estruturais ou funcionais que afetam negativamente a função de bombeamento do coração. Em alguns tipos, ocorre obstrução ao fluxo sanguíneo durante o ciclo cardíaco. A American Heart Association descreve as cardiomiopatias como um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas a disfunção mecânica e/ou elétrica, que geralmente exibem hipertrofia ventricular inadequada ou dilatação devido a uma variedade de etiologias, em sua maioria de origem genética. As cardiomiopatias podem ser restritas ao coração ou fazer parte de distúrbios sistêmicos generalizados, muitas vezes levando à morte cardiovascular ou incapacidade progressiva relacionada à insuficiência cardíaca. Anteriormente, as cardiomiopatias eram divididas em primárias e secundárias. Enquanto uma cardiomiopatia primária estava restrita ao músculo cardíaco, uma cardiomiopatia secundária fazia parte de um distúrbio sistêmico afetando múltiplos órgãos. Atualmente, são utilizadas classificações novas e mais apropriadas. Avanços na medicina clínica e genômica têm contribuído para uma melhor detecção e compreensão das cardiomiopatias. Casos de morte súbita por problemas cardíacos têm aumentado a conscientização sobre essas condições.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cardiomiopatias; Cardiomiopatia dilatada; Cardiomiopatia hipertrófica; Cardiomiopatia restritiva; Cardiomiopatia arritmogênica

## **1. CLASSIFICAÇÕES DAS CARDIOMIOPATIAS**

### **1.1 HISTÓRIA DAS CLASSIFICAÇÕES**

A primeira descrição sobre a circulação normal foi feita por William Harvey, em 1628, em sua monografia sobre o movimento do coração. Quase 40 décadas depois, o Dr. Richard Lower relatou a infecção cardíaca e o abscesso, condições capazes de comprometer a circulação sanguínea, além de casos observados de dilatação cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>1</sup>. No século 18, a insuficiência cardíaca passou a ser atribuída, principalmente, à doença cardíaca valvular, enquanto, na última parte do século XIX, a doença cardíaca não valvular era referida como miocardite crônica. Subentendia-se, ainda nessa época, que a inflamação era a causadora da doença cardíaca<sup>2</sup>. Em 1891, Krehl descreveu doenças idiopáticas do músculo cardíaco e, em 1901, Josserand & Galvardin introduziram o termo doença miocárdica primária<sup>1,2</sup>.

A consideração de que a miocardite era uma doença inflamatória do músculo cardíaco e a miocardiose inserida como outras doenças miocárdicas foi Blankerhorn & Gall, em 1956. No ano seguinte, o termo cardiomiopatia foi utilizado pela primeira vez por Wallace Brigden, para se referir a doenças miocárdicas não coronarianas incomuns de etiologia desconhecida. Goodwin descreveu, em 1961, a cardiomiopatia congestiva caracterizada por dilatação e insuficiência cardíaca de etiologia diferente e em grande parte desconhecida. A Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a usar o termo cardiomiopatia em 1968, para designar doença miocárdica de etiologia desconhecida, caracterizada por insuficiência cardíaca e cardiomegalia<sup>2</sup>.

Em 1971, Oakley descreveu a cardiomiopatia como um distúrbio do músculo cardíaco de causa desconhecida, sendo, nesse mesmo ano, sugerida por John Goodwin a classificação da cardiomiopatia primária, abandonando o termo cardiomiopatia secundária e classificando a cardiomiopatia de acordo com a doença de base. Mas, essa mudança era complexa e não incluía todos os casos. Foi então que, em 1972, Goodwin & Oakley se juntaram para relatar a cardiomiopatia como uma doença miocárdica de causa desconhecida, classificando a condição com base em achados patológicos funcionais, como cardiomiopatia congestiva, hipertrófica (com ou sem obstrução) e obliterativa. Essa última, porém, precisou ser classificada como doença específica do músculo cardíaco devido à sua raridade<sup>3</sup>.

Praticamente 10 anos depois, a OMS/International Society and Federation of Cardiology (ISFC) Task Force definiu a cardiomiopatia como doenças do músculo cardíaco de etiologia desconhecida, refletindo o pouco conhecimento das doenças cardíacas na época, além de propor uma nova classificação de cardiomiopatia, como dilatadas, hipertróficas e restritivas – diferenciando-as das cardiomiopatias não classificadas que não se enquadravam nesses grupos. As cardiomiopatias não classificadas, por sua

vez, correspondiam à cardiomiopatia latente com anormalidades cardíacas iniciais e doenças específicas do músculo cardíaco de causa conhecida ou associadas a doenças sistêmicas<sup>4</sup>.

Além da hipertensão sistêmica ou pulmonar, foram excluídas doença arterial coronariana (DAC), valvopatias e doenças cardíacas congênitas. Em 1982, Goodwin afirmou que a classificação servia para preencher a lacuna entre a ignorância e o conhecimento, evidenciando os desafios da classificação da cardiomiopatia naquela época. Em 1996, a Força-Tarefa da OMS/ISFC publicou uma nova classificação baseada no conhecimento atual da fisiopatologia, etiologia e/ou patogênese dominante das doenças cardíacas<sup>5</sup>.

Com isso, a cardiomiopatia passou a ser definida como doença miocárdica associada à disfunção cardíaca e dividida em dilatada, hipertrófica e restritiva. Pela primeira vez foi incluída a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. As cardiomiopatias não classificadas que não se enquadravam nesses grupos, como miocárdio não compactado, mitocondrial, fibroelastose e disfunção sistólica com dilatação mínima, foram incluídas nesta classificação<sup>5</sup>.

Foram incluídas cardiomiopatias específicas, previamente conhecidas por doenças específicas do músculo cardíaco, que estão associadas a condições específicas ou distúrbios sistêmicos. As cardiomiopatias isquêmicas, valvares e hipertensivas foram incluídas no grupo das cardiomiopatias específicas, gerando confusão sobre o significado das doenças miocárdicas<sup>5</sup>.

## 1.2 CLASSIFICAÇÕES ATUAIS

Em 2006, a American Heart Association (AHA) publicou uma declaração científica com uma nova classificação de cardiomiopatia baseada na evolução dos testes genéticos e métodos de diagnóstico por imagem em cardiologia. Desenvolvida para facilitar a comunicação entre médicos e pesquisadores, o documento apresentava uma descrição de novas doenças cardíacas que, pela primeira vez, incluíam canalopatias e distúrbios do sistema de condução<sup>6</sup>.

A classificação da AHA de 2006 define as cardiomiopatias como um grupo heterogêneo de doenças miocárdicas associadas a disfunções mecânicas e/ou elétricas, frequentemente com etiologia genética. Elas podem ser sistêmicas ou exclusivas do coração, sendo divididas em<sup>6</sup>:

1. primárias ou confinadas ao coração e divididas em genéticas, mistas (genéticas e não genéticas) e adquiridas;
2. secundárias, como parte de doenças sistêmicas e anteriormente denominadas cardiomiopatias específicas.

Em 2008, a European Society of Cardiology (ESC) propôs uma nova definição de cardiomiopatia, que foi descrita como uma doença miocárdica caracterizada por miocárdio estrutural e funcionalmente anormal. A classificação da AHA, nesse caso, excluía DAC, hipertensão, valvulopatias e doenças cardíacas congênitas. A ESC dividiu as cardiomiopatias em

fenótipos clinicamente orientados: cardiomiopatia dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificada. As cardiomiopatias foram então subclassificadas em familiares e não familiares, onde familiar é a ocorrência em mais de um membro da família ou um fenótipo que pode ser causado pela mesma mutação genética. A cardiomiopatia genética esporádica é definida quando a mutação ocorre pela primeira vez. A não familiar é caracterizada pela ausência de história familiar relevante e é dividida em cardiomiopatia idiopática ou adquirida. A distinção entre cardiomiopatias e doenças específicas do músculo cardíaco foi abandonada<sup>7</sup>.

As principais diferenças na classificação AHA em comparação à classificação da ESC são<sup>7</sup>:

1. com a melhoria da compreensão das causas das doenças cardíacas, a distinção entre cardiomiopatias primárias e secundárias foi desafiadora,
2. a cardiomiopatia primária pode ter sintomas sistêmicos e vice-versa;
3. como as canalopatias podem não resultar em fenótipos morfofuncionais, não deve ser classificada como uma cardiomiopatia distinta.

Em 2013, um novo modelo de classificação foi proposto por Arbustini et al<sup>8</sup> – semelhante ao sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase) para câncer –, conhecido como MOGE(S), onde M se refere ao fenótipo morfofuncional; O ao envolvimento de órgãos/sistemas; G à herança genética ou familiar; e E à etiologia e o estado funcional (S), usando as classes funcionais do American College of Cardiology (ACC)/AHA (A a D) e da New York Heart Association (I a IV) (8). Segundo essa classificação, a cardiomiopatia é definida como miocárdio anormal morfológico e funcional na ausência de outras doenças que possam causar esse fenótipo.

A principal vantagem da MOGE(S) é a avaliação global para melhorar o diagnóstico, tratamento e resultados de pacientes com cardiomiopatia e familiares, além de facilitar a pesquisa por meio de uma classificação multicêntrica. Após a avaliação genética de um caso índice, é obrigatória a triagem familiar para detectar membros da família que possam ser portadores saudáveis da mutação e desenvolver a doença no futuro. Eles então podem ser aconselhados a evitar esportes competitivos ou tratados precocemente, antes da deterioração cardiovascular<sup>8</sup>.

Porém, ainda existem muitas limitações à MOGE(S), como a não inclusão de taquicardiomiopatia, cardiomiopatia associada a doenças endócrinas e cardiomiopatia periparto na classificação etiológica. Os estágios iniciais da doença miocárdica e a avaliação dinâmica dos fenótipos também não são contemplados e o documento não aborda o risco de morte cardíaca súbita, comum nessas doenças, assim como insuficiência cardíaca aguda e gravidade da disfunção ventricular que poderia impactar o tratamento e o prognóstico destes pacientes<sup>8</sup>.

Uma grande limitação é que a doença de Chagas, que é uma cardiomiopatia inflamatória crônica com manifestações clínicas específicas e graves, endêmica na América Latina e com taxas crescentes nos Estados Unidos e na Europa devido à imigração, não está incluída. Além disso, a pandemia da doença coronavírus 19 pode causar danos ao miocárdio, e a inclusão desta doença na classificação atual é considerada um desafio<sup>8</sup>.

## **2. TIPOS DE CARDIOMIOPATIA**

### **2.1 CARDIOMIOPATIA DILATADA**

Causa mais comum de insuficiência cardíaca, a cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma condição que não pode ser explicada por condições de carga anormais – aumento da pressão ou volume arterial – ou DAC, onde uma cardiomiopatia isquêmica pode ocorrer. Pode se desenvolver em qualquer idade, sendo mais comum em homens. Em crianças, é responsável por cerca de 60% de todos os casos de cardiomiopatia. A condição abrange doenças heterogêneas caracterizadas por hipertrofia ventricular inadequada (espessamento da parede ventricular) ou dilatação de um ou ambos os ventrículos (com adelgaçamento e alargamento)<sup>7,9</sup>.

Ocorre progressivamente e pode levar à insuficiência cardíaca descompensada. Nos países desenvolvidos, é um motivo comum para a necessidade de um transplante cardíaco. A CMD pode ser causada por um problema inerente ao miocárdio. Aproximadamente 20 a 48% dos casos são genéticos, caso em que a condição é chamada de CMD familiar. Foram identificados defeitos genéticos que afetam elementos estruturais nas células do músculo cardíaco (cardiomiócitos), canais iônicos, citoesqueleto e mitocôndrias<sup>1,10</sup>.

A CMD também pode ser secundária a causas sistêmicas, como inflamação, desnutrição e doenças infecciosas, autoimunes ou endócrinas. Em países desenvolvidos, como o Reino Unido, o consumo excessivo de álcool contribui para 21 a 36% dos casos. O risco de desenvolver a doença como resultado do uso indevido de álcool é influenciado por vários fatores de suscetibilidade, incluindo aqueles que são étnicos e genéticos. Em muitos casos, nenhuma causa definitiva é encontrada (CMD idiopática)<sup>11</sup>.

Cerca de 80% dos pacientes com CMD apresentam sintomas de insuficiência cardíaca, como dispneia, fadiga, dor torácica, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Também podem apresentar características clínicas de uma causa sistêmica subjacente. Para determinar qualquer causa subjacente, é importante obter um histórico médico e familiar detalhado, além de informações sobre possíveis infecções virais anteriores e uso de drogas e álcool<sup>11</sup>.

Ao exame, o batimento do ápice cardíaco pode estar deslocado devido à dilatação ventricular e pode haver sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como pernas inchadas, devido ao edema periférico e/ou sacral;

estertores decorrentes de congestão pulmonar; e veias do pescoço distendidas resultantes do aumento da pressão venosa jugular interna. A ausculta pode revelar um ritmo de galope, causado por uma bulha cardíaca extra (B3), que ocorre como parte da insuficiência cardíaca congestiva, ou podem ser identificadas características de regurgitação mitral que correspondem à dilatação do ventrículo esquerdo<sup>11</sup>.

### **2.1.1 Causas da CMD**

As principais causas da CMD idiopática são genéticas. Nesse sentido, Weintraub et al<sup>11</sup> destacam que 35% das CMD estão ligadas a alterações genéticas. Foi relatado que a maioria das mutações são padrões autossômicos dominantes, menos frequentemente ligados ao X, autossômicos recessivos ou mitocondriais<sup>11,12</sup>. Os genes mais envolvidos são:

#### **2.1.1.1 Gene TTN**

Nesse caso, 25% das cardiomiopatias dilatadas estão ligadas a mutações do gene TTN, presente no cromossomo 2 e codificado para a proteína titina, que conecta a actina e a miosina. As mutações que podem ocorrer são mutações sem sentido ou frameshift, variantes de splice ou inserções. Essas mutações resultam em uma variante truncada da titina. A variante truncada do TTN está presente em 1% da população saudável. Porém, foi relatado que sua presença é agravada pelo consumo excessivo de álcool e infecções virais. Possivelmente, ela também pode desempenhar um papel na cardiomiopatia periparto<sup>13,14</sup>.

#### **2.1.1.2 Gene LMNA**

Cerca de 5% das cardiomiopatias dilatadas são ocasionadas pela mutação do gene LMNA, presente no cromossomo 1, que codifica as lâminas proteicas A e C. Essas lâminas se reúnem para criar heterotetradímeros, que estabilizam a lâmina nuclear interna. A mutação dessas proteínas determina uma hélice alfa distorcida e, portanto, a incapacidade de formar multímeros para estabilizar a lâmina nuclear interna. Também está frequentemente associada a bloqueios atrioventriculares, fibrilação atrial e arritmias ventriculares. Além disso, mutações do gene LMNA estão presentes em patologias neuromusculares, como distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD), distrofia de cinturas, neuropatia axonal tipo 2 Charcot-Marie-Tooth e lipodistrofia parcial familiar. Nessas patologias, podem estar ligadas a uma herança ligada ao X ou autossômica recessiva<sup>15,16</sup>.

### **2.1.1.3 Genes Fosfolamban (PLN) e Filamina C (FLNC)**

Ambos parecem estar associados a 1 a 5% das CMD. Pacientes com mutações FLNC parecem ter um padrão mais arritmogênico, como aqueles com mutações LMNA<sup>12</sup>.

Outras mutações que podem causar CDM são aquelas relacionadas com genes da distrofina (DMD), actina cardíaca (ACTC), desmina (DES), as isoformas cardíacas da cadeia pesada da beta-miosina (MYH7), troponina T (TNNT2), troponina I (TNNI3), delta-sarcoglicano (SGCD), canal de sódio, tipo V (SCN5A) e desmoplakina (DSP)<sup>17</sup>.

### **2.1.2 Manifestação clínica**

Pacientes com CDM geralmente apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como dispneia, edema congestivo, ortopneia. Também podem apresentar arritmias – especialmente aqueles em que estão presentes mutações dos genes LMNA e FLNC –, assim como ocorrência de morte cardíaca súbita<sup>18</sup>.

### **2.1.3 Diagnóstico**

#### **2.1.3.1 Ecocardiografia**

A ecocardiografia costuma ser o exame para o primeiro diagnóstico. Geralmente é encontrada dilatação ventricular com hipocinesia difusa. Esse exame pode abordar uma causa possível, genética, sarcoidose ou infecciosa (miocardite) e fornecer informações prognósticas. Cerca de 40% dos pacientes com CDM desenvolvem remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (RRVE), que apresenta pior prognóstico. Alterações típicas da RRVE, como envolvimento de outras câmaras, aumento do tamanho do átrio esquerdo, insuficiência mitral funcional e alteração da diástole, podem ser encontradas na ecocardiografia<sup>19</sup>.

#### **2.1.3.2 Eletrocardiograma (ECG)**

O ECG é o exame que deve ser realizado na investigação da cardiomiopatia dilatada e na primeira avaliação. Pode dar alguns tipos de indicações, incluindo distúrbios compatíveis com hipertrofia ventricular; ondas Q patológicas ou distúrbios de repolarização; alterações de condução, como prolongamento do PR, típico de alterações laminares, SCN5A hereditário ou mesmo bloqueios AV; bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e hemibloqueio<sup>19,20</sup>. A presença de fibrilação atrial, ou BRE, pode ser indicativa de desenvolvimento de RRVE e, portanto, está associada a um significado prognóstico desfavorável<sup>20</sup>.

### **2.1.3.3 Teste de laboratório**

Os exames laboratoriais podem fornecer informações de natureza etiológica. Por exemplo, um aumento nos níveis de CPK pode sugerir um distúrbio relacionado à distrofina, uma laminopatia ou, mais raramente, uma doença de sarcoglicanos, desminopatia ou miopatia miofibrilar. Um aumento dos níveis de TSH pode sugerir causas endocrinológicas. Outros exames – como HIV, Chagas, Borrelia – podem indicar doenças infecciosas. Um aumento nos níveis de tiamina pode revelar abuso de álcool e com um aumento no BNP, o nível da função renal pode sugerir uma estratificação prognóstica<sup>19,21</sup>.

### **2.1.3.4 Ressonância magnética cardíaca (RMC)**

A ressonância magnética também é indicada na investigação inicial da cardiomiopatia dilatada. Pode fornecer informações sobre a etiologia. Um realce tardio do gadolínio pode ser encontrado quando há necrose ou cicatriz, indicando uma possível presença de inflamação, especialmente se associada a imagens características de edema e hiperemia<sup>22</sup>.

### **2.1.3.5 Angiografia coronária**

É indicada na investigação diagnóstica por excluir possível etiologia isquêmica<sup>19</sup>.

### **2.1.3.6 Biópsia endomiocárdica**

É indicada somente quando um diagnóstico que influencia a terapia pode ser feito, portanto na suspeita de miocardite, sarcoidose, hemocromatose<sup>11,19</sup>.

### **2.1.3.7 Teste genético**

A base genética da CMD exige a realização de testes genéticos em familiares de pacientes acometidos. Até 50% das famílias de pacientes podem apresentar mutação genética patogênica. Essas são abordagens emergentes para análises genéticas mais extensas<sup>11</sup>. Outro aspecto importante é a relação genótipo-fenótipo, que pode fornecer informações prognósticas fundamentais. Por exemplo, nos portadores de mutações LMNA podem indicar o desenvolvimento de arritmias ventriculares com potencial mortal e que, por meio dessa informação, podem ser prevenidas<sup>19</sup>.

## **2.1.4 Gerenciamento**

O manejo do paciente com CDM envolve o manejo e a prevenção das duas patologias com maior mortalidade ligada à doença: insuficiência cardíaca e arritmias. O manejo da doença cardíaca congestiva envolve o uso de diuréticos (furosemida) e vasodilatadores (nitratos) ou de inotrópicos, de acordo com o caso<sup>23</sup>.

A insuficiência cardíaca crônica deve ser tratada com medicamentos normalmente usados, como inibidores da ECA e BRA – úteis na prevenção de RRVE –; betabloqueadores; inibidor da neprilisina do receptor da angiotensina (ARNI), como sacubitril-valsartana); antagonistas de mineralocorticoides; ivabradina; furosemida – útil em pacientes com doenças congestivas, mas sem alterar muito a mortalidade; digoxina, em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial<sup>11</sup>.

A informação genética pode ser útil na terapia, pois as formas em que há mutação do gene SCN5A respondem mal à terapia convencional. Seu fenótipo pode ser controlado com medicamentos que inibem os canais de sódio, como amiodarona e flecainida<sup>11,23</sup>. Para prevenção de arritmias ventriculares, a instalação de dispositivos elétricos, como cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI), está indicada para<sup>24</sup>:

- Pacientes que sobreviveram a uma taquicardia ventricular, ou;
- Pacientes que tiveram taquicardia ventricular sintomática e;
- Na prevenção primária na cardiomiopatia dilatada pós-isquêmica.

A estimulação biventricular é indicada em pacientes com bradiarritmias sintomáticas. A abordagem cirúrgica envolve transplante cardíaco, correção de insuficiência mitral ou LVRRR e suporte mecânico (ECMO)<sup>11,25</sup>. Um aspecto interessante no manejo da CMD é a possibilidade de tratar farmacologicamente pacientes que ainda não desenvolveram sintomas, mas que apresentam mutações compatíveis (genótipo positivo-fenótipo negativo). Dois ensaios clínicos demonstraram que o uso precoce de carvedilol ou eplerenona pode impactar favoravelmente o resultado<sup>26,27</sup>. Outro campo de estudo em desenvolvimento é o uso de células-tronco em pacientes com CMD e fração de ejeção reduzida, mas ainda não existem estudos suficientes sobre isso<sup>28</sup>.

## **2.2 CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Identificada pela primeira vez em 1957, no St. George's Hospital, em Londres, em oito pacientes que apresentavam espessamento assimétrico do septo cardíaco (hipertrofia) do ventrículo esquerdo, a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) foi desde então reconhecida globalmente, com uma

prevalência de 0,2% na população geral. Os pacientes podem apresentar morte cardíaca súbita. A mortalidade é estimada em 1% ao ano<sup>29,30</sup>.

A CMH é um distúrbio heterogêneo caracterizado por hipertrofia ventricular esquerda e, em alguns casos, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo<sup>29</sup>. Em cerca de 60% dos adultos e adolescentes, a condição é causada por doença familiar. Várias mutações genéticas foram descritas na CMH, incluindo as que afetam proteínas importantes para a função do sarcômero<sup>31</sup>.

Normalmente os defeitos genéticos são autossômicos dominantes, embora também tenham sido descritos padrões recessivos autossômicos e relacionados ao sexo<sup>11</sup>. Esse comprometimento genético pode incluir o gene da cadeia pesada da  $\beta$ -miosina, a proteína C de ligação à miosina e a troponina T, responsáveis por 70-80% de todos os casos de CMH hereditária. Alguns pacientes herdam mais de um defeito genético e podem apresentar doenças mais graves<sup>10,31</sup>.

Outras causas de CMH correspondem a doenças metabólicas ou neuromusculares causadas por problemas genéticos (5 a 10% dos casos)<sup>29</sup> e causas não genéticas, como amiloidose, uma condição rara na qual a proteína amiloide anormal se acumula no coração. A idade é um detalhe importante na CMH, pois as causas metabólicas ou neuromusculares hereditárias são mais comuns em recém-nascidos e bebês do que em crianças mais velhas e adultos<sup>30</sup>.

A reconstrução de uma história genética pode ajudar a definir o padrão de herança da doença. Os elementos-chave incluem: histórico familiar de morte súbita cardíaca; insuficiência cardíaca ou arritmias inexplicáveis; e sinais e sintomas de uma causa sistêmica subjacente. Alguns pacientes apresentam poucos sintomas, enquanto outros podem sentir dor no peito, dispneia, palpitações e/ou síncope. Pacientes com CMH podem correr risco de morte súbita na ausência de quaisquer sintomas prévios<sup>29</sup>.

O exame não revela necessariamente nada de anormal, pois nem todos os pacientes apresentam obstrução da saída do ventrículo esquerdo causada por ventrículo hipertrofiado. Os sinais mais prováveis são elevação paraesternal proeminente, detectada ao colocar a base da mão sobre a região paraesternal esquerda (lado do esterno); se a mão for levantada da parede torácica a cada batimento cardíaco, isso indica uma elevação paraesternal proeminente e pode apontar para hipertrofia ventricular<sup>29</sup>.

Os pacientes também podem ter veias do pescoço distendidas, devido ao aumento da pressão venosa jugular. A palpação do batimento apical do coração pode revelar um aumento do impulso apical do ventrículo esquerdo ou, raramente, um frêmito sistólico. Também pode haver sopro pansistólico resultante de regurgitação valvar mitral. Outro tipo de sopro pode estar presente, causado por fluxo turbulento na via de saída, que é mesossistólico com som crescendo-decrescendo<sup>29</sup>.

### 2.2.1 Causas da CMH

Em quase 40% dos pacientes com CMH, os genes causais permanecem não identificados. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais as mutações genéticas sarcoméricas causam CMH ainda não são totalmente compreendidos<sup>31</sup>.

Os genes mais envolvidos são:

- **Gene MYBPC3 (locus 11p11.2)** – codifica a proteína C de ligação à miosina cardíaca do filamento intermediário. Várias mutações deste gene foram identificadas como missense, absurdo, splicing, deleção e inserção. É o gene mais comum envolvido, representando até 40% das mutações<sup>32</sup>;
- **Gene MYH7 (locus 14q11.2)** – codifica a cadeia pesada de beta-miosina de filamento grosso. Está presente em cerca de 15 a 25% dos pacientes com CMH<sup>32,33</sup>;
- **Gene TNNT2 (locus 1q32.1)** – codifica a troponina T do músculo cardíaco de filamento fino. Representa 5 a 10% dos casos<sup>33</sup>;
- **Gene TNNI3 (locus 19q13.4)** – codifica a troponina I cardíaca de filamento fino e está presente em 4 a 8% dos casos<sup>34</sup>.

Os genes raros envolvidos são:

- **Gene MYL2 (locus 12q23-q24)** – codifica a cadeia leve regulatória da miosina do filamento grosso<sup>35</sup>;
- **Gene MYL3 (locus 3p21.3)** – codifica a cadeia leve essencial da miosina do filamento grosso<sup>35</sup>;
- **Gene TPM1 (locus 15q22.1)** – codifica  $\alpha$ -tropomiosina de filamento fino<sup>36</sup>;
- **Gene ACTC1 (locus 15q11q14)** – codifica a actina  $\alpha$ -cardíaca de filamento fino<sup>37</sup>.

### 2.2.2 Manifestações clínicas

Muitos pacientes com CMH não apresentam sintomas ou apenas sintomas leves ao longo da vida. A dispneia aos esforços, como sintoma de insuficiência cardíaca (IC), está presente em mais de 90% dos pacientes sintomáticos. Dor torácica típica ao esforço ocorre em 25 a 30% dos casos, enquanto episódios de síncope são detectados em cerca de 15 a 25% dos pacientes com CMH. Outros 20% desses pacientes relatam episódios de pré-síncope. A CMH pode desencadear arritmias supraventriculares e ventriculares, além de manifestar em palpitações, dispneia, pré-síncope/síncope<sup>34</sup>.

A arritmia supraventricular mais comum é, como na população em geral, a fibrilação atrial. Entre as arritmias ventriculares, episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) estão presentes em cerca de 75% dos pacientes<sup>38</sup>. Ao contrário da grande maioria, cerca de 8% desses

indivíduos apresentam uma evolução da patologia que leva a uma remodelação do ventrículo esquerdo com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50%. Eles geralmente apresentam sintomas de IC mais graves e maior risco de morte cardíaca súbita<sup>39</sup>. Dois tipos de sopro são comuns na CMH<sup>33</sup>:

- Sopro sistólico que começa logo após S1 e é melhor audível no ápice e na borda esternal esquerda inferior, devido à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (OVSVE).
- Sopro holossistólico ouvido mais alto no ápice que se irradia para a axila, devido à regurgitação mitral.

### **2.2.3 Diagnóstico**

Por se tratar de uma doença hereditária, o diagnóstico da CMH exige histórico médica, que pode ajudar a identificar familiares acometidos pela doença. Outro aspecto importante é o reconhecimento de sinais de alerta, que orientam a escolha de outros testes diagnósticos<sup>21</sup>. O eletrocardiograma é útil, pois pode apresentar anomalias, enquanto o ecocardiograma (ECG) e/ou a ressonância magnética cardíaca são usados para identificar anomalias estruturais. Também podem auxiliar a identificar a espessura da parede ventricular esquerda que, quando superior a 15 mm, constitui um diagnóstico, na ausência de condições de sobrecarga, incluindo hipertensão, doença valvular, entre outras<sup>40</sup>.

#### **2.2.3.1 Eletrocardiograma**

É o teste mais sensível para CMH, com resultados anormais em mais de 90% dos casos. Devido a esse benefício e ao baixo custo de execução costuma ser o primeiro exame realizado no processo diagnóstico. Porém, é preciso considerar sua baixa especificidade, para que nenhuma anomalia encontrada seja patognomônica. Os achados eletrocardiográficos mais comuns são: anomalias da onda P – índice de dilatação atrial esquerda ou bilateral –; ondas Q proeminentes nas derivações lateral (I, aVL, V4–V6) e inferior (II, III, aVF); anomalias de repolarização; desvios. Ondas T profundas e invertidas podem ser encontradas nas precordiais (V2-V4), sendo sugestivas da variante médio-ventricular ou apical da CMH<sup>34</sup>.

#### **2.2.3.2 Holter dinâmico de EKG**

Não é útil para o diagnóstico, mas é essencial para a identificação de arritmias. A taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), em particular, se correlaciona com a morte súbita cardíaca. Embora o monitoramento de rotina dure 24 a 48 horas, estudos demonstraram que o monitoramento contínuo por até 14 dias tem uma sensibilidade significativamente maior. A alta

prevalência de TVNS nesses pacientes parece questionar sua utilidade para estratificação de risco de morte súbita cardíaca<sup>38</sup>.

### **2.2.3.3 Ecocardiografia**

A ecocardiografia transtorácica (ETT) deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de diagnóstico de CMH. Somente a espessura da parede do ventrículo esquerdo – superior a 15 mm – é indispensável para o diagnóstico da doença. Outras descobertas são<sup>38,41</sup>:

- Disfunção diastólica;
- Aumento do átrio esquerdo associado ao risco aumentado de fibrilação atrial;
- Disfunção sistólica avaliada com deformação longitudinal global (SGL), que está associada a maior risco de insuficiência cardíaca, mesmo com fração de ejeção do VE normal;
- Obstrução da OVSVE devido ao movimento anterior sistólico (SAM) da valva mitral. A obstrução é definida como um gradiente ventricular esquerdo máximo > 30 mmHg em repouso ou durante exercícios ou manobras provocativas, como valsalva;
- Teste de esforço.

Há algumas décadas, o teste de esforço era subutilizado, pois a CMH era considerada uma contraindicação relativa. Porém, estudos posteriores mostraram que o teste é seguro e essencial no processo diagnóstico-terapêutico da CMH. É útil para identificar obstrução da via de saída em pacientes sem gradiente em repouso, resposta anormal da pressão arterial, doença arterial coronariana coexistente, arritmias ventriculares provocáveis e, consequentemente, avaliar a estratificação de risco para morte súbita cardíaca<sup>42</sup>.

### **2.2.3.4 Ressonância magnética**

Deve ser realizada em todos os pacientes com CMH. Permite coletar mais informações sobre a anatomia cardíaca em comparação com a ecocardiografia transtorácica (ETT). Mostra detalhadamente o septo, a válvula mitral e os músculos papilares, úteis para a avaliação pré-operatória antes da miectomia septal ventricular<sup>43</sup>.

Com a injeção de contraste, como realce tardio com gadolínio (RTG), a ressonância magnética detecta padrões típicos de hiper-realce, capazes de diferenciar a CMH de outras causas chamadas não sarcoméricas, que podem mimetizar a CMH, como a doença de Anderson-Fabry<sup>44</sup>. Além disso, a fibrose miocárdica, detectada com RTG, parece aumentar o risco de arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca em pacientes com CMH<sup>45</sup>. O exame também mostra detalhadamente o septo, a válvula mitral e os músculos papilares, sendo útil para a avaliação pré-operatória antes da miectomia septal ventricular<sup>46</sup>.

### **2.2.3.5 Teste genético**

Os testes genéticos para detectar a presença de mutações patogênicas específicas não estão disponíveis em todo o mundo. Nem todas as mutações subjacentes à CMH são conhecidas ainda. Além disso, devido à variável dessas mutações, ter a mutação não significa ser afetado pela CMH. Pacientes com a mutação patogênica, mas na ausência de doença, são chamados pacientes “genótipo positivo/fenótipo negativo”. Eles podem manifestar a doença durante a vida. Por isso, são elegíveis para acompanhamento periódico com eletrocardiograma, ecocardiografia, ressonância magnética, entre outros. Esses exames são realizados principalmente em parentes de primeiro grau de pacientes com uma mutação patogênica conhecida, para identificar aqueles que apresentam maior risco de desenvolver CMH. Parentes sem mutação podem receber alta do acompanhamento<sup>47</sup>.

Outro aspecto importante do teste genético é diferenciar a CMH de outras síndromes, chamadas de causas não sarcoméricas, devido à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, que pode exigir manejo diferenciado. Por exemplo, a doença de Fabry é causada por mutações no gene que codifica a alfa-galactosidase A; na síndrome de Noonan, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ocorre devido a mutações nos genes que codificam componentes da via RAS MAPK; e na cardiomiopatia de armazenamento de glicogênio, a HVE está associada a mutações em genes que codificam uma subunidade da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMP) e proteína de membrana 2 associada ao lisossoma (LAMP2)<sup>48-50</sup>.

### **2.2.4 Gerenciamento**

Para pacientes assintomáticos, a abordagem conservadora é preferível. Nenhuma medicação é indicada, mas o acompanhamento periódico para avaliar a evolução da doença é fundamental<sup>51</sup>. A via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) é definida como gradiente da via de saída do VE em repouso ou provocado >30 mmHg. Nos pacientes com CMH, os sintomas de IC progressiva – como fadiga e dispneia – ou dor torácica em 90% dos casos são decorrentes da OVSVE e podem ser tratados a princípio com betabloqueadores.

Casos os betabloqueadores sejam ineficazes ou não tolerados, é possível usar disopirâmida, quando disponível, ou bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil e diltiazem). A perda de peso deve ser incentivada. A hipovolemia deve ser evitada – por isso, vasodilatadores e diuréticos não são indicados<sup>40</sup>. Se a terapia farmacológica for ineficaz ou o gradiente de saída do VE for >50 mmHg, o tratamento invasivo pode ser realizado. Nesse caso, geralmente a primeira escolha para tratar OVSVE é a miectomia septal

ventricular (procedimento de Morrow), sendo a ablação septal com álcool a segunda possibilidade<sup>52,53</sup>.

Cerca de 10% dos pacientes com CMH e sintomas de insuficiência cardíaca não apresentam OVSVE. Seus sintomas provavelmente são sustentados por disfunção diastólica e redução do enchimento ventricular, embora essas alterações possam ser indetectáveis pela ecocardiografia<sup>54</sup>. Nesse caso, quando a FEVE for >50%, os sintomas podem ser tratados com  $\beta$ -bloqueadores, verapamil ou diltiazem, baixa dosagem de diuréticos de alça e tiazídicos. Se FEVE <+50%,  $\beta$ -bloqueadores, IECA, antagonista do receptor mineralocorticoide, baixa dose de diuréticos de alça e tiazídicos podem ser usados<sup>30</sup>.

A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais comum em pacientes com CMH. Pode ser responsável por sintomas como palpitações ou dispneia e de piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. O tratamento é comparável ao utilizado na população geral, mas deve-se ressaltar que pacientes com CMH são menos tolerantes a frequências cardíacas elevadas e apresentam maior risco tromboembólico. Por isso, é necessária uma abordagem mais agressiva ao controle do ritmo, sendo preferível a introdução imediata de terapia anticoagulante profilática<sup>55</sup>.

A TVNS é um achado comum no eletrocardiograma de rotina, sendo um fator de risco para morte súbita cardíaca, mas geralmente nenhuma terapia antiarrítmica é necessária. Não existe evidência de que a taquicardia ventricular monomórfica (TV) sustentada bem tolerada tenha um pior prognóstico em comparação com a TVNS. Pacientes que não toleram TV podem ser elegíveis para terapia com cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDI) e tratamento com betabloqueadores ou amiodarona para prevenção secundária<sup>30</sup>.

O tratamento com mavacamten melhorou a capacidade de exercício, a obstrução da VSVE, a classe funcional da NYHA e o estado de saúde em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Os resultados do ensaio realizado para avaliar seu potencial destacam os benefícios do tratamento específico da doença, sendo eficaz para casos de CMH obstrutiva sintomática<sup>56</sup>.

### **2.3 CARDIOMIOPATIA RESTRITIVA**

Caracterizada por rigidez ventricular que leva à redução do enchimento ventricular e do volume diastólico durante o ciclo cardíaco, CMR pode estar manifestada em pacientes com função sistólica quase normal, mas disfunção diastólica na ecocardiografia. Ao contrário das outras cardiomiopatias – que são definidas por alterações morfológicas nos ventrículos –, a CMR é definida com base nos problemas hemodinâmicos resultantes. É a cardiomiopatia menos comum e representa 5% das cardiomiopatias pediátricas<sup>10,57</sup>.

Existem várias causas de CMR, mas em 50% nenhuma causa é identificada. Alguns tipos afetam mais determinados grupos étnicos do que outros, a exemplo da endomiocardiofibrose, mais prevalente em países tropicais e países da África Subsaariana, como Camarões. Em outras regiões, a doença é mais comum devido à amiloidose, sarcoidose e hemocromatose<sup>57</sup>.

A CMR pode se desenvolver a partir de uma causa primária, como a endomiocardiofibrose ou ser secundária a outras condições sistêmicas que causam infiltração do miocárdio, como amiloidose, sarcoidose e efeitos de radiação; a condições que causam carga anormal nas células miocárdicas, incluindo hemocromatose (um estado de sobrecarga de ferro), distúrbios de armazenamento de glicogênio ou doença de Fabry (causada pelo acúmulo de globotriaosilceramida; e a outros tipos de cardiomiopatia, causando um tipo restritivo de fisiopatologia. Também pode estar associada a sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como edema periférico, aumento da pressão venosa jugular e ritmo de galope, assim como características de doença sistêmica subjacente<sup>57</sup>.

### 2.3.1 Causas da CMR

A CRM é classificada em<sup>58</sup>:

Infiltrativa

- a) **Amiloidose** – adquirida/herdada;
- b) **Variantes do gene TTR** – V122I; I68L; L111M; T60A; S23N; P24S; W41L; V30M; V20I – e APOA1;
- c) **Sarcoidose** – adquirida;
- d) **Hiperoxalúria primária** – herdada.

Doença de armazenamento

- a) **Doença de Fabry** – herdada / **Gene** – GLA;
- b) **Doença de Gaucher** – herdada / **Gene** – GBA;
- c) **Hemocromatose hereditária** – herdada / **Genes** – HAMP, HFE, HFE2, HJV, PNPLA3, SLC40A1, Tfr2;
- d) **Doença de armazenamento de glicogênio** – herdada;
- e) **Mucopolissacaridose tipo I (síndrome de Hurler)** – herdada / **Gene** – IDUA;
- f) **Mucopolissacaridose tipo II (síndrome de Hunter)** – herdada / **Gene** – IDS;
- g) **Doença de Niemann-Pick** – herdada / **Genes** – NPC1, NPC2, SMPD1.

Não infiltrativa

- a) **Idiopática** – adquirida;
- b) **Cardiomiopatia diabética** – adquirida;
- c) **Esclerodermia** – adquirida;
- d) **Miopatias miofibrilares** – herdadas / **Genes** – BAG3, CRYAB, DES, DNAJB6, FHL1, FLNC, LDB3, MYOT;

- e) **Pseudoxantoma elástico** – herdado / **Gene** – ABCC6;
- f) **Distúrbios das proteínas sarcoméricas** – herdadas / **Genes** – ACTC,  $\beta$ -MHC, TNNT2, TNNI3, TNNC1, DES, MYH, MYL3, CRYAB;
- g) **Síndrome de Werner** – herdada / **Gene** – WRN.

#### Endomiocárdica

- a) **Doença cardíaca carcinoide** – adquirida;
- b) **Endomiocardiofibrose idiopática** – adquirida;
- c) **Síndrome hipereosinofílica** – adquirida;
- d) **Leucemia eosinofílica crônica** – adquirida;
- e) **Medicamentos, como serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriais, busulfan** – adquiridos;
- f) **Fibroelastose endocárdica** – herdada / **Genes** – BMP5, BMP7, TAZ;
- g) **Consequência do câncer / terapia contra o câncer** – câncer metastático, medicamentos (antraciclina), radiação (adquirida).

### 2.3.2 Apresentação clínica

A apresentação clínica depende da patologia associada no caso de CMR secundárias. Porém, em todos os tipos de CMR e, especialmente, no padrão idiopático, o comprometimento diastólico pode afetar tanto o ventrículo esquerdo como o direito. Os sinais e sintomas da CMR refletem a congestão sistêmica e pulmonar. Os sintomas mais comuns são dispneia e edema pulmonar, mas palpitações, fadiga, ortopneia e dor torácica podem estar presentes. No exame clínico podem ser encontrados distensão venosa jugular, sopro sistólico, terceira bulha cardíaca, estertores pulmonares e edema periférico. Hepatoesplenomegalia, ascite e anasarca são mais raras e estão presentes apenas em estágios avançados da doença<sup>59</sup>.

Alguns estudos mostram como a disfunção autonômica cardíaca e periférica em pacientes com CMR está associada à redução da sensibilidade barorreflexa, causando deterioração clínica e arritmias. A presença de uma fração de ejeção normal subestima a evolução da doença<sup>58</sup>. Clinicamente, a CMR não é distinguível da pericardite constrictiva (PC). O histórico de cirurgia cardíaca, trauma, tuberculose, malignidade, entre outros, são mais sugestivos de PC, enquanto níveis plasmáticos elevados de BNP são mais sugestivos de CMR<sup>60</sup>. Na radiografia de tórax, o achado de calcificações pericárdicas e/ou baixas voltagens de QRS no ECG direcionam o diagnóstico para PC. A mecânica ventricular esquerda derivada do rastreamento tecidual na ecocardiografia e na ressonância magnética cardíaca pode fornecer informações adicionais para facilitar essa distinção<sup>61</sup>.

## **2.3.3 Diagnóstico**

### **2.3.3.1 Eletrocardiograma**

Cerca de 99% dos pacientes com CMR apresentam anormalidades no ECG. A fibrilação atrial é mais comum na arritmia, devido ao aumento atrial. Segmento ST elevado com ondas T de pico tardio entalhado ou bifásico é um achado comum. Além disso, depressão significativa do segmento ST com inversão de T mimetizando isquemia subendocárdica é descrita em alguns casos e parece estar associada a um risco aumentado da doença. Batimentos ventriculares e atriais prematuros também podem estar presentes<sup>59,62</sup>.

### **2.3.3.2 Radiografia de tórax**

O achado mais comum na radiografia de tórax é a cardiomegalia, devido ao aumento atrial bilateral. Outros achados podem ser congestão venosa pulmonar, edema intersticial e derrame pleural<sup>59</sup>.

### **2.3.3.3 Ecocardiografia**

Tipicamente, mostra ausência de hipertrofia ou dilatação ventricular, fração de ejeção sistólica do VE preservada, aumento atrial bilateral e disfunção diastólica. A American Society of Echocardiography (ASE) sugere quatro parâmetros para identificar a disfunção diastólica<sup>63</sup>:

- 1) Índice de volume máximo do átrio esquerdo (AE) >34 mL/m;
- 2) Velocidade de pico da regurgitação tricúspide (VRT) >2,8 m/s;
- 3) Razão E/e' média >14;
- 4) Velocidade e' anular // e' septal <7 cm/s // e' lateral <10 cm/s.

A relação entre o pico sistólico da veia pulmonar e a velocidade diastólica máxima e as alterações na relação E/A com a manobra de valsalva são usadas para mostrar o aumento das pressões de enchimento do VE. Alguns achados ecocardiográficos também são importantes para diferenciar uma forma idiopática aparente de CMR e secundária, como na doença cardíaca sarcoide, síndrome hipereosinofílica, cardiomiopatia diabética, esclerodermia, fibrose endomiocárdica, radiação, doença cardíaca carcinoide, câncer metastático, entre outras. Além disso, eles fornecem dados adicionais para distinguir a CMR da pericardite constrictiva<sup>63,64</sup>.

### **2.3.3.4 Ressonância magnética**

Fornecer mais informações do que a ecocardiografia, sendo útil para identificar padrões específicos característicos de doenças que causam

CMR. Por exemplo, o realce tardio com gadolínio (RTG) subendocárdico difuso tem uma especificidade de cerca de 95% para o diagnóstico de amiloidose cardíaca (AC). Por outro lado, o RTG na ressonância magnética foi identificado como um fator prognóstico valioso em pacientes com sarcoidose cardíaca ou AC. Além disso, como a ecocardiografia, o exame pode ser realizado para diferenciar a CMR da pericardite constrictiva<sup>65</sup>.

### **2.3.3.5 Biópsia endomiocárdica**

A biópsia endomiocárdica é realizada principalmente quando outros testes são inconclusivos. Pode detectar, por exemplo, a presença de deposição de amiloide ou ferro para confirmar ou excluir algumas CMR secundárias. Porém, devido ao padrão irregular de partes desta doença, pode ser útil realizar a ressonância magnética para orientar este teste e diminuir a probabilidade de um falso negativo<sup>59</sup>.

## **2.5.4 Tratamento**

As CMR secundárias podem ter um manejo diferente, pois podem depender da gênese específica da doença subjacente. Para a forma idiopática, o manejo visa limitar os sintomas da IC<sup>66</sup>. Para melhorar o enchimento ventricular e diminuir a disfunção diastólica, reduzindo a frequência cardíaca, podem ser utilizados bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos, como verapamil, diltiazem. Betabloqueadores também podem ser administrados. Além disso, esse tipo de droga tem demonstrado efeito positivo no relaxamento ventricular. Arritmias devem ser tratadas e o ritmo sinusal deve ser preferido. Se o ritmo sinusal não for restaurável, deverá ser administrada anticoagulação oral. Desfibriladores implantáveis são considerados, mesmo que critérios de seleção precisos possam ser difíceis de definir<sup>67</sup>.

O transplante cardíaco é o único tratamento definitivo para a CMR. É reservado para pacientes com IC intratável. Devido ao curso progressivo da doença, alguns grupos de estudo recomendam listá-los para transplante no momento do diagnóstico, mesmo em pacientes assintomáticos. Diuréticos de alça, por sua vez, são administrados para aliviar a congestão venosa na circulação pulmonar e sistêmica. Doses elevadas devem ser evitadas, pois uma queda excessiva da pré-carga pode reduzir demais o débito cardíaco, causando hipotensão. A digoxina deve ser usada com cautela, devido ao seu efeito arritmogênico<sup>68</sup>.

## **2.6 CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA**

Foi identificada pela primeira vez em 1700, em uma família que apresentava dilatação específica do ventrículo direito. Desde então, surgiram vários relatos de pacientes com a doença, caracterizada por músculo

ventricular que foi substituído por tecido fibrogorduroso. Até recentemente, a CMA era conhecida como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, mas se tornou evidente que o ventrículo esquerdo pode ser afetado em até 75% dos pacientes<sup>69</sup>.

A condição é uma causa significativa de morte súbita cardíaca, devido à instabilidade elétrica e consequente taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. Seus sintomas incluem: palpitações ou síncope; sinais de insuficiência ventricular, como ascite, congestão hepática, aumento da pressão venosa jugular e edema acentuado; Arritmias potencialmente fatais<sup>10</sup>.

### **2.6.1 Causas da CMA**

A CMA é uma doença de base genética, caracterizada pela substituição progressiva do miocárdio por um tecido fibrogorduroso que parte do epicárdio para se tornar transmural, com desenvolvimento de múltiplos aneurismas. A localização normalmente é no triângulo da displasia, que inclui o ápice, a via de influxo e a via de saída do ventrículo direito, mas, muitas vezes, também envolve o ventrículo esquerdo – em até 76% dos casos<sup>70,71</sup>. Outro elemento interessante é a descoberta de um genoma viral em autópsias, sugerindo uma causa infecciosa. Possivelmente, os vírus não são a causa e a degeneração miocárdica pode estimular uma infecção viral. Do ponto de vista genético, as mutações mais importantes relacionadas à cardiomiopatia arritmogênica são as dos genes do desmossomo<sup>72</sup>.

Os genes mais envolvidos são<sup>72</sup>:

- JUP;
- DSP;
- PKP2;
- DSG2;
- DSC2.

A mutação JUP causa a doença de Naxos, doença típica da ilha grega em que os pacientes apresentam ceratoderma palmoplantar, cabelos lanosos e cardiomiopatia arritmogênica de padrão recessivo. As mutações do gene DSP foram encontradas na América do Sul, em um distúrbio recessivo caracterizado por ceratoderma, cabelos lanosos e cardiomiopatia arritmogênica, mas com prevalência no ventrículo esquerdo. Outros genes envolvidos são aqueles ligados ao envelope nuclear: LMNA e TMEM43<sup>72</sup>. Depois, há mutações da área composta, um tipo misto de estrutura juncional composta por proteínas juncionais desmossômicas e aderentes. No entanto, existem genes em comum com outras cardiomiopatias, como DES, PLN, TGFB3, TTN, SCN5A<sup>71</sup>.

## **2.6.2 Manifestação clínica**

A CMA pode variar sua expressão fenotípica, desde indivíduos completamente assintomáticos até o desenvolvimento de arritmias ventriculares que podem ser fatais e levar à morte súbita cardíaca<sup>73</sup>. A apresentação clínica mais típica é relacionada a arritmias capazes de causar palpitações, síncope – geralmente durante o exercício – e parada cardíaca. Porém, foi descrito como uma apresentação clínica que também pode simular miocardite com alterações na repolarização do ECG e dor torácica<sup>74</sup>. Existem quatro estágios naturais para a CMA<sup>69</sup>:

- A fase oculta, na qual não há alterações estruturais sutis no ventrículo direito, com ou sem arritmias ventriculares menores. Nesse caso, a morte súbita cardíaca pode ocorrer ainda na fase inicial, como primeira manifestação da doença em jovens previamente assintomáticos;
- A segunda fase é caracterizada pela ocorrência de arritmias associadas a alterações funcionais e estruturais manifestas no ventrículo direito, detectáveis pelos exames de imagem. Os pacientes podem apresentar sintomas arrítmicos, como palpitações, síncope ou parada cardíaca;
- A terceira fase é caracterizada por insuficiência ventricular direita (VD), com função VE relativamente preservada.
- O estágio final é caracterizado por envolvimento significativo paralelo do ventrículo esquerdo (VE) com disfunção sistólica. Nessa fase, a CMA pode mimetizar a cardiomiopatia dilatada de outras causas e complicações relacionadas, como fibrilação atrial e eventos tromboembólicos.

A morte súbita cardíaca é normalmente decorrente do desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais, devido ao desenvolvimento de circuitos de reentrada nas áreas onde se desenvolve cicatriz fibrogordurosa. Outra hipótese propõe uma conexão cruzada entre desmossomos e canais de sódio, que pode levar ao desenvolvimento de arritmias fatais. Essa hipótese pode ser apoiada pela constatação de que mesmo na primeira fase da doença, onde não há alterações estruturais nos ventrículos, os pacientes podem apresentar arritmias e morte súbita cardíaca<sup>75,76</sup>.

## **2.6.3 Diagnóstico**

Em 1994, diretrizes internacionais estabeleceram critérios diagnósticos para CMA do ventrículo direito, que foram alterados em 2010. Esses critérios incluem teste diagnóstico, histológico/biópsia e avaliações anamnésicas<sup>74,77</sup>.

### **2.6.3.1 Ecocardiografia**

Foi observado que alterações globais ou segmentares na cinética e mudanças estruturais do ventrículo também podem ser avaliadas com ressonância magnética ou com cateterização do ventrículo direito<sup>74,77</sup>.

### **2.6.3.2 Eletrocardiograma**

O aspecto diagnóstico mais característico é a presença de ondas T invertidas nas derivações anteriores, com prevalência variando de 19% a 94%, a presença de onda Épsilon (sinais reproduzíveis de baixa amplitude entre o final do complexo QRS até o início da onda T), presença de bloqueio de ramo direito, QRS fragmentado e achado de arritmias ventriculares<sup>74,77</sup>.

### **2.6.3.3 Biópsia**

O elemento diagnóstico mais característico é menos de 60% de células miocárdicas residuais, com substituição fibrosa em mais de uma amostra retirada da parede livre do ventrículo direito<sup>74,77</sup>.

### **2.6.3.4 Histórico familiar**

A presença de ablação confirmada na cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) em um membro da família de primeiro grau ou morte prematura em um membro da família de primeiro grau é muito sugestiva de CMA<sup>74,77</sup>.

## **2.6.4 Gerenciamento**

O objetivo no manejo da CMA é prevenir a morte súbita cardíaca. O primeiro passo é impor uma mudança no estilo de vida. Na realidade, foi observado que durante o exercício o risco de desenvolver arritmias ventriculares aumenta. Por isso, pacientes com CAM devem ser proibidos de atividades esportivas competitivas ou de resistência<sup>78,79</sup>.

A abordagem farmacológica, por sua vez, corresponde ao uso de betabloqueadores, que reduzem a atividade adrenérgica e, com isso, o risco de desenvolver arritmias. Outros medicamentos utilizados em pacientes com fenótipo positivo são amiodarona e sotalol, em conjunto com betabloqueadores, principalmente em pacientes com batimentos ventriculares prematuros ou com taquicardia ventricular não sustentada<sup>79,80</sup>. Em pacientes com taquicardia ventricular monomórfica, há indicação de ablação por cateter<sup>81</sup>.

A implantação do CDI é indicada nos seguintes casos<sup>79</sup>:

1) A categoria de alto risco – taxa estimada de eventos >10% ao ano – inclui pacientes com histórico de parada cardíaca ou TV sustentada ou

pacientes com disfunção grave do VD, VE ou ambos. A indicação de implante de CDI nesses pacientes é uma recomendação classe I;

2) Para a categoria de risco intermediário – taxa de eventos estimada de 1 a 10% ao ano –, que inclui pacientes com  $\geq 1$  fator de risco e sem eventos arrítmicos malignos prévios, as indicações para terapia com CDI para prevenção primária de morte súbita cardíaca (MSC) são a seguir:

- Na presença de fatores de risco importantes, como síncope, TV não sustentada ou disfunção ventricular moderada, um CDI pode ser recomendado (classe IIa);
- Em pacientes selecionados com  $\geq 1$  fator de risco menor, onde o risco arrítmico não é suficientemente alto ou definido, a terapia com CDI também pode ser considerada (classe IIb);
- A implantação profilática de CDI não é recomendada (classe III) em pacientes assintomáticos sem fatores de risco e em portadores de genes saudáveis (categoria de baixo risco), taxa de eventos  $< 10\%$  ao ano.

Novas abordagens terapêuticas estão presentes, principalmente, no campo da medicina translacional. Os medicamentos que ativam a sinalização Wnt, bloqueando a GSK3 $\beta$ , parecem ser úteis em modelos animais. Nos seres humanos, ainda existem muitas questões que precisam ser esclarecidas. Além disso, PPAR $\gamma$  e PPAR $\alpha$  parecem ser possíveis alvos para o tratamento da cardiomiopatia arritmogênica e as células-tronco também estão em discussão<sup>82-85</sup>.

## **2.7 OUTRAS CARDIOMIOPATIAS**

### **2.7.1 Cardiomiopatia periparto**

É uma condição rara, com risco de vida, que ocorre por volta do último mês de gestação até seis meses após o parto. Apresenta características clínicas semelhantes à cardiomiopatia dilatada (CMD), como dilatação ventricular e disfunção sistólica. O diagnóstico é realizado após desconsideração das demais cardiomiopatias, pois a doença compartilha muitas características com outras causas de insuficiência cardíaca sistólica. Mulheres podem ser diagnosticadas com cardiomiopatia periparto caso a doença se desenvolva na ausência de insuficiência cardíaca pré-existente ou qualquer outra causa identificável. A patologia subjacente é mal compreendida. Uma hipótese é que a prolactina pode causar estresse oxidativo<sup>86</sup>.

### **2.7.2 Cardiomiopatia induzida por estresse**

Também conhecida como cardiomiopatia de Takotsubo, a cardiomiopatia induzida por estresse normalmente é precedida por intenso estresse emocional ou físico, com provável liberação de catecolaminas,

incluindo adrenalina e noradrenalina. A deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa também tem sido relacionada. A condição mostra características na ecocardiografia, incluindo um segmento ventricular esquerdo hiperdinâmico e formato anormal na sístole, semelhante a uma armadilha de polvo (chamada takotsubo em japonês)<sup>87</sup>.

O ápice do coração pode inflar, mas não é considerada uma CMD, pois apresenta diferentes características clínicas. O eletrocardiograma pode mostrar disfunção contrátil do ventrículo esquerdo e elevação do segmento ST associada. Muitos pacientes precisarão de um angiograma para avaliar a vasculatura coronária e descartar infarto do miocárdio. Na cardiomiopatia induzida por estresse, as alterações funcionais e estruturais do miocárdio são reversíveis. Podem ser resolvidas dentro de dias ou semanas, com estratégias de tratamento com diuréticos e nitratos e visam reduzir complicações potencialmente fatais<sup>87</sup>.

### **2.7.3 Miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo**

O miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo é uma cardiomiopatia congênita rara. Geralmente, afeta o ápice do coração, sendo definido por uma parede miocárdica alterada com trabéculas proeminentes – colunas musculares irregulares que se projetam da superfície interna do coração – e recessos intratrabeculares profundos, o que resulta em um miocárdio espessado com duas camadas: uma camada não compactada e outra compactada fina. Há continuidade entre a cavidade ventricular esquerda e os recessos intratrabeculares profundos, que se enchem de sangue da cavidade ventricular sem evidência de comunicação com o sistema arterial coronário epicárdico. As complicações incluem insuficiência cardíaca, arritmias e eventos embólicos<sup>88</sup>.

### **2.7.4 Cardiomiopatia histiocitóide**

A cardiomiopatia histiocitóide é uma cardiomiopatia rara que se apresenta entre o nascimento e os quatro anos de idade, sendo mais comum em mulheres. Está associada a arritmias e morte súbita cardíaca, além de defeitos cardíacos congênitos. Pode ocorrer juntamente a características extracardíacas, incluindo anomalias do sistema nervoso e dos olhos. Considera-se que a cardiomiopatia histiocitóide seja causada por um defeito de desenvolvimento das células de Purkinje (parte do sistema condutor do coração), mas os achados de um número excessivo de mitocôndrias de formato anormal no tecido cardíaco sugerem que a disfunção mitocondrial pode desempenhar um papel na origem da doença<sup>89</sup>.

## **REFERÊNCIAS**

1. Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. *Circ Res.* 2017;121(7):711-21.
2. Abelmann WH. Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984;27(2):73-94.
3. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1972;34(6):545-52.
4. WHO/ISFC Task Force. Definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980;44(6):672-3.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-2.
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-6.
8. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2046-72.
9. Lipshultz SE, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *New England Journal of Medicine.* 2003. 348:17;1647-1655.

10. Sisakian H. Cardiomyopathies: evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World Journal of Cardiology*. 2011;46(6):478-494.
11. Weintraub RG, et al. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390(10092):400-414.
12. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: From epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med*. 2019;286:362–372.
13. Schäfer S, De Marvao A, Adami E, Fiedler L, Ng B, Khin E, Rackham O, van Heesch S, Pua CJ, Kui M, et al. Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nat Genet*. 2017;49:46–53.
14. Ware J, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374:233–241.
15. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, di Lenarda A, Bohlmeyer TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:771–780.
16. di Barletta MR, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L, Romorini A, Voit T, Orstavik KH, Merlini L, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2000;66:1407–1412.
17. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2996–3010.
18. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994;331, 1564–1575.
19. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:228–239.
20. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:228–237.
21. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Blanes JG, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final

diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34:1448–1458.

22. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:833–839.

23. Beckermann TM, McLeod K, Murday V, Potet F, George AL Jr. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11:1446–1453.

24. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221–1230.

25. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115–3123.

26. Yeoh T, Hayward C, Benson V, Sheu A, Richmond Z, Feneley MP, Keogh AM, Macdonald P, Fatkin D. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2011;20:566–573.

27. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, Tran T, Smart S, McCarthy B, Taylor MD, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:153–161.

28. Martino H, Brofman P, Greco O, Bueno R, Bodanese L, Clausell N, Maldonado JA, Mill J, Braile D, Moraes J, et al. Multicentre, randomized, double-blind trial of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell injection in non-ischaemic dilated cardiomyopathy (the dilated cardiomyopathy arm of the MiHeart study). *Eur Heart J.* 2015;36:2898–2904.

29. Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 1):53–65.

30. Elliott PM, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:39, 2733–2779.

31. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121:7, 749-770.
32. Van Driest SL, Ommen SR. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:463.
33. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, Ackerman MJ. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:602.
34. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 2017;389:1253–1267.
35. Poetter K, Jiang H, Master SR, Chang A, Dalakas MC, Rayment I, Sellers JR, Fananapazir L, Epstein ND. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet.* 1996;13:63.
36. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, Watkins H, Vosberg HP, Thierfelder L, Schoen FJ, Seidman JG, Seidman CE. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:635.
37. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernández X-GF, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, Cuesta MG, Gonzalez-Juanatey C, Peteiro J, Álvarez N, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J.* 2007;28:1953–1961.
38. Weissler-Snir A, Chan RH, Adler A, Care M, Chauhan V, Gollob MH, Ziv-Baran T, Fourey D, Hindieh W, Rakowski H, et al. Usefulness of 14-day holter for detection of nonsustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118:1258–1263.
39. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Wittekind SG, Helms A, Saberi S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation.* 2020;141:1371.
40. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655.

41. Morise AP. Exercise testing in nonatherosclerotic heart disease: hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease, and arrhythmias. *Circulation*. 2011;123:216–225.
42. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30:2599–2605.
43. Spirito P, Binaco I, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Role of preoperative cardiovascular magnetic resonance in planning ventricular septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2019;123:1517.
44. Hiemstra YL, Debonnaire P. Development of and progression of overt heart failure in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;122:656.
45. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1369.
46. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484.
47. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:1047.
48. Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, Neel BG, Araki T. MEK-ERK pathway modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated with the Raf1(L613V) mutation. *J Clin Investig*. 2011;121:1009–1025.
49. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perez-Atayde AR, Spirito P, Wright GB, Kanter R.J, Seidman CE, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352:362.

50. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of preand postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975;52:88–102.
51. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, et al. 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*. 2011;124:e783–e831.
52. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346:211–214.
53. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation*. 2007;116:2702–2708.
54. MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;133:1901–1905.
55. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.; EXPLORER-HCM study investigators. *Lancet*. 2020;396:759–769.
56. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams D, Ackerman MJ, Calkins H, Darrioux F, Daubert JP, De Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e301–e372.
57. Muchtar E, et al. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):819–837.
58. Sayegh ALC, Dos Santos MR, Sarmiento AO, de Souza FR, Salemi VMC, Hotta VT, Marques ACDB, Krämer HH, Trombetta IC, Mady C, et al. Cardiac and peripheral autonomic control in restrictive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2017;4:341.
59. Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J*. 1992;123:1589–1593.

60. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, Narula J, Sengupta PP. Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance-based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:819–827.
61. Selvaganesh M, Arul AS, Balasubramanian S, Ganesan N, Mohammed SN, Sivakumar GS, Veeramani SR, Jeyasingh P, Sathishkumar S, Selvaraju S. An unusual ECG pattern in restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2015;67:362–367.
62. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, Dehaene A, Derumeaux G, Donal E, Dweck MR. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document in collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1090–1121.
63. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–1360.
64. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1180–1193.
65. Karamitsos TD, Francis JM, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1407–1424.
66. Zangwill S, Hamilton R. Restrictive Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:S41–S43.
67. Denfield SW, Webber SA. Restrictive Cardiomyopathy in Childhood. *Heart Fail Clin*. 2010;6:445–452.
68. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164:66–71.e1.

69. Corrado D, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):784-802.
70. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa GM, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1512–1520.
71. Calabrese F, Basso C, Thiene G, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006;15:11–17.
72. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Marra MP, Migliore F, Mazzotti E, Gregori D, Thiene G, Daliento L, Iliceto S. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016;18:1086–1094.
73. Thiene G, Corrado D, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa G, Daliento L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy: Is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J*. 1991;12 (Suppl. D):22–25.
74. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, Rigato I, Mongillo M, Bauce B, Delmar M. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and Brugada syndrome: New insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e003631.
75. Cerrone M, Noorman M, Lin X, Chkourko H, Liang F, van der Nagel R, Hund T, Birchmeier W, Mohler P, van Veen TA. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovasc Res*. 2012;95:460–468.
76. Basso C, Corrado D, Thiene G, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289–1300.
77. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, Jiménez-Borreguero LJ, Torres M, Bernad A, Ruíz-Cabello J, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1438–1450.
78. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A. Treatment of

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132:441–453.

79. Marcus GM, Glidden D, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, Estes NM, Marcus F, Scheinman MM. Multidisciplinary study of right ventricular dysplasia investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:609–615.

80. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:432–440.

81. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Arndt AK, Adams E, Liu Z, James CA, Judge DP, Calkins H, Churko J. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2014;6:240ra74.

82. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, Amat-Alarcon N, DeMazumder D, Jasti R, MacRae CA, Leber R, Kleber AG. Central role for GSK3 $\beta$  in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016;1:e85923.

83. Friedland SN, Leong A, Filion KB, Genest J, Lega IC, Mottillo S, Poirier P, Reoch J, Eisenberg MJ. The cardiovascular effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Am J Med*. 2012;125:126–133.

84. Broughton KM, Sussman MA. Empowering adult stem cells for myocardial regeneration v2.0: Success in small steps. *Circ Res*. 2016;118:867–880.

85. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:2490–2496.

86. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ*. 2019;364:k5287.

87. Kato K, et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017;103(18):1461-1469.
88. Nunez-Gil IJ, Feltes-Guzmán G. Left ventricular noncompaction. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2012;10(31).
89. Shehata BM, et al. Exome sequencing of patients with histiocytoid cardiomyopathy reveals a de novo NDUFB11 mutation that plays a role in the pathogenesis of histiocytoid cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(9):2114-2121.