

CAPÍTULO 33

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA ABORDAGEM DAS DIRETRIZES 2024 DA AMERICAN HEART ASSOCIATION

Ailton Xavier da Silva Júnior;
Anderson Mendes Teles;
Carla Alejandra Dávila Caballero;
Caio Manlio Paes Serodio;
Edson Magno de Macedo Júnior;
Eveline Teixeira Tenório de Lima;
Filipe Leite Curty Marques;
Gelton Fonteles;
Leandro Belmiro Martins;
Leopoldinne Cabral Gonçalves de Oliveira;
Luan Cavalcante Marques;
Maria Célia Gonçalves;
Paulo César Louzada de Almeida;
Ricardo André Silva Sousa;
Viviane Soares Damascena dos Santos.

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética caracterizada pelo espessamento anormal do músculo cardíaco, especialmente do ventrículo esquerdo, sem uma causa subjacente óbvia, como hipertensão ou doença valvar. Este espessamento pode obstruir o fluxo sanguíneo, causar disfunção diastólica e levar a arritmias potencialmente fatais. A CMH é uma das principais causas de morte súbita em jovens, incluindo atletas. Seus sintomas variam e podem incluir falta de ar, dor no peito, palpitações, tontura e síncope. Em muitos casos, a doença pode ser assintomática e descoberta durante exames de rotina. O diagnóstico é geralmente feito por meio de ecocardiografia e pode ser complementado por ressonância magnética cardíaca. Testes genéticos também são importantes, pois identificam mutações em genes que codificam proteínas do sarcômero, o que ajuda a confirmar o diagnóstico e a rastrear familiares de pacientes afetados. O manejo da CMH inclui tanto estratégias farmacológicas quanto não farmacológicas. Medicamentos como betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio são usados para aliviar os sintomas, enquanto novos

tratamentos, como os inibidores da miosina, estão sendo estudados para melhorar a função cardíaca. Em casos de obstrução severa ou sintomas refratários ao tratamento medicamentoso, procedimentos invasivos podem ser necessários. Além disso, dispositivos são recomendados para pacientes com alto risco de arritmias malignas. As diretrizes de 2024 da American Heart Association (AHA) contam com várias atualizações importantes. O manejo clínico é centrado na estratificação de risco e no tratamento personalizado. A avaliação de risco para morte súbita cardíaca foi aprimorada com novos algoritmos que incluem fatores como a presença de fibrose miocárdica extensa e histórico familiar de morte súbita. A AHA também destaca a importância do acompanhamento multidisciplinar e da educação do paciente, enfatizando a necessidade de um plano de tratamento individualizado que considere as comorbidades e preferências dos pacientes. Essas diretrizes visam melhorar a qualidade de vida e reduzir a mortalidade associada à cardiomiopatia hipertrófica.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica. Doenças genéticas. Insuficiência cardíaca. Arritmias cardíacas. Ecocardiografia

1. PREVALÊNCIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca hereditária comum, relatada em populações globalmente. Sua prevalência estimada varia, uma vez que depende da análise de casos subclínicos ou clinicamente evidentes, do tipo de diagnóstico e da idade da amostra avaliada¹. Enquanto a prevalência de hipertrofia assintomática inexplicada em adultos jovens nos Estados Unidos foi relatada na faixa de 1:500, a hipertrofia sintomática foi estimada em <1:3000 adultos nos Estados Unidos. Porém, seu fardo real pode ser muito maior, pois nem sempre a doença não reconhecida na população em geral é considerada^{2,3}.

Frequentemente, a CMH é herdada em um padrão autossômico dominante, mas isso não requer um histórico familiar. Existe uma distribuição igual por sexo, embora o diagnóstico em mulheres seja menos comum do que nos homens. Diferenças na prevalência foram relatadas por raça e etnia. Não está claro se essa diferença é decorrente de disparidades sociais que resultam em menos acesso a especialistas para diagnóstico. Como resultado, essas diferenças provavelmente refletem diferenças subjacentes em determinantes sociais da saúde, como desigualdades estruturais no acesso ao tratamento, levando a diferenças no diagnóstico e na conscientização⁴.

Em comparação com indivíduos brancos, pacientes autoidentificados como negros apresentam uma idade média mais jovem no diagnóstico – 40 anos versus 45,5 anos –, sendo mais propensos a ter insuficiência cardíaca (IC) sintomática e menos propensos a se submeter a testes genéticos. Estudos epidemiológicos de amostras diversas, no entanto, são necessários para compreender melhor a interação entre fatores genéticos e sociais na prevalência de CMH⁴.

2. NOMENCLATURA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde que a descrição clínica original da CMH foi apresentada há mais de 60 anos, vários nomes foram usados para descrever a doença, incluindo estenose subaórtica hipertrófica idiopática e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Como a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) (VSVE) não está invariavelmente presente, foi recomendado o termo CMH – com ou sem obstrução do trato de saída⁵⁻⁹.

Em algumas áreas, o uso de CMH para descrever o aumento da espessura da parede do VE relacionado a distúrbios sistêmicos ou causas secundárias de hipertrofia do VE (HVE) pode causar confusão. Os distúrbios sistêmicos incluem várias síndromes metabólicas e multiorgânicas, como RASopatias (variantes em vários genes envolvidos na sinalização RAS-MAPK); miopatias mitocondriais; doenças de armazenamento de glicogênio e lisossomal em crianças; e cardiomiopatias de Fabry, amiloide, sarcoide e Danon. Embora a dimensão e a distribuição do aumento da espessura da parede do VE possam ser semelhantes às da CMH, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela hipertrofia, história natural e métodos de tratamento não são os mesmos nessas doenças sindrômicas ou infiltrativas⁵⁻⁹.

Além desses, outros cenários também apresentam desafios diagnósticos, a exemplo das condições que produzem HVE secundária – que também podem se sobrepor fenotipicamente com CMH –, incluindo remodelação secundária ao treinamento atlético (coração de atleta), assim como alterações morfológicas relacionadas à hipertensão sistêmica de longa data (cardiomiopatia hipertensiva). Da mesma forma, a obstrução hemodinâmica causada por lesões obstrutivas do lado esquerdo (estenose valvar ou subvalvar) ou obstrução após infarto anteroapical e cardiomiopatia de estresse pode causar dilemas diagnósticos. Embora a CMH não possa ser definitivamente excluída nesses casos, vários marcadores clínicos e estratégias de teste podem ser usados para auxiliar na sua diferenciação de condições de HVE fisiológica^{10,11}.

3. DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO CLÍNICO E FENÓTIPO

Em sua definição clínica, a CMH é considerada um estado de doença no qual a expressão morfológica é confinada somente ao coração. É caracterizada predominantemente por HVE na ausência de outra doença cardíaca, sistêmica ou metabólica capaz de produzir a dimensão de hipertrofia evidente e para a qual uma variante de sarcômero – ou relacionada ao sarcômero – causadora da doença é identificada ou a etiologia genética permanece sem solução¹².

O diagnóstico clínico de CMH em pacientes adultos pode, portanto, ser estabelecido por imagem, com ecocardiografia 2D ou ressonância magnética cardiovascular (RMC) mostrando uma espessura máxima da parede diastólica final igual ou superior a 15 mm em qualquer lugar do

ventrículo esquerdo, na ausência de outra causa de hipertrofia em adultos. Hipertrofia mais limitada (13-14 mm) pode ser diagnóstica quando presente em familiares de um paciente com CMH ou em conjunto com um teste genético positivo que identifique uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, geralmente em um gene do sarcômero¹²⁻¹⁵.

Para crianças, os critérios diagnósticos são confundidos pela necessidade de ajuste para tamanho e crescimento corporal. Normalmente, um escore z ajustado para área de superfície corporal igual ou superior a 2 desvios-padrão acima da média tem sido usado. Esse corte representa um limite significativamente menor do que o valor absoluto de 15 mm usado em adultos. Para referência, 15 mm representa um escore z de cerca de 6 desvios-padrão acima da média em adultos. Considera-se que o diagnóstico de CMH em crianças deve, portanto, levar em contas as circunstâncias da triagem e a probabilidade pré-teste da doença: um limite de um escore z superior a 2,5 pode ser apropriado para identificar CMH precoce em crianças assintomáticas sem histórico familiar, enquanto para crianças com histórico familiar definitivo ou um teste genético positivo, um limite de um escore z superior a 2 pode ser suficiente para o diagnóstico precoce¹³.

O surgimento do fenótipo CMH em membros mais jovens da família que carregam uma variante patogênica ou provavelmente patogênica sem HVE previamente evidente na triagem inicial – ou seja, genótipo positivo/anteriormente fenótipo negativo – é bem reconhecido e considera o princípio de que, à medida que a doença se manifesta, espessuras de parede do VE normais ou levemente aumentadas serão encontradas em indivíduos com status geneticamente afetado. Na ausência de espessura de parede aumentada, esses indivíduos devem ser considerados em risco para desenvolvimento subsequente de, mas não ainda, CMH clinicamente evidente¹²⁻¹⁵.

Quase todo padrão e distribuição de espessamento da parede do VE pode ser observado na CMH, com o septo anterior basal em continuidade com a parede livre anterior sendo o local mais comum para HVE. Em alguns pacientes, a hipertrofia pode ser limitada e focal, limitada a apenas 1 ou 2 segmentos do VE com massa normal do VE. Embora comum, o movimento anterior sistólico (MAS) da valva mitral e a função hiperdinâmica do VE não são patognomônicos e não são necessários para um diagnóstico clínico. Outras anormalidades morfológicas também não são diagnósticas da CMH, mas podem fazer parte da expressão fenotípica da doença, incluindo músculos papilares hipertrofiados e deslocados apicalmente, criptas miocárdicas, inserção anômala do músculo papilar diretamente no folheto anterior da valva mitral (na ausência de cordas tendíneas), folhetos alongados da valva mitral, ponte miocárdica e hipertrofia do ventrículo direito (VD)¹²⁻¹⁵.

4. ETIOLOGIA

No início da década de 1990, o sequenciamento de DNA de famílias com CMH levou à descoberta de que variantes prejudiciais em genes que codificam proteínas do sarcômero segregavam – ou eram coherdadas – com HVE identificada por avaliação ecocardiográfica, eletrocardiogramas (ECGs) anormais e achados físicos. A CMH passou a ser considerada uma doença potencialmente monogênica, ajudando a consolidar uma doença clinicamente heterogênea em uma única entidade, com base no substrato genético¹⁶.

Atualmente, variantes em 1 ou mais de 8 genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco – ou estruturas relacionadas ao sarcômero – foram envolvidas nas causas de HVE, principal condição da CMH. Entre os pacientes acometidos, cerca de 30% a 60% têm uma variante genética patogênica identificável ou provavelmente patogênica. Uma proporção significativa de pacientes com CMH hoje não apresenta nenhuma evidência de uma etiologia genética para a doença, incluindo um subgrupo – até 40% dos pacientes em 1 estudo – que também não tem outros membros da família afetados¹⁷.

Esses dados indicam que outros novos mecanismos fisiopatológicos podem ser responsáveis por, ou contribuir para, a expressão fenotípica nos pacientes com CMH. Embora a CMH pareça ser monogênica em alguns casos, variantes genéticas comuns também foram identificadas como modificadores genéticos da penetrância da doença e associadas ao risco de HVE e CMH, sugerindo suscetibilidade monogênica e poligênica¹⁸.

Entre os pacientes com CMH e uma variante genética sarcomérica patogênica, os 2 genes mais comuns são a cadeia pesada da beta miosina 7 (MYH7) e a proteína de ligação à miosina C3 (MYBPC3), identificados na maioria dos pacientes que são variantes positivas, enquanto outros genes (TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1) se apresentam em uma pequena proporção de pacientes (1 a 5%)¹⁹.

Dentro desses genes, a maioria das variantes raras identificadas são exclusivas da família individual. Cada descendente de um membro da família afetado tem 50% de chance de herdar a variante. Embora a probabilidade de desenvolver CMH clínica seja alta em membros da família com uma variante patogênica, a idade em que a expressão da doença ocorre em um determinado indivíduo, assim como o grau de expressão, é variável¹⁹.

Os mecanismos pelos quais as variantes do sarcômero resultam no fenótipo clínico ainda não foram totalmente elucidados. Alterações no gene do sarcômero geram alterações miocárdicas, levando à hipertrofia e fibrose, o que resulta em um ventrículo pequeno e rígido com desempenho sistólico e diastólico prejudicado, apesar de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada¹⁸⁻¹⁹.

Da mesma forma, proteínas sarcoméricas anormais podem não ser as únicas responsáveis pelas características clínicas de pacientes com CMH. Várias características da doença – como artérias coronárias intramurais anormais responsáveis por isquemia de pequenos vasos, folhetos da válvula

mitral alongados e anomalias congênitas do aparelho da válvula submitral, que são componentes reconhecidos do fenótipo CMH – parecem não ter associação direta conhecida com variantes do sarcômero¹⁸⁻¹⁹.

5. CURSO DE HISTÓRIA NATURAL E CLÍNICA

Embora a CMH possa ser compatível com a expectativa de vida normal sem limitar os sintomas ou a necessidade de tratamentos importantes na maioria dos pacientes, muitos podem apresentar consequências significativas atribuíveis à doença. Até o momento, há um reconhecimento crescente de pacientes com CMH identificados clinicamente com mais de 60 anos de idade e pouca ou nenhuma deficiência. Porém, um relatório de registro multicêntrico sugeriu que o risco ao longo da vida de eventos adversos – como mortalidade, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, arritmia ventricular, fibrilação atrial – causados pela CMH pode ser maior entre pacientes com variantes genéticas sarcoméricas patogênicas ou provavelmente patogênicas ou aqueles diagnosticados no início da vida²⁰.

Entre as coortes de pacientes com CMH, muitos apresentarão eventos adversos, incluindo: morte súbita; sintomas limitantes progressivos devido ao VSVE ou disfunção diastólica; sintomas de insuficiência cardíaca associados à disfunção sistólica; e fibrilação atrial com risco de acidente vascular cerebral tromboembólico. Porém, estudos com resultados de longo prazo em pacientes com CMH demonstraram que, para pacientes em risco ou que desenvolvem uma dessas complicações, a aplicação de terapias e intervenções cardiovasculares contemporâneas reduziu significativamente as taxas de mortalidade ocasionada pela doença^{21,22}.

Um dos tratamentos responsáveis pela redução da taxa de mortalidade foi a evolução das estratégias de estratificação de risco de morte súbita cardíaca (MSC) com base em marcadores de risco não invasivos que podem identificar adultos com CMH com maior risco de morte súbita, possíveis candidatos à colocação de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). A diminuição nas taxas de morte súbita na CMH parece agora ter mudado o foco para a insuficiência cardíaca e complicações da fibrilação atrial como a causa de morbidade e mortalidade relacionadas à doença²³.

O risco de eventos adversos na CMH, em especial na insuficiência cardíaca, provavelmente se deve à interação complexa da genética com fatores ambientais, como obesidade, hipertensão, apneia do sono e diabetes. Entre os pacientes com CMH, os fatores de risco cardiometabólicos – como, por exemplo, obesidade, hipertensão, diabetes, apneia obstrutiva do sono – são altamente prevalentes e estão associados a um prognóstico pior, destacando a importância da modificação intensiva dos fatores de risco tradicionais²³.

6. FISIOPATOLOGIA

Conforme, mencionado a CMH é um distúrbio arquetípico de gene único com um padrão de herança autossômico dominante²⁴. Cerca de 35 a

60% dos pacientes com CMH são heterozigotos para mutações de sentido errado ou truncadas em genes que codificam proteínas sarcoméricas, principalmente MYH7 (cadeia pesada de β -miosina), MYBPC3 (proteína C de ligação à miosina cardíaca) e TNNT2 (troponina T2)^{25,26}. Embora existam algumas semelhanças, cada mutação parece levar à fisiopatologia específica da mutação, o que pode contribuir para a variabilidade fenotípica clínica observada na CMH relacionada ao sarcômero²⁷. Porém, a disfunção diastólica e o aumento da arritmogênese ventricular são comumente observados, o que parece resultar da correlação entre a disfunção da proteína sarcomérica e a remodelação adversa do miocárdio afetado²⁸.

Alterações funcionais primitivas ocorrem no nível do sarcômero e resultam na alteração da interação actina-miosina e em um estado de desligamento prejudicado do filamento fino em baixas concentrações de cálcio, o que leva a um aumento do custo energético da geração de força, um contribuinte para a fisiopatologia da doença²⁹⁻³¹. A sensibilidade aumentada do miofilamento ao cálcio é causada por um efeito direto da mutação ou modificações pós-traducionais e leva à remodelação elétrica e ao aumento da arritmogênese, devido a um aumento do tamponamento do cálcio citosólico e efeito direto no relaxamento cardíaco e na energética³².

Alterações secundárias também ocorrem no contexto de remodelação adversa do retículo sarcoplasmático e das funções sarcolemiais. Em pacientes com CMH obstrutiva, foram identificadas alterações nas correntes iônicas transmembrana (correntes de K^+ mais baixas, correntes de Na^+ e Ca^{2+} mais altas) em combinação com alterações nos fluxos de cálcio intracelular (Ca^{2+})^{33,34}. Uma relação positiva de frequência de força foi encontrada em medições de tensão ativa desenvolvida em CMH^{33,35}. Além disso, a reserva contrátil do músculo ventricular da CMH é preservada, conforme mostrado pelas respostas inotrópicas positivas preservadas à estimulação β -adrenérgica e pausas de estimulação, o que está de acordo com a amplitude mantida de transientes de cálcio intracelular e conteúdo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático medido em cardiomiócitos da CMH^{33,34}.

Mutações nos genes do sarcômero provocam alterações no miocárdio, resultando em hipertrofia e fibrose, que levam a um ventrículo pequeno e rígido com desempenho sistólico e diastólico prejudicado, além de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada³³. A hipertrofia septal ocasiona estreitamento da VSVE, causando vetores de fluxo sanguíneo anormais, que deslocam os folhetos da valva mitral em combinação com alterações anatômicas na valva mitral e no aparelho, como folhetos mais longos, deslocamento anterior dos músculos papilares e deslocamento anterior do aparelho da valva mitral^{36,37}.

Essas alterações tornam a valva mitral suscetível aos vetores de fluxo anormais, que causam movimento anterior sistólico (MSA) dos folhetos da valva mitral, responsável pela VSVE, altas pressões intracavitárias e regurgitação mitral (RM) pela perda da coaptação dos folhetos^{36,37}. A VSVE, por sua vez, causa um aumento na pressão sistólica do VE, o que leva à

exacerbação da HVE, isquemia miocárdica e relaxamento ventricular prolongado³⁶. O comprometimento do volume sistólico, um risco aumentado de insuficiência cardíaca e pior sobrevida estão fortemente associados ao VSVE³⁸.

A presença de um gradiente de pico de VSVE igual ou superior a 30 mmHg é indicativo de obstrução, com gradientes de repouso ou provocados iguais ou superiores a 50 mmHg, sendo o limite para tratamento avançado. Mudanças sutis, que causam diminuição na pré-carga ou pós-carga, ou aumento na contratilidade podem levar a um aumento do gradiente de VSVE e obstrução. A RM pode resultar da VSVE ou de anormalidades primárias do folheto, podendo ser responsável pela dispneia. O MAS da válvula mitral causa uma perda de coaptação do folheto, e o jato é predominantemente sistólico médio a tardio e posterior ou lateral na orientação³⁹.

A disfunção diastólica na CMH é causada por carga ventricular alterada, altas pressões intracavitárias, não uniformidade na contração e relaxamento ventricular, assim como inativação tardia da recaptção anormal de cálcio intracelular. A hipertrofia pode diminuir o tamanho da cavidade ventricular e o volume sistólico, e a fibrose atrial esquerda pode ser um substrato para fibrilação atrial. A intolerância ao exercício ou os sintomas de insuficiência cardíaca podem aparecer na ausência de VSVE, devido à disfunção diastólica⁴⁰⁻⁴².

A isquemia miocárdica, por sua vez, é causada por hipertrofia miocárdica, disfunção microvascular com reserva de fluxo coronário prejudicada e hipertrofia medial das arteríolas intramurais e sua densidade reduzida⁴³. Essas podem ser deterioradas pela função sistólica hiperdinâmica e VSVE com altas pressões intracavitárias. Mesmo na ausência de estenose epicárdica, pode ocorrer reserva de fluxo coronário embotada^{44,45}.

Isquemia miocárdica apical e infarto podem contribuir para o desenvolvimento de aneurismas do VE e, portanto, para um aumento no risco de insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares⁴⁶. Uma ponte de miocárdio sobrejacente sobre uma artéria coronária epicárdica – que causa compressão sistólica – pode persistir na diástole, prejudicar o fluxo sanguíneo e raramente ser a causa de isquemia miocárdica^{47,48}.

Pacientes com CMH podem apresentar disfunção autonômica, com recuperação prejudicada da frequência cardíaca e vasodilatação inadequada. Uma resposta anormal da pressão arterial ao exercício – definida como um aumento da pressão arterial sistólica menor que 20 mm Hg – ou uma diminuição durante o exercício de >20 mm Hg do valor máximo, pode ser causada por disfunção autonômica, anormalidades de enchimento diastólico ou VSVE⁴⁹.

7. DIAGNÓSTICO

A ecocardiografia e a ressonância magnética cardíaca (RMC) são técnicas de imagem indicadas para o diagnóstico clínico de CMH, com base em um VE hipertrofiado não dilatado e não associado a outra doença

cardíaca, metabólica ou sistêmica capaz de produzir uma magnitude semelhante de hipertrofia e com uma mutação do sarcômero causadora da doença ou etiologia genética não resolvida⁵⁰.

Na maioria das faixas etárias, a espessura máxima do VE igual ou superior a 15 mm, em qualquer local da câmara, é compatível com CMH, enquanto uma espessura de 13 a 14 mm pode ser diagnóstico, principalmente quando associada a histórico familiar de CMH, obstrução típica do fluxo dinâmico ou padrões de ECG distintamente anormais, embora espessuras normais da parede do VE ocorram em alguns indivíduos geneticamente afetados^{51,52}. A espessura máxima média do VE – geralmente septo ventricular – relatada em populações adultas de CMH tem sido de 21 a 22 mm, embora um pouco menor em pesquisas mais recentes⁵¹.

Em crianças, o diagnóstico fenotípico depende da espessura do VE igual ou superior a 13 mm ou escore z distintamente anormal⁵³. Apresentações que ampliam o espectro da CMH e a desviam de sua definição morfológica básica incluem insuficiência cardíaca em estágio terminal com remodelação e hipertrofia leve (ou nenhuma) do VE, associada a câmaras ventriculares aumentadas, e portadores de genes sem hipertrofia^{52,54}.

Uma variedade de padrões geralmente assimétricos de HVE foram reconhecidos, ou seja, envolvimento difuso do septo ventricular e da parede livre, mas também segmentar geralmente confinado ao septo anterior basal ou à câmara distal. Embora a espessura do VE, muitas vezes, permaneça inalterada durante a fase adulta, ela pode ser dinâmica, aumentando em adolescentes assintomáticos e adultos jovens, ou regredindo com evolução progressiva para insuficiência cardíaca em estágio terminal⁵⁵.

A principal vantagem da ecocardiografia está na sua capacidade de caracterizar o movimento anterior sistólico – com contato mitral-septal – e a impedância mecânica, assim como outros mecanismos de obstrução do fluxo de saída do VE, incluindo músculos na cavidade média. A ecocardiografia oferece estimativas quantitativas confiáveis do gradiente instantâneo de pico do fluxo de saída do VE; caracteriza a magnitude da regurgitação mitral; fornece avaliação de anormalidades da válvula aórtica e mitral – como, por exemplo, alongamento acentuado, prolapso, calcificação –; e estima as pressões pulmonares sistólicas⁵⁰.

7.1 Obstrução de saída

Os gradientes subaórticos são estimados de forma confiável com eco-Doppler de onda contínua em repouso ou com exercício, com cuidado para evitar contaminação pelo jato de regurgitação mitral. O nitrito de amila não está totalmente disponível para provocação, embora a manobra de Valsalva seja útil na identificação de gradientes nos casos em que a estimativa não invasiva precisa com exercício não é possível⁵⁵.

A ecocardiografia de estresse é um teste importante na CMH, com a capacidade de provocar gradientes de saída do VE fisiológicos lábeis. É preferível à provocação farmacológica com inalação de nitrito de amila ou

infusão seletiva de isoproterenol ou dobutamina. a avaliação hemodinâmica invasiva com traçados de pressão simultâneos, no entanto, pode fornecer informações sobre o gradiente de saída em alguns pacientes, como quando os estudos de imagem são tecnicamente insatisfatórios ou ambíguos a esse respeito. Gradientes provocados superiores a 30 mm Hg oferecem informações prognósticas, incluindo a previsão da progressão futura da IC da classe funcional I ou II da New York Heart Association para a classe III – a uma taxa de 3% ao ano – e também diferenciam pacientes com obstrução lábil elegíveis para alívio invasivo do gradiente de candidatos não obstrutivos para transplante cardíaco⁵⁵.

Em pacientes com dispneia pós-prandial, o teste de exercício realizado logo após uma refeição modesta para provocar obstrução pode gerar informações importantes. Naqueles incapazes de desempenho adequado de exercício, a manobra de Valsalva pode servir como um teste substituto para identificar obstrução provocável quando as velocidades de saída são superiores a 3 m/s. A deformação longitudinal global anormal do VE tem o potencial de prever a progressão da insuficiência cardíaca e a disfunção sistólica do VE em pacientes não obstrutivos, principalmente quando combinada com a fração de ejeção convencional^{56,57}.

7.2 Ressonância magnética cardíaca

A RMC de alta resolução espacial e temporal e contraste quantitativo passou a integrar a avaliação de pacientes com CMH em centros e práticas com experiência técnica e de imagem específica. Similar à ecocardiografia, a imagem da RMC apresenta certas vantagens para diagnóstico e estratificação de risco⁵⁸⁻⁶⁰:

- 1) Quando a ecocardiografia é de qualidade diagnóstica subótima;
- 2) Fornece precisão aprimorada da medição da espessura do septo ventricular ao diferenciar estruturas musculares do ventrículo direito, como, por exemplo, crista supraventricular ou banda moderada;
- 3) Identificação de hipertrofia em áreas do VE às vezes anatomicamente cegas à ecocardiografia, como, por exemplo, ápice e parede livre anterolateral, além de características morfológicas sutis em portadores de genes sem HVE, incluindo criptas miocárdicas estreitas cheias de sangue, folhetos mitrais alongados e espaço extracelular expandido;
- 4) Quantificação da massa e função do VE;
- 5) Caracterização do tecido miocárdico in vivo com realce tardio com gadolínio (RTG) representando a carga cicatricial (fibrose);
- 6) Planejamento pré-operatório antes da redução septal invasiva, para definir a anatomia do trato de saída do VE; e
- 7) Melhora a estratificação do risco de morte súbita.

7.3 Diagnóstico diferencial

O reconhecimento de CMH em pacientes com hipertensão sistêmica de longa data é um dilema clínico comum. O diagnóstico diferencial é mais desafiador quando a espessura máxima da parede do VE está na faixa de 13 a 18 mm, consistente com ambas as doenças. Em pacientes com as duas doenças, não há marcadores clínicos independentes capazes de distinguir CMH de forma confiável. Os indicadores clínicos que favorecem CMH, nesse caso, incluem⁶¹:

- 1) Movimento anterior sistólico e contato valvar mitral-septal com um gradiente subaórtico estimado por eco-Doppler;
- 2) Espessura septal anterior máxima igual ou superior a 18 mm;
- 3) Padrões de hipertrofia do VE envolvendo predominantemente o ápice, parede livre anterolateral ou septo posterior; e
- 4) RTG proeminente ou difuso.

Eletrocardiogramas de 12 derivações, que não têm papel comprovado na estratificação do risco de morte súbita, podem identificar pré-excitação ventricular e sugerir fenocópias ou desenvolvimento futuro de hipertrofia do VE. A CMH pode ser diferenciada do coração de atleta fisiológico pela presença de sintomas cardíacos, espessura do VE superior a 15 mm – principalmente se a hipertrofia poupar o septo anterior –; dimensão normal ou pequena da cavidade do VE, evidência de disfunção diastólica, movimento anterior sistólico típico da valva mitral e obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE em repouso ou com exercício⁶¹.

8. TESTES E ANÁLISES GENÉTICAS

A CMH pode ser herdada como uma doença autossômica dominante mendeliana com penetrância variável, sendo associada a variantes em genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco envolvidas na função contrátil. A hipótese do sarcômero monogênico tem sido responsável pela consolidação da doença em uma única entidade clínica. A disponibilidade comercial de testes genéticos fez com vários genes fossem identificados em pacientes com CMH, sendo o MYBPC3 e o MYH7 os mais comuns. Porém, agora com mais de 2.000 variantes individuais, algumas consideradas exclusivas de famílias individuais e outras possivelmente patogênicas e causadoras de doenças, incluindo variantes patológicas raras em adultos de meia-idade⁶²⁻⁶⁶.

Os desafios na identificação da patogenicidade mutacional incluem dificuldade em diferenciar de forma confiável variantes raras de genes sarcoméricos evidentes em populações saudáveis⁶⁷. Os testes genéticos desempenham um papel importante na triagem familiar e na identificação de fenocópias, mas requerem interpretação criteriosa. Embora alguns pesquisadores tenham relatado que pacientes com mutações no sarcômero têm maior carga de doença – incluindo insuficiência cardíaca – em comparação a pacientes sem mutações, agora está bem estabelecido que essas mutações e etiologia genética não predizem de forma confiável o

prognóstico, o curso clínico futuro ou o resultado – como o risco de morte súbita – e, por isso, não podem orientar o tratamento de pacientes individuais⁶⁴.

Além disso, somente uma minoria de pacientes com CMH clinicamente diagnosticados – cerca de 30% – apresenta uma etiologia genética com mutações patogênicas causadoras de doenças. Portanto, a maioria dos pacientes com diagnóstico clínico de CMH não tem mutação do sarcômero^{68,69}. Essas variantes também não explicam a heterogeneidade da expressão fenotípica e muitas das características clínicas ou morfológicas da doença na maioria dos pacientes⁷⁰. Múltiplas mutações do sarcômero, no entanto, não provaram ser marcadores confiáveis para prognóstico adverso. Entre as muitas variantes relatadas na CMH, poucas têm papéis causais convincentes ou uma relação gene-doença⁷¹.

Atualmente, grande parte do trabalho mecanicista relacionado a proteínas sarcoméricas em CMH continua a ser em experimentação laboratorial com modelos murinos, ou cultura de células ou com iniciativas de edição genética^{70,72}. Considerando que as mutações do sarcômero acompanham a hipertrofia do VE em algumas famílias com CMH, um papel importante para os testes genéticos está nos testes de próxima geração de membros da família em risco e geralmente assintomáticos. Quando um probando testa positivo para uma mutação patológica do sarcômero, parentes que testam negativo para as mesmas (ou outras) variantes do sarcômero e são considerados não afetados provavelmente podem ser liberados da vigilância clínica e de imagem ao longo da vida^{62,63}.

Em 5 a 10% das famílias estudadas, a atribuição inicial da variante pode representar um resultado falso positivo ou falso negativo, levando a uma classificação de variantes de DNA e um diagnóstico genético incorretos, exigindo, com isso, uma reclassificação, conforme novas informações são disponibilizadas para laboratórios de testes e bancos de dados de acesso público^{65,67}. Os testes genéticos também identificam membros da família geneticamente afetados e clinicamente silenciosos sem o fenótipo CMH. Conhecido como gene positivo-fenótipo negativo, esse subconjunto tem a capacidade de transmissão da doença para a prole, mas está associado a taxas de eventos adversos insignificantes e conversão fenotípica relativamente infrequente durante a idade adulta⁶⁴.

Painéis de testes genéticos, por sua vez, podem identificar condições cardíacas, metabólicas ou sistêmicas não sarcoméricas associadas à hipertrofia do VE, que reduzem clinicamente a CMH – a exemplo de doenças de armazenamento lisossomal, como cardiomiopatia LAMP-2, PRKAG2, doença de Fabry, síndrome de Noonan e outras RASopatias e amiloidose cardíaca transtirretina. Como essas fenocópias diferem da CMH sarcomérica em relação à história natural e às estratégias de tratamento, o diagnóstico diferencial passa a ter um papel fundamental para os testes genéticos desses pacientes. Porém, testes para diferenciar CMH em pacientes com

hipertensão sistêmica de longa data, ou hipertrofia fisiológica foram associados a um baixo rendimento mutacional⁷³.

O teste de diagnóstico genético pré-implantação é uma estratégia potencial para evitar a transmissão de CMH fenotípica quando um dos pais é afetado. Porém, o diagnóstico genético pré-implantação é um procedimento altamente especializado e caro que requer fertilização *in vitro* invasiva em que ainda há experiência limitada em CMH⁷³.

9. RASTREIO FAMILIAR DE CMH

A triagem para CMH em parentes de primeiro grau e outros parentes próximos é uma estratégia recomendada. A abordagem inicial depende de imagens não invasivas com ecocardiograma e RMC – e ECG – para identificar HVE inexplicável como marcador da doença. Padrões de ECG de 12 derivações anormais – incluindo anormalidades ST-T, voltagens aumentadas, ondas Q profundas ou pré-excitação – podem levantar suspeita de CMH em membros da família, às vezes até mesmo antes que a HVE seja evidente por imagem⁵⁰.

Como as evidências do fenótipo CMH e eventos adversos raramente ocorrem antes da adolescência, tem sido uma recomendação padrão não iniciar a triagem ecocardiográfica de rotina em parentes jovens até cerca de 12 anos de idade. Somente é recomendada quando associada a: crescimento acelerado; puberdade prematura; ou circunstâncias clínicas particulares, como histórico familiar maligno, sugestão de obstrução do trato de saída do VE, início dos sintomas); ou quando o treinamento sistemático é contemplado em programas esportivos vigorosos para crianças pequenas. A conversão para o fenótipo CMH pode frequentemente ser prevista por anormalidades no ECG de 12 derivações⁷⁵.

Foi identificado um interesse da cardiologia pediátrica para identificar CMH com triagem em idades muito precoces – crianças com menos de 10 a 12 anos de idade –, incluindo bebês⁷⁶. Porém, existem vários problemas nesse sentido, incluindo a pouca frequência com que a hipertrofia do VE é identificável nessa faixa etária. Embora eventos de morte súbita possam teoricamente ser prevenidos por triagem precoce, eles são extremamente incomuns em menores de 12 anos de idade, podendo promover desfibriladores profiláticos em pacientes muito jovens⁷⁵.

Além disso, a triagem ecocardiográfica de rotina de pré-adolescentes pode criar incerteza diagnóstica relacionada à interpretação das espessuras da parede do VE em relação ao tamanho do corpo durante períodos de crescimento rápido. A imprecisão na identificação do fenótipo CMH aumenta o risco de diagnóstico falso-positivo ou recomendações desnecessárias, como a retirada de esportes. Devido a raridade de eventos de CMH e a justificativa limitada para grandes intervenções terapêuticas profiláticas na primeira década de vida (como CDIs), a triagem de rotina de crianças muito pequenas pode criar ansiedade desnecessária em pacientes saudáveis⁵⁰.

O fenótipo CMH pode demonstrar penetrância variável com atraso no aparecimento bem depois da adolescência, até a idade adulta jovem ou mesmo na meia-idade^{76,77}. Este reconhecimento pode justificar a extensão da imagem diagnóstica para adultos da família, em intervalos de 5 anos, principalmente quando as anormalidades do ECG de 12 derivações são evidentes e o teste genético não é informativo⁷⁸. Uma forma esporádica comum aparentemente não familiar de CMH sem mutações do sarcômero pode ser encontrada na prática clínica⁷⁹.

10. MÉTODOS DE TRATAMENTO

As terapias atuais de CMH se concentram no gerenciamento de sintomas e na prevenção de morte súbita cardíaca. O gerenciamento de sintomas inclui o uso de agentes farmacológicos, a eliminação de VSVE promotora de medicamentos, o controle de condições comórbidas, especialmente obesidade, e procedimentos invasivos, enquanto na prevenção de morte súbita cardíaca, são usados CDIs e medicamentos antiarrítmicos. A aplicação das terapias e intervenções cardiovasculares reduziu as taxas de mortalidade de CMH para menos de 1%/ano. Porém, a fibrilação atrial e a insuficiência cardíaca surgem em mais de 20% dos pacientes com CMH e eventos que aumentam com a progressão da doença^{80,81}.

10.1 Morte cardíaca súbita

Para a prevenção da morte súbita, a contribuição dos escores de estratificação de risco e a implicação do CDI reduziram as taxas de mortalidade⁸². Entre pacientes com CMH, os mais jovens apresentam maior risco de morte súbita cardíaca do que os mais velhos⁸³. Parece não haver diferenças baseadas em sexo ou raça no risco de morte súbita cardíaca⁸⁴. A identificação dos principais fatores de risco clínicos que estratificam os pacientes de acordo com o nível de risco é importante para identificar pacientes de alto risco, que podem ser candidatos à prevenção de morte súbita cardíaca com CDIs⁸⁵.

10.2 Tratamento farmacológico

O principal papel da terapia farmacológica direcionada à obstrução dinâmica do VE é o alívio dos sintomas, pois não há dados que indiquem que a terapia farmacológica altera a história natural da CMH. Diretrizes sugerem betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos e disopiramida como os medicamentos de escolha, por seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos que reduzem a VSVE e melhoram a função cardíaca geral^{85,86}.

Os betabloqueadores não vasodilatadores são o tratamento de primeira linha para CMH sintomático, especialmente na fisiologia obstrutiva. Seu efeito inotrópico negativo reduz a força de contração e a obstrução, enquanto o efeito cronotrópico negativo diminui a frequência cardíaca e

aumenta o enchimento diastólico. Existem, porém, dados limitados sobre os benefícios a longo prazo do uso de betabloqueadores relacionados à mortalidade e morte súbita cardíaca. Os betabloqueadores devem ser a terapia médica primária em neonatos e crianças^{85,86}.

Bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos podem ser usados como uma opção de tratamento alternativa em pacientes que são intolerantes ou têm contraindicações a betabloqueadores. Verapamil e diltiazem podem melhorar os sintomas, reduzindo a obstrução, a frequência cardíaca, a dor no peito e melhorando a capacidade de exercício e os defeitos de perfusão miocárdica de estresse. Devido das propriedades vasodilatadoras, além dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, eles devem ser usados com cautela em pacientes com altos gradientes de saída. O uso de bloqueadores de canais de cálcio em combinação com betabloqueadores, como terapia direcionada à CMH, não é indicado^{85,86}. Porém, essa combinação pode ser adequada no tratamento da hipertensão concomitante. O benefício do tratamento deve ser determinado pela resposta dos sintomas do paciente e não pelo gradiente medido, pois a obstrução do trato de saída é variável ao longo da vida⁸⁶.

Em pacientes com sintomas refratários, uma estratégia complementar com disopiramida é recomendada^{85,86}. A disopiramida – um bloqueador dos canais de sódio com potente efeito inotrópico negativo independente do sarcômero – é um medicamento antiarrítmico de classe 1A⁸¹. Os sintomas e a capacidade de exercício podem ser melhorados com disopiramida. Porém, seu uso é limitado por efeitos colaterais anticolinérgicos significativos, que podem ser atenuados com piridostigmina⁸⁴.

Nos pacientes assintomáticos com CMH, não há dados que indiquem benefício do uso de agentes farmacológicos, embora eles possam levar à incompetência cronotrópica, que deve ser considerada em pacientes com sintomas e sem fisiologia obstrutiva identificada em repouso ou com provocação. Alguns medicamentos devem ser evitados, devido à piora da VSVE ou dos sintomas⁸⁶. Os diuréticos reduzem a pré-carga e podem deteriorar a obstrução do fluxo de saída. A digoxina e outros agentes inotrópicos positivos, que aumentam a contratilidade, também podem aumentar o gradiente do fluxo de saída. Os vasodilatadores que diminuem a pós-carga podem aumentar o gradiente do fluxo de saída⁸¹. No tratamento de um paciente hipotenso com CMH ou no tratamento do choque, após a falha da estabilidade hemodinâmica por meio da administração de fluidos, devem ser preferidos agentes vasopressores, como vasopressina e fenilefrina⁸⁶.

10.2.1 Insuficiência cardíaca

Pacientes com CMH e insuficiência cardíaca não relacionadas à VSVE desenvolvem um fenótipo hipocinético e/ou restritivo e têm prognóstico grave, pois respondem mal ao tratamento convencional de insuficiência cardíaca. Nesse caso, o transplante cardíaco se torna a única opção razoável⁸⁷. Porém, cerca de 1% dos pacientes com CMH são transplantados

e têm sobrevida comparável ou até melhor do que a de pacientes transplantados para doenças cardíacas não CMH⁸⁸.

Uma FE reduzida no contexto de CMH é incomum – de cerca de 5% – e outras causas potenciais de disfunção do VE devem ser primeiramente excluídas⁸⁹. A descontinuação de agentes inotrópicos negativos indicados de outra forma é razoável, e a terapia médica orientada por diretrizes para insuficiência cardíaca com FE reduzida deve ser iniciada para FE inferior a 50%. CDIs para prevenção primária de morte súbita cardíaca ou terapia de resincronização cardíaca (TRC) em pacientes com FE inferior a 50% e sintomas de classe III-IV da NYHA que atendem a outros critérios para TRC também são usados⁸⁶.

10.2.2 Fibrilação atrial

A arritmia mais comum em pacientes com CMH é a fibrilação atrial, que está associada a maior morbidade, qualidade de vida prejudicada, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral⁹⁰. A restauração do ritmo sinusal com cardioversão ou medicamentos antiarrítmicos pode ser necessária para reduzir os sintomas relacionados à fibrilação atrial e o declínio funcional. Inicialmente, as diretrizes recomendam uma abordagem farmacológica, com a amiodarona considerada o medicamento mais eficaz e menos pró-arrítmico. Outras opções podem ser sotalol, disopirâmida e dofetilida^{85,86}.

Em relação à anticoagulação, recomenda-se que os anticoagulantes orais de ação direta sejam a opção de primeira linha e os antagonistas da vitamina K como a opção de segunda linha. O controle da taxa pode ser obtido com betabloqueadores, verapamil ou diltiazem⁸⁶. O tratamento não farmacológico da fibrilação atrial por ablação cirúrgica ou cateter é uma opção a ser considerada em pacientes sintomáticos com recidivas arrítmicas, apesar da terapia médica adequada⁹¹.

10.3 Terapias farmacológicas emergentes

Pacientes com CMH frequentemente apresentam hipercontratilidade precoce, decorrente de um alto grau de reticulação actina-miosina⁹². Estudos identificaram uma pequena molécula cardíaca específica, mavacamten (MYK-461), que tem como alvo direto o sarcômero modulando o β -MHC⁹³. Especificamente, o mavacamten é um novo inibidor alostérico de primeira classe da ATPase da miosina cardíaca, que reduz seletivamente a contratilidade miocárdica, diminuindo a afinidade actina-miosina e restaurando uma proporção mais normal de cabeças de miosina no estado superrelaxado⁹⁴.

O CK274 também é um medicamento com ação semelhante, mas com um perfil farmacocinético diferente, passando por experimentação clínica de fase II. O EXPLORER-HCM, um estudo multicêntrico de fase 3, avaliou a eficácia e a segurança do mavacamten em adultos com CMH obstrutiva sintomática e mostrou que é independente de idade, sexo e estado genético,

melhora no CPET, reduz de menos uma classe funcional da NYHA e o gradiente VSVE pós-exercício, em comparação ao braço placebo. O medicamento foi bem tolerado, e uma diminuição na FEVE para menos de 50% no mavacamten foi observada em 6% dos pacientes e resolvida em todos com a descontinuação temporária do tratamento. MAVA-LTE é um estudo de extensão aberto de longo prazo que avaliará o perfil de segurança do mavacamten durante um acompanhamento mais prolongado⁹⁴.

No estudo METAL-HCM, a perhexilina (um inibidor da carnitina palmitoil transferase-1) – que inibe a captação de ácidos graxos na mitocôndria e a β -oxidação, resultando na estimulação da oxidação da glicose e redução da oxidação de ácidos graxos – pareceu melhorar o desempenho do exercício em pacientes com CMH⁹⁵. Porém, um estudo de fase II não foi concluído, devido à falta de eficácia. Medicamento semelhante, a trimetazidina é mais segura e melhor tolerada e atua inibindo diretamente a β -oxidação para estimular a glicose e reduzir a oxidação de ácidos graxos, melhorando a eficiência energética do miocárdio. Um estudo randomizado não conseguiu provar um efeito benéfico da terapia com trimetazidina na capacidade de exercício em pacientes com CMH⁹⁶.

No estudo RESTYLE-HCM, a ranolazina, um inibidor do INaL cardíaco, reduziu a carga complexa ventricular prematura, mas não demonstrou nenhum efeito no desempenho do exercício, NT-proBNP plasmático, função VE diastólica ou qualidade de vida. Porém, a ranolazina é usada com sucesso em pacientes com CMH com angina microvascular e em alguns pacientes com arritmias recorrentes ou choques frequentes do CDI⁹⁷. O LIBERTY-HCM, um estudo controlado por placebo, mostrou que a eleclazina, um inibidor mais potente do INaL, é ineficaz em pacientes com CMH⁹⁸.

Os efeitos potenciais dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre agentes de hipertrofia e fibrose foram testados em um grande ensaio randomizado de centro único (INHERIT) de losartana, em pacientes obstrutivos e não obstrutivos, mas não conseguiram mostrar um efeito benéfico sobre a massa do VE⁹⁹. O VANISH, um ensaio de fase II controlado por placebo de valsartana, está em andamento em portadores de mutação de CMH. Além disso, a espironolactona em um ensaio clínico duplo-cego randomizado não conseguiu exercer nenhum efeito sobre marcadores séricos de síntese ou degradação de colágeno, fibrose, capacidade funcional, classe NYHA, massa do VE e função diastólica em pacientes com CMH¹⁰⁰.

10.4 Tratamento invasivo

Se o tratamento farmacológico não conseguir controlar os sintomas (NYHA III-IV), ou tiver de ser suspenso, devido a efeitos colaterais, e VSVE superior a 50 mmHg, opções de tratamento invasivas devem ser consideradas. A terapia de redução septal pode ser uma opção viável⁸⁶. A miectomia cirúrgica é considerada padrão-ouro para CMH obstrutiva, sendo uma técnica de escolha para pacientes jovens, com poucas comorbidades e

baixo risco cirúrgico. As técnicas de miectomia evoluíram para permitir alívio gradiente em qualquer nível de obstrução dentro do ventrículo, com mortalidade demonstrada de menos de 1% e sucesso clínico de 90 a 95%¹⁰¹. Defeitos septais ventriculares e bloqueio cardíaco completo são complicações raras da miectomia¹⁰². Se houver necessidade de cirurgia concomitante da válvula mitral, o reparo é preferível à substituição. Para pacientes com fibrilação atrial, o procedimento cirúrgico MAZE também é considerado no momento da miectomia¹⁰³.

A redução septal alcoólica é uma alternativa à miectomia cirúrgica que envolve a injeção de etanol em um ou mais ramos septais proximais da artéria descendente anterior esquerda que irrigam o septo proximal, a área onde a hipertrofia é frequentemente maior e que desempenha um papel importante na geração de obstrução da VSVE^{86,104}. A mortalidade é semelhante e a morbidade é geralmente menor, com internações hospitalares mais curtas e recuperação mais rápida, quando comparada à miectomia cirúrgica¹⁰⁵. Porém, a ablação septal alcoólica repetida ou miectomia foi relatada em 7 a 20% dos pacientes após a ablação septal alcoólica⁸⁶.

Geralmente, em pacientes jovens com poucas comorbidades e baixo risco cirúrgico, a miectomia cirúrgica é preferida, enquanto em idosos com maiores riscos cirúrgicos e aqueles com anatomia menos complicada, a ablação alcoólica é preferida. A preferência do paciente também deve ser levada em consideração na escolha do procedimento⁸¹.

11. DIRETRIZ 2024 DA AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

A diretriz AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR de 2024 para o tratamento de CMH (diretriz AHA/ACC/Multisociety HCM) foi lançada recentemente e fornece orientação sobre o tratamento da CMH. Com recomendações atualizadas e baseadas em evidências, o documento de apoia nas diretrizes de 2020 nas áreas de avaliação de risco de morte cardíaca súbita; recomendação de exercícios e novas opções farmacológicas. As mudanças mais significativas – em comparação a diretrizes anteriores e que abordam lacunas relacionadas à doença na prática clínica – foram resumidas pela AHA em 10 tópicos, sendo eles¹⁰⁶:

- 1) A tomada de decisão compartilhada é essencial para fornecer o melhor cuidado clínico. Isso envolve um diálogo cuidadoso entre pacientes, famílias e sua equipe de cuidados, no qual os profissionais de saúde apresentam todas as opções de teste e tratamento disponíveis; discutem os riscos, benefícios e aplicabilidade dessas opções ao paciente individual; e garantem que o paciente expresse suas preferências e objetivos pessoais para desenvolver seu plano de tratamento;
- 2) Embora a equipe de cardiologia primária possa iniciar a avaliação, o tratamento e o cuidado longitudinal, o encaminhamento para centros multidisciplinares de CMH pode ser importante para otimizar o

- cuidado. Decisões de tratamento desafiadoras – em que existem alternativas razoáveis, a força da recomendação é fraca (qualquer decisão que se baseie em uma Classe de Recomendação 2b, por exemplo) ou é particularmente matizada (como a interpretação de testes genéticos; a tomada de decisão de cardioversor-desfibrilador implantável de prevenção primária) e para procedimentos invasivos específicos de CMH – podem ser beneficiadas pelo envolvimento de centros especializados;
- 3) A verificação cuidadosa do histórico familiar, o aconselhamento de pacientes com sobre o potencial de transmissão genética de CMH e as opções de testes genéticos são os pilares do tratamento. A triagem de familiares de primeiro grau de pacientes com CMH, usando testes genéticos, imagens seriadas ou vigilância eletrocardiográfica, pode começar em qualquer idade e ser influenciada por especificidades do paciente, histórico e preferência familiar. Como as recomendações de triagem para familiares dependem da patogenicidade de quaisquer variantes detectadas, a patogenicidade relatada deve ser reconfirmada a cada 2 a 3 anos, e a contribuição de centros especializados com experiência em genética pode ser valiosa;
 - 4) Avaliar o risco de morte cardíaca súbita é importante. Integrar a presença ou ausência de marcadores de risco estabelecidos com ferramentas para estimar a pontuação de risco individual facilitará a capacidade do paciente de participar da tomada de decisão sobre a colocação do desfibrilador cardioversor implantável. Essas discussões devem incorporar o nível pessoal de tolerância ao risco do paciente e seus objetivos específicos de tratamento;
 - 5) Os fatores de risco para morte cardíaca súbita em crianças com CMH têm pesos e componentes diferentes daqueles usados em pacientes adultos. A estratificação de risco pediátrico também varia com a idade e deve levar em conta diferentes tamanhos corporais. Juntamente com a complexidade de colocar cardioversores-desfibriladores implantáveis em pacientes jovens com crescimento antecipado e maior risco de complicações do dispositivo, o limite para implantação de cardioversores-desfibriladores implantáveis em crianças geralmente difere do adulto. Essas diferenças são mais bem abordadas em centros abrangentes de CMH com experiência em cuidar de crianças acometidas. Novas calculadoras de risco, específicas para crianças e adolescentes, foram validadas e podem ajudar pacientes jovens e suas famílias a contextualizar seu risco estimado de morte cardíaca súbita;
 - 6) Inibidores da miosina cardíaca estão agora disponíveis para tratar pacientes com CMH obstrutiva sintomática. Essa nova classe de medicamentos inibe a interação actina-miosina, diminuindo a contratilidade cardíaca e a obstrução da VSVE. Mavacamten é

atualmente o único agente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). Esses agentes podem ser benéficos para pacientes com CMH obstrutiva que não obtêm alívio sintomático adequado da terapia medicamentosa de primeira linha;

- 7) Terapias invasivas de redução septal (miectomia septal cirúrgica e ablação septal alcoólica), quando realizadas por equipes experientes de CMH, podem fornecer alívio sintomático seguro e eficaz para pacientes com obstrução grave do trato de saída ou refratária a medicamentos. Considerando os dados sobre os resultados significativamente melhorados em centros de CMH, essas decisões representam uma oportunidade para encaminhamento;
- 8) Pacientes com CMH e fibrilação atrial persistente ou paroxística têm um risco suficientemente aumentado de acidente vascular cerebral, sendo a anticoagulação oral com anticoagulantes orais de ação direta (ou alternativamente varfarina) considerada o tratamento padrão. Novas ferramentas para estratificar o risco de fibrilação atrial incidente foram desenvolvidas e podem auxiliar na determinação da frequência de triagem de pacientes com telemetria ambulatorial. Como a fibrilação atrial rápida é mal tolerada em pacientes com CMH, a manutenção do ritmo sinusal e o controle da frequência são objetivos essenciais do tratamento;
- 9) O teste de esforço é particularmente útil para determinar a tolerância geral ao exercício e para obstrução latente da VSVE provocada pelo exercício. Como as crianças podem não descrever os sintomas prontamente, o teste de exercício de rotina pode ser importante para pacientes jovens;
- 10) Cada vez mais, os dados afirmam que os efeitos benéficos do exercício na saúde geral são estendidos aos pacientes com CMH. Exercícios recreativos saudáveis (níveis de intensidade leve, moderado e vigoroso) não foram associados ao aumento do risco de eventos de arritmia ventricular em estudos de curto prazo. Caso os pacientes busquem treinamento rigoroso de exercícios com o propósito de desempenho ou competição, é importante ter uma discussão abrangente e buscar a contribuição de profissionais especialistas em CMH sobre os riscos e benefícios potenciais, para desenvolver um plano de treinamento individualizado e estabelecer um cronograma regular para reavaliação.

REFERÊNCIAS

1. Burns J, Jean-Pierre P. Disparities in the diagnosis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a narrative review of current literature. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:3750879.

2. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1249–1254.
3. Maron MS, Hallowell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol.* 2016;117: 1651–1654.
4. Eberly LA, Day SM, Ashley EA, et al. Association of race with disease expression and clinical outcomes among patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2020;5:83–91.
5. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79: 372–389.
6. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:83–99.
7. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379: 655–668.
8. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol.* 2016;1:98–105.
9. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1915–1928.
10. Keegan MT, Sinak LJ, Nichols DA, et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:216–217.
11. Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al. Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with Takotsubo Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;125:1700–1709. 2
12. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. *J Am Coll Cardiol HF.* 2018;6:364–375.
13. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121:749–770.

14. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83–99.
15. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379: 655–668.
16. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871–2886.
17. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001620.
18. Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet*. 2021;53:128–134.
19. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation*. 2018;138: 1387–1398
20. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation*. 2018;138: 1387–1398.
21. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1:98–105.
22. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379: 655–668.
23. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, et al. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;9:42–53.
24. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):705e715.
25. Ho CY, Charron P, Richard P, et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res*. 2015;105(4):397e408.

26. Coppini R, Ho CY, Ashley E, et al. Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2589e2600.
27. Limongelli G, Monda E, D'Aponte A, et al. Combined effect of Mediterranean diet and aerobic exercise on weight loss and clinical status in obese symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2021;17(2):303e313.
28. Olivotto I, Cecchi F, Yacoub MH. Myocardial bridging and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Salome drops another veil. *Eur Heart J*. 2009;30: 1549e1550.
29. Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Arch Eur J Physiol*. 2019;471:701e717.
30. Tardiff JC, Carrier L, Bers DM, et al. Targets for therapy in sarcomeric cardiomyopathies. *Cardiovasc Res*. 2015;105(4):457e470.
31. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet*. 2003;19(5):263e268.
32. Hoskins AC, Jacques A, Bardswell SC, et al. Normal passive viscoelasticity but abnormal myofibrillar force generation in human hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49(5):737e745.
33. Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;127(5):575e584.
34. Ferrantini C, Pioner JM, Mazzoni L, et al. Late sodium current inhibitors to treat exercise-induced obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: an in vitro study in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2018;175(13):2635e2652.
35. Schotten U, Voss S, Wiederin TB, et al. Altered force-frequency relation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 1999;94(2):120e127.
36. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy patients without severe septal hypertrophy: implications of mitral valve and papillary muscle abnormalities

assessed using cardiac magnetic resonance and echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8, e003132.

37. Numata S, Yaku H, Doi K, et al. Excess anterior mitral leaflet in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and systolic anterior motion. *Circulation*. 2015;131:1605e1607.

38. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295e303.

39. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:333e340.

40. Villemain O, Correia M, Mousseaux E, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019;12:1135e1145.

41. Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland GV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5:364e375.

42. Jain R, Osranek M, Jan MF, et al. Marked respiratory-related fluctuations in left ventricular outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: An observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:1126e1133.

43. Cannon 3rd RO, Rosing DR, Maron BJ, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation*. 1985;71:234.

44. Karamitsos TD, Dass S, Suttie J, et al. Blunted myocardial oxygenation response during vasodilator stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1169e1176.

45. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342e2348.

46. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:761e773.
47. Hostiuc S, Rusu MC, Hostiuc M, et al. Cardiovascular consequences of myocardial bridging: a meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep.* 2017;7, 14644.
48. Zhai SS, Fan CM, An SY, et al. Clinical outcomes of myocardial bridging versus no myocardial bridging in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2018;139:161e168.
49. Patel V, Critoph CH, Finlay MC, et al. Heart rate recovery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1011e1017.
50. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687–1713.
51. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, et al. Clinical spectrum and management implications of left ventricular outflow obstruction with mild ventricular septal thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:1409–1420.
52. Maurizi N, Michels M, Rowin EJ, et al. Clinical course and significance of hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2019;139:830–833.
53. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol.* 2019;4:918–927.
54. Maron BJ, Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy without hypertrophy: an emerging preclinical subgroup composed of genetically affected family members. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009;2:65–68.
55. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:3033–3043.
56. Tower-Radar A, Mohananey D, To A, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review of existing literature. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1930–1942.

57. Rowin EJ, Maron BJ, Wells S, et al. Usefulness of global longitudinal strain to predict heart failure progression in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2021;151:86–92.
58. Olivotto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1394–1400.
59. Massera D, McClelland RL, Ambale-Venkatesh B, et al. Prevalence of unexplained left ventricular hypertrophy by cardiac magnetic resonance imaging in MESA. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012250.
60. Habib M, Adler A, Fardfini K, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: A cardiac magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2021;14:947–958.
61. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;91:1596–1601.
62. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1153–1160.
63. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2871–2886.
64. Ho CY, Day SM, Ashley SA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation.* 2018;138:1387–1398.
65. Manari AK, Funke BH, Rehm HL, et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities. *N Engl J Med.* 2016;375:655–665.
66. deMarvao A, McGurk K, Zheng SL, et al. Phenotypic expression and outcomes in individuals with rare genetic variants of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1097–1110.
67. Kapplinger JD, Landstrom AP, Bos JM, et al. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from background genetic noise. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7:347–361.

68. Bonaventura J, Norambuena P, Tomasov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci.* 2019;15:641–649.
69. Hathaway J, Helio K, Saarinen I, et al. Diagnostic yield of genetic testing in a heterogeneous cohort of 1376 HCM patients. *BMC Cardiovasc Discord.* 2021;121–126.
70. Maron BA, Wang RS, Shevtsov S, et al. Individualized interactomes for network-based precision medicine in hypertrophic cardiomyopathy with implications for other clinical pathophenotypes. *Nat Commun.* 2021;12:873.
71. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:705–715.
72. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141:828–842.
73. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2021;18:1012–1023.
74. Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS. The hypertrophic cardiomyopathy phenotype viewed through the prism of multimodality imaging: clinical and etiologic implications. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020;13:2002–2016.
75. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2125–2132.
76. Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives. *Circulation.* 2019;140:184–192.
77. Maron BJ, Haas TS, Kitner C, Lesser JR. Onset of apical hypertrophic cardiomyopathy in adulthood. *Am J Cardiol.* 2011;108:1783–1787.
78. Panza J, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *Am J Cardiol.* 1989;63:1258–1265.

79. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001620.
80. Kogut J, Popjes ED. Hypertrophic Cardiomyopathy 2020. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):154.
81. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;121(3):445e456.
82. Maron BJ. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;74:2271e2282.
83. Wells S, Rowin EJ, Bhatt V, et al. Association between race and clinical profile of patients referred for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137:1973. e5.
84. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, et al. b blockers for prevention of exercise induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):715e719.
85. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558ee631.
86. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, 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):2733e2779.
87. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110:568e574.
88. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015;8:1014e1021.
89. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):301e307.

90. Zhao D-S, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18:508e520.
91. Viola HM, Hool LC. Impaired calcium handling and mitochondrial metabolic dysfunction as early markers of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Biochem Biophys*. 2019 Apr 15;665:166e174.
92. Zampieri M, Berteotti M, Ferrantini C, et al. Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: New Perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(4):169e179.
93. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396: 759e769.
94. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(16):1562e1569.
95. Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, et al. Effect of trimetazidine dihydrochloride therapy on exercise capacity in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:230e235.
96. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004124.
97. Olivotto I, Hellawell JL, Farzaneh-Far R, et al. Novel approach targeting the complex pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy: the impact of late sodium current inhibition on exercise capacity in subjects with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (LIBERTY-HCM) trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002764.
98. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, et al. Effect of losartan on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96(11):1563e1567.
99. Maron MS, Chan RH, Kapur NK, et al. Effect of spironolactone on myocardial fibrosis and other clinical variables in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med*. 2018;131(7):837e841.

100. Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, et al. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:353e363.
101. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1307e1308.
102. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, et al. Efficacy of combined Cox-Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2020;125(1):120e126.
103. Veselka J, Krejčí J, Tomasov P, et al. Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population. *Eur Heart J.* 2014;35(30):2040e2045.
104. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015;3(11):896e905.
105. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020;29:2020.
106. Coylewright, M, Cibotti-Sun, M, Moore, M. 2024 Hypertrophic Cardiomyopathy Guideline-at-a-Glance. *JACC.* 2024;83(23):2406–2410.