

Amanda P. Santos  
Henrique Viviani  
Jaqueline Rossi Marim  
Márcio Marins Peixoto

**Resumo** Cardiomiopatias são doenças do músculo cardíaco, caracterizadas por anormalidade no tamanho da câmara e na espessura da parede, ou disfunções contráteis funcionais, principalmente disfunção sistólica ou diastólica, na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão, doença valvular ou doença cardíaca congênita, sendo classificadas como primárias ou secundárias. As cardiomiopatias primárias consistem em distúrbios exclusiva ou predominantemente relacionados ao músculo cardíaco, apresentando causas genéticas, não genéticas ou adquiridas, enquanto as secundárias são distúrbios caracterizados por dano miocárdico, como resultado de doença sistêmica ou de múltiplos órgãos. As cardiomiopatias são classificadas de acordo com critérios morfológicos e funcionais em 4 categorias: cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR) e cardiomiopatia arritmogênica (CMA), que podem ser distúrbios primários do miocárdio ou se desenvolver como consequência secundária de várias condições, incluindo isquemia miocárdica, inflamação, infecção, aumento da pressão miocárdica ou carga de volume e agentes tóxicos. Compreender as diferentes classificações das cardiomiopatias oferece novas perspectivas no diagnóstico e tratamento desse complexo e heterogêneo grupo de doenças, assim como seus mecanismos básicos.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatias. Morte cardíaca súbita. Cardiomiopatia dilatada. Cardiomiopatia hipertrófica. Cardiomiopatia restritiva. Cardiomiopatia arritmogênica.

## 1. Introdução

A cardiomiopatia é uma doença do músculo cardíaco com anormalidades estruturais e funcionais do miocárdio na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão, doença valvular e cardiopatia congênita. Porém, diversas etiologias e manifestações clínicas – como cardiomiopatia/displasia arritmogênica do ventrículo direito e cardiomiopatia não compactada do ventrículo esquerdo – se tornaram responsáveis pelo quadro clínico de cardiomiopatia dilatada (CMD). Com isso, a classificação da American Heart Association (AHA) agrupou as cardiomiopatias em formas

genéticas, mistas e adquiridas, enquanto a European Society of Cardiology (ESC) propôs a formação de subgrupos relacionados a cada tipo principal de cardiomiopatia em familiar ou genética e não familiar ou não genética<sup>1,2</sup>.

Trata-se, portanto, de um grupo de doenças clinicamente heterogêneas, que se diferenciam de acordo com sexo, idade de início, taxa de progressão, risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca e probabilidade de morte súbita<sup>3</sup>. Devido à complexa etiologia e apresentação clínica, o diagnóstico das cardiomiopatias envolve várias técnicas de exame cardiológico não invasivas e invasivas, incluindo análise genética. A verificação de certas cardiomiopatias requer investigações adicionais, incluindo as histológicas, imuno-histológicas e moleculares/ biológicas/ virológicas de biópsias endomiocárdicas, consideradas essenciais para confirmar a manifestação de cardiomiopatia inflamatória dilatada (DCMi)<sup>4-7</sup>.

Proposto há alguns anos, o sistema de nosologia MOGE(S) incorpora todas as características das cardiomiopatias e descreve o fenótipo morfofuncional (M), envolvimento de órgão(s) (O), padrão de herança genética (G), anotação etiológica (E), incluindo defeito genético ou doença subjacente/substrato e o estado funcional (S) da doença, usando, para isso, os estágios de cardiomiopatia da American College of Cardiology (ACA)/ American Heart Association (AHA) e a classe funcional da New York Heart Association. Essa nomenclatura é apoiada por um aplicativo e auxilia na descrição de cardiomiopatia em pacientes sintomáticos ou assintomáticos e no contexto de testes genéticos<sup>8</sup>.

Sendo assim, a cardiomiopatia dilatada é uma das principais causas de insuficiência cardíaca, enquanto a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é o tipo hereditário mais comum, devido a mutações em vários genes<sup>9</sup>. A cardiomiopatia restritiva (CRM), por sua vez, é uma doença do músculo cardíaco caracterizada por rigidez das paredes ventriculares levando à disfunção diastólica, aumento da pressão diastólica final e dilatação dos átrios. Responsável pelo desenvolvimento de arritmias, pela diminuição da função sistólica e morte súbita cardíaca, principalmente em pacientes jovens, a substituição do miocárdio por tecido fibrogorduroso caracteriza a cardiomiopatia/displasia arritmogênica do ventrículo direito (C/DAVD)<sup>10</sup>.

Também conhecida como cardiomiopatia induzida por estresse ou síndrome do coração partido, a cardiomiopatia de Takotsubo pode ser definida como o início abrupto de disfunção ventricular esquerda em resposta a estresse emocional ou fisiológico grave<sup>10</sup>. Conhecer os principais tipos de cardiomiopatias, portanto, pode auxiliar de forma significativa tanto no diagnóstico quanto na escolha do tratamento adequado.

## **2. Evolução das classificações**

A descrição do sistema circulatório foi feita por William Harvey em 1628, em seu trabalho sobre o movimento do coração. Em 1669, o Dr.

Richard Lower relatou a infecção cardíaca e o abscesso que comprometiam a circulação sanguínea, assim como a dilatação cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. No século 18, a insuficiência cardíaca foi associada, principalmente, às doenças cardíacas valvares. A doença cardíaca não valvular passou a ser referida como miocardite crônica no século 19, indicando que a inflamação era a única causa das doenças cardíacas. Em 1891, a história da cardiologia deu mais um passo, quando Krehl descreveu as doenças idiopáticas do músculo cardíaco, seguido por Josserand e Galvardin que, em 1901, introduziram o termo doença miocárdica primária. Blankerhorn e Gall descreveram a miocardite como uma doença inflamatória do músculo cardíaco e a miocardiose como outras doenças do miocárdio em 1956, enquanto Wallace Brigden, no ano seguinte, usou, pela primeira vez, o termo cardiomiopatia para definir as doenças miocárdicas não coronarianas de etiologia desconhecida<sup>11</sup>.

Em 1961, Goodwin descreveu a cardiomiopatia congestiva, doença caracterizada por dilatação e insuficiência cardíaca, de etiologia diferente e quase desconhecida. O termo cardiomiopatia foi usado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1968, para se referir à doença miocárdica de etiologia desconhecida, caracterizada por insuficiência cardíaca e cardiomegalia. Oakley, em 1971, constatou que a cardiomiopatia era um distúrbio do músculo cardíaco de causa desconhecida<sup>12</sup>. Mesmo não elucidada, um ano depois, John Goodwin sugeriu classificar a cardiomiopatia de acordo com a doença de base, mas devido a sua complexidade, a mudanças não incluía todos os casos. Foi nessa mesma época que Goodwin e Oakley descreveram a cardiomiopatia como uma doença miocárdica de causa desconhecida, classificando-a, a partir dos achados da patologia funcional, como cardiomiopatia congestiva, hipertrófica (com ou sem obstrução) e obliterativa, sendo essa última considerada uma doença específica do músculo cardíaco devido à sua raridade<sup>11,12</sup>.

Em 1980, a OMS/International Society and Federation of Cardiology Task Force (ISFC) definiu a cardiomiopatia como uma doença do músculo cardíaco de etiologia desconhecida – indicando o conhecimento limitando das doenças cardíacas na época – e propôs que as miocardiopatias fossem classificadas em dilatadas, hipertróficas e restritivas e diferenciadas das miocardiopatias que não se enquadravam nesses grupos. Cardiomiopatia não classificada inclui cardiomiopatia latente com anormalidades cardíacas iniciais e doenças específicas do músculo cardíaco de causa conhecida ou associadas a doenças sistêmicas<sup>13</sup>.

Além de hipertensão arterial sistêmica ou pulmonar, foram excluídas a doença arterial coronariana (DAC), as valvulopatias e cardiopatias congênitas. Em 1982, Goodwin afirmou que a classificação era uma ponte entre a ignorância e o conhecimento, mostrando os desafios relacionados à cardiomiopatia naquele momento. Em 1996, a OMS/ISFC publicou uma nova

classificação baseada no conhecimento atual da fisiopatologia, etiologia e/ou patogênese dominante das doenças cardíacas<sup>14</sup>.

Com isso, a cardiomiopatia foi definida como uma doença miocárdica associada à disfunção cardíaca, sendo dividida em dilatada, hipertrófica e restritiva. Pela primeira vez, a C/DAVD foi incluída nessa classificação, assim como as cardiomiopatias não classificadas que não se enquadravam nesses grupos, como miocárdio não compactado, mitocondrial, fibroelastose e disfunção sistólica com dilatação mínima. Cardiomiopatias específicas – anteriormente conhecidas por doenças específicas do músculo cardíaco –, associadas a condições específicas ou distúrbios sistêmicos também foram classificadas. As cardiomiopatias isquêmicas, valvares e hipertensivas passaram a fazer parte do grupo de cardiomiopatias específicas, gerando alguns questionamentos sobre o significado de doenças do miocárdio<sup>12-14</sup>.

## **2.1 Momento atual**

Em 2006, a AHA publicou uma declaração científica com uma nova classificação da cardiomiopatia, apoiada na evolução dos testes genéticos e métodos de diagnóstico por imagem em cardiologia. O documento foi criado com o objetivo de facilitar a comunicação entre médicos e pesquisadores, fornecendo uma descrição de novas doenças cardíacas que, pela primeira vez, incluíam canalopatias e distúrbios do sistema de condução. De acordo com a AHA, as cardiomiopatias correspondem a um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas a disfunções mecânicas e/ou elétricas, frequentemente de etiologia genética. Podem ser sistêmicas ou exclusivas do coração, sendo divididas em<sup>15</sup>:

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

Considerando a exclusão de doença arterial coronariana (DAC), hipertensão, valvulopatias e cardiopatias congênitas da classificação da AHA, em 2008, a ESC propôs uma nova definição de cardiomiopatia, descrita como uma doença miocárdica caracterizada por miocárdio estrutural e funcionalmente anormal<sup>15,16</sup>. Com isso, as cardiomiopatias foram categorizadas em fenótipos orientados clinicamente: cardiomiopatia dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificada. As cardiomiopatias foram 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 quando a mutação ocorre pela primeira vez e a não familiar caracterizada pela ausência de histórico familiar e dividada em miocardiopatia idiopática ou adquirida<sup>16</sup>.

1. A distinção entre cardiomiopatias e doenças específicas do músculo cardíaco foi descartada, sendo a classificação da ESC especificada da seguinte forma<sup>16</sup>:
2. com a melhoria da compreensão das causas das doenças cardíacas, a distinção entre cardiomiopatias primárias e secundárias se tornou desafiadora;
3. a cardiomiopatia primária pode ter sintomas sistêmicos e vice-versa; e
4. como as canalopatias podem não resultar em fenótipos morfofuncionais, não devem ser classificadas como uma cardiomiopatia distinta.

Em 2013, Arbustini et al<sup>8</sup> propuseram uma nova classificação, semelhante ao sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase) do câncer, conhecida como MOGE(S), utilizando, como referência, os estágios de cardiomiopatia da American College of Cardiology (ACA)/ American Heart Association (AHA) e a classe funcional da New York Heart Association. O sistema MOGE (S), portanto, classifica a cardiomiopatia como:

M = fenótipo morfológico da cardiomiopatia (por exemplo, cardiomiopatia dilatada ou restritiva)

O = envolvimento de órgãos

G = herança genética ou familiar (por exemplo, herança autossômica dominante)

E = fator etiológico, incluindo defeito genético, doença ou causa subjacente

S = estágio da doença

Nesse caso, a cardiomiopatia é definida como miocárdio anormal morfológico e funcional na ausência de outras doenças que possam causar este fenótipo. A principal vantagem do MOGE(S) é a avaliação global que contribui para a melhora do diagnóstico, do tratamento e dos resultados de pacientes e familiares com cardiomiopatia. Além disso, facilita a pesquisa por meio de uma classificação multicêntrica. Após a avaliação genética de um caso índice, uma triagem é obrigatória para detectar membros da família que possam ser portadores saudáveis da mutação e com tendência a desenvolver a doença no futuro. Eles podem então ser aconselhados a evitar esportes competitivos ou tratados previamente<sup>8</sup>.

### **3. Diferentes tipos de cardiomiopatias**

#### **3.1 Cardiomiopatia dilatada**

Causa mais comum de insuficiência cardíaca, a CMD é diagnosticada quando existem condições anormais de carga (aumento da pressão ou volume sanguíneo) ou no caso de doença arterial coronariana (DAC), onde

pode ocorrer uma cardiomiopatia isquêmica. Pode se desenvolver em qualquer idade, sendo mais comum em homens. Em crianças, representa cerca de 60% de todos os casos de cardiomiopatia<sup>18,19</sup>. Essa condição envolve doenças heterogêneas caracterizadas por hipertrofia ventricular inadequada (espessamento da parede do ventrículo) ou dilatação de um ou ambos os ventrículos (com afinamento e alargamento). Ocorre progressivamente e pode resultar em insuficiência cardíaca descompensada. Nas regiões desenvolvidas, é um dos principais motivos para a realização de transplantes de coração<sup>19,20</sup>.

A CMD pode se manifestar a partir de um problema inerente no miocárdio. Cerca de 20 a 50% dos casos são genéticos, onde a condição é definida como CMD familiar. Defeitos genéticos que afetam elementos estruturais nas células musculares cardíacas (cardiomiócitos), canais iônicos, citoesqueleto e mitocôndrias foram identificados. Também pode ser secundária a causas sistêmicas, como inflamação, desnutrição e doenças infecciosas, autoimunes ou endócrinas<sup>19,21</sup>. Nos países desenvolvidos, o uso excessivo de álcool contribui para 21 a 36% dos casos. O risco de desenvolver DCM como resultado do abuso de álcool é influenciado por vários fatores de suscetibilidade, incluindo os de origem étnica e genética<sup>19,22</sup>. As principais causas da CMD podem ser descritas como<sup>19</sup>:

### **Genética**

- **Defeitos genéticos cardíacos** – titina, lamina A/C, cadeia pesada de beta-miosina, troponina T, proteína-C de ligação à miosina, miopalinina, fosfolambano;
- **Defeitos genéticos neuromusculares** – distrofia de Duchenne, distrofia muscular de Becker;
- **Síndromes** – doenças mitocondriais, síndrome de Barth.

**Doenças infecciosas** – virais (como vírus Coxsackie), fúngicas, parasitárias, bacterianas (a exemplo da bactéria Rickettsia) e protozoárias.

**Autoimunes** – miocardite de células gigantes, miocardite não infecciosa, polimiosite e dermatomiosite, Síndrome de Churg-Strauss, granulomatose com poliangeíte, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose.

**Toxicidade** – álcool, cocaína, anfetaminas ou sobrecarga de ferro.

**Deficiências nutricionais** – selênio, tiamina, zinco e/ou cobre.

**Drogas de indução** – drogas antineoplásicas (paclitaxel, antraciclina, agentes alquilantes), psiquiátricas (clozapina, olanzapina, risperidona), ou outras (cloroquina, tretinoína).

**Endócrino e/ou gravidez** – hipo e hipertireoidismo, doença de Cushing, doença de Addison, feocromocitoma, acromegalia, diabetes, cardiomiopatia periparto.

**Problemas metabólicos** – oxidação de ácidos graxos, deficiência de carnitina, doenças de armazenamento de glicogênio, mucopolissacaridose, distúrbios da fosforilação oxidativa, acidúrias orgânicas.

**Desequilíbrios eletrolíticos** – hipocalcemia, hipofosfatemia.

### 3.1.1 *Manifestação clínica*

Pacientes com CMD geralmente apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como dispneia, edema congestivo e ortopneia. Também podem manifestar arritmias, principalmente na presença de mutações dos genes LMNA e FLNC, e ter risco aumentado de e também pode ocorrer morte súbita<sup>23</sup>.

### 3.1.2 *Diagnóstico*

#### 3.1.2.1 *Ecocardiografia*

Muitas vezes, a ecocardiografia é o primeiro teste diagnóstico, indicando, geralmente, dilatação ventricular com hipocinesia difusa. Este teste pode abordar uma possível causa – genética, sarcoidose ou infecciosa (miocardite) –, além de fornecer informações prognósticas. Cerca de 40% dos pacientes com CDM desenvolvem remodelamento ventricular esquerdo reverso e, com isso, um pior prognóstico. Alterações típicas causadas pelo remodelamento ventricular esquerdo reverso, como envolvimento de outras câmaras, aumento do tamanho do átrio esquerdo, insuficiência mitral funcional e alteração da diástole, podem ser identificadas com o uso da ecocardiografia<sup>24,25</sup>.

#### 3.1.2.2 *Eletrocardiograma*

O eletrocardiograma (ECG) pode ser realizado na primeira avaliação para investigar a ocorrência de cardiomiopatia dilatada, por meio da detecção de distúrbios compatíveis com hipertrofia ventricular, ondas Q patológicas ou distúrbios da repolarização; de alterações de condução como prolongamento do PR, típico de alterações no gene SCN5A, ou ainda de bloqueios atrioventriculares, de ramo esquerdo e hemibloqueio<sup>23,25,26</sup>. A presença de fibrilação atrial ou bloqueio de rama esquerdo pode indicar de desenvolvimento de remodelamento ventricular esquerdo reverso, associada a um prognóstico desfavorável<sup>25</sup>.

#### 3.1.2.3 *Testes de laboratório*

Os exames laboratoriais podem oferecer informações de natureza etiológica. Níveis aumentados de CPK, por exemplo, pode indicar um distúrbio relacionado à distrofina, uma laminopatia ou, mais raramente, uma desminopatia ou miopatia miofibrilar. Um aumento dos níveis de TSH pode sugerir causas endocrinológicas e outros exames (HIV, Chagas, Borrelia) se referirem a doenças infecciosas. Níveis elevados de tiamina podem

corresponder a abuso de álcool e de BNP à disfunção renal, indicando uma estratificação prognóstica<sup>25,27</sup>.

#### 3.1.2.4 Ressonância magnética cardíaca

Também é indicada na avaliação inicial da cardiomiopatia dilatada. Pode fornecer informações sobre a etiologia. O realce tardio pelo gadolínio, por exemplo, é identificado na ocorrência de necrose ou cicatriz, indicando a presença de inflamação, principalmente quando associada a imagens características de edema e hiperemia<sup>28</sup>.

#### 3.1.2.5 Angiografia coronária

É realizada na investigação diagnóstica, pois exclui a possibilidade de etiologia isquêmica<sup>25</sup>.

#### 3.1.2.6 Biópsia endomiocárdica

É indicada somente na suspeita de miocardite, sarcoidose, hemocromatose, pois o diagnóstico influencia a terapêutica, portanto na terapêutica<sup>19,25</sup>.

#### 3.1.2.7 Teste genético

A base genética da CMD exige a realização de testes em familiares de pacientes acometidos, considerando que 50% das famílias podem apresentar mutação gênica patogênica. Outro aspecto importante é a relação genótipo-fenótipo, capaz de oferecer informações prognósticas relevantes. Portadores de mutações no LMNA, por exemplo, têm probabilidade de desenvolver arritmias ventriculares potencialmente mortais, mas que podem ser prevenidas<sup>25</sup>.

### 3.1.3 Tratamento

O manejo do paciente com CDM envolve o manejo e a prevenção de duas patologias com maior risco mortalidade – a insuficiência cardíaca e as arritmias. A insuficiência cardíaca crônica deve ser tratada com medicamentos normalmente usados, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), úteis na prevenção de remodelamento ventricular esquerdo reverso; betabloqueadores; Inibidores do receptor da angiotensina/neprilisina; antagonistas de mineralocorticoides; ivabradina; furosemida, para pacientes com doenças congestivas; digoxina, para pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial<sup>19</sup>.

A informação genética também pode ser útil na terapia, pois casos de 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>19,29</sup>.



Nas arritmias ventriculares, a instalação de dispositivos elétricos, como cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI), é indicada para pacientes que sobreviveram a uma taquicardia ventricular ou que tiveram taquicardia ventricular sintomática, assim como na prevenção primária da cardiomiopatia dilatada pós-isquêmica. A estimulação biventricular é indicada em casos de bradiarritmias sintomáticas, enquanto a abordagem cirúrgica envolve transplante cardíaco, correção de insuficiência mitral e suporte mecânico<sup>19,30</sup>.

Um aspecto relevante no manejo de pacientes com CDM 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>31,32</sup>.

### **3.2 Cardiomiopatia hipertrófica**

Identificada pela primeira vez em 1957, no St George's Hospital, em Londres, em 8 pacientes com hipertrofia do ventrículo esquerdo, a CMH foi, desde então, reconhecida mundialmente, com prevalência de 0,2% na população geral. Indivíduos acometidos sofrem risco aumentado de morte súbita cardíaca, sendo a mortalidade estimada em 1% ao ano. A CMH é um distúrbio heterogêneo caracterizado por hipertrofia ventricular esquerda e, em alguns casos, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Em quase 60% dos adultos e adolescentes, a condição é hereditária<sup>33,34</sup>.

Com o tempo, várias mutações genéticas foram relacionadas à CMH, incluindo as que afetam proteínas importantes para a função do sarcômero. Defeitos genéticos autossômicos dominantes são associados a essas mutações, mas padrões autossômicos recessivos, ligados ao sexo, também foram descritos. Os defeitos genéticos correspondem, geralmente, aos genes da cadeia pesada da beta-miosina, à proteína C de ligação à miosina e a troponina T, responsáveis por 70 a 80% de todos os casos de CMH herdada<sup>21,33</sup>.

Alguns indivíduos herdam mais de um defeito genético, o que aumenta a gravidade da doença. Outras causas de CMH correspondem a doenças metabólicas ou neuromusculares, causadas por problemas genéticos (5 a 10% dos casos), e causas não genéticas, como amiloidose, uma condição rara em que a proteína amiloide anormal se acumula no coração. A idade é um fator importante na CMH, pois as causas metabólicas ou neuromusculares hereditárias são mais comuns em recém-nascidos e lactentes do que em crianças mais velhas e adultos. A reconstrução do histórico genético pode ajudar a definir o padrão de herança da doença. Os principais elementos incluem: histórico familiar de morte súbita cardíaca; insuficiência cardíaca inexplicável ou arritmias; e sinais e sintomas de uma causa sistêmica subjacente<sup>34,35</sup>.

### 3.2.1 Manifestação clínica

Enquanto existem pacientes que manifestam poucos sintomas, outros podem apresentar dor torácica, dispneia, palpitações e/ou síncope. Pacientes com CMH podem estar em risco de morte súbita na ausência de quaisquer desses sintomas. O exame não necessariamente revela nada de anormal, pois nem todos os pacientes apresentam obstrução da saída do ventrículo esquerdo causada por um ventrículo hipertrofiado. Os possíveis sinais incluem uma elevação paraesternal proeminente, detectada pela colocação da palma da mão sobre a região paraesternal esquerda (lado do esterno). Caso a mão seja levantada da parede torácica a cada batimento cardíaco há indício de elevação paraesternal proeminente, que pode sugerir hipertrofia ventricular<sup>33,34</sup>.

Os pacientes também podem apresentar as veias do pescoço distendidas, devido ao aumento da pressão venosa jugular. A palpação do ápice do batimento cardíaco pode revelar um aumento do impulso apical do ventrículo esquerdo ou, raramente, um frêmito sistólico. Um sopro pansistólico, resultante da regurgitação da válvula mitral, pode ser detectado, assim como um sopro mesossistólico, causado por fluxo turbulento pela via de saída e caracterizado por um som crescente-decrescente<sup>34</sup>.

### 3.2.2 Diagnóstico

Por se tratar de uma doença hereditária, o diagnóstico inicial da CMH se apoia no histórico médico e familiar, sendo esse último capaz de ajudar a identificar membros da família com a doença. O eletrocardiograma auxilia na identificação de anomalias e o ECG e/ou a ressonância magnética cardíaca mostram a espessura da parede ventricular esquerda que, quando é >15 mm, constitui um diagnóstico, na ausência de condições de sobrecarga, como, por exemplo, hipertensão e doença valvular<sup>36</sup>.

#### 3.2.2.1 Eletrocardiograma

É o exame mais sensível para a CMH, com resultados anormais em mais de 90% dos casos, sendo, por esse motivo, o primeiro método de escolha. Porém, é preciso considerar sua baixa especificidade para que nenhuma anomalia encontrada seja patognomônica. Os achados eletrocardiográficos mais comuns são: anomalias da onda P, ondas Q proeminentes nas derivações laterais e inferiores, anomalias da repolarização, desvio. Ondas T profundas e invertidas podem ser encontradas nas precordiais e são sugestivas da variante médio-ventricular ou apical da CMH<sup>37</sup>.

#### 3.2.2.2 Holter

Não é um exame útil para diagnóstico, mas sim para identificar a ocorrência de arritmias, sendo a taquicardia ventricular não sustentada, em particular, relacionada à morte súbita cardíaca. Embora o monitoramento com

Holter dure de 24 a 48 horas, estudos indicam que o monitoramento contínuo por até 14 dias tem uma sensibilidade significativamente maior. A alta prevalência de taquicardia ventricular não sustentada nesses pacientes parece questionar sua utilidade para a estratificação de risco de CMH<sup>38</sup>.

### 3.2.2.3 Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita diagnóstica de CMH. A espessura da parede >15 mm do ventrículo esquerdo é indispensável para confirmação da doença. Outros achados relacionados são<sup>37,39</sup>:

- Disfunção diastólica;
- Aumento do átrio esquerdo, relacionado ao aumento do risco de fibrilação atrial;
- Disfunção sistólica avaliada com tensão longitudinal global, associada a maior risco de insuficiência cardíaca, mesmo com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal;
- Obstrução na via de saída de ventrículo esquerdo (VSVE), devido ao movimento anterior sistólico da válvula mitral. A obstrução é definida como um gradiente ventricular esquerdo máximo >30 mmHg em repouso ou durante o exercício ou manobras provocativas, como Valsalva;
- Teste de esforço físico.

Há décadas, o teste de esforço era subutilizado. Porém, vários estudos demonstraram que se trata de um teste seguro e importante para o diagnóstico e terapêutica da CMH. É útil para identificar obstrução da via de saída de ventrículo em pacientes sem gradiente em repouso, resposta anormal da pressão arterial, DAC coexistente, arritmias ventriculares e, conseqüentemente, avalia a estratificação de risco para CMH<sup>40</sup>.

### 3.2.2.4 Ressonância magnética cardiovascular

Deve ser realizada em todos os pacientes com CMH, pois permite coletar informações mais detalhadas sobre a anatomia cardíaca, quando comparada com a ecocardiografia transtorácica. Mostra o septo, a valva mitral e os músculos papilares, úteis para avaliação da miectomia do septo ventricular<sup>41</sup>. Com a injeção de contraste, como realce tardio com gadolínio, a ressonância magnética detecta padrões típicos de hiperrealce, capazes de diferenciar a CMH de outras causas não sarcoméricas, como a doença de Anderson-Fabry<sup>39</sup>. A fibrose miocárdica, detectada com realce tardio com gadolínio, parece aumentar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com CMH<sup>42</sup>.

### 3.2.2.5 Teste Genético

Nem todas as mutações subjacentes à CMH são conhecidas e, devido a sua penetrância variável, ter uma mutação genética não significa ser acometido pela doença. Os pacientes com mutação patogênica, mas ausência de doença, são considerados “genótipo positivo/fenótipo negativo”. Eles podem manifestar a doença durante a vida. Por isso, são elegíveis para acompanhamento periódico com eletrocardiograma, ECG, ressonância magnética, entre outros. Esses exames são indicados, principalmente, para em parentes de primeiro grau de quem já tem uma mutação patogênica conhecida, visando identificar os que apresentam um risco maior de desenvolver CMH. Parentes sem mutação não precisam realizar esse acompanhamento periodicamente<sup>43</sup>.

Outra importância do teste genético é diferenciar a CMH de outras síndromes, conhecidas como causas não sarcoméricas, devido à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, que pode exigir um manejo diferenciado. A doença de Fabry, por exemplo, é causada por mutações no gene que codifica a alfa-galactosidase A, enquanto na síndrome de Noonan, a hipertrofia ventricular esquerda por meio de mutações nos genes que codificam componentes da via RAS/ MAPK<sup>44,45</sup>.

### 3.2.3 Tratamento

Para pacientes assintomáticos, uma abordagem conservadora é o método indicado. Nenhuma medicação é indicada, mas o acompanhamento periódico para avaliar a evolução da doença é essencial. Em pacientes com CMH, os sintomas de insuficiência cardíaca progressiva (fadiga, dispneia) ou a dor torácica em 90% dos casos estão relacionados à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, que podem, a princípio, serem tratados com betabloqueadores. Caso esses medicamentos sejam ineficazes ou não tolerados, a alternativa é a disopiramida, quando disponível, ou bloqueadores dos canais de cálcio. A perda de peso deve ser estimulada e a hipovolemia evitada com o uso de vasodilatadores e diuréticos<sup>36</sup>. Se a terapia medicamentosa for ineficaz ou o gradiente de fluxo de saída do ventrículo esquerdo >50 mmHg, o tratamento invasivo pode ser realizado. Nesse caso, a primeira escolha para tratar a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, geralmente, é a miectomia do septo ventricular, seguida pela ablação alcoólica septal<sup>46</sup>.

Cerca de 10% dos pacientes com CMH e sintomas de insuficiência cardíaca não apresentam obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Nesse caso, os sintomas provavelmente são sustentados por disfunção diastólica e enchimento ventricular reduzido, embora essas alterações possam ser indetectáveis pela ecocardiografia<sup>47</sup>. Quando a fração de ejeção for >50%, os sintomas podem ser tratados com betabloqueadores, verapamil ou diltiazem, baixa dose diurético de alça e diuréticos tiazídicos. Se a fração de ejeção for <+50% bloqueadores, inibidores da enzima conversora

de angiotensina (ECA), antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM), baixa dose diurético de alça e diuréticos tiazídicos podem ser usados<sup>35</sup>.

A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais comum em pacientes com CMH, podendo ser responsável pela ocorrência de palpitações ou dispneia e por piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. O tratamento é semelhante ao utilizado na população geral, mas pacientes com CMH são menos tolerantes a altas frequências cardíacas e apresentam maior risco tromboembólico, fato que exige uma abordagem mais agressiva para o controle do ritmo e a introdução de terapia anticoagulante profilática<sup>48</sup>.

A taquicardia ventricular não sustentada é um achado comum em eletrocardiograma de rotina e é um fator de risco para morte súbita, mas geralmente nenhuma terapia antiarrítmica é necessária. Não existe evidência de que a taquicardia ventricular monomórfica sustentada bem tolerada tenha um prognóstico pior em comparação com a taquicardia ventricular não sustentada. Pacientes que não toleram taquicardia ventricular podem ser tratados com terapia com cardioversores desfibriladores implantáveis e betabloqueadores ou amiodarona na prevenção secundária<sup>35</sup>.

### 3.2.3 Morte súbita cardíaca

A CMH é considerada a causa mais importante de morte súbita nos campos esportivos dos Estados Unidos. Entre os métodos de prevenção, esportes competitivos e exercícios extenuantes não devem praticados, sendo recomendado o uso de desfibriladores cardioversores implantáveis na prevenção secundária de pacientes com histórico de parada cardíaca devido à taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular ou com taquicardia ventricular sustentada espontânea causando síncope ou comprometimento hemodinâmico. Na profilaxia primária, a decisão de implantar o CDI é feita de acordo com a realidade do paciente<sup>35</sup>.

## 3.4 Cardiomiopatia restritiva

Caracterizada por rigidez ventricular e, conseqüentemente, redução do enchimento ventricular e do volume diastólico durante o ciclo cardíaco, a CMR é sinalizada pela presença de função sistólica quase normal, mas disfunção diastólica na ecocardiografia. Ao contrário das demais cardiomiopatias – causadoras de alterações morfológicas nos ventrículos –, a CMR se apoia nos problemas hemodinâmicos resultantes. É o tipo de cardiomiopatia menos comum, que representa 5% das cardiomiopatias pediátricas e se manifesta devido a diversas causas, apesar de 50% dos casos não ter seu real motivo identificado<sup>49</sup>.

Algumas CMR acometem certos grupos étnicos mais do que outros. A endomiocardiopatia, por exemplo, é a causa de CMR mais prevalente em países tropicais e na África subsaariana, enquanto que em outras regiões pode ser decorrente de amiloidose, sarcoidose e hemocromatose<sup>49,50</sup>. Pode,

portanto, se desenvolver a partir de uma causa primária, como a fibrose endomiocárdica, ou secundária, que nesse caso inclui<sup>49</sup>:

- Condições sistêmicas que causam infiltração do miocárdio – como, por exemplo, amiloidose, sarcoidose e efeitos de radiação;
- Condições que causam carga anormal dentro das células miocárdicas – a exemplo de hemocromatose (sobrecarga de ferro), distúrbios de armazenamento de glicogênio ou doença de Fabry (causada pelo acúmulo do glicolípido Gb3);
- Outros tipos de cardiomiopatia causando um tipo restritivo de fisiopatologia.

A CMR pode estar associada a sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como edema periférico, aumento da pressão venosa jugular e ritmo de galope, além de apresentar características de uma doença sistêmica subjacente<sup>49</sup>.

### *3.4.1 Manifestação clínica*

A apresentação clínica depende da patologia associada à CMR secundária. Porém, em todos os casos – especialmente no padrão idiopático –, o comprometimento diastólico pode comprometer o ventrículo esquerdo e direito. Os sintomas da CMR são similares à congestão sistêmica e pulmonar, sendo a dispneia e o edema pulmonar os mais comuns. Palpitações, fadiga, ortopneia e dor torácica também podem se manifestar. Durante o exame clínico, distensão venosa predominantemente jugular, sopro sistólico, terceira bulha, estertores pulmonares e edema periférico podem ser identificados. Hepatoesplenomegalia, ascite e anasarca são mais raras, presentes somente em estágios avançados da doença<sup>51</sup>.

Estudos identificaram que a disfunção autonômica cardíaca e periférica de pacientes com CMR está relacionada à redução da sensibilidade do barorreflexo, causando deterioração clínica e arritmias<sup>51,52</sup>. Clinicamente, a CMR não difere da pericardite constrictiva. Enquanto histórico de cirurgia cardíaca, trauma, tuberculose e malignidade são mais sugestivos de pericardite constrictiva, altos níveis plasmáticos de BNP podem indicar CMR<sup>53</sup>. Na radiografia de tórax, a presença de calcificações pericárdicas e/ou baixas voltagens de QRS no ECG são correspondentes à pericardite constrictiva. Para facilitar essa distinção, é importante avaliar a mecânica ventricular esquerda derivada do rastreamento tecidual na ecocardiografia e na ressonância magnética cardíaca<sup>54</sup>.

### *3.4.2 Diagnóstico*

#### *3.4.2.1 Eletrocardiograma*

Cerca de 99% dos pacientes com CMR apresentam anormalidades no ECG, sendo a fibrilação atrial mais comum nas arritmias, até pelo aumento atrial. Um dos achados comuns nesse exame é o segmento ST elevado, com

ondas T de pico tardio bifásico ou entalhadas. A depressão ST significativa com inversão T mimetizando isquemia subendocárdica é observada em alguns casos e, aparentemente, está relacionada a um risco maior de morte súbita cardíaca. Além disso, batimentos ventriculares e atriais prematuros podem ser registrados<sup>55,56</sup>.

#### 3.4.2.1 Radiografia de tórax

A cardiomegalia é seu achado mais comum, devido ao aumento atrial bilateral. Congestão venosa pulmonar, edema intersticial e derrame pleural também podem ser identificados<sup>55</sup>.

#### 3.4.2.2 Ecocardiografia

Normalmente, mostra ausência de hipertrofia ou dilatação ventricular, fração de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo preservada, dilatação atrial bilateral e disfunção diastólica. Alguns achados contribuem na diferenciação entre uma forma idiopática aparente de CMR de outras secundárias, incluindo doença cardíaca sarcoide, síndrome hipereosinofílica, cardiomiopatia diabética, esclerodermia, fibrose endomiocárdica, radiação, doença cardíaca carcinóide e cânceres metastáticos. Também fornecem dados adicionais para distinguir CMR de pericardite constrictiva<sup>57,58</sup>.

#### 3.4.2.3 Ressonância magnética cardíaca

Fornecer informações adicionais em comparação à ecocardiografia, sendo importante para identificar padrões específicos e característicos de doenças que causam CMR. O realce tardio subendocárdico difuso, por exemplo, tem especificidade de quase 95% no diagnóstico de amiloidose cardíaca. Por outro lado, o realce tardio subendocárdico difuso na CMR foi considerado um fator prognóstico valioso em pacientes com sarcoidose cardíaca ou amiloidose cardíaca. A ressonância magnética cardíaca também é capaz de diferenciar CMR da pericardite constrictiva<sup>59</sup>.

#### 3.4.2.4 Biópsia endomiocárdica

Indicada, principalmente, quando os resultados dos demais testes são inconclusivos. Pode detectar, por exemplo, a presença de deposição de amiloide ou ferro para confirmar ou excluir alguns tipos secundários de CRM. Devido ao padrão irregular da doença, pode ser útil realizar o realce tardio subendocárdico difuso para orientar o exame e reduzir a probabilidade de falso negativo<sup>55</sup>.

### 3.4.3 Tratamento

CMRs secundárias podem ter manejo diferente, pois, muitas vezes, dependem da origem particular da doença subjacente. Para a forma idiopática, o manejo visa limitar os sintomas da insuficiência cardíaca. Para estimular o enchimento ventricular e diminuir a disfunção diastólica, reduzindo

a frequência cardíaca, são indicados os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos ou os betabloqueadores, que têm apresentado um efeito positivo no relaxamento ventricular<sup>60</sup>.

As arritmias também devem ser tratadas. Caso o ritmo sinusal não se restabeleça, um anticoagulante oral deve ser administrado. Desfibriladores implantáveis – quando há risco de morte súbita cardíaca – são considerados mesmo que os critérios de seleção sejam complexos. O transplante cardíaco é o único tratamento definitivo para a CMR, indicado para casos em que as opções de tratamento da insuficiência cardíaca deixam de existir<sup>60,61</sup>.

Diuréticos de alça são administrados para aliviar a congestão venosa na circulação pulmonar e sistêmica, porém altas doses devem ser evitadas, pois uma queda excessiva da pré-carga é capaz de reduzir o débito cardíaco a ponto de causar hipotensão. A digoxina deve ser usada com cautela devido ao seu efeito arritmogênico<sup>60</sup>.

### **3.5 Cardiomiopatia arritmogênica**

Genética, a CMA foi identificada pela primeira vez em 1700, em uma família que apresentava uma dilatação específica do ventrículo direito. Desde então, vários casos de pacientes acometidos foram relatados, caracterizando a doença com a substituição do músculo ventricular por um tecido fibrogorduroso. A princípio, a CMA era conhecida como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. O termo foi alterado após estudos verificarem de que o ventrículo esquerdo de 75% dos pacientes também poderia ser afetado. A doença é uma causa significativa de morte súbita cardíaca, devido instabilidade elétrica e, conseqüente, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular<sup>21,62</sup>.

#### **3.5.1 Manifestação clínica**

Os sintomas da CMA incluem: palpitações ou síncope; sinais de insuficiência ventricular (como ascite, congestão hepática, aumento da pressão venosa jugular e edema acentuado; arritmias com risco de morte<sup>62</sup>.

#### **3.5.2 Diagnóstico**

Em 1994, a International Task Force Consensus Statement recomendou critérios para o diagnóstico de CMA do ventrículo direito, que foram alterados em 2010. As recomendações incluem testes diagnósticos, histológico/biópsia e avaliações anamnéticas<sup>63</sup>.

##### **3.5.2.1 Ecocardiografia**

Alterações globais ou segmentares na cinética e estruturais do ventrículo também podem ser avaliadas na ressonância magnética ou no cateterismo do ventrículo direito<sup>63</sup>.



### 3.5.2.2 Eletrocardiograma

São característicos da CMA, a presença de ondas T invertidas nas derivações anteriores, com prevalência que varia de 19% a 94%, de onda Epsilon, de bloqueio de ramo direito, de QRS fragmentado e de arritmias ventriculares<sup>63</sup>.

### 3.5.2.3 Biópsia

Células miocárdicas residuais com substituição fibrosa inferiores a 60% identificadas em mais de uma amostra retirada da parede livre do ventrículo direito caracterizam a CMA<sup>63</sup>.

### 3.5.2.4 Histórico familiar

Ablação confirmada na cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito ou morte prematura em um membro da família de primeiro grau são condições indicativas de CMA<sup>64</sup>.

### 3.5.2.5 Tratamento

O objetivo no tratamento da CMA é prevenir a morte súbita cardíaca. Para isso, é necessário, a princípio, promover uma mudança no estilo de vida. Foi observado que os exercícios físicos aumentam o risco de desenvolver arritmias ventriculares, fazendo com que pacientes com CMA sejam proibidos de praticar atividades esportivas competitivas ou de resistência<sup>63,65</sup>. O uso de betabloqueadores é indicado para reduzir a atividade adrenérgica e, conseqüentemente, o risco de arritmias. Pacientes com fenótipo positivo – principalmente com batimentos ventriculares prematuros ou com taquicardia ventricular não sustentada – devem ser administrados com amiodarona e sotalol, além de betabloqueadores. Para indivíduos com taquicardia ventricular monomórfica, a ablação por cateter é recomendada<sup>66</sup>. O implante de cardioversores desfibriladores implantáveis, por sua vez, é recomendado nos seguintes casos<sup>65</sup>:

**Categoria de alto risco, com taxa de evento estimada >10% ao ano** – inclui pacientes com histórico de parada cardíaca ou taquicardia ventricular sustentada ou pacientes com disfunção grave do ventrículo direito, ventrículo esquerdo ou ambos. A indicação de implante de cardioversores desfibriladores implantáveis nesses pacientes é uma recomendação classe I.

**Categoria de risco intermediário, com taxa de eventos estimada de 1 a 10% ao ano** – inclui pacientes com  $\geq 1$  fator de risco e sem eventos arrítmicos malignos anteriores. As indicações para terapia com cardioversores desfibriladores implantáveis para prevenção primária de morte súbita cardíaca são:

- Na presença de fatores de risco importantes, como síncope, taquicardia ventricular não sustentada ou disfunção ventricular

moderada, o cardioversor desfibrilador implantável pode ser recomendado (classe IIa).

- Em pacientes selecionados com fator de risco  $\geq 1\%$ , onde o risco arritmico não é suficientemente alto ou definido, a terapia com cardioversor desfibrilador implantável também pode ser considerada (classe IIb).
- O implante profilático de cardioversor desfibrilador implantável não é recomendado (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.

### **3.6 Outros tipos de cardiomiopatias**

#### **3.6.1 Cardiomiopatia periparto**

Condição rara, com risco de morte próximo ao último mês de gravidez e até seis meses pós-parto. Apresenta características clínicas semelhantes à CMD, como dilatação ventricular e disfunção sistólica. Para diagnóstico correto, é necessário avaliar e descartar a possibilidade de ocorrência das cardiomiopatias anteriores, pois essa condição apresenta muitas características das demais causas de insuficiência cardíaca sistólica. A cardiomiopatia periparto se desenvolve na ausência de insuficiência cardíaca pré-existente ou qualquer outra causa identificável. A patologia subjacente é mal compreendida, sendo o estresse oxidativo causado por prolactina uma das hipóteses relacionadas<sup>67</sup>.

#### **3.6.2 Cardiomiopatia induzida por estresse**

Também conhecida como cardiomiopatia de takotsubo, costuma ser 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 foi implicada. A condição mostra aspectos característicos na ecocardiografia, incluindo um segmento ventricular esquerdo hiperdinâmico e forma anormal na sístole, semelhante a uma armadilha de polvo (chamada takotsubo, em japonês). Assim, o ápice do coração pode inchar, mas não é estritamente considerado 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. Nessa condição, as alterações funcionais e estruturais do miocárdio são reversíveis, podendo ser solucionadas após dias ou semanas com o uso de diuréticos e nitratos, que visam reduzir as complicações com risco de morte<sup>68</sup>.

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

Trata-se de uma cardiomiopatia congênita rara, que afeta o ápice do coração. É definida por uma parede miocárdica alterada com trabéculas proeminentes (colunas musculares irregulares que se projetam da superfície interna do coração) e recessos intratrabeculares profundos, resultando em um miocárdio espessado com 2 camadas – uma camada não compactada e uma camada fina compactada). Há continuidade entre a cavidade ventricular esquerda e os recessos intratrabeculares profundos, que se enchem de sangue da cavidade ventricular sem manter comunicação com o sistema arterial coronariano epicárdico. Suas complicações incluem insuficiência cardíaca, arritmias e eventos embólicos<sup>69</sup>.

#### 3.6.4 *Cardiomiopatia histiocitoide*

Também rara, se manifesta entre o nascimento e os 4 anos de idade, sendo mais comum em mulheres. Está associada a arritmias e morte súbita cardíaca, além de defeitos cardíacos congênitos. Pode ocorrer juntamente com características extracardíacas, incluindo anormalidades do sistema nervoso e dos olhos. Acredita-se que a condição seja causada por um defeito de desenvolvimento das células de Purkinje (parte do sistema de condução do coração), mas achados sobre números excessivos de mitocôndrias de forma anormal no tecido cardíaco sugerem que a disfunção mitocondrial pode desempenhar um papel na sua manifestação<sup>70</sup>.

### **Referências**

1. Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. *Circ Res.* 2017;121:711–721.
2. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121:722–730.
3. Rose NR, Cihakova D. Cardiomyopathies. *Autoimmunity.* 2004;37:347–350.
4. Schultheiss HP, Kuehl U, Cooper LT. The Management of Myocarditis. *Eur Heart J.* 2011;32: 2616–2665.
5. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet.* 2013;379:738–747.
6. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res.* 2003;60:11-25.
7. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:670-680.

8. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:304–318.
9. 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;93:841–842.
10. Maron BJ., Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al; American Heart Association. Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups. *Circulation.* 2006;113:1807–1816.
11. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121:722–730.
12. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J.* 1958;20:1–8.
13. Brockenbrough EC, Braunwald E, Morrow AG. A hemodynamic technic for the detection of hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation.* 1961;23:189–194.
14. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655–668.
15. Tariq M, Ware SM. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014;6:1156–1165.
16. Vakrou S, Abraham MR. Hypertrophic cardiomyopathy: A heart in need of an energy bar? *Front Physiol.* 2014;5:309.
17. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet.* 2003;19:263–268.
18. Elliott P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal.* 2008;29(2):270–276.
19. Weintraub RG, et al. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017;390(10092):400–414.
20. Maron BJ, et al. 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):1807–1816.

21. Sisakian H. Cardiomyopathies: evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(6):478–494.

22. Laonigro I, et al. Alcohol abuse and heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(5):453–462.

23. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994;331:1564–1575.

24. 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.

25. 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.

26. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:228–237.

27. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Blanes JG, Heliö T, 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.

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

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

30. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. 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.

31. Yeoh T, Hayward C, Benson V, Sheu A, Richmond Z, Feneley MP, et al. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2011;20: 566–573.

32. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:153–161.
33. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research.* 2017; 121(7):749–770.
34. Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Clinical Medical Insights – Cardiology.* 2015;8(1):53–65.
35. 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). *European Heart Journal.* 2014;35(39):2733–2779.
36. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655.
37. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 2017; 389:1253–1267.
38. Weissler-Snir A, Chan RH, Adler A, Care M, Chauhan V, Gollob MH, et al. Usefulness of 14-day Holter for detection of non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118:1258–1263.
39. Hiemstra YL, Debonnaire P. Development of and progression of overt heart failure in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:656.
40. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009;30:2599–2605.
41. 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.
42. Maron MS, Maron BJ. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2015;132:292–298.

43. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, 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.
44. Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, et al. 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.
45. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352:362.
46. 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.
47. MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;133:1901–1905.
48. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, 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.
49. Muchtar E, et al. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):819–837.
50. Chelo D, et al. Endomyocardial fibrosis in Sub Saharan Africa: the geographical origin, socioeconomic status, and dietary habits of cases reported in Yaounde, Cameroon. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2015;8(3):202–209.
51. Sayegh ALC, dos Santos MR, Sarmiento AO, de Souza FR, Salemi VMC, Hotta VT, et al. Cardiac and peripheral autonomic control in restrictive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2017;4:341.
52. Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, Cho L. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive

pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1900–1902.

53. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, et al. 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.

54. Selvaganesh M, Arul AS, Balasubramanian S, Ganesan N, Mohammed SN, Sivakumar GS, et al. An unusual ECG pattern in restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2015;67:362–367.

55. Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J*. 1992;123:1589–1593.

56. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. 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.

57. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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.

58. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1180–1193.

59. 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.

60. Zangwill S, Hamilton R. Restrictive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:S41–S43.

61. Denfield SW, Webber SA. Restrictive cardiomyopathy in childhood. *Heart Fail Clin*. 2010;6:445–452.

62. Corrado D, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):784–802.



63. Corrad D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132:441–453.
64. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, 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.
65. Marcus GM, Glidden D, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al; Multidisciplinary 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.
66. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Arndt AK, Adams E, Liu Z, et al. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2014;6:240ra74.
67. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *British Medical Journal*. 2019; 364:k5287.
68. Kato K, et al. Takotsubo syndrome: etiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017;103(18):1461–1469.
69. Nunez-Gil IJ, Feltes-Guzmán G. Left ventricular noncompaction. *E- Journal of Cardiology Practice*. 2012;10:31.
70. 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*. 2015;167(9):2114–2121.