

Caso 01/2008 – Paciente Jovem do Sexo Feminino, Portadora de Forma Familiar de Cardiomiopatia Hipertrófica que Evoluiu com Síncopes, Arritmia Ventricular Complexa e Choque Cardiogênico

Case 01/2008 – A Young Female Patient with the Familial Form of Hypertrophic Cardiomyopathy, who Evolved with Syncope, Complex Ventricular Arrhythmia and Cardiogenic Shock

Paulo Harada, Fernando Morita, Edmundo Arteaga, Afonso Akio Shiozaki, Jussara Bianchi Castelli

Instituto do Coração (InCor) - HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Paciente do sexo feminino de 19 anos de idade, com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, foi encaminhada ao Hospital para tratamento.

O diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica foi feito aos cinco anos de idade, por ocasião da avaliação médica cardiológica realizada na família da paciente. A avaliação foi indicada tendo em vista a história familiar de vários casos dessa doença. O pai da paciente tinha o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, evoluiu para dilatação cardíaca e foi submetido a transplante cardíaco ortotópico. Havia também a história de cardiomiopatia hipertrófica em tios e avós paternos. Dois irmãos eram portadores da mesma condição, um dos quais sofreu morte súbita.

A paciente apresentou, na evolução, episódios repetidos de síncope. Há três anos foi submetida a implante de cardiodesfibrilador. Depois do procedimento, voltou a apresentar síncopes e não foi identificada atividade desfibriladora no aparelho implantado. Foi então encaminhada ao Instituto do Coração.

Na primeira consulta médica no Hospital (16/11/2006), queixou-se de episódios freqüentes de palpitação associados com mal-estar generalizado de curta duração, dor precordial, falta de ar e pré-síncope. O último episódio de síncope havia ocorrido quatro meses antes da consulta. Queixou-se também de falta de ar desencadeada por grandes esforços.

A paciente não fazia uso de betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio. Esses medicamentos chegaram a ser prescritos e utilizados, mas causaram hipotensão arterial e o uso foi interrompido.

O exame físico (16/11/2006) revelou peso 56 kg, altura 1,56 m, índice de massa corpórea 23 kg/m², pulso regular,

freqüência 60 bpm, pressão arterial 100/60 mm Hg. O exame dos pulmões foi normal. O exame do coração revelou sopro sistólico em foco aórtico +++/6, com irradiação para BEE e área mitral.

O eletrocardiograma (13/11/2006) revelou ritmo de marcapasso dupla câmara normofuncionante e sobrecarga atrial esquerda.

Os exames laboratoriais (13/11/2006) revelaram hemoglobina 13,6 g/dl, hematócrito 41%, creatinina 1,02 mg/dl, potássio 4,6 mEq/l e sódio 139 mEq/l.

O ecocardiograma (28/11/2006) revelou diâmetro de aorta 24 mm, de átrio esquerdo de 44 mm, diâmetros de ventrículo esquerdo – diastólico 34 mm e sistólico 22 mmHg, com fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 66%; a espessura do septo interventricular foi de 18 mm, e da parede posterior do ventrículo esquerdo, 9 mm. Havia hipertrofia assimétrica acentuada de paredes septal e lateral, com desempenho sistólico hiperdinâmico, sem alterações de mobilidade segmentar, disfunção diastólica discreta, insuficiência mitral discreta, gradiente intraventricular máximo 27 mmHg em repouso.

A monitorização do ritmo cardíaco pelo sistema Holter (27/11/2006) revelou ritmo sinusal, alternado com ritmo estimulado pelo marcapasso artificial. A condução atrioventricular alternava períodos de condução normal com outros em que havia estímulo ventricular pelo eletrodo de marcapasso. A freqüência cardíaca variou de 59 a 158 bpm, as extra-sístoles ventriculares eram polimórficas, isoladas e raras (quatro em toda a gravação). As extra-sístoles atriais foram também raras e isoladas (total de 16). Os sintomas de escurecimento visual e cansaço após esforço foram relacionados com aumento da freqüência cardíaca, sem arritmias, durante esforço.

O estudo ergoespirométrico revelou VO₂ máxima de 18 ml.kg⁻¹.min⁻¹, e não houve elevação da pressão arterial sistólica durante o exercício.

Foram prescritos 40 mg de propranolol. A paciente apresentou hipotensão arterial e queixou-se da persistência dos episódios de pré-síncope.

A avaliação clínica evolutiva (jan. 2007) revelou pressão arterial 120/80 mmHg com a paciente deitada, 120/70 mmHg com a paciente sentada, e 90/60 mmHg com a paciente em pé. Durante a consulta, apresentou mal-estar e pré-síncope

Palavras-chave

Cardiomiopatia hipertrófica, síncope, arritmia, choque cardiogênico.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP
E-mail: anpvera@incor.usp.br

Correlação Anátomo-clínica

com frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto, que melhorou após alguns minutos, quando houve a diminuição da frequência cardíaca para 80 batimentos por minuto.

Em 13/1/2007, foi documentada taquicardia paroxística supraventricular assintomática durante o sono.

Foi feito o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, forma familiar, não-obstrutiva, sem arritmia complexa, com episódios de taquicardia paroxística supraventricular que provocava hipotensão arterial e pré-síncope. Pela intolerância ao betabloqueador e bloqueador de cálcio foi iniciada amiodarona via oral 600 mg.

Na evolução, procurou atendimento médico de emergência (2/2/2007) por ter sofrido dois episódios de síncope: na avaliação do cardiodesfibrilador implantável não foram identificadas arritmia ou choque do desfibrilador.

A paciente evoluiu com os mesmos episódios de mal-estar generalizado e pré-síncope freqüentes. Em (5/2/2007) apresentou episódio de síncope em casa, que foi acompanhada por familiar que era médica, com hipotensão, sucedido por choque do cardiodesfibrilador implantável com desaparecimento dos sintomas. Ao chegar à unidade de emergência do InCor, estava sem sintomas. A avaliação do cardiodesfibrilador implantável revelou taquicardia ventricular. Foi administrada amiodarona por via endovenosa (300 mg, seguidos de 900 mg por via endovenosa nas 24h).

Foi hospitalizada e continuou a apresentar episódios de mal-estar, caracterizados por dor precordial, sudorese, má-perfusão periférica, hipotensão arterial, associados a aumento da frequência cardíaca.

O eletrocardiograma (9/2/2007) com marcapasso inibido revelou ritmo sinusal, sobrecarga atrial esquerda e alterações da repolarização ventricular (fig. 1).

Em 12/2/2007, foi submetida a ecocardiograma com aumento da frequência do marcapasso de 60 para 90 batimentos por minuto, e foi observado aumento do gradiente

na via de saída do VE de 27 para 40 mmHg e sintomas de mal-estar.

Foi indicado estudo eletrofisiológico para possível ablação de taquicardia paroxística supraventricular, realizado (16/2/2007) na vigência do uso de amiodarona, sem que houvesse indução de arritmias atriais, ventriculares ou condução retrógrada do estímulo elétrico cardíaco.

A angiotomografia do coração (16/2/2007) revelou espessura septal de 30 mm e realce tardio extenso e confluyente em região subendocárdica. O escore de cálcio em coronárias foi 0 Agstaton.

No 16º dia da internação (20/2/2007), apresentou outro episódio de síncope em repouso. Após essa ocorrência, a frequência cardíaca foi de 96 batimentos por minuto e a pressão arterial, 70/40 mmHg. Houve melhora após expansão volêmica; o sistema de gravação do cardiodesfibrilador implantável não demonstrou arritmia. Na tarde do mesmo dia apresentou nova síncope com hipotensão arterial, pressão arterial 80/50 mmHg, frequência cardíaca de 76 batimentos por minuto. Durante avaliação eletrocardiográfica foi observada taquicardia ventricular com QRS largo e frequência cardíaca de 130 batimentos por minuto, que evoluiu para fibrilação ventricular, sucedido por choque do cardiodesfibrilador implantável com reversão do quadro. A paciente foi transferida para unidade de terapia intensiva, mantendo-se amiodarona por via endovenosa 900 mg/dia. Foi iniciado propranolol 10 mg por via oral 8/8h.

A dose de propranolol foi aumentada lentamente, sem ser observada alteração da pressão arterial. Entretanto, a paciente mantinha os mesmos episódios de mal-estar previamente relatados associados a elevações discretas da frequência cardíaca (70 a 90 bpm).

Cogitou-se efeito pró-arritmico da amiodarona e reduziu-se a dose do agente, acompanhada do aumento da dose do betabloqueador e da diminuição da frequência cardíaca

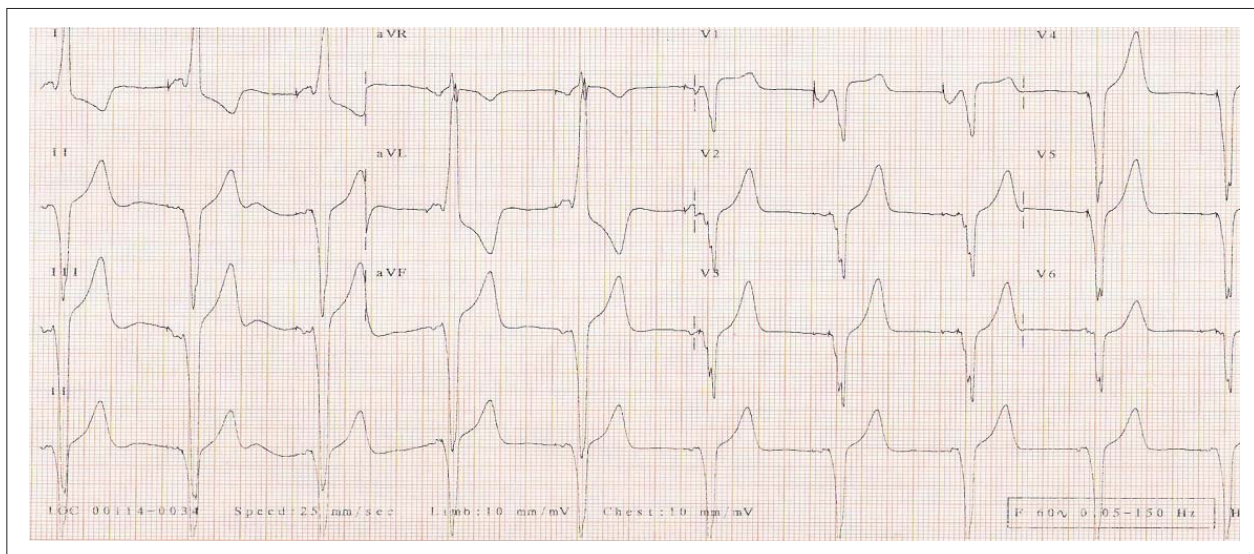


Fig. 1 - ECG. Ritmo sinusal, sobrecarga atrial esquerda, observar empastamento inicial.

de entrada do marcapasso para 45 bpm. Foi indicado o teste da inclinação para investigação de possível síncope neurocardiogênica.

Os exames laboratoriais (22/2/2007) revelaram creatinina 0,8 mg/dl, uréia 21 mg/dl, potássio 4,1 mEq/l e sódio 138 mEq/l.

No dia seguinte (23/2/2007), a amiodarona foi prescrita na dose de 200 mg por via oral 12/12h, e a dose de propranolol foi aumentada para 30 mg por via oral 8/8h. A paciente apresentou inúmeros episódios de mal-estar com padrão respiratório de Cheyne-Stokes e frequência cardíaca entre 60 e 100 batimentos por minuto. Com base no aumento do gradiente intraventricular associado a elevações da frequência cardíaca, foi aumentada a dose de propranolol para 40 mg via oral 8/8h, e administrado metoprolol por via endovenosa (três ampolas de 5 mg nesse período, das 19 às 23h). Foi iniciada também ventilação não-invasiva com pressão positiva para tratamento dos sintomas relacionados ao ritmo respiratório de Cheyne-Stokes. Houve melhora após a instalação da respiração com pressão positiva, a frequência cardíaca foi mantida entre 55 e 60 batimentos por minuto e a pressão arterial 90/60 mmHg.

Três horas após, a paciente queixou-se de mal-estar muito intenso, apresentou sudorese, má-perfusão, dispnéia, hipotensão arterial de 50/30 mmHg e frequência cardíaca de 55 batimentos por minuto. Apesar da instituição de ventilação com pressão positiva, expansão volêmica com cristalóide e administração de dopamina por via endovenosa, não houve melhora. Seguiu-se taquicardia ventricular tratada pelo cardiodesfibrilador implantável. Foi submetida a intubação orotraqueal para suporte respiratório e iniciada noradrenalina. Algumas horas após (24/2/2007), apresentou parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso que não respondeu às manobras de ressuscitação.

Comentários exames

ECG (Fig. 1)

A cardiomiopatia hipertrófica e outras hipertrofias podem apresentar empastamento inicial do complexo QRS em razão de distúrbio de condução intraventricular, o qual pode simular presença de pré-excitação.

(Prof. Dr. Paulo Jorge Moffa)

Tomografia

Paciente foi submetida a tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores (Toshiba Inc) com injeção de contraste iodado não-iônico (Iopamiron® Schering) para avaliação de fibrose miocárdica.

Foi observada hipertrofia septal assimétrica com septo de 27 mm e presença de realce tardio miocárdico (fibrose), com padrão confluyente predominantemente na junção entre o septo e a parede livre do ventrículo direito.

(Dr. Afonso Akio Shiozaki)

Aspectos clínicos

Vamos comentar aqui o caso de uma paciente com

diagnóstico confirmado de cardiomiopatia hipertrófica com antecedentes familiares pelo lado paterno, com episódios intermitentes de dispnéia, palpitação, precordialgia, pré-síncope, que, apesar da presença de cardiodesfibrilador implantável (CDI), apresentou episódios repetidos de síncope, alguns deles não desencadeados por arritmias.

A cardiomiopatia hipertrófica é a doença geneticamente herdada mais comum na cardiologia, com prevalência na população geral de 0,2 %¹ e presente em qualquer faixa etária, do nascimento até octogenários. Caracteriza-se por hipertrofia miocárdica sem causa subjacente, como hipertensão ou estenose aórtica. Tem acometimento assimétrico com preferência por septo e parede anterolateral. Histologicamente, há desorganização das fibras musculares por alteração de proteínas do sarcômero, fibrose, aumento da matriz intersticial; todas não específicas da cardiomiopatia hipertrófica, mas que devem estar presentes em pelo menos 10% da massa ventricular para diagnóstico histológico². Há espessamento das coronárias intramurais e isquemia, mecanismo co-responsável por angina, evolução para fase dilatada, arritmias e morte súbita³. Há ainda aumento de massa ventricular esquerda, diminuição de volume e complacência ventricular, regurgitação mitral e obstrução da via de saída de ventrículo esquerdo, e 5% a 10% dos doentes progridem para fase dilatada⁴, como foi o caso do pai da paciente. Agrega risco aumentado de morte, principalmente súbita, a qual está associada a arritmias ventriculares.

Possui herança autossômica dominante em 50% dos casos, cifra essa que pode estar subestimada por variável penetrância dos genes, critérios ecocardiográficos rígidos e análise incompleta de famílias⁵. Outras formas são consequência de mutações esporádicas. Há pelo menos 10 genes envolvidos na doença⁶, todos relacionados às proteínas dos sarcômeros e que envolvem mais de 150 tipos de mutações, e em uma família com cardiomiopatia hipertrófica pode haver mais de uma mutação⁴. Ainda assim, um mesmo gene pode apresentar variabilidade de sua expressão^{6,7}. Logo, todas essas características genéticas justificam a apresentação espectral da doença, com graus variados de hipertrofia, início de manifestações da doença e risco de morte súbita.

Obstrução ao trato de saída de ventrículo esquerdo está presente ao repouso em 25% dos pacientes^{3,8}. No entanto, é importante ressaltar que apenas uma medida em repouso é insuficiente para a análise, visto seu comportamento dinâmico⁸. Durante a sístole, além da própria hipertrofia septal, estão associados movimento anterior da valva mitral (atribuída ao efeito Venturi) e desvio de septo com constrição da via de saída. Esses mecanismos são favorecidos pela diminuição do retorno venoso, da pós-carga e do aumento da contratilidade. Disfunção diastólica e diminuição de diâmetros de cavidade são muito comuns. Deve-se lembrar de que a paciente foi classificada como forma não-obstrutiva, mas funcionalmente apresentou gradiente intraventricular de 40 mmHg com estímulo por marcapasso.

A maioria dos pacientes apresenta sintomas leves. Dispnéia é o sintoma mais comum³, seguido de angina⁹, e menos frequentemente fadiga, palpitações, pré-síncope, síncope e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva nos que evoluem para fase dilatada. Os indivíduos sintomáticos, como a nossa

Correlação Anatomo-clínica

paciente, têm prognóstico pior que os assintomáticos¹⁰⁻¹³. No entanto, o diagnóstico é frequentemente realizado durante rastreamento de familiares.

Apesar de se apresentar em qualquer fase da vida, tipicamente se desenvolve na puberdade¹⁴. Deve-se lembrar de que no seguimento de familiares um exame isolado não é suficiente para descartar doença, principalmente em jovens e crianças.

Os sintomas podem ser induzidos por uma variedade de mecanismos³, que incluem: gradiente intraventricular em repouso ou durante esforço, disfunção miocárdica, isquemia subendocárdica, isquemia por compressão de ponte miocárdica, taqui e bradiarritmias (estas últimas incomuns), além de disfunção diastólica.

As maiores complicações associadas à doença são morte, insuficiência cardíaca, arritmias, acidente vascular cerebral (AVC) e endocardite infecciosa¹⁵. A mortalidade anual em centros de referência, que geralmente inclui pacientes sintomáticos, é de aproximadamente 2% em adultos, com valores entre 4% e 6% durante a infância e a adolescência¹⁶⁻²⁰. As causas mais prevalentes de mortalidade são morte cardíaca súbita, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral¹⁵.

Morte súbita é mais comum em jovens, enquanto insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral são mais freqüentes em faixa etária mais avançada. A idade média de morte nos pacientes com essa doença varia entre 56 e 59 anos¹⁰.

Os fatores associados a morte pela cardiomiopatia hipertrófica incluem: sintomas avançados no momento do diagnóstico, fibrilação atrial associada com **acidente vascular cerebral** embólico, gradiente basal maior que 30 mmHg, identificação da doença durante a infância e hipertrofia de ventrículo esquerdo maior que 25 mm²⁰.

Síncope, sintoma recorrente na paciente, manifesta-se pelo menos uma vez na vida de 15% a 25% dos pacientes. Outros 20% apresentarão pré-síncope. Muitos mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia do baixo débito. Obstrução de via de saída é um desses, favorecido pela diminuição do retorno venoso, aumento da contratilidade cardíaca e diminuição da pós-carga ventricular esquerda²¹⁻²⁴. Portanto, ortostase, hipovolemia, atividade física, vasodilatadores e taquicardia favorecem baixo débito e seus sintomas. No caso da paciente houve documentação ecocardiográfica desse mecanismo com aumento da estimulação pelo marcapasso, assim como queda de pressão arterial com ortostase. Outro fator é a isquemia durante o esforço, em razão de anormalidades coronárias intramurais já descritas, ponte miocárdica, aumento da sobrecarga pela intensificação do gradiente intraventricular^{9,23-30}. Reflexo baropressor anormal é um mecanismo presente e em relação ao qual não houve tempo para investigação na paciente em questão^{23,24,30}. Arritmias supraventriculares estão presentes em 25% a 50% dos pacientes, sendo a mais freqüente fibrilação atrial e que normalmente não são bem toleradas³¹. Sempre que possível, introduz-se anticoagulação nesses pacientes em razão do elevado risco de tromboembolismo³²⁻³⁴. Arritmias ventriculares são responsabilizadas por grande parte das mortes súbitas; já bradiarritmias são bastante infreqüentes.

Os tratamentos não-intervencionistas são baseados em dados observacionais e não em ensaios randomizados. Terapia farmacológica não é recomendada em assintomáticos, visto que não há evidências de melhora de prognóstico nessa população³⁵.

O uso de betabloqueadores melhora sintomas como angina, dispnéia e síncope. No entanto, há resposta variável, e de um a dois terços dos pacientes apresentam melhora³⁶. Mas deve-se evitar suspensão abrupta da medicação por efeito rebote da hipersensibilidade a receptores. Quanto aos bloqueadores de canal de cálcio, verapamil é o de maior experiência e efetivo naqueles que não toleram os betabloqueadores³⁷. Disopirâmida é um antiarrítmico com efeito inotrópico negativo, indicado na literatura³⁸ mas não disponível no Brasil. Todos atuam controlando os mecanismos fisiopatológicos dos sintomas: diminuição da contratilidade cardíaca, diminuição da freqüência e aumento do tempo de enchimento diastólico³⁷.

De modo contrário, deve-se evitar o uso de digoxina, vasodilatadores como nitratos, inibidores de conversão de angiotensina, antagonistas receptor de angiotensina e nifedipina. Todos potencializam aumento do gradiente intraventricular. Diuréticos devem ser usados com cautela, pois, apesar de melhorarem sintomas como dispnéia e edema, podem favorecer aumento do gradiente e baixo débito.

O uso de antiarrítmicos é controverso, tanto em relação ao controle de arritmias quanto ao prognóstico e não substituem o implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI)³⁹.

Terapias não-farmacológicas, como miomectomia e ablação septal alcóolica, são indicadas para pacientes com sintomas refratários ao tratamento clínico otimizado⁴⁰⁻⁴². A paciente poderia se beneficiar dessas terapias, visto que há dados na literatura em que pacientes sintomáticos e com gradiente induzido maior que 30 mmHg controlam sintomas com ablação septal⁴³. No entanto, é importante ressaltar que esses dados são de centros com experiência nesses procedimentos. Terapia com marcapasso bicameral foi uma alternativa sugerida no princípio dos anos 1990, porém evidências de ensaios posteriores demonstraram redução de apenas 50% do gradiente e sem melhora da tolerância ao exercício⁴⁰⁻⁴³, o que sugere importante interferência de efeito placebo. A atual recomendação do American College of Cardiology/American Heart Association é de que apenas se deve usar para pacientes com disfunção do nó sinusal e bloqueio atrioventricular.

A morte súbita é a mais temida complicação da doença, e com a disponibilização de tratamento profilático efetivo (CDI) a identificação dos pacientes com risco aumentado adquiriu grande significado clínico.

Os dois fatores de risco maiores, definidos no consenso do *American College of Cardiology/European Society of Cardiology* (ACC/ESC) de 2003, são eventos arrítmicos prévios: morte súbita revertida e taquicardia ventricular sustentada espontânea⁴⁴. Esses pacientes apresentam alto risco de recorrência e não há dúvida em relação à indicação de CDI.

A maioria dos pacientes não sobrevive ao seu primeiro evento arrítmico ventricular. Portanto, é de fundamental importância identificar fatores preditores para profilaxia

primária adequada.

Os cinco fatores de risco maiores adicionais citados no consenso do ACC/ESC de 2003 são: história familiar de morte súbita, síncope não claramente atribuível a outra causa, presença de taquicardia ventricular não-sustentada, hipertrofia ventricular esquerda maior que 30 mm e resposta anormal da pressão no exercício.

Outros fatores possivelmente implicados são: menor idade ao diagnóstico¹⁶, gradiente maior que 30 mmHg⁴⁵⁻⁴⁶, presença de disfunção diastólica⁴⁷ e alguns genótipos específicos⁴⁸.

Quanto maior o número de fatores de risco, maior o risco de morte súbita e maior a chance de benefício com o implante de CDI. Pacientes com dois ou mais fatores de risco maiores devem receber um CDI para profilaxia primária^{45,49}.

A paciente em questão apresentava inicialmente três fatores de risco maiores – história familiar de morte súbita, síncope de repetição e septo de 30 mm. Ela recebeu corretamente a terapia com CDI, o que se provou subsequente com a ocorrência de choques apropriados.

Em razão da natureza dinâmica da doença, todos os pacientes devem ser avaliados anualmente, incluindo avaliação em relação ao risco de arritmias com história, exame físico, ecocardiografia, Holter e teste ergométrico para avaliar resposta pressórica⁴⁷.

Resposta anormal da pressão no exercício, sintoma presente nessa paciente, ocorre em 20% a 40% dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH)^{50,51}. É caracterizada por incremento de pressão sistólica menor que 20 mmHg durante o exercício ou queda anormal durante a fase de recuperação^{52,53}. Desenvolvimento de gradiente na via de saída de ventrículo esquerdo durante o exercício não é o único motivo disso. Pacientes com doença não-obstrutiva podem apresentá-la e parece estar relacionada a uma vasodilatação inapropriada nos músculos não-exercitados⁵⁰⁻⁵² e isquemia subendocárdica⁵³. A paciente apresentou, em tomografia cardíaca, realce tardio extenso e confluyente em região subendocárdica, alteração que pode condizer com fibrose e isquemia miocárdica.

Alguns pacientes com CMH apresentam, ocasionalmente, colapso hemodinâmico agudo secundário à obstrução aguda do trato de saída de VE, situação compatível com o caso em questão. O paciente pode se queixar de dor torácica, palpitações, pré-síncope, hipotensão postural e síncope. O diagnóstico é confirmado pelo ecocardiograma. Apresentam taquicardia sinusal, hipotensão, pressão venosa jugular baixa, evidência radiográfica de insuficiência cardíaca e sopro sistólico de obstrução do trato de saída de VE e insuficiência mitral. A síndrome pode ocorrer espontaneamente, ou ser precipitada por eventos que aumentam a obstrução, como: retirada de betabloqueador ou bloqueador de canais de cálcio, diminuição da pré-carga por desidratação ou diuréticos, diminuição da pós-carga por administração de vasodilatador e taquicardia. No caso da paciente, esse é um mecanismo provável da deterioração hemodinâmica, tendo-se em conta que apresentou sintomas compatíveis e, na evolução, taquicardia ventricular tratada pelo cardiodesfibrilador. Casos mais leves podem ser tratados com líquidos via oral e betabloqueador, enquanto aumento da pré-carga com elevação das pernas e administração de fluidos endovenosos

é indicado para casos mais graves.

Suporte vasopressor, inicialmente com dopamina e depois com noradrenalina, foi correto do ponto de vista fisiopatológico, apesar de a literatura recomendar uso de fenilefrina⁵⁴. Betabloqueador endovenoso e disopiramida³⁸ endovenosa são outras opções de tratamento.

Outro fator contribuinte para o desfecho apresentado seria a presença de isquemia miocárdica, efeito inotrópico negativo dos agentes e disautonomia com vasoconstrição inadequada. Tromboembolismo pulmonar é outra hipótese que se deve considerar.

(Dr. Paulo Harada, Dra. Fernando Morita)

Hipótese diagnóstica

Cardiomiopatia hipertrófica, forma familiar; do tipo obstrutivo; episódios hipotensivos por obstrução dinâmica e arritmias ventriculares complexas; quadro final: isquemia miocárdica ou tromboembolismo pulmonar.

(Dr. Paulo Harada, Dra. Fernando Morita)

Comentário clínico

Paciente jovem com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica (CMH) forma não-obstrutiva e com arritmia ventricular complexa, de etiologia genética com alta penetrância na família e elevada mortalidade. Apresentou evolução rápida, o que é incomum, e culminou com morte, apesar de todas as tentativas de tratamento. O heredograma evidencia que em três gerações com sete componentes, seis (86%) tinham a doença. Desses, cinco (71%) faleceram, sendo quatro de morte súbita; essas formas foram chamadas por Maron de “formas malignas”⁵⁵.

O sintoma predominante foi síncope e pré-síncope recorrente que, somadas à história familiar de morte súbita, levaram à indicação de implante de cardiodesfibrilador (realizado em outro serviço), pois arritmia é a causa mais freqüente. Essa persistiu e motivou a procura por nosso serviço. Síncope⁵⁶ ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, sendo muito pouco estudada. As causas são arritmias ventriculares, supraventriculares, bradiarritmias, síncope vasovagal e obstrução de via de saída do ventrículo esquerdo.

Os exames complementares realizados mostraram acometimento cardíaco moderado (septo de 25 mm e átrio esquerdo de 44 mm, sem gradiente importante e sem disfunção diastólica); a ressonância magnética mostrou fibrose importante. O estudo eletrofisiológico não induziu arritmias.

O tratamento clínico com agentes foi limitado pelo fato de a paciente ser hipotensa (não tolerou o bloqueador de canais de cálcio). Mesmo assim, em vista dos sintomas (palpitações), foi tentado betabloqueador em pequenas doses e depois amiodarona em altas doses, sem sucesso. Foram tentadas várias programações na função de marcapasso do cardiodesfibrilador, também sem sucesso. Como a paciente não tinha obstrução, o tratamento invasivo com marcapasso, oclusão do ramo septal da artéria coronária descendente anterior pelo álcool e cardiomiectomia transvalvular aórtica não estão indicados^{57,58}.

Correlação Anatomo-clínica

Em relação aos fatores preditores de morte súbita^{57,58-60}, a paciente apresentava taquicardia ventricular sustentada, síncope recorrente, genótipo de risco, era jovem e não houve tempo para avaliar a resposta hipotensora ao exercício. Faleceu de forma súbita, iniciada por hipotensão arterial que não respondeu à medicação seguida de taquicardia ventricular e parada cardiorrespiratória irreversível. Em minha opinião, a paciente apresentava, além de todos os fatores de risco já citados, alteração da regulação autonômica que foi determinante para o desfecho do caso e sobre a qual pouco se conhece e pouco se pode fazer. Fica o aprendizado de que, nessa moléstia, nem toda síncope recorrente é resultado de arritmia ventricular complexa. Esse fato já tinha sido observado por Medeiros e cols.⁶⁰ em um grupo de 26 pacientes com dois fatores de risco de morte súbita submetidos a implante de cardiodesfibrilador implantável, no qual quatro tiveram recorrência de síncope sem evento arritmico. O estudo posterior pelo método do *tilt test* foi normal naqueles pacientes.

(Dr. Edmundo Arteaga)

Necropsia

Na necropsia, o coração pesava cerca de 400 gramas

(normal em torno de 250 a 300 gramas para a mulher). Havia dois cabos do cardiodesfibrilador implantados no átrio e no ventrículo direitos, com trombose parcial em organização envolvendo segmentos de tais cabos em seu trajeto na veia jugular e cava superior, sem evidências de processo infeccioso no estudo histológico (fig. 2). No corte tipo quatro câmaras, havia hipertrofia assimétrica da parede ventricular esquerda, com espessura maior no septo interventricular (cerca de 2 cm) em relação à parede livre (cerca de 1,2 cm), resultando numa razão de cerca de 1,67 (fig. 2). Tal hipertrofia parecia restringir a via de saída do ventrículo esquerdo. O corte transversal tornou evidente a diminuição importante da cavidade ventricular esquerda (fig. 3). Havia ainda áreas de fibrose transmural macroscopicamente identificáveis nas paredes septal, póstero-septal, anterior e apical do ventrículo esquerdo, bem como uma área de fibrose subendocárdica relacionada à região de implante do cabo da cardiodesfibrilador no ápice do ventrículo direito (fig. 2 e 3). Os átrios mostravam-se dilatados e havia espessamento endocárdico do átrio esquerdo. As valvas atrioventriculares e ventrículo-arteriais não mostravam anomalias macroscópicas. As coronárias epicárdicas apresentavam-se normais, mas, na

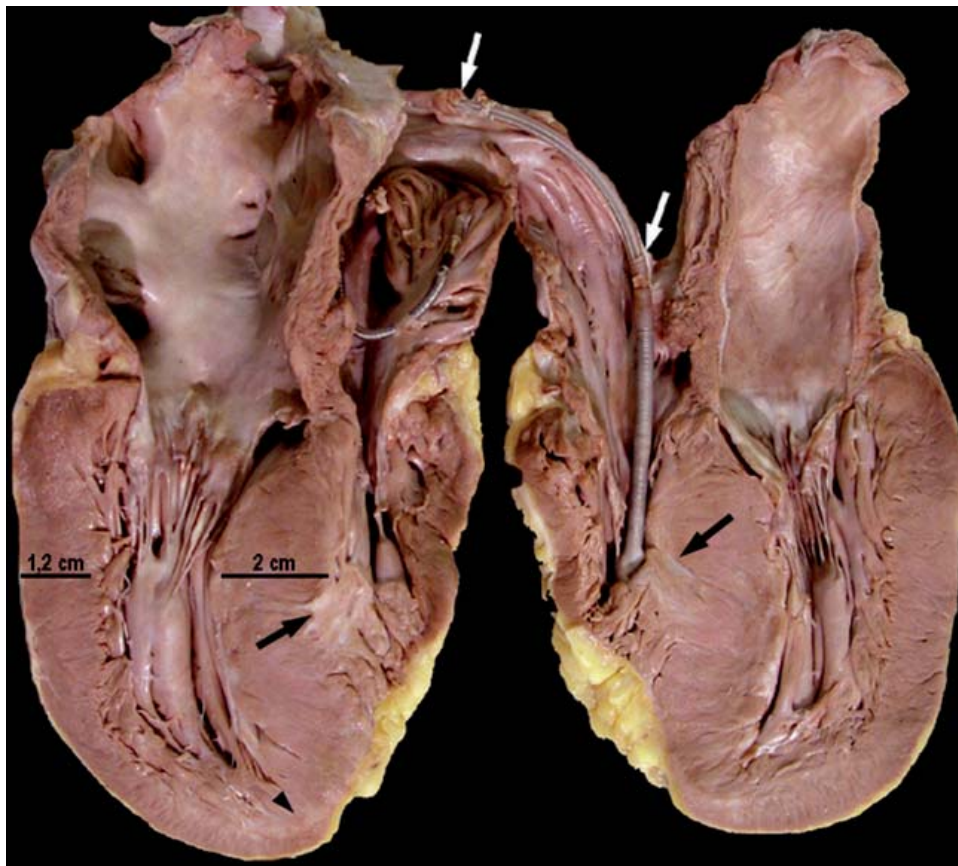


Fig. 2 - Macroscopia do coração em duas metades, no corte do tipo quatro câmaras. As setas brancas indicam trombose parcial envolvendo os cabos do cardiodesfibrilador na veia jugular e na cava superior. Note-se a hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo pela diferença nas medidas tomadas, assinaladas pelas retas, na parede livre e no septo. As setas pretas indicam o local de fibrose relacionada ao local de implante do cabo. A cabeça de seta aponta a fibrose presente na região apical do ventrículo esquerdo.

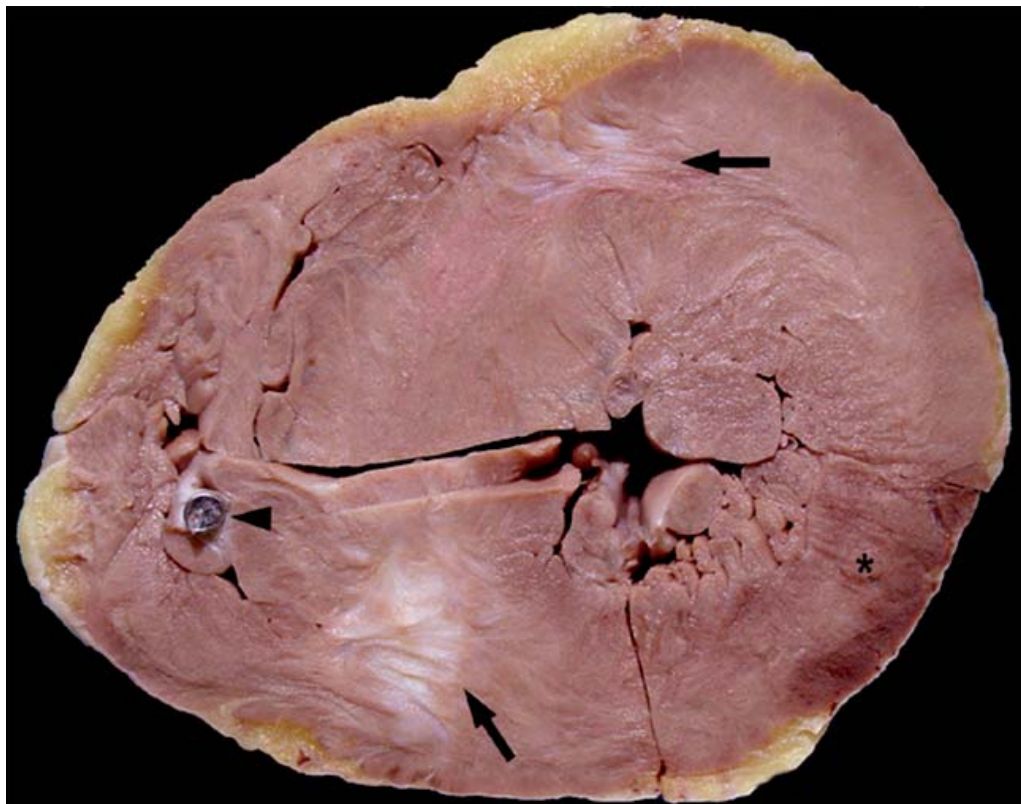


Fig. 3 - Corte transversal do coração, que evidencia outras áreas de fibrose miocárdica (setas), na parede anterior e pósteroseptal do ventrículo esquerdo. A cavidade ventricular está bastante reduzida. A área mosqueada (asterisco) na parede pósterolateral do ventrículo esquerdo consistia apenas em intensa congestão vascular na região. A cabeça de seta indica a ponta do cabo do cardiodesfibrilador que foi cortado.

microscopia, arteríolas esparsas mostravam espessamento irregular da parede com estreitamento da luz. A histologia demonstrou ainda hipertrofia das fibras e múltiplos focos de “cardiomiócitos em desarranjo” caracterizados por perda da orientação paralela habitual entre as fibras, assumindo disposição aleatória (fig. 4). O desarranjo estava presente não só nos cortes do septo, mas também da parede livre do ventrículo esquerdo. A coloração pelo tricrômico de Masson destacou também nos cortes microscópicos as áreas de fibrose já relatadas (fig. 5).

Nos demais órgãos, observavam-se sinais de insuficiência cardíaca congestiva, tais como congestão passiva crônica hepática e pulmonar, com placas de ateroma discretas e focais em tronco pulmonar e artérias pulmonares centrais, e sinais de choque, a saber: edema pulmonar intra-alveolar, edema cerebral com herniação de amígdalas cerebelares e colapso centro-lobular hepático com necrose inicial de hepatócitos. Choque cardiogênico foi considerado a causa imediata do óbito. Não havia tromboembolismo pulmonar, o que era dúvida clínica.

(Dra. Jussara Bianchi Castelli)

Diagnósticos anatomopatológicos

Cardiomiopatia hipertrófica assimétrica; insuficiência

cardíaca congestiva, com congestão passiva crônica hepática e pulmonar com hipertensão pulmonar passiva leve; e choque cardiogênico.

(Dra. Jussara Bianchi Castelli)

Comentários

O primeiro dado importante para correlação anatomoclínica, neste caso, é a devastadora história familiar, demonstrando o caráter genético autossômico dominante da cardiomiopatia hipertrófica, que condiciona uma variedade de mutações no código para produção de proteínas contráteis que constroem o sarcômero cardíaco⁶¹ e levam a geometria e função aberrantes do coração. Junto a esse aspecto, estão as informações negativas para as demais desordens que potencialmente poderiam gerar hipertrofia cardíaca, como a hipertensão arterial sistêmica e a estenose aórtica, que não acometiam a doente.

Na avaliação macroscópica do coração, observa-se o fenótipo quase típico ou clássico da doença representado pela “hipertrofia septal assimétrica”, termo utilizado no passado como sinônimo da doença por ser o aspecto presente na maior parte dos casos^{62,63}. Para a descrição clássica, faltaria apenas a lesão no endocárdio septal dita “imagem em espelho” ou “lesão de impacto”⁶⁴, que é gerada pelo impacto

Correlação Anátomo-clínica

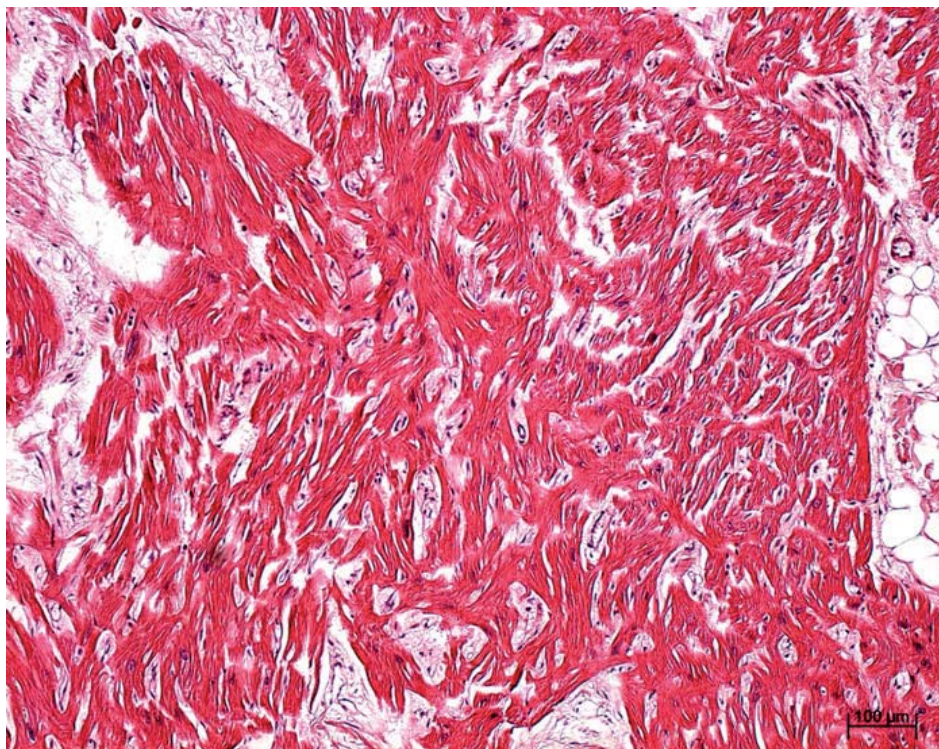


Fig. 4 - Corte histológico do miocárdio na parede livre do ventrículo esquerdo que demonstra uma das áreas de desarranjo de miocardiócitos. Note-se a perda do paralelismo habitual entre as fibras miocárdicas, com orientação oblíqua entre uma e outra (coloração de hematoxilina & eosina; objetiva 10X).

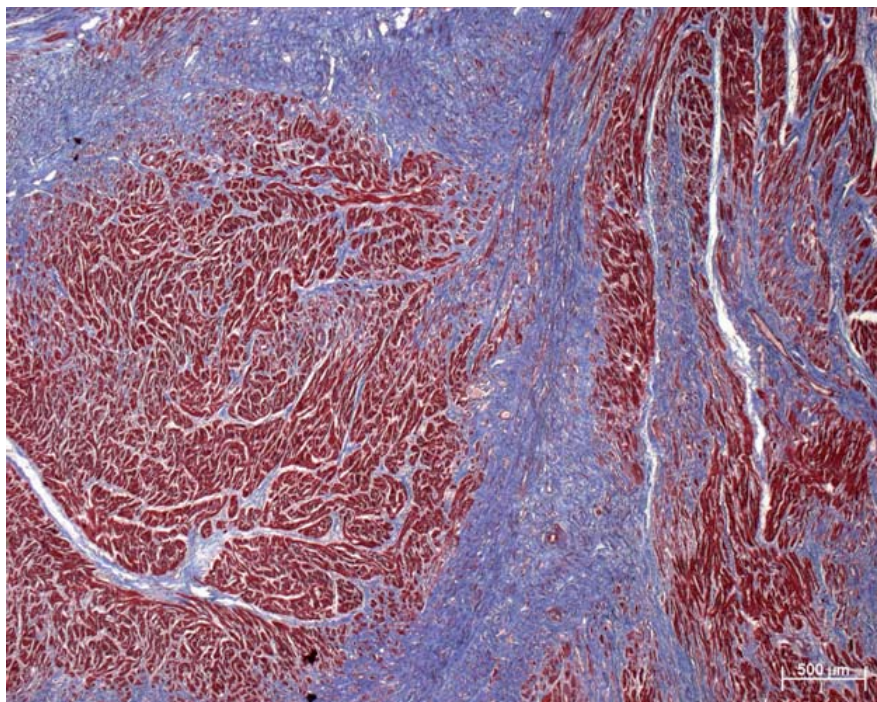


Fig. 5 - Corte histológico do miocárdio na parede anterior do ventrículo esquerdo. A coloração destaca as fibras colágenas em azul (colágeno tipo I), demonstrando o grau de fibrose permeando os feixes miocárdicos nessa região (coloração de tricrômico de Masson; objetiva 2,5X).

constante da cúspide anterior da mitral na parede de um septo bem hipertrófico e saliente, aspecto esse que indicaria morfologicamente um componente funcional obstrutivo, que não havia no caso. A forma com hipertrofia simétrica também é usual, e o critério ainda utilizado para sua definição é a razão entre a medida do septo e a parede livre menor que 1,3, pois sendo maior ou igual, é considerada hipertrofia assimétrica⁶³, como no presente caso. O aumento do peso total e a dilatação atrial são também achados comuns na cardiomiopatia hipertrófica⁶².

Na microscopia de luz, os achados também foram característicos no que se refere à presença de desarranjo dos miocardiócitos, áreas de fibrose substituindo o músculo cardíaco e arteríolas intramiocárdicas anormais com luz estreita, aspectos esses que se inter-relacionam, sendo o primeiro possivelmente o resultado direto da anormalidade estrutural e/ou funcional da proteína sarcomérica mutada, e os demais, uma resposta secundária⁶⁴. Preconiza-se que

o desarranjo deva estar presente em um mínimo de 10% do miocárdio examinado histologicamente (no presente caso esteve em cerca de 15% a 20%), corroborando o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica junto com as outras alterações histológicas, já que o desarranjo em si não é patognomônico⁶⁵. Além disso, na microscopia de luz, a desorientação das fibras tem sido também dividida em alguns subtipos, definindo a expressão do desarranjo não só entre as fibras (fibra a fibra), mas também entre os feixes de fibras miocárdicas⁶⁵, aspectos esses que também devem ser considerados.

Em resumo, o diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica é resultado de todo o conjunto de dados da história clínica, aspectos macroscópicos do exame cardíaco e estudo histológico com múltiplos cortes do miocárdio em suas diferentes regiões. Tal conjunto no presente caso foi bastante característico da CMH.

(Dra. Jussara Bianchi Castelli)

Referências

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Assessment of the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995; 92: 785-9.
2. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001; 33: 655-70.
3. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WGI. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995; 92: 1680-92.
4. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287: 1308-20.
5. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1999; 103: r39-43.
6. Chung MW, Tsoutsman T, Semsarian C. Hypertrophic cardiomyopathy: from gene defect to clinical disease. *Cell Res*. 2003; 13: 9-20.
7. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of site and the extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985; 28: 1-83.
8. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 1998; 97: 461-6.
9. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Ellie R, Henschke C, Bourassa MG. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteriograms. *Circulation*. 1982; 65: 778-89.
10. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999; 281: 650-5.
11. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 882-8.
12. Takagi E, Yamakado T, Nakano T. Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 206-11.
13. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1076-80.
14. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, Arce J. Development or progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy: identification by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 1986; 315: 610-4.
15. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000; 102: 858-64.
16. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqui A, England E, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981; 47: 532-8.
17. McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 11: 147-53.
18. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child*. 1984; 59: 971-5.
19. Romeo F, Pelliccia F, Cristofani R, Martuschelli E, Reale A. Hypertrophic cardiomyopathy: is a left ventricular outflow tract gradient a major prognostic determinant? *Eur Heart J*. 1990; 11: 233-40.
20. Loogen F, Kuhn H, Gietzen F, Losse B, Schultze HD, Bircks W. Clinical course and prognosis of patients with typical and atypical hypertrophic obstructive and with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1983; (4 Suppl F): 145-53.
21. Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, Kuck KH. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 948-55.
22. McKenna W, Harris L, Deanfield J. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1982; 47: 177-9.
23. Gilligan DM, Nihayannopoulos P, Chan WL, Oakley CM. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy: use of a head-up tilt test. *Circulation*. 1992; 85: 2140-8.
24. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1991; 84: 686-96.
25. Cannon RO 3rd, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular

Correlação Anátomo-clínica

- filling pressures. *Circulation*. 1985; 71: 234-43.
26. Cannon RO 3rd, Schenke WH, Maron BJ, Tracy CM, Leon MB, Brush JE Jr, et al. Differences in coronary blood flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10: 53-62.
 27. Ikeda H, Shimamatsu M, Yoshiga O, Shibao K, Koga Y, Toshima H. Impaired myocardial perfusion in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with digital subtraction coronary angiography. *Heart Vessels*. 1988; 4: 170-4.
 28. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation*. 1998; 97: 230-3.
 29. Camici P, Chiriaci G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, et al. Coronary vasodilatation is impaired in both hypertrophied and non hypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 879-86.
 30. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1987; 75: 1130-9.
 31. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J*. 1981; 46: 168-72.
 32. Hardarson T, De la Calzada CS, Curiel R, Goodwin JF. Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1973; 2: 1462-7.
 33. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED, Gobel FL, Burchell HB, Hardarson T, et al. The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circ Res*. 1974; 35 (Suppl II): 179-95.
 34. Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM, Urbinati S, Grazi P, Carini GC, et al. Cerebral embolic risk in hypertrophic cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF (Eds) *Advances in Cardiomyopathies*. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p. 90-6.
 35. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 365-73.
 36. Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002; 106: 1312-6.
 37. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998; 97: 41-7.
 38. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1251-8.
 39. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Kleibenne A, Krikler DM, Oakley CM, et al. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 802-10.
 40. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, New York Heart Association functional class III or IV, and outflow obstruction only under provokable conditions. *Circulation*. 2002; 106: 454-9.
 41. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Gersh BJ, et al. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2044-53.
 42. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation*. 1999; 99: 2927-33.
 43. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 435-41.
 44. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1687-713.
 45. Cecchi, F, Olivetto, I, Monterege, A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1529-36.
 46. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med*. 1989; 320: 749-55.
 47. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ, Price JT, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004; 109: 1756-62.
 48. Fananapazir L. Molecular genetics and hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 1999; 281: 1746-52.
 49. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Camm AJ, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1374-450.
 50. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 96: 2987-91.
 51. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1991; 84: 686-96.
 52. Thaman R, Elliott PM, Shah JS, Mist B, Williams L, Murphy RT, et al. Reversal of inappropriate peripheral vascular responses in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 883-92.
 53. Yoshida N, Ikeda H, Wada T, Matsumoto A, Maki S, Muro A, et al. Exercise-induced abnormal blood pressure responses are related to subendocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1938-42.
 54. Kawano S, Iida K, Nishi I, Iwasaki Y, Masumi T, Sugishita Y, et al. Impaired peripheral vasoconstriction in response to alpha-adrenergic stimulation in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1998; 62: 903-8.
 55. Maron BJ, Lipson LC, Roberts WC, Savage DD, Epstein SE. "Malignant" hypertrophic cardiomyopathy: identification of a sub-group of families with unusually frequent premature death. *Am J Cardiol*. 1978; 41: 1133-40.
 56. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. 2005; 149: 1099-105.
 57. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. Task Force on Clinical Expert Consensus Document American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1687-713.
 58. Arteaga E, Araujo AQ. Cardiomiopatia hipertrófica: tratamento invasivo e não invasivo. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003; 4: 499-508.
 59. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2212-8.
 60. Medeiros PTJ, Martinelli M, Arteaga E, Costa R, Siqueira S, Mady C, et al. Cardiomiopatia hipertrófica: importância dos eventos arritmicos em pacientes com risco de morte súbita. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 649-57.
 61. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, 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; 113:1807-16.
62. Davies MJ. The cardiomyopathies. In: Pomerance A, Davies MJ (eds). *The pathology of the heart*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975. p. 211-50.
63. Maron BJ, Anan TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of the distribution of cardiac muscle cell disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1981; 63: 882-94.
64. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000; 84: 476-82.
65. Davies MJ. The current status of myocardial disarray in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1984; 51: 361-3.