

Estratificação de Risco para Morte Súbita na Cardiomiopatia Hipertrófica: Bases Genéticas e Clínicas

Sudden Death Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetic and Clinical Bases

Beatriz Piva e Mattos

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da UFRGS - Porto Alegre, RS

Em seqüência aos relatos iniciais de Teare¹ e Brock², um número crescente de publicações sobre a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) vem sendo gerado a cada ano, refletindo o exponencial avanço do conhecimento a respeito de uma entidade clínica de caráter eminentemente complexo.

A CMH manifesta-se por hipertrofia ventricular esquerda associada a desarranjo miofibrilar e fibrose intersticial, fatores que condicionam à disfunção diastólica, isquemia miocárdica e arritmias. O diagnóstico preliminarmente baseado na detecção clínica de formas com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) evoluiu com o advento da ecocardiografia uni- e bidimensional à identificação de hipertrofia predominante do septo interventricular³, característica inicialmente destacada por Teare¹. Estudos subseqüentes evidenciaram o caráter heterogêneo da doença, no que se refere à extensão da hipertrofia⁴, apresentação clínica, evolução e prognóstico⁵⁻⁷. Na última década, a introdução da genética molecular passou a constituir novo paradigma para o diagnóstico da CMH, propiciando não somente o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos em sua patogênese, como também a individualização de distintos padrões de comprometimento anatômico e funcional.

A CMH representa a forma mais comum de doença cardiovascular de origem genética, sendo responsável por um caso para cada 500 indivíduos⁸. Caracteriza-se pela grande variação do fenótipo. O ecocardiograma evidencia hipertrofia ventricular esquerda de gravidade variável⁸. Sua ausência em 20% dos adultos portadores de herança genética demonstra que a doença pode se manifestar com expressão fenotípica incompleta⁹. Esses indivíduos são também suscetíveis a desenvolver complicações, como arritmias e morte súbita, o que confere fundamental relevância ao diagnóstico em fase pré-clínica.

A CMH constitui a principal causa de morte súbita entre jovens e atletas. Complicação, a mais dramática e imprevisível, atinge indivíduos em qualquer faixa etária, mas é mais freqüente entre adolescentes e adultos jovens, muitas vezes assintomáticos e sem diagnóstico prévio^{5,10}. A incidência anual de morte súbita é variável de acordo

com o grau de seleção dos pacientes incluídos nas diversas séries e o seu respectivo manejo clínico. Dados coletados em fase prévia à introdução dos cardioversores-desfibriladores automáticos implantáveis revelam cifras entre 3% e 6% em crianças e adolescentes⁵, e entre 2% e 4% em adultos^{5,6}. A maior parte das informações epidemiológicas emana de poucos centros de referência, cujos pacientes evidenciam maior incidência de morte súbita em relação a populações menos selecionadas, nas quais a moléstia pode ter evolução benigna com mortalidade anual reduzida, em torno de 1%^{7,11,12}.

A morte súbita atinge aqueles que exteriorizam hipertrofia ventricular esquerda ou exibem apenas desarranjo miofibrilar com espessuras parietais normais^{8,13}. Ocorre habitualmente sem pródromos, durante ou imediatamente após a prática de exercícios físicos, nem sempre de caráter extenuante. Estima-se que, aproximadamente, 50% dos óbitos incidam nessas condições⁸. Pode transcorrer em repouso, pela manhã, ao despertar ou relacionar-se a esforços menores. Como o risco é mais elevado durante a prática de esportes competitivos, há indiscutível benefício em estabelecer o diagnóstico precoce, por possibilitar o afastamento desse tipo de atividade, antes mesmo da adolescência¹⁴.

A morte súbita na CMH tem base arritmogênica. Registros obtidos em pacientes com cardioversor-desfibrilador automático implantável revelam que descargas apropriadas estão relacionadas à fibrilação ventricular precedida ou não, por taquicardia ventricular monomórfica^{15,16}. Outros distúrbios do ritmo podem intermediar o desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais, como fibrilação atrial com alta resposta, taquicardia supraventricular com condução atrioventricular rápida por via acessória, taquicardia sinusal e bloqueio atrioventricular¹⁷. Arritmia ventricular sustentada representaria nessas condições, evento terminal.

As arritmias expressam a instabilidade elétrica do miocárdio e a presença de transmissão eletrofisiológica distorcida pelo desarranjo miofibrilar associado à fibrose intersticial¹⁸. O substrato histopatológico característico torna o miocárdio suscetível a fatores que predisõem a

arritmogênese, de caráter intrínseco, como a hipertrofia miocárdica e a obstrução da via de saída do VE, ou extrínseco, como o exercício físico. A hipertrofia ventricular esquerda, ao interferir com o enchimento diastólico e exercer efeito compressivo sobre a circulação coronariana através da elevação das pressões de enchimento, favoreceria o surgimento de isquemia. A obstrução da via de saída, a resposta vascular periférica anormal ao exercício e o comprometimento da microcirculação teriam efeito análogo, ao afetarem a perfusão coronariana^{18,19}. Ainda que arritmias ventriculares possam ter caráter primário, a isquemia miocárdica constituiria um dos principais mecanismos responsáveis pelo seu desencadeamento^{14,18}. A conseqüente instalação de necrose miocárdica ou fibrose reparativa pode igualmente originar arritmias por reentrada^{18,20}.

A estratificação de risco para morte súbita na CMH constitui tema de fundamental importância clínica, considerando que 50% a 70% dos óbitos transcorrem desse modo^{10,21}. O reconhecimento de que o cardioversor-desfibrilador automático implantável é efetivo na prevenção primária e secundária de morte súbita tem motivado a busca por critérios que possibilitem a identificação dos pacientes mais suscetíveis. As reduzidas taxas de mortalidade mesmo em centros de referência e a avaliação de casuísticas limitadas têm prejudicado a individualização de fatores predisponentes e de sua respectiva interação.

BASES GENÉTICAS

Critérios para estratificação de risco na CMH são difíceis de ser definidos, em razão da heterogeneidade clínica e genética. A constatação de que a morte súbita atinge não raro indivíduos sem nenhum fator predisponente conhecido denota que a avaliação clínica pode ser insuficiente para a identificação de situações de alto risco. Pacientes com um mesmo perfil clínico podem se constituir do ponto de vista genético em população pouco homogênea. A análise das relações genótipo/fenótipo tem possibilitado evidenciar que fatores genéticos são determinantes do desenvolvimento de morte súbita e têm papel decisivo na estratificação de risco.

A CMH constitui-se em processo de base eminentemente genética. Mais de 250 mutações, envolvendo onze genes distintos já foram individualizadas²²⁻²⁴. A identificação de mutações em proteínas do sarcômero possibilitou caracterizá-la como moléstia decorrente de distúrbios que afetam diretamente a geração de energia contrátil ou a sua regulação. Recentemente, outras proteínas não relacionadas ao sarcômero, como a proteínquinase AMP-ativada, foram implicadas no desenvolvimento de fenótipos semelhantes²⁵. A análise histopatológica de formas não-sarcométricas com pseudo-hipertrofia revela invariavelmente ausência de desarranjo miofibrilar e presença de vacúolos contendo glicogênio²⁶. Essas situações precisam ser diferenciadas da verdadeira CMH, na qual não há nenhum indício de processo infiltrativo ou de armazenamento. O manejo clínico e a estratificação de risco aqui analisados referem-se à CMH causada por

doença do sarcômero, não se estendendo a processos genéticos de outra origem.

O fenótipo é determinado pelo gene mutante, mas há grande variação clínica inter- e intra-familiar²². A expressão fenotípica é influenciada por elementos de natureza ambiental, pela ação de genes modificantes e pelo fato de incidir um número surpreendente de indivíduos heterozigotos compostos com múltiplas mutações no mesmo gene ou em genes distintos^{24,27-29}. Os genes modificantes, embora, não causadores da doença, modulam o grau de hipertrofia e a propensão à morte súbita³⁰. O de maior importância é o polimorfismo de inserção/deleção da enzima de conversão da angiotensina, o qual se relaciona à hipertrofia acentuada e tendência à morte súbita. O genótipo DD é mais comumente encontrado em famílias de alto risco³⁰.

A heterogeneidade alélica acrescida do pequeno número de famílias avaliadas, não raro com mutações próprias, tem dificultado a análise das relações genótipo/fenótipo^{29,31}. Estudos de correlação clínica evidenciam diferenças entre os genes causadores da doença, quanto a penetrância, idade de expressão, morfologia e prognóstico. Em decorrência, a CMH pode ser interpretada como constituída por onze subformas, com patogenia e quadro clínico distintos. A identificação de mutações malignas e de outras com evolução favorável constitui a base para a aplicação do diagnóstico molecular genético na estratificação de risco para morte súbita. Não obstante, o perfil clínico das diversas mutações tem sido determinado em análises realizadas em centros de referência, nos quais se concentram os pacientes de maior risco. Ainda que a individualização de mutações benignas e malignas possa conferir certa homogeneidade a seus portadores, é preciso considerar que a expressão clínica é variável de indivíduo a indivíduo.

OS GENES E AS MUTAÇÕES

Entre os diversos genes implicados, aqueles que codificam a cadeia pesada da β miosina cardíaca, a proteína C de ligação à miosina e a troponina T são predominantes, sendo responsáveis conjuntamente por 60% a 70% dos casos²⁸. A incidência real de cada gene necessitaria confirmação em determinações epidemiológicas em maior escala. Os demais estão implicados numa minoria de pacientes, correspondentes, respectivamente, a 5% ou menos dos casos^{28,29}. Acredita-se que ainda restam poucos genes a ser identificados.

As mutações do gene da cadeia pesada da β miosina cardíaca afetam 15% a 35% dos portadores da doença^{29,32-34}. São, em sua maioria, de caráter pontual, do tipo designado de "sentido trocado", em que a substituição de uma única base do DNA resulta em troca do aminoácido codificado³². Entre as mais de cem mutações identificadas, a incidência individual é reduzida^{32,35}. A maioria caracteriza-se por alta penetrância, hipertrofia acentuada e início em faixa etária precoce^{32,33,35}. A suscetibilidade à morte súbita

é variável conforme a mutação, sendo geralmente proporcional ao grau de hipertrofia²⁷. As de caráter maligno, correspondentes a aproximadamente um terço dos casos, exteriorizam-se por hipertrofia acentuada, obstrução da via de saída do VE e morte súbita prematura, antes dos 35-40 anos^{29,32}. Há grande variação fenotípica interindividual, inclusive entre famílias portadoras de uma mesma mutação. A forma de apresentação clínica pode ser insuficiente para a estratificação de risco, pois início precoce e história familiar de morte súbita são observados tanto em pacientes com mutações malignas como benignas³³.

Entre as mais de quarenta mutações mapeadas no gene da proteína C de ligação à miosina, a maioria é “de novo” e exibe baixa prevalência individual²⁸. Caracterizam-se pela baixa penetrância e expressão clínica tardia, geralmente após a quinta década^{36,37}. Costumam evidenciar evolução benigna, mas há relato de morte súbita em algumas famílias³⁸. O aumento da mortalidade está condicionado à idade e ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda^{36,37}. Muitos dos indivíduos afetados demonstram espessuras parietais normais ao ecocardiograma e ausência de alterações eletrocardiográficas. A evolução em regra mais favorável pode ser justificada pelo fato de essa proteína não participar diretamente do processo contrátil²⁸. Suas características clínicas contrariam o princípio de que portadores de herança genética invariavelmente exteriorizam o fenótipo durante a adolescência. Em decorrência, a avaliação de famílias afetadas deve incluir indivíduos de qualquer faixa etária. Não é conhecido o motivo pelo qual mutações presentes no nascimento se expressam tardiamente.

O gene da troponina T está implicado no desenvolvimento da doença em 20% dos casos³⁹. A hipertrofia do VE, geralmente de grau leve, pode estar ausente em 25% dos pacientes avaliados através do ecocardiograma³⁹. As mutações desse gene são responsáveis por 15% a 30% dos casos de morte súbita, a qual, com relativa frequência, associa-se à hipertrofia ventricular esquerda discreta ou espessuras parietais normais^{13,39}. Embora muitos sejam assintomáticos, o prognóstico é comparável ao das mutações malignas da cadeia pesada da β miosina cardíaca. Há relação entre morte súbita e presença de desarranjo miofibrilar extenso, sem aumento da massa miocárdica e com menor percentual de fibrose²⁰. Essa constatação suscita a hipótese de que o desarranjo miofibrilar se constitua em importante substrato arritmogênico. Uma possibilidade considerada é de que esse processo implique em maior gasto energético para o entrecruzamento entre filamentos finos e grossos, o que predisporia à isquemia miocárdica²⁰. Portadores de mutações em outros genes, acometidos por morte súbita, costumam paradoxalmente, exteriorizar maior grau de fibrose, a qual favoreceria a instalação de focos ectópicos e o conseqüente registro de taquicardia ventricular²⁰.

As mutações da α -tropomiosina têm baixa prevalência. Predominam formas benignas, mas há relato de mutações

malignas afetando jovens com hipertrofia ventricular esquerda de grau variável^{39,40}. O acometimento dos genes das cadeias leves da miosina essencial e reguladora relaciona-se à obstrução médio-ventricular, associada ou não à miopatia esquelética²². As mutações da troponina I não determinam padrão específico, produzindo fenótipos extremamente heterogêneos mesmo entre membros de uma mesma família. Morte súbita é observada entre descendentes de indivíduos portadores de mutações sem doença clinicamente aparente⁴¹. As mutações da α -actina, troponina C e titanina foram descritas em número limitado de casos, com expressão fenotípica variável.

A CMH resulta de distúrbios genéticos de natureza distinta que direta ou indiretamente afetam a estrutura e a função do sarcômero. Os mecanismos pelos quais as mutações geram as manifestações fenotípicas necessitam ainda ser investigados, de modo a permitir a introdução precoce de medidas terapêuticas efetivas.

O DIAGNÓSTICO GENÉTICO

A análise laboratorial do DNA constitui o método mais definitivo para estabelecer o diagnóstico de CMH. Tem por mérito possibilitar a identificação de seus portadores em fase pré-clínica. Embora a distinção entre mutações de bom e mau prognóstico nem sempre seja sustentável, a genotipagem constituiria a base para a estratificação de risco e o respectivo manejo clínico, possibilitando a prevenção de morte súbita inclusive entre pacientes sem cardiopatia aparente. É decisiva na avaliação de indivíduos oriundos de famílias afetadas, especialmente naquelas em que morte súbita se associa a espessuras parietais do VE limítrofes.

O diagnóstico laboratorial genético, para ser aplicado em larga escala, necessita técnicas eficientes com expressiva relação custo/efetividade numa moléstia caracterizada pela ampla diversidade molecular. Entretanto, em razão de grande complexidade, demora e elevado custo, está restrito a poucos centros, compreendendo a avaliação de pacientes altamente selecionados. O fato de nenhuma mutação ser predominante, aliado à baixa frequência individual, sobretudo das formas malignas, impõe dificuldades de ordem prática²⁸. Em casuísticas recentemente avaliadas, 60% das mutações não haviam ainda sido descritas²⁹. Nessas condições, o diagnóstico molecular genético tem sua aplicação dificultada por impor o rastreamento de toda a seqüência do gene e não apenas das mutações conhecidas. Como a possibilidade de incidir duas mutações no mesmo gene ou em genes distintos não pode ser afastada, a análise não deve ser interrompida assim que for mapeado o primeiro defeito genético, principalmente na vigência de fenótipos graves^{28,29}. Somente o rastreamento dos quatro genes mais prevalentes implica na análise de 15kb de seqüências de DNA, o que dificulta a avaliação para fins de rotina³¹. Mutações envolvendo os genes conhecidos são detectados em 50% a 80% dos casos³¹. A não-

individualização do gene mutante deve-se à limitação dos métodos empregados para o diagnóstico genético indireto, à presença de mutações em seqüências não analisadas ou ao envolvimento de genes ainda não conhecidos²⁹.

O custo da genotipagem costuma ultrapassar aquele proporcionado pela liberação precoce dos membros não afetados em famílias com a doença. O desenvolvimento de testes automatizados com seqüenciamento direto do DNA, além de facilitar o rastreamento de mutações e a sua aplicação em maior escala, possibilitaria que a estratificação de risco passasse também a ser baseada no perfil molecular de cada paciente²⁴.

Para que a análise laboratorial genética possa definir o seu papel na estratificação de risco para morte súbita, faz-se necessário ampliar a avaliação das relações genótipo/fenótipo, sobretudo em indivíduos não relacionados, portadores de um mesmo defeito genético^{31,42}. É considerado também essencial melhor definir a história natural das mutações conhecidas, diante da grande variação inter- e intrafamiliar. Do mesmo modo, novos fenótipos precisam ser identificados. Na fase pré-clínica, o diagnóstico molecular tornar-se-á relevante, se forem evidenciados meios que intervenham na exteriorização da hipertrofia miocárdica e na evolução à morte súbita. A pluralidade dos distúrbios estruturais e funcionais que afetam as proteínas contráteis dificulta a introdução de medidas terapêuticas efetivas. Ainda que a implementação da genotipagem com esse objetivo represente um desafio, é indiscutível a sua contribuição para a identificação dos pacientes de alto risco.

BASES CLÍNICAS

A estratificação de risco baseada em variáveis clínicas não se encontra ainda perfeitamente sistematizada na CMH. Permanecem dúvidas sobre o valor preditivo individual dos marcadores de risco e equívocos sobre a história natural da doença, condicionados em parte a verificações realizadas em amostras muito selecionadas. O seguimento de pacientes com essa moléstia revela que apenas um contingente menor representa alto risco. Aproximadamente 55% dos pacientes não evidenciam preditores de morte súbita, embora 5% desses possam desenvolver essa complicação^{10,43}. A presença de um só fator condicionante é observada em 20% dos casos⁴³.

A tarefa de identificar situações predisponentes é árdua e complexa, considerando a heterogeneidade clínica. A morte súbita pode atingir qualquer portador da doença, embora apresente correlação com faixa etária precoce. Cerca de 70% das vítimas costumam ter menos de 35 anos, e 40% são assintomáticos¹⁴. Como há formas com exteriorização tardia, atingir a fase adulta não confere imunidade. Fenótipos atenuados, igualmente, não excluem suscetibilidade, visto a associação de determinados defeitos genéticos com morte súbita, mesmo na vigência de hipertrofia leve ou ausente. A estratificação de risco deve estender-se a todos os portadores da doença e seus familiares em primeiro grau, pois a

transmissão através de herança autossômica dominante torna suscetível 50% dos membros. Seria de valor discutível após os sessenta anos de idade^{8,14}.

A avaliação prognóstica por meio dos indicadores clínicos conhecidos tem caráter limitado, pois nenhuma variável ou teste diagnóstico demonstra suficiente acurácia para identificar todo o universo de pacientes suscetíveis⁴⁴. Os fatores predisponentes caracterizam-se pelo reduzido valor preditivo positivo, entre 10% e 28%¹⁷ resultado do fato de que mesmo em centros de referência, as taxas anuais de morte súbita não ultrapassam a 3%²⁹. Essas cifras constatadas em populações selecionadas poderiam expressar a já assinalada baixa prevalência de mutações malignas³⁵. Embora restrita, a intervenção terapêutica sobre os preditores de morte súbita tem mostrado efeito favorável sobre a evolução clínica e o prognóstico²¹.

A estratificação de risco sustenta-se no reconhecimento de elementos clínicos capazes de expressar a morfologia do VE e o grau de instabilidade elétrica e hemodinâmica. Pode ser implementada em nível ambulatorial e inclui, além de anamnese, exame físico e eletrocardiograma em repouso, a realização anual de teste ergométrico, Holter de 24 ou 48 horas e ecocardiograma Doppler¹⁴.

OS FATORES DE RISCO

A estratificação de risco tem caráter multifatorial. Os seguintes indicadores clínicos associam-se a taxas mais elevadas de morte súbita (quadro 1):

Quadro 1 – Fatores clínicos de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

1. Parada cardiorrespiratória prévia (fibrilação ventricular)
2. Taquicardia ventricular sustentada espontânea
3. História familiar de morte súbita
4. Síncope
5. Taquicardia ventricular não-sustentada
6. Resposta anormal da pressão arterial ao exercício
7. Hipertrofia ventricular esquerda maciça ≥ 30 mm

Parada cardiorrespiratória prévia ou taquicardia ventricular sustentada espontânea

Fora de centros de referência, é rara a incidência de pacientes que sofreram parada cardiorrespiratória e foram reanimados. História prévia de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada identifica o grupo clínico com maior risco para morte súbita, pois a possibilidade de desenvolver novo episódio atinge cifras anuais de aproximadamente 10%, caso não sejam tomadas medidas preventivas adequadas^{15,16}. É incomum a detecção clínica de taquicardia ventricular sustentada. Quando registrada, pode revelar associação com cardiopatia isquêmica ou aneurismas apicais, os quais podem desenvolver-se tardiamente em formas com obstrução médio-ventricular⁴³.

História familiar de morte súbita

Apenas 10% a 25% dos portadores de CMH têm história de morte súbita em outros membros da família, e somente 5% referem dois ou mais casos com essa manifestação¹⁷. Embora o valor preditivo positivo seja reduzido, jovens com história compatível devem ser considerados de alto risco⁵. A identificação de dois ou mais casos de morte súbita na família enseja a possibilidade de tratar-se de mutações genéticas malignas e requerer genotipagem. Em qualquer faixa etária, é considerado fator de risco a presença de morte súbita entre familiares em primeiro grau com idade inferior a 40-45 anos⁴³.

Síncope

É fator predisponente principalmente em crianças e jovens, sobretudo se associada a outros preditores, desencadeada aos esforços ou de caráter recorrente com múltiplos episódios no último ano¹⁵. Há forte interação entre síncope e história familiar de morte súbita¹⁰. Em verificação abrangendo pacientes ambulatoriais, foi identificada como único fator de risco independente¹¹. Apresenta origem complexa. Pode ser conseqüente a taquiarritmias ventriculares e supraventriculares ou bradiarritmias de caráter primário ou secundário à isquemia miocárdica, disfunção diastólica do VE, distúrbio autonômico ou obstrução de via de saída⁴⁴. A contribuição de cada um desses fatores é variável caso a caso. A presença do sintoma é critério para realização de Holter e teste ergométrico, com o objetivo de avaliar a presença de resposta anormal da pressão arterial ao exercício ou arritmias predisponentes⁴⁴. Síncope associada à hipertrofia ventricular esquerda maciça requer profilaxia, principalmente no jovem^{43,44}. Em adultos, não seria necessariamente indicada⁴³. Nas síncofes de repetição, a conduta deve ser individualizada de acordo com o mecanismo desencadeante.

Taquicardia ventricular não-sustentada

Embora tenha sido destacada a relação entre taquicardia ventricular não-sustentada e morte súbita, a sua valorização como preditor de risco é considerada discutível. A associação entre ambas foi estabelecida preliminarmente em estudos contemporâneos gerados em centros de referência^{45,46}. A análise conjunta dos respectivos dados demonstrou reduzido valor preditivo positivo e elevado valor preditivo negativo. Investigação subsequente de caráter retrospectivo identificou que assintomáticos ou oligossintomáticos com episódios breves e infreqüentes de taquicardia ventricular não-sustentada no Holter apresentam evolução favorável, com mortalidade anual inferior a 1,5%⁴⁷. Esse estudo, como outro¹⁰, não permitiu comprovar a associação com morte súbita. Avaliação posterior, também abrangendo população ambulatorial, revelou taxas de morte súbita semelhantes entre indivíduos com e sem registro de taquicardia ventricular não-sustentada¹¹. A discordância entre os estudos é atribuída a fatores como o grau de seleção e a idade média dos casos avaliados. Os pacientes que apresentam essa

arritmia formam grupo com características eletrofisiológicas heterogêneas que, em alguns casos, se aproximam do normal e, em outros, se assemelham àqueles com história prévia de parada cardiorrespiratória⁴⁸.

Em estudo recente, foi demonstrado que a associação de taquicardia ventricular não-sustentada e morte súbita é particularmente marcante antes dos trinta anos, independente da respectiva freqüência ou duração⁴⁹. Nesse grupo etário denota alto potencial pró-arritmico, relacionado a fatores como desarranjo miofibrilar ou isquemia miocárdica. Arritmias ventriculares são raras na infância, adolescência e em adultos jovens, mas quando presentes, revelam valor preditivo positivo mais elevado¹⁷. Ou seja, caso evidenciadas, podem ter caráter maligno e requerer medidas preventivas efetivas. Na maior parte dos casos de morte súbita entre jovens não há registro prévio de arritmias ventriculares⁴³. Nesse grupo etário, o Holter é insuficiente para avaliação prognóstica, a qual deve incluir a aferição de outros preditores. Já entre adultos, o registro de taquicardia ventricular não-sustentada é mais freqüente, mas tem reduzido valor preditivo positivo¹⁷. Nesses casos, quando fator de risco isolado, acarretaria discreto incremento na incidência de morte súbita⁴³.

Estima-se que 20% a 30% dos adultos portadores de CMH apresentam taquicardia ventricular não-sustentada e que esta seria registrada em 30% daqueles considerados de alto risco⁵⁰. Quando esporádica e fugaz, tem natureza benigna e não costuma produzir sintomas. O risco eleva-se nos casos com episódios freqüentes, repetitivos e mais prolongados, embora dados objetivos a respeito sejam limitados. A presença de cinco ou mais períodos de no mínimo dez batimentos no Holter de 24 ou 48 horas foi aleatoriamente sugerida como compatível com maior propensão à morte súbita⁴⁴.

Resposta anormal da pressão arterial ao exercício em ortostatismo

É traduzida pela incapacidade em elevar a pressão arterial sistólica em 20-25 mmHg ou mais, ou, ainda, por hipotensão com decréscimo ≥ 15 mmHg à realização de teste ergométrico, durante o esforço ou na fase de recuperação^{51,52}. Associa-se à morte súbita especialmente em indivíduos com menos de cinquenta anos⁵². Cerca de 30% dos pacientes evidenciam essa anormalidade⁴³. Entre jovens, apresenta reduzido valor preditivo positivo e elevado valor preditivo negativo^{51,52}. Desenvolve-se por vasodilatação inapropriada dos vasos da musculatura esquelética não-exercitada, associada à estimulação de barorreceptores por estresse parietal ou isquemia^{51,52}. A falta de vasoconstrição ou a dilatação patológica dos vasos de capacitância contribui para gerar anormalidades da pressão arterial durante ou imediatamente após exercício físico em ortostatismo. O mecanismo seria semelhante ao da síncope neurocardiogênica, a qual, em normais, não contribui para o desenvolvimento de morte súbita pela ausência de substrato eletrofisiológico anômalo. Esse distúrbio produz na CMH



colapso hemodinâmico seguido por isquemia miocárdica, a qual intermediaria o desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais. É mais freqüente entre pacientes com história familiar de morte súbita e em portadores de ventrículos de pequena dimensão⁵³. Quando anormalidade isolada, não acompanhada de outros marcadores de risco, não requer profilaxia¹⁴.

Hipertrofia ventricular esquerda maciça

Espessuras parietais máximas do VE ≥ 30 mm são características do jovem, não sendo em regra identificáveis após cinquenta anos⁸. O remodelamento progressivo da câmara relacionado à idade ou a morte súbita precoce de seus portadores poderia justificar esses achados. A associação entre a magnitude da hipertrofia ventricular esquerda determinada pelo ecocardiograma e mortalidade foi identificada preliminarmente em estudo conduzido em população selecionada, ainda que com reduzido valor preditivo positivo⁵³. Os resultados foram confirmados em investigação subsequente, na qual o grau de hipertrofia demonstrou ser forte e independente marcador de prognóstico⁵⁴. Nessa análise, o risco anual de morte súbita oscilou de 0/1.000 em pacientes com espessuras parietais do VE entre 10 e 15 mm a 18,2/1.000 naqueles com medidas ≥ 30 mm. Resultados concordantes foram evidenciados em estudos contemporâneos originados em instituição distinta^{10,55}. Todavia, em investigação posterior, em que pacientes agrupados de acordo com o grau de hipertrofia foram seguidos por um período médio de doze anos, não foi constatada relação entre espessuras parietais máximas do VE e mortalidade cardiovascular⁵⁶.

A associação entre morte súbita e hipertrofia ventricular esquerda maciça tem embasamento genético, visto ser característica predominante das mutações da cadeia pesada da β -miosina cardíaca. Os casos, em que há relação com o gene da troponina T, representam contraponto a essa concepção. O risco de morte súbita ou de ativação do cardioversor-desfibrilador automático implantável mostra-se muito mais influenciado pelo número de fatores predisponentes associados do que pela magnitude da hipertrofia isoladamente. Entre os portadores de espessuras máximas do VE ≥ 30 mm, morte súbita atingiria em cinco anos apenas 5% daqueles sem outros predisponentes, contra 34% dos indivíduos com três ou mais preditores de risco adicionais⁵⁵.

Não está ainda plenamente esclarecido se a presença de hipertrofia maciça do VE implica em profilaxia de morte súbita. Entre os muitos jovens, o risco seria mais elevado, de modo a justificar o implante de cardioversor-desfibrilador automático^{54,56}. Nos demais, teria menor acurácia preditiva, já que a maioria dos que morrem subitamente tem medidas inferiores a 30 mm^{54,55}.

Considerando o elevado valor preditivo negativo dos fatores de risco, o subgrupo considerado menos suscetível à morte súbita é formado pelos indivíduos adultos, assintomáticos ou com sintomas de grau leve, em classe

funcional NYHA I/II, que apresentam ausência de história familiar compatível, síncope, taquicardia ventricular não-sustentada no Holter e resposta anormal da pressão arterial ao exercício e exibem gradiente pressórico ≤ 30 mmHg, espessuras parietais máximas do VE ≤ 20 mm e diâmetro atrial esquerdo ≤ 45 mm¹⁴. Esses representam a maioria dos pacientes atendidos fora dos centros de referência e evidenciam risco de morte súbita inferior a 1% ao ano¹⁴.

O risco eleva-se quanto maior o número de fatores associados. Considerando apenas história familiar de morte súbita, resposta anormal da pressão arterial ao exercício, taquicardia ventricular não-sustentada e hipertrofia ventricular esquerda maciça, a presença de dois ou mais indicadores condiciona maior risco anual, com taxas de mortalidade superiores a 3%¹⁰. Em indivíduos com um só marcador, o valor preditivo positivo é de apenas 20% e a incidência anual de morte súbita é de 1% a 1,5%¹⁰.

Outros elementos podem contribuir para o desenvolvimento de morte súbita na CMH. Não representam isoladamente marcadores independentes de prognóstico. Atuam como fatores coadjuvantes. Isquemia miocárdica, obstrução da via de saída do VE, fibrilação atrial paroxística, doença oculta do sistema de condução, via acessória e estimulação simpática agem desse modo¹⁷. Em pacientes com perfil de alto risco é fundamental à sua identificação, embora na maioria desses estejam ausentes⁴⁸. O grau de tolerância individual é também variável. A avaliação clínica desses fatores é complexa e somente em 30% dos pacientes esses seriam abordáveis com a terapêutica disponível (quadro 2)¹⁷.

A isquemia miocárdica é difícil de ser demonstrada,

Quadro 2 – Fatores clínicos com ação coadjuvante para o desenvolvimento de morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica e a respectiva terapêutica

Fatores coadjuvantes	Terapêutica
1. Isquemia miocárdica	Verapamil
2. Obstrução da via de saída do VE	Miectomia, marcapasso de dupla câmara, ablação septal
3. Fibrilação atrial paroxística	Amiodarona + anticoagulação Ablação por radiofrequência
4. Doença oculta do sistema de condução	Marcapasso
5. Via acessória	Ablação por radiofrequência
6. Estimulação simpática	Betabloqueador
VE- ventrículo esquerdo.	

pois as respectivas alterações eletrocardiográficas e cintilográficas podem expressar apenas a presença de hipertrofia. Em estudo baseado em tomografia com emissão de pósitrons, a avaliação do fluxo coronariano em repouso e após dipiridamol demonstrou valores mais reduzidos com estresse farmacológico em portadores de CMH em relação a controles¹⁹. A resposta ao dipiridamol poderia ser útil para a estratificação de risco para morte súbita, embora o valor preditivo positivo seja também reduzido.

Arritmias supraventriculares podem, ao induzirem o aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, predispor à fibrilação ventricular^{14,17}. Guardam relação com a presença de fibrose e dilatação atrial esquerda, ambas conseqüentes à disfunção diastólica do VE.

A obstrução da via de saída do VE é o único fator clínico removível. Pode contribuir para o desenvolvimento de isquemia e a gênese de arritmias fatais. Pelo seu caráter dinâmico, apresenta tendência a regredir com o avançar da idade. Pode representar fator de risco em potencial, pois haveria maior mortalidade na vigência de gradientes pressóricos ≥ 30 mmHg⁵⁷. Entre indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves, constituiria importante preditor de mortalidade, fato não observado entre pacientes com grave limitação funcional⁵⁸. Procedimentos como miectomia, implante de marcapasso de dupla-câmara e ablação septal não modificariam as taxas de mortalidade.

O estudo eletrofisiológico com estimulação ventricular programada tem se mostrado de pouca valia na estratificação de risco para morte súbita na CMH. Embora tenha sido observada alguma relação entre indutibilidade e prognóstico, a acurácia preditiva é discutível^{8,14}. Regimes que utilizam três extra-estímulos prematuros excepcionalmente induzem taquicardia ventricular monomórfica, mas desencadeiam taquicardia ventricular polimórfica em cerca de 40% dos casos e degeneram em fibrilação ventricular em 50% desses⁴⁴. A necessidade de pronta reversão dificulta a avaliação do caráter sustentado ou não da arritmia. Ainda que esse tipo de resposta seja julgada pouco específica em outras formas de cardiopatia, torna-se complexo discernir se decorre na CMH de instabilidade elétrica e hemodinâmica ou é apenas resultante de eletroestimulação excessiva em ventrículos hipertróficos que não toleram frequências elevadas. O valor preditivo positivo é reduzido, ocorrendo indução de arritmias mesmo em pacientes de baixo risco. O eletrocardiograma de alta resolução, assim como a análise da dispersão do intervalo QT e da variabilidade da frequência cardíaca, identificam anomalias, as quais tem baixa acurácia preditiva¹⁷.

PREVENÇÃO

A administração de agentes betabloqueadores e verapamil com o objetivo de propiciar o controle de sintomas não evidencia nenhum efeito preventivo em relação à morte súbita. A amiodarona em doses reduzidas, iguais ou inferiores a 300 mg/dia, associa-se à melhora da sobrevida¹⁴. Exige cuidadosa monitorização, particularmente em jovens, os quais necessitam prolongado período de administração.

Para aqueles em que o risco é considerado elevado, o implante de cardioversor-desfibrilador automático mostra-se efetivo, proporcionando absoluta proteção e capacidade de alterar favoravelmente a história natural da doença. A sua eficácia foi testada em estudo multicêntrico, retrospectivo, não-randomizado, em que foram avaliados pacientes com perfil de alto risco¹⁶. Num período médio de seguimento de três anos, 23% dos desfibriladores foram ativados apropriadamente, com frequência de 7% ao ano. As taxas de intervenção atingiram 5% e 11% de descargas anuais, respectivamente, nas modalidades de prevenção primária e secundária. O intervalo de tempo entre o implante e a primeira intervenção foi variável e, em 21%, oscilou de quatro a nove anos. Os resultados demonstram que o custo e o risco são superados pelo número de vidas salvas. Individualmente, é imprevisível o intervalo de tempo até a primeira ativação, pois o cardioversor-desfibrilador pode permanecer inativo por muitos anos.

O estudo dá sustentação para que o implante de cardioversor-desfibrilador automático seja recomendado pela sua eficácia, tanto para fins de prevenção secundária, como primária, essa última apenas em casos selecionados. Nessa situação, as informações disponíveis podem não ser ainda definitivas.

Os critérios clínicos utilizados para indicação de cardioversor-desfibrilador automático na CMH têm ainda base empírica e minimizam a heterogeneidade genética. Estudos observacionais atestam a eficácia tanto do cardioversor-desfibrilador automático como da amiodarona, mas o índice de falha parece ser menor com o primeiro^{15,16}. Há dificuldade em planejar estudo que avalie comparativamente as duas condutas, em razão da baixa taxa de eventos a longo prazo e do prolongado período sem intervenção.

O implante de cardioversor-desfibrilador automático na CMH é indicação classe I para prevenção secundária e classe IIB para prevenção primária, de acordo com as diretrizes da AHA/ACC/NASPE⁵⁹. A despeito de sua efetividade, apresenta limitações pelo seu alto custo e descargas indevidas. Constitui indicação indiscutível em pacientes com parada cardiorrespiratória prévia ou taquicardia ventricular sustentada espontânea^{8,14}. Para fins de prevenção primária, a presença de dois ou mais fatores de risco implica em igual conduta em jovens e adultos, visto que a mortalidade nas situações descritas oscila entre 3% e 6% ao ano^{14,17,21}. Não há ainda verdadeiro consenso quanto aos portadores de um só fator de risco. A recomendação é de que as decisões sejam pautadas pela avaliação individual de cada paciente, considerando idade e natureza do fator predisponente¹⁴ (quadro 3).

Quadro 3 – Medidas terapêuticas para prevenção de morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica

Parada cardiorrespiratória prévia ou Taquicardia ventricular sustentada espontânea	2 ou + fatores de risco	1 fator de risco	nenhum fator de risco
↓	↓	↓	↓
Cardioversor desfibrilador automático implantável	Cardioversor desfibrilador automático implantável (amiodarona?)	Conduta individualizada	Reavaliação clínica periódica



A prevenção primária de morte súbita por meio de cardioversor-desfibrilador automático implantável é menos aceita em faixa etária precoce. Em crianças, há relutância em preconizá-lo, pelo número de complicações impostas pelo crescimento e, na adolescência, pelas implicações de ordem psicológica. Nessas condições, tem sido sugerido o uso de amiodarona como ponte para o cardioversor-desfibrilador^{14, 43}.

Pacientes sem fatores de risco, importante segmento da população portadora de CMH, costumam apresentar evolução favorável e melhor prognóstico e não necessitam habitualmente medidas terapêuticas mais agressivas. Nesses casos, as atividades recreacionais e laborais exigem mínima restrição, embora seja indicado o afastamento da prática de modalidades desportivas de caráter intensivo ou competitivo¹⁴.

Conclui-se que a estratificação de risco para morte súbita apresenta vital importância na CMH, por constituir

esta a principal forma de óbito numa doença, que acomete, entre outros, jovens e atletas e vítima não raro indivíduos assintomáticos sem diagnóstico prévio. O substrato molecular heterogêneo associado à grande diversidade fenotípica limita a aplicação sistemática do diagnóstico laboratorial genético, com vistas à identificação de mutações malignas. A marcada variação clínica e a complexidade dos mecanismos determinantes de morte súbita dificultam a individualização de preditores de risco. Embora, o conhecimento a respeito tenha evoluído substancialmente desde a descrição inicial da doença, considera-se ainda não ser possível a identificação de todos os pacientes suscetíveis. Os preditores mostram-se úteis, pois a instituição de medidas terapêuticas efetivas favorece a evolução clínica e o prognóstico.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart. *Br Heart J*. 1958; 20:1-8.
2. Brock R. Functional obstruction of left ventricle (acquired subvalvular aortic stenosis). *Guy's Hosp Rep*. 1957; 106: 221-38.
3. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE, et al. Patterns and significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide range two-dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol*. 1981; 48: 418-28.
4. Wigle D, Sasson Z, Handerson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and the extent of hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985; 28: 1-83.
5. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin JF. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age, clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981; 47: 532-8.
6. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelation of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Engl J Méd*. 1987; 316: 780-9, 844-52.
7. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Zoni-Berisso M, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in outpatient population. *N Engl J Med*. 1989; 320: 749-55.
8. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA*. 2002; 287: 1308-20.
9. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komadja M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adults members of affected families. *Heart*. 1997; 77: 130-2.
10. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2212-8.
11. Kofflard MJM, Folkert JTC, Lee C, Dombourg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 987-93.
12. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a longterm follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. 2005; 149: 1099-105.
13. Moolman J, Corfield VA, Posen B, et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 23: 549-55.
14. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson G, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2003; 21: 1965-90.
15. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1596-601.
16. Maron BJ, Shen WK, Link MS, 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.
17. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification and prevention of sudden death. *Heart*. 2002; 87: 169-76.
18. Janse MJ, De Bakker JMT. Arrhythmia substrate and management in hypertrophic cardiomyopathy: from molecules to implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2001; 3 (Suppl L): L15-L20.
19. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chirriati G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1027-35.
20. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001; 104: 1380-4.
21. Marian AJ. On predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 994-5.
22. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001; 104: 557-67.
23. Mattos BP. Bases genéticas da cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78: 323-31.
24. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2125-32.
25. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K et al. Adenosine-monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 922-30.
26. Watkins H. Genetic clues to disease pathways in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2003; 107: 1344-6.

27. Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Gen.* 2002; 11: 2499-506.
28. Marian AJ. On genetic and phenotypic variability of hypertrophic cardiomyopathy: nature versus nurture. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 331-4.
29. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of diseases genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003; 107: 2227-32.
30. Marian AJ. Modifier genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Op Cardiol.* 2002; 17: 242-52.
31. Marian AJ, Roberts R. To screen or not is not the question - it is when and how to screen. *Circulation.* 2003; 107: 2171-4.
32. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostics of myosin missense mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1108-14.
33. Van Driest SL, Jeager MA, Ommen SR, et al. Comprehensive analysis of the beta myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophy cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 602-10.
34. Tirone AP, Arteaga E, Pereira AC, et al. Pesquisa de marcadores para os genes da cadeia pesada da β miosina cardíaca e da proteína C de ligação à miosina em familiares de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84: 467-72.
35. Ackerman MJ, Van Driest SL, Ommen SR, et al. Prevalence and age-dependence of the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 2042-8.
36. Niimura H, Bachinski L, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1248-57.
37. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults with hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin – binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 315-21.
38. Erdmann J, Raible J, Abadi JM, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 322-30.
39. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1058-64.
40. Jongbloed RJ, Marcelis CL, Doevendans PA, et al. Variable clinical manifestation of a novel missense mutation in the alpha-tropomyosin gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 981-6.
41. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2315-25.
42. MacRea CA, Ellinor PT. Genetic screening and risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2326-8.
43. McKenna WJ, Sharma S, Elliott PM. Management strategies in hypertrophic cardiomyopathy: influence of age and morphology. *Eur Heart J.* 2001; 3(Supl L): L10-L14.
44. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997; 336: 775-85.
45. Maron BJ, Savage DD, Wolfson J, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiography monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1981; 48: 252-7.
46. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oackley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. Influence on prognosis. *Br Heart J.* 1981; 46: 168-72.
47. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation.* 1994; 90: 2743-7.
48. McKenna WJ, Sadoul N, Slade AKB, Saumarez RC. The prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1994; 90: 3115-7.
49. Montserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 873-9.
50. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am Coll Cardiol.* 2005; 5: 697-704.
51. Sadoul N, Prasad J, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MF, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1997; 96: 2987-91.
52. Olivetto I, Maron BJ, Monteregegi A, et al. Prospective diagnostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 2044-51.
53. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and occurrence of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 1521-6.
54. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1778-85.
55. Elliott PM, Blanes JRG, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2001; 357: 420-4.
56. Olivetto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 315-21.
57. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003; 348: 295-303.
58. 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.
59. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and anti-arrhythmia devices. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2002; 106: 2145-61.