

Ecoestresse Físico na Cardiomiopatia Hipertrófica: Como, Quando e Por Quê?

Exercise Stress Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: How, When and Why?

Joselina Luzia Menezes Oliveira^{1,2,3,5,6}, Katia Oliveira Nunes Leal⁶, Larissa Rebeca da Silva Tavares⁴, Irlaneide da Silva Tavares^{3,6}, Luiz Flávio Galvão Gonçalves^{3,5}, Daniel Pio de Oliveira^{3,6}, Ursula Maria Moreira Costa Burgos^{1,4}, Eduardo José Ferreira^{1,2,3,5,6}, José Oliveira Belem⁴, Marília Marques Aquino², Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,2,3,5}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil; ²Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil; ³Divisão de Cardiologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil; ⁴Universidade Tiradentes – UNIT; ⁵Clínica e Hospital São Lucas / Rede D'Or São Luiz, Aracaju, SE, Brasil; ⁶Hospital Primavera.

Resumo

Historicamente, o papel do ecocardiograma de estresse físico no manejo da cardiomiopatia hipertrófica tem sido negligenciado na prática clínica, de acordo com a análise das diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association* de 2002, que recomendavam cautela no uso dessa metodologia, em portadores de cardiomiopatia hipertrófica, devido ao risco de possível ocorrência tanto de arritmia cardíaca, como de colapso hemodinâmico no esforço. Atualmente, o estresse físico na cardiomiopatia hipertrófica integra a avaliação rotineira de pacientes sintomáticos com ou sem gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo < 50 mmHg, em repouso. Para este grupo, é um método seguro e confiável para medir o gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo durante o esforço e sólido diferenciador de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutivos (gradiente ausente, tanto em repouso quanto no esforço) daqueles com gradientes lábeis (gradiente ausente no repouso e presente no esforço). Portanto, na avaliação da cardiomiopatia hipertrófica, o estresse físico é igualmente útil na quantificação do grau de regurgitação mitral, nas alterações da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo e na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, diante do esforço, sendo capaz de prever o futuro desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca. O método é também importante na determinação das diferentes estratégias de tratamento para cada paciente, desde a miectomia cirúrgica ou a ablação septal alcoólica, para aqueles com gradiente lábil, com sintomas limitantes e refratários ao tratamento medicamentoso versus transplante cardíaco para aqueles sem gradiente.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Obstrução do Fluxo Ventricular Esquerdo; Ecocardiografia com Esforço.

Correspondência: Joselina Luzia Menezes Oliveira •

Avenida Silvio Cabral Santana, 500. Casa 72 Bairro Aruana Aracaju-Sergipe
CEP 49000239. E-mail: joselinamenezes@gmail.com

Artigo recebido em 31/7/2020; revisado em 24/9/2020; aceito em 13/11/2020

DOI: 10.47593/2675-312X/20213403eabc130

Cardiomiopatia hipertrófica – Atualização

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é a desordem cardiovascular monogênica mais frequente, caracterizada por apresentação clínica e história natural variadas. Nos últimos 15 anos, houve maior compreensão das características diagnósticas, dos fatores genéticos e do curso clínico desta patologia. O manejo do amplo espectro da CMH contemporânea evoluiu imensuravelmente após transcender mais de meio século da sua descoberta por Donald Teare e Eugene Braunwald.¹ O progresso no diagnóstico e no manuseio dos pacientes deve-se ao avanço tecnológico nos testes genéticos, nas imagens cardíacas, na prevenção de arritmias graves, em cirurgias e em intervenções.²

Estima-se que a CMH esteja presente em 122 países, acometendo cerca de 20 milhões de indivíduos. Estudos epidemiológicos baseados em ecocardiografia têm mostrado prevalência de um caso para cada 500 pessoas na população geral. No entanto, a prevalência é maior, a cada 200 pessoas, quando diagnósticos clínicos e genéticos são considerados, incluindo em membros da família.³⁻⁵

Vale ressaltar que 10% dos pacientes são identificados clinicamente, sendo 6% sintomáticos e 4% assintomáticos, resultando em 90% ainda não diagnosticados. Daqueles não reconhecidos como portadores de CMH, os sintomáticos podem não ser tratados adequadamente, além de não detectarem, eventualmente, a presença da doença em seus familiares do primeiro grau.^{3,6}

A CMH é uma doença com padrão autossômico dominante, com expressividade variável e penetração incompleta relacionada à idade. Geralmente, é causada por mutações proteicas do sarcômero cardíaco. Descendentes de um indivíduo afetado têm probabilidade de 50% de herdar uma mutação, como também de risco para manifestar a doença clinicamente. O aconselhamento genético, em 75% dos casos genotipados, demonstra que os genes mais frequentemente envolvidos são o MYBPC3 e o MYH7.⁷

As mutações ocorrem em 11 ou mais genes que codificam os miofilamentos contráteis do sarcômero. Painéis de testes genéticos mostram uma vasta heterogeneidade e diversas moléculas com mais de 2.000 mutações do sarcômero, tornando difícil a localização da mutação. O processo inicia com a mutação primária do gene, sendo seguida da prejudicada expressão proteica e da defeituosa função do sarcômero e termina com modificações pós-translacionais e



fatores mitóticos.^{8,9}

Os elementos histopatológicos são os pontos-chaves que ligam o genótipo ao fenótipo e a expressão clínica.¹⁰ O fenótipo clínico ocorre independentemente da mutação genética. O teste genético realiza uma triagem familiar e cria um novo grupo, os parentes genótipos-positivos sem sinais e sintomas, mas que necessitam de acompanhamento clínico.¹¹ Pacientes com mutação proteica do sarcômero apresentam maior prevalência de histórico familiar de CMH e Morte Súbita Cardíaca (MSC) em relação àqueles sem mutação.^{12,13} Eles também tendem a ter hipertrofia mais grave, anormalidades morfológicas do aparelho da Válvula Mitral (VM), função microcirculatória coronariana anormal e fibrose miocárdica.¹⁴

Os pacientes podem ser assintomáticos, com sintomas leves ou muito sintomáticos. Os sintomas mais comuns são dispneia, dor precordial, fadiga, pré-síncope e síncope.

As alterações eletrocardiográficas se antecedem às ecocardiográficas e estão presentes em até 95% dos casos, sem padrão característico. As anormalidades mais comuns são alterações do segmento ST e da onda T, seguidas por evidências de Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo (HVE).⁷

O diagnóstico da CMH baseia-se em um Ventrículo Esquerdo (VE) hipertrofico (15 mm) e não dilatado, identificado especialmente pela ecodopplercardiografia ou Ressonância Magnética Cardíaca (RMC).⁷

A CMH pode progredir com complicações, como risco de MSC, arritmica, Insuficiência Cardíaca (IC) progressiva e Fibrilação Atrial (FA).

Estudos recentes com grandes populações e acompanhamento mais longo mostraram taxas de mortalidade anual variando de 0,5% a 1,5%, após o desenvolvimento de novas terapêuticas para cada complicação adversa da CMH incluindo: Cardioversores Implantáveis (CDI) para prevenção de MSC, transplante cardíaco para IC em estágio final, miectomia cirúrgica (ou ablação septal alcoólica) para aliviar os sintomas de IC, abolindo a obstrução da Via de Saída do VE (VSVE) e os procedimentos de ablação via cateter para controle da FA.

O manejo atual e eficaz mudou a história natural da doença, com a prevenção de MSC e a reversão da IC, transformando a CMH contemporânea em uma doença tratável.⁶⁻

As grandes mudanças no perfil clínico da CMH dependem de sua refinada estratificação de risco após o diagnóstico inicial, incluindo a orientação ao paciente e a necessidade de investigação dos familiares.^{3,11}

Ecodopplercardiografia transtorácica

É o método diagnóstico de escolha para a CMH. Possibilita a avaliação dos padrões morfológico e funcional cardíacos, além de propiciar e fornecer dados e prognósticos.

A hipertrofia ocorre frequentemente no septo anterobasal, na parede posteroanterior e no septo posteromedial, acometendo um ou dois segmentos em 10% dos casos. A hipertrofia apical e a forma concêntrica ocorrem em 1% dos casos.¹⁵

O VE é considerado hipertrofico quando a espessura de sua parede for 15 mm. Valores de espessura de parede entre

12 mm e 14 mm podem ser considerados em pacientes com história familiar de CMH. A relação septo/parede posterior > 1,3, sem aumento do VE, também é utilizada para definição diagnóstica. Um Ventrículo Direito (VD) hipertrofico (≥ 8 mm) ocorre em um terço dos casos.^{9,16}

A avaliação da VM é imperiosa. O Movimento Anterior Sistólico (SAM) da VM em direção à VSVE de CMH tem especificidade de 99% para CMH obstrutiva de etiologia genética. A regurgitação valvar mitral frequentemente acompanha a CMH obstrutiva e está relacionada ao SAM (Figura 1A e 1C).¹⁷

O aumento do volume do átrio esquerdo > 118 mL denota disfunção diastólica do VE, regurgitação mitral e miopatia atrial, sendo preditor de IC, MSC e FA (Figura 1E).^{18,19}

A análise das funções diastólica e sistólica do VE são essenciais para o manuseio. Na disfunção diastólica, observa-se diminuição do volume devido à HVE.²⁰ O estudo da relação E/e' linha, da velocidade de propagação do color M mode e do pico de velocidade da onda E prediz a tolerância ao exercício e se houve redução das pressões de enchimento após a miectomia ou ablação septal alcoólica.^{21,22}

A avaliação do Doppler Tecidual (DT) demonstra a velocidade sistólica diminuída do miocárdio, nos obstrutivos e não obstrutivos. A velocidade diastólica no anel mitral diminuída (na ausência de HVE), a presença de mutação no sarcômero e a velocidade sistólica do DT no anel lateral > 13 cm/s apresentam 100% de sensibilidade e 99% de especificidade para o diagnóstico de CMH (Figura 1D e 1E).²³⁻²⁵

A função sistólica geralmente apresenta-se normal na CMH. Os valores da Fração de Ejeção do VE (FEVE) devem ser avaliados pelo método de Simpson – muitas vezes, acima daqueles considerados normais (Figura 2A e 2B).²⁶

A avaliação do Gradiente da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (GVSVE) constitui etapa importante da ecocardiografia de repouso, em portadores de CMH, podendo ser complementada com o exame sob esforço físico.

O GVSVE é considerado obstrutivo, quando > 30 mmHg (velocidade de fluxo: 2,7 m/s).²⁷ O GVSVE lábil ou obstrutivo é definido como aquele não observado durante o ecocardiograma em repouso, mas é induzido pelo teste de esforço (Figura 1B).

O GVSVE obstrutivo é caracterizado pelo sinal *dagger-shaped*, que traduz um atraso no pico do fluxo, provocando obstrução subaórtica devido ao SAM da VM em direção ao septo interventricular, na metade da sístole, produzindo um efeito Venturi, gerado pela vigorosa contração ventricular (Figura 1B).

Um mecanismo de impedância no fluxo sanguíneo na VSVE gera um gradiente de pressão entre a cavidade ventricular e a aorta. Este é, então, corroborado pelo espessamento e abaulamento do septo para dentro da cavidade do VE. O deslocamento apical dos músculos papilares e o alongamento do folheto anterior da VM reduzem a área seccional da VSVE, devido a forças hidrodinâmicas (forças de venturi e arrasto), causando SAM da Valva Mitral (VM) e ejeção precoce e rápida do VE.²⁷

Em casos raros, observa-se obstrução no meio da cavidade

ventricular devido à hipertrofia dos músculos papilares e da parede lateral, sem o SAM, com hipertrofia apical, podendo apresentar hipertrofia na Via de Saída do VD (VSVD). Na minoria, ocorre aposição de músculo na cavidade média do VE associada com aneurisma apical com ou sem trombo, ou com inserção do músculo papilar anterolateral no folheto anterior da VM.³

Vale ressaltar que GVSVE \geq 50 mmHg em repouso contraindica o EF. Pacientes com GVSVE $<$ 50 mmHg em

repouso e que apresentam GVSVE \geq 50 mmHg no esforço, se sintomáticos e refratários a medicações, serão encaminhados para miectomia cirúrgica ou ablação septal alcoólica.²⁸

A análise do componente longitudinal de deformidade do tecido miocárdico (GLS, do inglês *Global Longitudinal Strain*) determina mecanismos regional, global e de função do VE. As anormalidades no miocárdio precedem a HVE, em pacientes com mutações no sarcômero, de forma que, o GLS é capaz

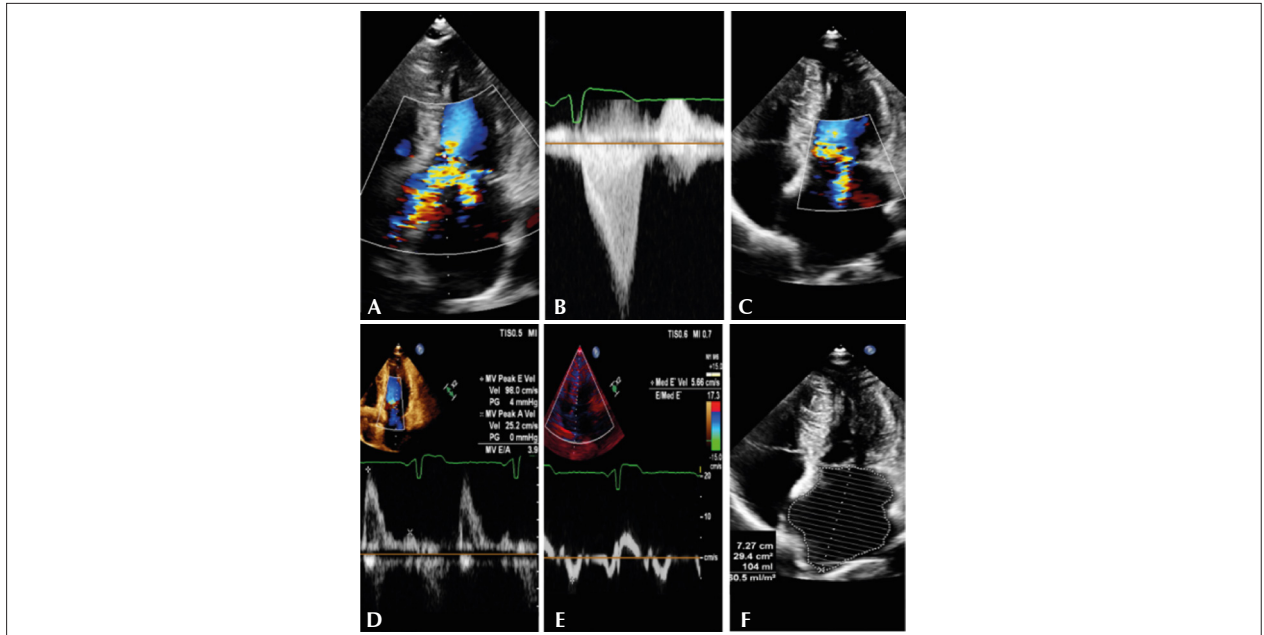


Figura 1 – Ecodopplercardiograma em repouso. Homem de 50 anos com cardiomiopatia hipertrofica e queixa de dispneia aos pequenos esforços. Irmão com morte súbita. Em uso de losartana e betabloqueador há 6 meses. (A e B) Presença de gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (55 mmHg). (A e C) Com movimento anterior sistólico e insuficiência mitral. (D, E e F) Disfunção diastólica. (D) Relação E/A=3,9. (E) Relação E/e'=17,3. (F) Volume do AE=60,5mL/m2.

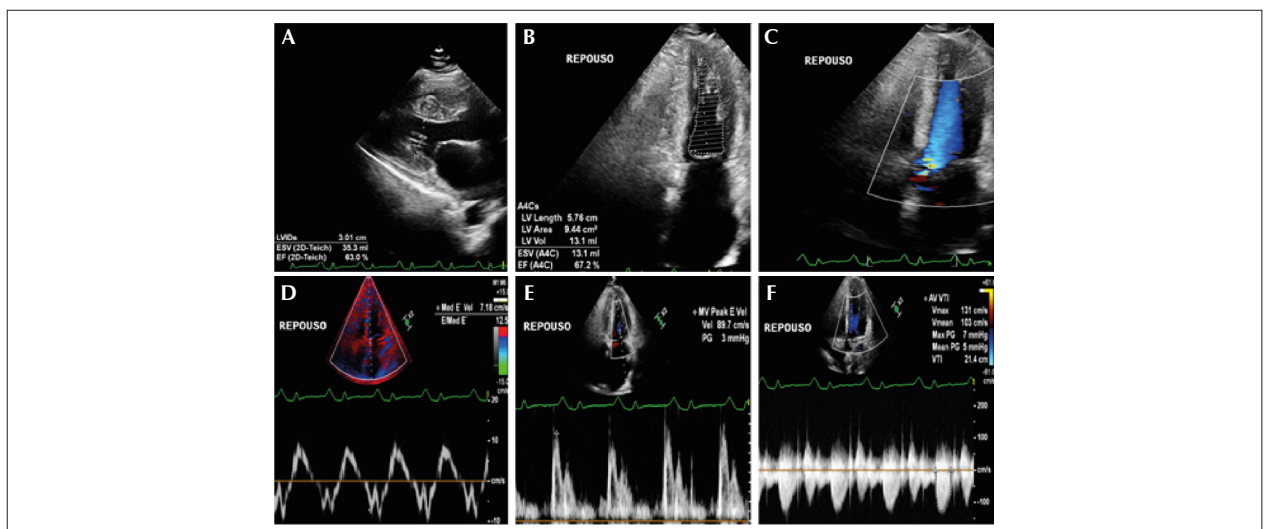


Figura 2 – Estresse físico na bicicleta ergométrica. Homem de 38 anos com cardiomiopatia hipertrofica. Queixa-se de dispneia aos pequenos esforços. Primo e tia com morte súbita. Genitora faleceu com insuficiência cardíaca refratária. Em uso de betabloqueador há 4 anos. Dados do repouso: (A e B) análise da função sistólica. (C e F) Gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (7 mmHg). (D e E) Função diastólica. (D) Relação E/e'=12,5.

de realizar diagnóstico precoce nessa patologia.

Nos pacientes com CMH, a redução do GLS identifica alterações na função contrátil segmentar, com ou sem preservação do gradiente basal para o apical. Na ausência de obstrução da VSVE, os GLS são mais altos, ou seja, menos negativos e predizem IC. Esse grupo, que correspondia a 10% dos casos, atualmente está aumentando em centros terciário, com pacientes que evoluem para Fração de Ejeção (FE) < 50%, afinamento do miocárdio e dilatação da cavidade ventricular.²⁹

O estresse físico: elemento-chave para avaliação da cardiomiopatia hipertrofica

Segurança

A segurança na execução do Estresse Físico (EF) na CMH já está bem estabelecida. A incidência de complicações graves como morte, parada cardíaca e arritmias atriais ou ventriculares foi relatada em apenas 0,04% dos casos.³⁰

As complicações ocorrem quando há histórico de pré-síncope ou síncope, GVSVE significativos e queda da pressão arterial sistêmica durante a fase de esforço.^{30,31}

Assim, o exame deve ser realizado por profissionais experientes, observando-se as normas de segurança para o paciente e em locais que disponibilizam as condições adequadas de atendimento a essas eventuais complicações.

É necessário um sistema de monitoramento, incluindo esfigmomanômetro automático e monitor de Eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações.

Atualmente, o EF pode ser indicado para pacientes com sintomas de IC, risco de MSC e portadores de CDI.³²

Indicações

As diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) para CMH de 2014 recomendam a avaliação inicial da medida do GVSVE de todos os pacientes com CMH em repouso, utilizando manobra de Valsalva nas posições semissupina, sentada ou ereta. As diretrizes recomendam o EF em pacientes com CMH sintomáticos com pico de GVSVE < 50 mmHg.

Essas diretrizes não aconselham o teste de estresse com dobutamina na CMH,⁷ por não ser fisiológico, em termos de *status* do volume e da condição cardíaca. A dobutamina aumenta a contratilidade cardíaca sem aumento da pré-carga, resultando em diminuição da dimensão sistólica final do VE, em indivíduos saudáveis. Esses achados em pacientes com CMH não são relacionados a sintomas durante o esforço e nem à tolerância ao exercício.³³

Contudo, o teste utilizando esforço físico é recomendado na CMH por ser fisiológico, fornecendo informações personalizadas, como sintomas apresentados durante o esforço e tolerância ao exercício, reproduzindo as atividades diárias.

Realização do exame

O EF, em portadores de CMH, pode ser realizado mediante esteira rolante, ergômetro sentado (bicicleta) e ergômetro (supino ou semissupino), não havendo uma modalidade específica recomendada.

A bicicleta supina tem a vantagem de permitir o registro de imagens durante o pico do esforço e como desvantagens se atingir menor grau de estresse máximo e apresentar menos reprodutibilidade dos sintomas clínicos.³⁴

A escolha do protocolo a ser utilizado deve ser feita considerando as preferências do paciente, do médico executor e da instituição. Fundamentalmente, o paciente deve ser encorajado a atingir 85% da Frequência Cardíaca (FC) máxima ou o surgimento de sintomas limitantes. O exame deve ser interrompido, nas seguintes condições: Pressão Arterial Sistêmica (PAS) > 250/120 mmHg; queda da Pressão Arterial (PA) > 10 mmHg em comparação com a pressão arterial pré-teste; presença de taquiarritmia sustentada ou hipocinesia extensa; ocorrência de dispneia e precordialgia.

Quando as queixas da limitação nos exercícios diários não se refletem no exame formal, deve-se atentar para o nível de condicionamento preexistente e a motivação do paciente, cabendo ao médico motivá-lo, transmitindo segurança quanto aos equipamentos e as pessoas envolvidas no ambiente da realização do exame.³³

É possível avaliar o GVSVE, a IM, o SAM e as alterações segmentares durante o exame. As imagens são registradas imediatamente após o esforço físico em bicicleta ergométrica, no protocolo de Astrand ou em esteira ergométrica, no protocolo de Bruce

Recomenda-se aferir mais de uma medida do GVSVE. Por ser dinâmico, pode ser influenciado por várias situações, como desidratação, uso de diurético ou de agentes vasodilatadores, uso de bebidas alcoólicas e após a alimentação. Assim, deve-se ter o cuidado de não ficar satisfeito com uma única medida.

Avaliação hemodinâmica

O EF traz informações valiosas, como achados eletrocardiográficos; duração e tolerância ao esforço; comportamento da PA e da FC; magnitude dos gradientes atingidos e correlação de sintomas com o esforço físico.³⁵

A presença de disfunção diastólica, de obstrução dinâmica da VSVE associada à regurgitação mitral e de isquemia microvascular leva a uma discrepância na tolerância ao EF, entre pacientes de diferentes classes funcionais.

Trata-se de um exame provocativo para quantificar o GVSVE em pacientes sintomáticos sem gradiente ou com pequenos gradientes mensuráveis em repouso (< 50 mmHg), assim como assintomáticos com baixos gradientes (< 50 mmHg).²⁶

Avaliação ecocardiográfica

Gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo

A avaliação ecocardiográfica ocorre após o esforço em esteira ou durante e após o esforço em bicicleta ergométrica.

A realização do EF em pacientes com CMH tem por objetivos avaliar o GVSVE,^{36,37} o SAM, a IM,³⁸ as alterações da contratilidade segmentar ventricular^{39,40} e a função diastólica do VE.⁴¹

O SAM da VM contribui para o mecanismo de obstrução

dinâmica da VSVE. O fluxo do Doppler sistólico na VSVE aumenta a velocidade gradualmente no início da sístole com aceleração no meio dela (*dagger-shaped*). Em contraste, a IM ocorre abruptamente no início da sístole e rapidamente aumenta a velocidade (> 6 m/s), persistindo ao longo da sístole (*bell-shaped*) (Figura 3).⁴²

A obstrução da VSVE, em níveis baixos de exercícios, tem se correlacionado com a diminuição da capacidade funcional. Sabe-se que o GVSVE é um fator de risco para MS ou eventos cardiovasculares graves, embora nenhum consenso tenha afirmado isso quanto ao GVSVE lábil.^{7,43,44}

Shah et al. relataram que aproximadamente dois terços dos pacientes com CMH cursando com dor precordial, dispnéia, pré-síncope, sem GVSVE em repouso, tinham GVSVE lábil.⁴⁵ Isso enfatiza a importância de avaliar e quantificar o GVSVE durante o EF em sintomáticos, mesmo que este não seja observado durante a ecocardiografia em repouso.

Maron et al. relataram que, dos pacientes com CMH, 37% apresentavam GVSVE já em repouso (CMH obstrutiva),

33% apresentam GVSVE lábil induzido pelo esforço e não observado em repouso e 30% dos pacientes apresentavam CMH não obstrutiva verdadeira, na qual nenhum GVSVE é observado em repouso ou durante o exercício.⁴⁶

Os achados ecocardiográficos em repouso que causam GVSVE incluem hipertrofia do septo interventricular basal, estreitamento do GVSVE (> 2 cm) e aumento acentuado do ângulo entre o eixo longo do VE e o fluxo de ejeção ($\geq 35^\circ$).⁴⁷⁻⁴⁹

Alguns estudos relataram diminuição da GVSVE durante o esforço físico em pacientes com CMH. Uma pesquisa demonstrou que 24% dos pacientes com CMH exibiram resposta paradoxal: o GVSVE foi aliviado pelo esforço físico, e esses pacientes apresentaram baixa incidência de eventos cardiovasculares.⁵⁰

É difícil observar esse fenômeno após o EF usando uma esteira, pois o GVSVE reaparece frequentemente após o teste. Para sua melhor compreensão, o GVSVE precisa ser avaliado durante o exercício em bicicleta ergométrica.

Os procedimentos para diminuir o GVSVE, como

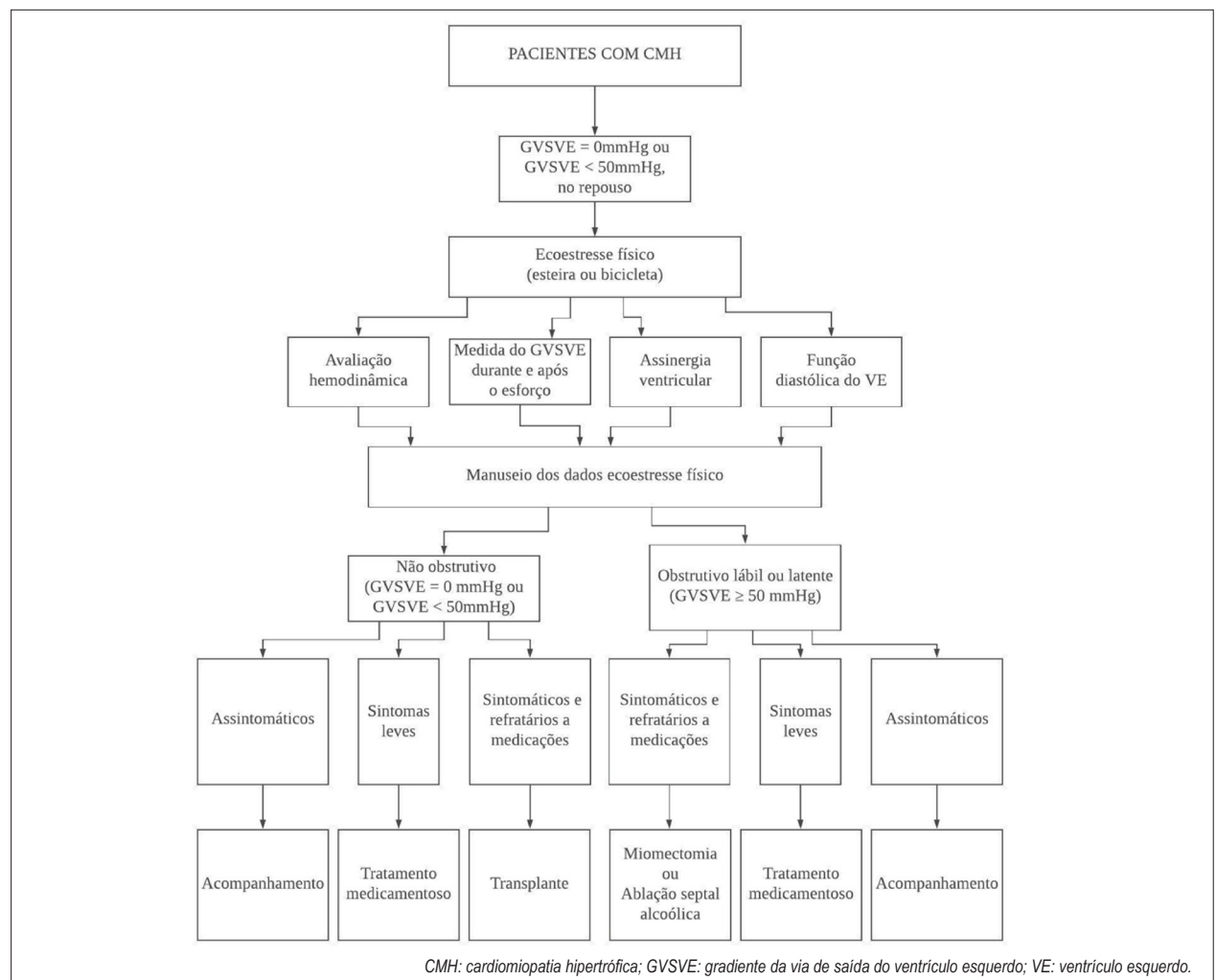


Figura 3 – Fluxograma proposto para utilização de ecoestresse físico em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica sem gradiente (gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo = 0 mmHg) ou com gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (< 50 mmHg).

miectomia septal e ablação septal alcoólica e percutânea, são indicação Classe I para pacientes sintomáticos com GVSVE em repouso, refratários à terapia medicamentosa.⁷

Tais procedimentos também são indicados para casos sintomáticos, como recomendação Classe I, com pico máximo do GVSVE ≥ 50 mmHg durante o EF, mesmo que o gradiente não seja observado em repouso.⁷ O EF também é útil para determinar a eficácia pós-operatória desses procedimentos terapêuticos.^{51,52}

Insuficiência mitral

A IM em pacientes com CMH é causada pelo SAM da VM ou pelas anormalidades do complexo mitral (cúspide valvar, cordas tendíneas e músculos papilares).

Relata-se que a obstrução da VSVE durante o esforço ocasiona regurgitação mitral variável.⁵³

O exercício na CMH desempenha papel primordial na obstrução dinâmica da VSVE, devido a um VE hiperdinâmico, com pequena cavidade e SAM da VM. O SAM está possivelmente associado a IM. Complicações por anormalidades morfológicas dos tecidos que formam o complexo mitral, em alguns casos, não têm associação com o valor do GVSVE nem com a gravidade da IM.

A IM deve ser avaliada enquanto o GVSVE estiver sendo quantificado durante o EF.⁵⁴ Uma vez que existem algumas dificuldades para distinguir os sinais de IM dos sinais de fluxo sanguíneo da VSVE, é necessário cuidado especial durante a medição. Esses sinais podem ser identificados de acordo com a curva de velocidade de IM, que mostra aumento acentuado na sístole inicial, e com a inclinação refletindo a taxa de aumento da pressão do VE, enquanto a velocidade da VSVE aumenta gradualmente durante a sístole inicial com uma mudança abrupta. À medida que a obstrução piora, ocorre aumento da velocidade na sístole média a tardia, associada ao SAM.

Os sinais de IM têm longa duração à ausculta cardíaca e prosseguem além da segunda bulha até a abertura da VM. A velocidade do fluxo da regurgitação mitral é sempre maior que a da VSVE. O GVSVE é superestimado quando um sinal de IM for confundido com um de fluxo sanguíneo de VSVE.⁵⁵ Portanto, extrema cautela é necessária durante a avaliação (Figuras 1A e 1B).

Alterações da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo

Peteiro et al. Realizaram EF em pacientes com CMH e encontraram alterações da contratilidade segmentar do VE (7,9%) dos casos. Eles relataram que essas alterações do VE eram fatores preditivos independentes para MS e eventos graves, como transplante cardíaco.⁵⁶

Reant et al. Investigaram 115 pacientes com CMH e demonstraram que, embora a FEVE tenha sido mantida durante a ecodopplercardiografia em repouso, houve alguns casos com diminuição do GLS durante o exercício, e foram previstos eventos graves.⁵⁷ Os resultados de seus estudos sugeriram que quaisquer achados demonstrando isquemia latente podem prever prognóstico.

Independentemente da detecção de anormalidades do movimento da parede do VE, sintomas clínicos e achados do exame que sugerem isquemia miocárdica, como dor no peito,

ondas Q anormais e alterações no ST-T, são frequentemente observados em pacientes com CMH.⁵⁸

Isso ocorre devido à hipertrofia dos seios arteriolares coronários e das camadas íntimas; à diminuição da reserva vasodilatadora; à estenose por compressão dos vasos coronarianos intramiocárdicos, particularmente os ramos septais desencadeados pelo miocárdio em contração; à diminuição do fluxo arterial coronariano, causada pelo comprometimento do relaxamento do VE; ao aumento da pressão intraventricular desencadeada por GVSVE e à diminuição da densidade capilar, causada por hipertrofia e perfusão subendocárdica restrita do miocárdio.

Esses achados sugerem que a presença de isquemia miocárdica, durante a avaliação do movimento da parede a no EF, deve estar associada ao prognóstico.⁵⁹

Avaliação da Doença Arterial Coronariana (DAC) epicárdica com exames anatômicos, como a angiotomografia de coronárias, demonstrou que o EF apresenta 50% de falsos-positivos para isquemia miocárdica.⁶⁰

Função diastólica do ventrículo esquerdo

Deve-se proceder à análise da função diastólica do VE em pacientes com CMH no esforço, de forma individualizada. Os parâmetros verificados em repouso, o comportamento do GVSVE e as alterações da contratilidade segmentar das paredes do VE influenciam diretamente nas pressões de enchimento e na complacência do VE.

Nos pacientes sintomáticos sem GVSVE em repouso, nem no esforço, a disfunção diastólica surpreende com função sistólica preservada na fase inicial da instalação da IC (Figuras 4D e 4E).⁵¹

Manuseio dos resultados ecocardiográficos

O curso clínico da CMH é diverso e imprevisível. Na atualidade, identificar marcadores que antecipem desfechos é uma prioridade.

O EF tem a capacidade de ditar as decisões em casos específicos. Pacientes sem obstrução (GVSVE = 0 ou < 50 mmHg) em repouso que, ao serem submetidos ao esforço, desenvolvem sintomas importantes e gradientes significativos (GVSVE > 50 mmHg) durante o exame, são encaminhados para a miectomia ou ablação septal alcoólica. Esses procedimentos devem prevenir o desenvolvimento da IC, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida.

Observa-se que essas intervenções não são indicadas apenas para pacientes com gradientes significativos (GVSVE > 50 mmHg) em repouso,⁶¹ como também para sintomáticos, com gradientes fisiologicamente provocáveis.

Em contraste, quando, no EF, não há aumento do gradiente em pacientes sem obstrução significativa (GVSVE < 50 mmHg) em repouso, porém existem sintomas de IC refratários a medicamentos, o transplante cardíaco é indicado.⁶²

São preditores de progressão de IC, em pacientes sem obstrução da VSVE, o aumento do átrio esquerdo e a fibrose extensa na RMC ($> 15\%$).⁶³

Foi relatado que o exercício físico provocou gradiente significativo em pacientes com CMH, levemente sintomáticos.

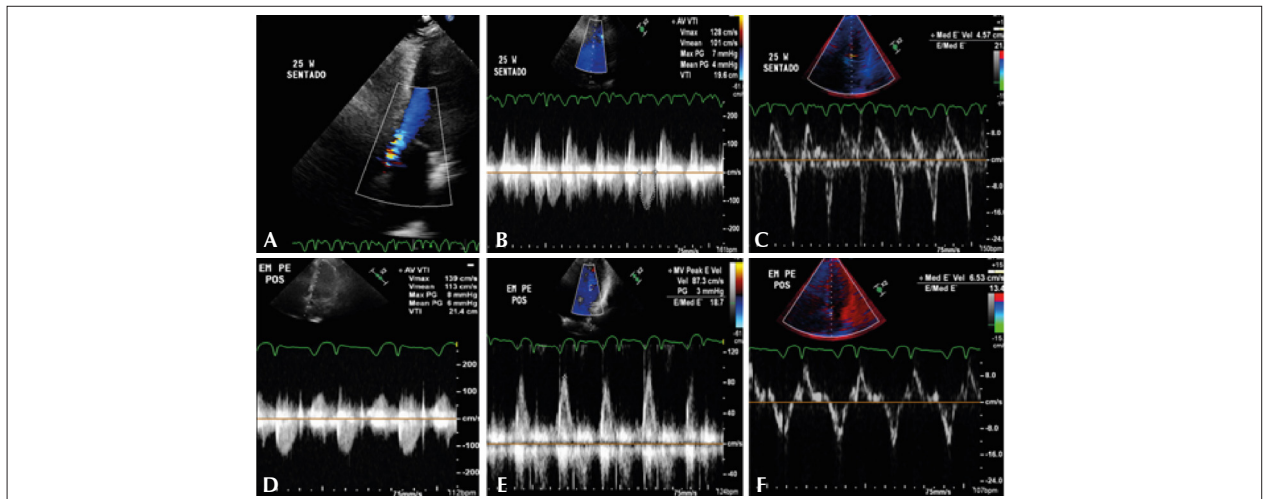


Figura 4 – Estresse físico na bicicleta ergométrica. Durante e após o esforço do caso da Figura 2: (A, B) análise do gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo no esforço (7 mmHg); (C) relação $E/e' = 21,7$ no esforço; análise do gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo após o esforço (8 mmHg); relação $E/e' = 18,7$ e $13,4$ no decorrer da recuperação.

Estes evoluíram para IC Classe Funcional III/IV *New York Heart Association*, em curto período de tempo.⁶⁴

A queda da pressão arterial durante o exercício, em pacientes com CMH lábil, indica risco elevado de MS ou eventos cardíacos graves.

A síncope relacionada ao exercício e/ou as arritmias ventriculares podem indicar o implante de CDI⁶⁵ para a profilaxia primária ou secundária de MSC, sendo capaz de reduzir a mortalidade por essa complicação.⁶⁶

As drogas empregadas para controlar os sintomas da CMH têm pequeno ou nenhum efeito no GVSVE em repouso, com exceção da disopirâmida. Desde os anos 1960, sabe-se que os gradientes induzidos pelo exercício são diminuídos pelo uso dos betabloqueadores. Há, assim, constatação de que pacientes fisicamente ativos, com gradientes labéis, devem ser tratados precocemente com betabloqueadores, o que reduz as elevadas pressões de enchimento do VE durante o esforço.⁶⁷

Considerações finais

O ecoestresse físico revela-se, hodiernamente, método ecográfico confiável na avaliação clínica de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, com poder de prever o desenvolvimento futuro de sintomas progressivos de insuficiência cardíaca, bem como de diferenciar os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva daqueles com gradientes lábeis.

Conseqüentemente, o estresse físico indica estratégias de

tratamento específicas para cada paciente: miectomia cirúrgica ou ablação septal alcoólica para aqueles com gradiente lábil e sintomas limitantes, refratários ao tratamento medicamentoso, e transplante cardíaco para aqueles sem gradiente.

Os apontamentos vertidos neste artigo de revisão demonstram o protagonismo do estresse físico na cardiomiopatia hipertrófica como método balizador no prognóstico e na tomada de decisão em pacientes selecionados nessa complexa doença genética.

Agradecimentos

A todos que amam a pesquisa no nosso Estado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: KON Leal, IS Tavares, LFG Gonçalves, DP Oliveira, EJ Ferreira, M Aquino e ACS Sousa; obtenção de dados: KON Leal, IS Tavares, UMMC Burgos, JO Belem e M Aquino; análise e interpretação dos dados: KON Leal, IS Tavares, UMMC Burgos e JO Belem; redação do manuscrito: JO Belem; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: KON Leal, IS Tavares, LFG Gonçalves, DP Oliveira, EJ Ferreira e ACS Sousa.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

- Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation* 1964;30(Suppl IV):3-119. doi: 10.1161/01.cir.29.54.iv-3
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation* 2017;121(7):749-70. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059. PMID: 28912181
- Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68. doi:10.1056/NEJMr1710575
- Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivotto I.

Artigo de Revisão

- Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol.* 2016;117(10):1651-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.044
- Husser D, Ueberham L, Jacob J, Heuer D, Riedel-Heller S, Walker J, et al Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany—An analysis of over 5 million patients. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196612. doi: 10.1371/journal.pone.0196612
 - Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12):1249-54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
 - Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
 - Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(Suppl 2):S388-S415. doi: 10.21037/cdt.2019.02.01
 - Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):83-99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003
 - Mazzarotto F, Olivetto I, Boschi B, Girolami F, Poggesi C, Barton PJR, et al. Contemporary insights into the genetics of hypertrophic cardiomyopathy: toward a new era in clinical testing? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(8):e015473. doi: 10.1161/JAHA.119.015473
 - Micheu MM, Popa-Fotea NM, Opreanu N, Dorobantu M, Ratiu AC, Ecovoiu AA. NGS data validated by Sanger sequencing reveal a puzzling small deletion of MYBPC3 gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Romanian Biotechnol Lett.* 2019;24.:91-9. doi: 10.25083/rbl/24.1/91.99
 - Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1):30-41. doi: 10.1007/s00392-017-1155-5
 - Lopes R, Syrris P, Guttmann OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2015;101(4):294-301. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306387
 - Olivetto I, Girolami F, Sciagra R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(8):839-48. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.018
 - Theis JL, Bos JM, Bartleson VB, Will ML, Binder J, Vatta M, et al. Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351(4):896-902. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.119
 - Perry E, Aris A, Michael B, Martin B, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014 Oct 14;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
 - Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(15):1846-1858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.071
 - Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10. ed. Elsevier: Philadelphia; 2012.
 - Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. The relationship of left atrial volume and left atrial pressure in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(8):961-6. doi: 10.1016/j.echo.2009.05.003
 - Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):e212-60. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.011
 - Nagueh SF, McFall J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation.* 2003;108(4):395-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000084500.72232.8D.
 - Sitges M, Shiota T, Lever HM, Qin JX, Bauer F, Drinko JK, et al. Comparison of left ventricular diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy. *Am J Cardiol.* 2003;91:817-21.
 - Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;99(2):254-61. doi: 10.1161/01.cir.99.2.254
 - Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Relation to symptoms and exercise capacity. *Heart.* 2002;87:247-51. doi: 10.1136/heart.87.3.247
 - Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J.* 2017;38(46):3434-3440. doi: 10.1093/eurheartj/ehx527
 - Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:101-38. doi: 10.1093/ehjci/jew190
 - Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114(21):2232-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682
 - Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003 Jan 23;348(4):295-303. doi: 10.1056/NEJMoa021332.
 - Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, vanZwet EW, Delgado V, Schalij MJ, et al. Global longitudinal strain and left atrial volume index provide incremental prognostic value in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc. Imaging.* 2017;10(7):e005706. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005706.
 - Drinko JK, Nash PJ, Lever HM, Ascher CR. Safety of stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93:1443-4, A12. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.054..
 - Owens DS, Otto CM. Exercise testing for structural heart disease. In: Gillam L, Otto CM, editors. *Advanced approaches in echocardiography.* Philadelphia: Saunders; 2012.
 - Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Borjesson M, Brugada Terradellas J, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(1):41-69. doi: 10.1177/2047487316676042
 - Picano E. *Stress echocardiography.* 6. ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
 - Otto CM. *Practice of clinical echocardiography.* 4. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
 - Olivetto I, Maron BJ, Monterecci A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):2044-51. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00094-7

36. Petkow Dimitrow P, Cotrim C, Cheng TO. Need for a standardized protocol for stress echocardiography in provoking subaortic and valvular gradient in various cardiac conditions. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:26. doi: 10.1186/1476-7120-12-26
37. Schwammenthal E, Schwartzkopff B, Block M, Johns J, Lösse B, Engberding R, et al. Doppler echocardiographic assessment of the pressure gradient during bicycle ergometry in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1623-8. doi: 10.1016/0002-9149(92)90714-a
38. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, Beaudoin J, Bischoff J, Bouatia-Naji N, Bruneval P, Butcher JT, Carpentier A, Chaput M, Chester AH, Clusel C, Dellling FN, Dietz HC, Dina C, Durst R, Fernandez-Friera L, Handschumacher MD, Jensen MO, Jeunemaitre XP, Le Marec H, Le Tourneau T, Markwald RR, Mérot J, Messas E, Milan DP, Neri T, Norris RA, Peal D, Perrocheau M, Probst V, Pucéat M, Rosenthal N, Solis J, Schott JJ, Schwammenthal E, Slangen Haupt SA, Song JK, Yacoub MH; Leducq Mitral Transatlantic Network. Mitral valve disease—morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(12):689-710. doi: 10.1038/nrcardio.2015.161
39. Fighali S, Krajcer Z, Edelman S, Leachman RD. Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hypokinetic left ventricle: higher incidence in patients with midventricular obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(2):288-94. doi: 10.1016/s0735-1097(87)80377-7
40. Schindler TH, Brown DL, Sadhu JS. Adding clinical value with coronary flow assessment in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100512. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100512
41. Finocchiaro G, Haddad F, Pavlovic A, Sinagra G, Schnitger I, Knowles JW, et al. Latent obstruction and left atrial size are predictors of clinical deterioration leading to septal reduction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2014;20(4):236-43. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.01.014
42. Mizukoshi K, Suzuki K, Yoneyama K, Kamijima R, Kou S, Takai M, et al. Early diastolic function during exertion influences exercise intolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr*. 2013;11:9-17. doi: 10.1007/s12574-012-0150-0
43. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1933-41. doi: 10.1093/eurheartj/ehl041
44. 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(24):1778-85. doi: 10.1056/NEJM200006153422403
45. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94(10):1288-94. doi: 10.1136/hrt.2007.126003
46. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682
47. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorys D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. *Echocardiography*. 2009;26(5):513-20. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00851.x
48. Miranda R, Cotrim C, Cardim N, Almeida S, Lopes L, Loureiro MJ, et al. Evaluation of left ventricular outflow tract gradient during treadmill exercise and in recovery period in orthostatic position, in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;15:6:19. doi: 10.1186/1476-7120-6-19
49. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2009;32(7):397-402. doi: 10.1002/clc.20594
50. Lafitte S, Reant P, Touche C, Pillois X, Dijos M, Arsac F, et al. Paradoxical response to exercise in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a new description of outflow tract obstruction dynamics. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):842-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.007
51. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2703-38. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.825
52. Halpern DG, Swistel DG, Po JR, Joshi R, Winson G, Arabadjian M, et al. Echocardiography before and after resect-plicate-release surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(11):1318-28. doi: 10.1016/j.echo.2015.07.002
53. Peteiro J, Montserrat L, Castro-Beiras A. Labil subaortic obstruction during exercise stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 1999;84(9):1119-23, A10-1. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00517-2
54. Schwammenthal E, Nakatani S, He S, Hopmeyer J, Sagie A, Weyman AE, et al. Mechanism of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: mismatch of posterior to anterior leaflet length and mobility. *Circulation*. 1998;98(9):856-65. doi: 10.1161/01.cir.98.9.856
55. Pozios I, Corona-Villalobos C, Sorensen LL, Bravo PE, Canepa M, Pisanello C, et al. Comparison of outcomes in patients with nonobstructive, labile-obstructive, and chronically obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116(6):938-44. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.018
56. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, Monserrat L, Pazos P, Estevez-Loureiro R, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(2):182-9. doi: 10.1016/j.echo.2011.11.005
57. Reant P, Reynaud A, Pillois X, Dijos M, Arsac F, Touche C, et al. Comparison of resting and exercise echocardiographic parameters as indicators of outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:194-203. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.001
58. Ommen RT, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, v. 76, n. 25, p. e159-e240, 2020.
59. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1027-35. doi: 10.1056/NEJMoa025050
60. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1188.
61. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Soliman OI, Kofflard MJ, de Jong PL, van Herwerden LA, et al. Long-term benefit of myectomy and anterior mitral leaflet extension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;115(5):670-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.017
62. Hiemstra YL, Debonnaire P, vanZwet EW, Bootsma M, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Development of and Progression of Overt Heart Failure in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;122:656-62.
63. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, Smedira NG, Rizzo J, Thamilarasan M, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy patients without severe septal hypertrophy: implications of mitral valve and papillary muscle abnormalities assessed using cardiac magnetic resonance and echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003132. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003132
64. Ciampi Q, Olivetto I, Gardini C, Mori F, Peteiro J, Monserrat L, et al. Prognostic role of stress echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the International Stress Echo Registry. *Int J Cardiol*. 2016;219:331-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.044
65. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2015 [cited 2021 Jan 26];65(18):1915-8. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2015.02.061>
66. Barberato SH, Romano MM, Beck AL, Rodrigues AC, Almeida AL, Assunção BM, et al. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults—2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):135-81. doi: 10.5935/abc.20190129
67. Maltês S, Lopes LR. New perspectives in the pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*. 2020;39(2):99-109. doi: 10.1016/j.repc.2019.03.008