

**O risco de Morte Súbita em pessoas com  
Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura**

**Nuno Novais da Fonseca Martins**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

**maio de 2022**

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação a todos os que sejam, ou que tenham sido, diagnosticados com Cardiomiopatia Hipertrófica, para que encontrem consolo neste trabalho, uma vez que se concluí que cada vez mais estes indivíduos alcançam uma esperança média de vida e uma qualidade de vida semelhante a todas as outras pessoas. Para que tenham fé na ciência e na medicina no sentido de olharem a vida como uma oportunidade de serem felizes e não como uma mera viagem em que se sentam a aguardar pelo destino.

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, a Professora Doutora Elisa Cairrão, obrigado pelo apoio e ajuda, por todo o tempo dispensado para que este trabalho fosse realizado, e pela simpatia que me incentivava a continuar.

À minha família pelo apoio incondicional e incansável, por todos os valores transmitidos, por me terem permitido seguir o meu sonho, por me terem ajudado a ultrapassar qualquer obstáculo, lembrando-me sempre de que todo o trabalho tem a sua recompensa.

À Marta, um agradecimento especial por ter estado sempre ao meu lado, por nunca ter faltado companheirismo, amizade e, principalmente, amor.

Aos amigos, sem os quais a vida não teria o mesmo valor.

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## Resumo

**Introdução:** A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma doença congénita autossómica dominante, caracterizada por uma hipertrofia septal assimétrica onde a cavidade ventricular esquerda não apresenta dilatação e há desarranjo das fibras musculares ventriculares, podendo ocorrer arritmias ventriculares malignas, levando a síncope ou mesmo morte. A Morte Súbita Cardíaca (MSC), por sua vez, é uma cessação inesperada de atividade cardíaca, associada a um colapso hemodinâmico e morte em menos de uma hora desde o início dos sintomas numa pessoa sem qualquer condição potencialmente fatal. Estes dois conceitos estão intrinsecamente relacionados dado que a CMH é uma das principais causas cardiovasculares de MSC.

**Metodologia:** Para a realização deste trabalho, efetuou-se a pesquisa na internet de artigos científicos nos últimos 10 anos, relacionados com o tema utilizando como motor de busca o *PubMed*, *Elsevier* e *Scopus*. Foram, também, utilizadas as *guidelines* da *European Society of Cardiology* e da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*.

**Objetivos:** O objetivo principal deste trabalho foi verificar a gestão do doente com CMH na prevenção da MSC.

**Conclusão:** Têm-se verificado casos de MSC em pessoas com CMH previamente classificadas de baixo risco, o que demonstra uma classificação inadequada do risco do doente. Com isto, conclui-se que é necessária uma modificação das escalas de avaliação de risco de MSC em doentes com CMH, sendo necessária a valorização de outros fatores de risco para que esta categorização dos doentes seja apropriada, de modo a prevenir potenciais complicações.

## Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Morte Súbita Cardíaca; Orientações Clínicas; Sinais; Sintomas.

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## Abstract

**Introduction:** Hypertrophic Cardiomyopathy (CMH) is an autosomal dominant congenital disease, characterized by an asymmetric septal hypertrophy where the left ventricular cavity is not dilated and there is disarray of the ventricular muscle fibers, which can cause malignant ventricular arrhythmias, leading to syncope or even death. Sudden Cardiac Death (MSC), in turn, is an unexpected cessation of cardiac activity, associated with hemodynamic collapse and death within less than an hour of the onset of symptoms in a person without any life-threatening condition. These two concepts are intrinsically related as CMH is one of the main cardiovascular causes of MSC.

**Methodology:** The research approach used on the essay was based on an internet search for scientific article from the last 10 years related to the topic, using PubMed, Elsevier and Scopus as a search engine. The European Society of Cardiology and American College of Cardiology Foundation/American Heart Association guidelines were also used.

**Objectives:** To verify the management of the patient with CMH in the prevention of MSC.

**Conclusion:** There have been cases of MSC in people with CMH previously classified as low risk, which demonstrates an inadequate classification of the patient's risk. With this, it is concluded that a modification of the risk assessment scales of MSC in patients with CMH is important, being necessary to value other risk factors so that this categorization of patients is appropriate, in order to prevent potential complications.

## Keywords

Hypertrophic Cardiomyopathy; Sudden Cardiac Death; Clinical Guidelines; Signs; Symptoms.

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Gráficos	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
1.1. Objetivos e Contextualização	1
2. Metodologia	3
3. Cardiomiopatia Hipertrófica	5
3.1. Definição e Epidemiologia	5
3.2. Etiologia e Fisiopatologia	5
3.3. Manifestações Clínicas	6
3.4. Diagnóstico	8
3.5. Tratamento e Gestão da Doença	8
4. Morte Súbita Cardíaca	13
4.1. Definição e Epidemiologia	13
4.2. Etiologia, Fisiopatologia e Fatores de Risco	13
4.3. Manifestações Clínicas	16
4.4. Prevenção	16
5. Discussão	19
6. Conclusões e Perspetivas Futuras	23
7 Referências	25

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Fluxograma da recolha de artigos.....	4
<b>Figura 2</b> – Apresentação macroscópica de um coração com Cardiomiopatia Hipertrófica, com espessamento ventricular esquerdo, observado num corte transversal.....	6
<b>Figura 3</b> – Ilustrações das diferentes apresentações de Cardiomiopatia Hipertrófica, em contexto fisiopatológico.....	7

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## Lista de Gráficos

**Gráfico 1** – Causas de Morte Súbita Cardíaca em todas as idades.....14

**Gráfico 2** – Causas de Morte Súbita Cardíaca em indivíduos com idade igual ou inferior a 35 anos.....14

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Orientações da <i>European Society of Cardiology</i> de 2014 na gestão do doente com Cardiomiopatia Hipertrófica.....	9
<b>Tabela 2</b> – Resultados obtidos em diversos estudos sobre a associação entre a Cardiomiopatia Hipertrófica e a Morte Súbita Cardíaca.....	11
<b>Tabela 3</b> – Proposta de Adamczak et al. de fatores a adicionar à <i>HCM SCD-Risk calculator</i> .....	21

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## Lista de Acrónimos

ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ARAs	Antagonistas do recetor da aldosterona
CDI	Cardiodesfibrilhador implantável
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ESC	European Society of Cardiology
FV	Fibrilhação ventricular
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IECAs	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
LVOTO	Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo
MSC	Morte Súbita Cardíaca
MSA	Movimento sistólico anterior
MYBPC <sub>3</sub>	Myosin-binding protein C
MYH7	$\beta$ -myosin heavy chain
NYHA	New York Heart Association
TVNS	Taquicardia ventricular não-sustentada

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

# 1. Introdução

## 1.1. Objetivos e Contextualização

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por uma hipertrofia septal assimétrica onde a cavidade ventricular não apresenta dilatação (1). A nível histológico observa-se um desarranjo dos cardiomiócitos, hipertrofia e fibrose intersticial (2), o que torna o indivíduo suscetível a desenvolver eventos arrítmicos (1,3).

Esta doença não é mais frequente em nenhum grupo específico de indivíduos, existindo em igual proporção em ambos os sexos, e diferentes etnias e raças (4). É considerada a condição cardíaca hereditária mais comum, estimando-se que afete cerca de 1 milhão de pessoas em toda a Europa (5).

A CMH pode apresentar uma grande variedade de sintomas. O indivíduo, portador da doença, pode ser assintomático, apresentar sintomas ligeiros (classe 1 e 2 na escala da *New York Heart Association* (NYHA)), ou ser afetado gravemente pela mesma, apresentando sintomas para pequenos esforços ou até mesmo em repouso (classe 3 e 4 na escala de NYHA) (1). Infelizmente, a Morte Súbita Cardíaca (MSC) pertence a este leque de possíveis sintomas e complicações da CMH (2).

A MSC, por sua vez, é a cessação inesperada de atividade cardíaca, associada a um colapso hemodinâmico e morte em menos de uma hora desde o início dos sintomas numa pessoa sem qualquer condição potencialmente fatal (1).

Estima-se que o número de casos de MSC no mundo seja de 1/1000 por ano (1), apresentando dois picos de incidência, um entre os 0 e 5 anos de idade, e outro, substancialmente maior, entre os 75 e os 85 anos de vida (6).

Atualmente, observa-se uma menor incidência de MSC, relativamente aos anos anteriores, devido à redução da mortalidade cardiovascular justificada pelo crescente desenvolvimento de métodos de diagnóstico, gestão e prevenção da doença (6).

Sabe-se que a fibrilhação ventricular (FV) é o mecanismo de base da MSC e que, portanto, todas as condições que promovem a ocorrência da mesma arritmia se correlacionam com a MSC (7). Perante isto, a prevenção da MSC, em doentes com CMH, passa por prevenir os eventos arrítmicos passíveis de contribuir para a ocorrência da MSC (8). Atualmente, existem diversas abordagens para a prevenção da mesma sendo

que as principais estão inseridas nas *guidelines* da *European Society of Cardiology* (ESC) e da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA).

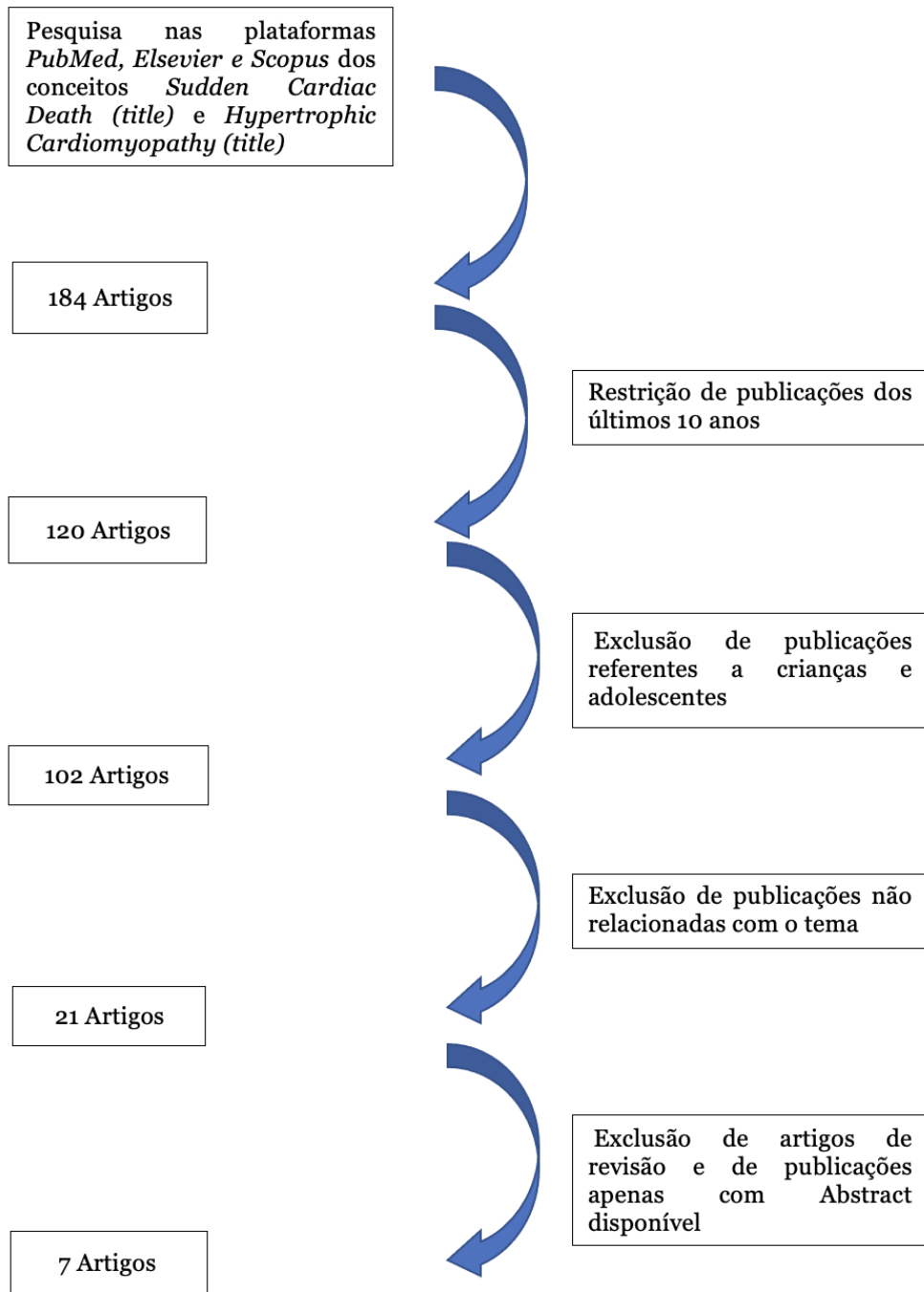
Com este trabalho, pretende-se avaliar a gestão do doente com CMH na prevenção da MSC de modo a perceber se existem medidas benéficas a serem implementadas na abordagem destes doentes.

## 2. Metodologia

Na realização desta dissertação, foram utilizadas as plataformas de pesquisa *Pubmed*, *Elsevier* e *Scopus*, onde foram pesquisados os conceitos “*Sudden Cardiac Death*” (*title*) e “*Hypertrophic Cardiomyopathy*” (*title*) em conjunto, de onde se obtiveram um total de 184 artigos.

De seguida, foi imposta a condição de publicação nos últimos 10 anos (2011-2021), tendo-se alcançado um total de 120 artigos. Houve, então, a necessidade de restringir o estudo a adultos, excluindo os artigos referentes a crianças e adolescentes perfazendo um total de 102 artigos. Por fim, excluíram-se os artigos que não tinham informação relevante para a elaboração desta dissertação tendo-se obtido 21 artigos, dos quais 2 não estavam traduzidos para a língua inglesa, tendo totalizado 19 artigos. Destes destacam-se 7 por serem artigos de investigação, pelo que houve maior foco nos mesmos.

Houve ainda a necessidade, de modo a complementar a dissertação, de recorrer às *guidelines* da ACCF/AHA e da ESC e, ainda, de recorrer a outros artigos para a contextualização do tema e melhor compreensão por parte do leitor.



**Figura 1.** Fluxograma da recolha de artigos.

## 3. Cardiomiopatia Hipertrófica

### 3.1. Definição e Epidemiologia

A CMH é uma doença congênita autossômica dominante, caracterizada por uma hipertrofia septal assimétrica onde a cavidade ventricular esquerda não apresenta dilatação (figura 2) (1). Histologicamente, observa-se uma desorganização estrutural dos cardiomiócitos, com fibrose e um aumento da deposição de matriz de colagénio (2,4,9,10). Estas alterações podem levar a uma insuficiência cardíaca, acidentes vasculares cerebrais ou mesmo MSC, mas a maioria permanece não diagnosticada ou com sintomas leves, o que não diminui em muito a esperança de vida (4).

Estima-se que afete cerca de 1 milhão de pessoas na Europa, sendo considerada a condição cardíaca hereditária mais comum (5,11). Foi verificado que afeta de igual maneira e em igual proporção ambos os sexos, diferentes etnias e raças (4).

### 3.2. Etiologia e Fisiopatologia

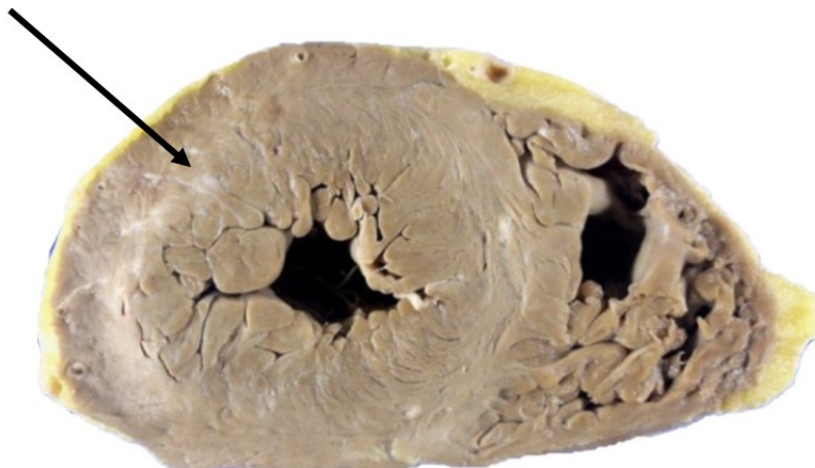
A CMH é, principalmente, causada por mutações nos genes que codificam as proteínas dos sarcómeros cardíacos e são identificadas em 60% dos doentes. As principais mutações ocorrem nos genes da *myosin-binding protein C* (MYBPC3) e da  *$\beta$ -myosin heavy chain* (MYH7) (2,8) e, em menor proporção, nos genes *cardiac troponin T* (TNNT2), *cardiac troponin I* (TNNI3), nos genes da *alpha-tropomyosin* (TPM1),  *$\alpha$ -cardiac actin* (ACTC), *essential myosin light chain* (MYL3), *regulatory myosin light chain* (MYL2), *cardiac troponin C* (TNNC1),  *$\alpha$ -myosin heavy chain* (MYH6) e *titin* (TTN), entre outros (2). Por ser autossômica dominante, os descendentes têm um risco de herdar a doença de 50% (4).

A nível histológico, é possível identificar uma tríade característica definida pelo desarranjo dos cardiomiócitos, que causa, subsequentemente, uma desorganização da arquitetura do alinhamento dos miócitos adjacentes, hipertrofia e fibrose intersticial. O desarranjo de miócitos ventriculares é considerado um marcador específico de CMH, quando encontrado em mais de 10% do miocárdio ventricular (2).

Macroscopicamente, a CMH é caracterizada por uma hipertrofia miocárdica que afeta, principalmente, o septo interventricular e leva a uma hipertrofia septal assimétrica (figura 2). É frequente coexistir uma hipertrofia ventricular direita, mas raramente esta acontece isolada (2,4). Esta patologia está habitualmente associada a anomalias na válvula mitral e nos músculos papilares que, por sua vez, causam um movimento sistólico anterior (MSA) através do folheto anterior da válvula mitral (figura 3). Este folheto, por se encontrar constantemente em contacto com o septo interventricular, leva à formação

de uma área de fibrose endocárdica inferiormente à válvula aórtica (2). A nível fisiopatológico, encontram-se achados eletrocardiográficos como atrasos ou bloqueios na condução e redução da voltagem (9).

Ventrículo esquerdo hipertrofiado sem dilatação da cavidade ventricular

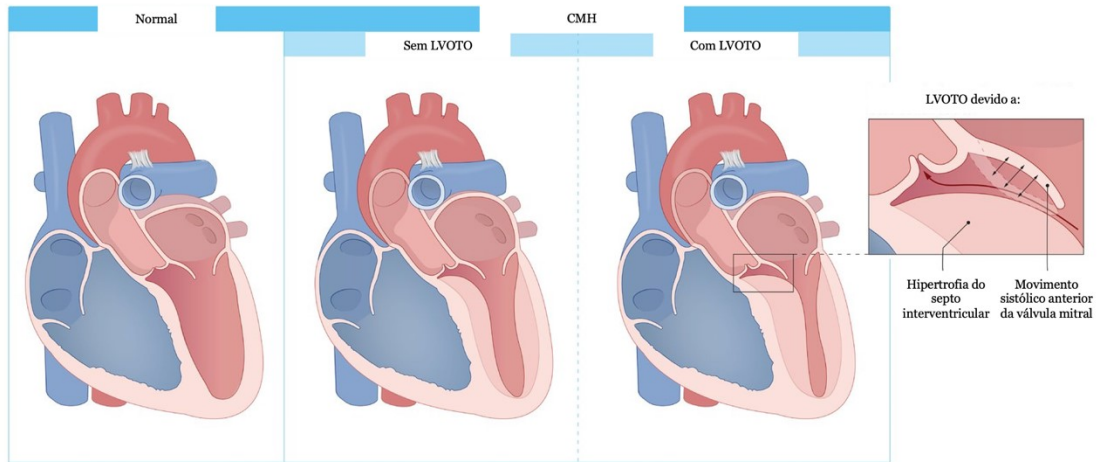


**Figura 2.** Apresentação macroscópica de um coração com Cardiomiopatia Hipertrófica, com espessamento ventricular esquerdo, observado num corte transversal. Adaptado de Benetti M et al. 2016(12)

### 3.3. Manifestações clínicas

As alterações patológicas e estruturais da CMH podem causar uma variedade de sintomas, desde dispneia de esforço a dor anginosa (13). Pode ocorrer uma disfunção diastólica devido à incapacidade do coração de não relaxar de maneira adequada, graças ao facto de estar hipertrofiado, impedindo assim o normal enchimento durante a diástole. Esta limitação aumenta, por sua vez, a pressão venosa pulmonar, causando dispneia de esforço e, possivelmente, edema pulmonar (2).

Além disto, esta patologia pode ser agravada com a obstrução à saída do coração gerada pela hipertrofia septal em contacto com o folheto anterior da válvula mitral durante a sístole, o que leva a um MSA (Figura 3), derivado do deslocamento da válvula mitral em direção à via de saída do ventrículo esquerdo, o que acontece em um terço de todos dos casos (2,13). Consequentemente, ocorre uma diminuição severa do débito cardíaco, um aumento da pressão no ventrículo esquerdo e isquémia do miocárdio, levando a sintomas como dor anginosa, dispneia de esforço e síncope (2).



**Figura 3.** Ilustrações das diferentes apresentações de CMH, em contexto fisiopatológico. À esquerda, um coração normal; no centro, um coração com CMH sem obstrução; à direita, um coração com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, causado pelo movimento sistólico anterior. CMH, Cardiomiopatia Hipertrófica; LVOTO, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Adaptado de Amboss.com(14)

Nos doentes com CMH, a fibrilhação auricular é considerada a arritmia sustentada mais frequente, apresentando uma prevalência de 22,5% e uma incidência anual de 3,2%. A sua presença nestes doentes aumenta o risco de eventos tromboembólicos. Além disso, a presença de taquicardias ventriculares não-sustentadas (TVNS) é um importante fator de risco para a mais devastadora complicação da CMH, a MSC (2).

No entanto, a maioria dos doentes com CMH são assintomáticos ou apresentam-se com sintomas ligeiros, classificados como 1 e 2 na escala da NYHA, correspondendo, respetivamente, a ausência de sintomas ou sintomas ligeiros desencadeados por atividades do quotidiano. Este grupo de indivíduos apresenta um melhor prognóstico em relação aos indivíduos que, com a mesma doença, se apresentam com sintomatologia mais severa, nomeadamente com sintomas para pequenos esforços ou sintomas em repouso, classe 3 e 4 da NYHA respetivamente (1).

Em relação à progressão da doença, foi referido por Adamczak et al. que, num estudo com 300 doentes com CMH diagnosticada, 90% se encontravam assintomáticos aquando do diagnóstico. Destes, 69% manteve-se em boa condição nos 8 anos que se seguiram, e 25% teve uma progressão marcada dos sintomas ou mesmo morte (1).

### **3.4. Diagnóstico**

O diagnóstico de CMH é feito através da identificação de uma espessura máxima da parede do ventrículo igual ou superior a 15mm em, pelo menos, 1 segmento do ventrículo esquerdo através de qualquer método imagiológico (ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca ou tomografia computadorizada) (1,15). No entanto, de acordo com Zadok et al., caso o doente tenha um familiar de primeiro grau com CMH, a detecção de uma espessura ventricular superior a 13mm estabelece o diagnóstico (16).

Caso seja identificada no doente uma ou mais mutações associadas a CMH, como as mutações nos genes MYBPC3 e MYH7, deve ser aconselhado e oferecido aos familiares do mesmo, a oportunidade de realização de um teste genético, a fim de serem avaliados e acompanhados o mais precocemente possível (2).

### **3.5. Tratamento e Gestão da Doença**

O tratamento e gestão dos doentes com CMH realizado com principal foco em três áreas: rastreio e aconselhamento dos familiares, controlo dos sintomas e prevenção de complicações relacionadas com a CMH (2).

A maioria dos doentes com CMH apresentam mutações nos genes que codificam as proteínas dos sarcómeros cardíacos que proporcionam a esta doença uma característica autossómica dominante, pelo que há um risco de 50% de transmissão à descendência (4,15). Perante isto, está recomendado um teste genético a todos os doentes que sejam diagnosticados com CMH de modo a facilitar o rastreio em familiares (2). Em famílias onde se identifique, num membro da família, alguma das mutações associadas à doença, anteriormente referidas, deve ser proporcionado aos parentes um teste genético preditivo e, posteriormente, uma avaliação clínica, caso estas mutações sejam identificadas (2,17). Em famílias onde não são detetadas mutações, deve-se proceder a uma avaliação imagiológica através de um ecocardiograma e de um eletrocardiograma, em familiares de primeiro grau. Esta avaliação deve ser repetida a cada 2 a 5 anos em adultos e a cada 12 a 18 meses em adolescentes até atingirem a idade adulta, devido à penetrância da doença relacionada com a idade, isto é, os indivíduos apresentam suscetibilidade aumentada de manifestarem a doença em algum momento da sua vida. Uma avaliação clínica normal não exclui o desenvolvimento da doença no futuro (2,15).

Muitas pessoas diagnosticadas com CMH apresentam uma esperança média de vida normal, com ligeira ou nenhuma incapacidade, sem necessidade a intervenções terapêuticas (4). De acordo com Maro et al., não se revelou qualquer benefício em

administrar tratamento farmacológico em pessoas assintomáticas. Porém, é frequente na prática clínica a administração de beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio profilaticamente nestes indivíduos (4). De acordo com a ESC, em doentes sintomáticos e com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (LVOTO), o tratamento é dirigido para o controlo de sintomas através de fármacos, cirurgia, ablação com álcool ou com o uso de *pacing* cardíaco (15).

<b>Tabela 1.</b> Orientações da ESC de 2014 na gestão do doente com CMH (15) E.V., endovenoso; LVOTO, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo.		
Recomendação	Classe	Nível
Beta-bloqueador não vasodilatador, titulado à máxima dose tolerada, está recomendado com primeira linha terapêutica para melhorar os sintomas em doentes com LVOTO em repouso ou provocado	I	B
Verapamil, titulado à máxima dose tolerada, está recomendado para melhorar os sintomas em doentes com LVOTO em repouso ou provocado, que são intolerantes ou que têm contra-indicação para beta-bloqueadores.	I	B
Disopiramida, titulado à máxima dose tolerada, está recomendado associado a beta-bloqueadores (ou, se não for possível, a verapamil) para melhorar sintomas de doentes com LVOTO em repouso ou provocado.	I	B
Disopiramida, titulado à máxima dose tolerada, poderá ser considerada em monoterapia para melhorar os sintomas em doentes com LVOTO em repouso ou provocado (exercício ou manobra de valsalva), tendo atenção em doentes com (ou propícios a) fibrilhação auricular, nos quais aumenta a resposta ventricular.	IIb	C
Beta-bloqueadores ou verapamil podem ser considerados em crianças e adultos assintomáticos com LVOTO em repouso ou provocado, para reduzir as pressões do ventrículo esquerdo.	IIb	C
Baixas dose de diuréticos de ansa ou tiazídicos podem ser usados com prudência em doentes sintomáticos com LVOTO, para melhorar a dispneia de esforço.	IIb	C
Diltiazem, titulado à máxima dose tolerada, deve ser considerada em doentes sintomáticos com LVOTO em repouso ou provocado, que são intolerantes ou têm contra-indicação para beta-bloqueadores ou verapamil, para melhorar os sintomas.	IIa	C
Beta-bloqueadores oral ou E.V. e vasoconstritores devem ser considerados em doentes com LVOTO severo provocado apresentando hipotensão e edema pulmonar.	IIa	C

De acordo com as *guidelines* da ESC (15), o tratamento invasivo para reduzir o LVOTO deve ser considerado em pacientes com um LVOTO com gradiente  $\geq 50$ mmHg, sintomas moderados a severos (classe III-IV, na escala funcional da NYHA) e/ou síncope

recorrente devido ao exercício, mesmo tendo atingido a dose máxima tolerada de fármacos recomendados.

A gestão do doente sintomático sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo foca-se no controlo de arritmias, na redução da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e no tratamento da angina. Em relação a estes doentes, a ESC recomenda o uso de beta-bloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio (verapamil ou diltiazem) para os que apresentam fração de ejeção preservada e diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina (ARAs) e antagonistas do recetor dos mineralocorticóides para os que apresentem fração de ejeção reduzida (<50%). Para a dor anginosa, a ESC recomenda a administração de beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio dado que melhoram a função diastólica e diminuem a quantidade de oxigénio exigida pelo miocárdio.

De acordo com as recomendações da ESC, deve ser utilizado o modelo preditor de risco de MSC (conhecido por HCM Risk-SCD) nos doentes com CMH para avaliar a necessidade do uso do cardiodesfibrilhador implantável (CDI), de modo a prevenir a MSC nestes indivíduos. Este modelo estima o risco de MSC em 5 anos nestes doentes. É composto por um algoritmo que se baseia na idade, síncope não explicada, história familiar de MSC, a existência de TVNS, gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo, diâmetro da aurícula esquerda e a espessura máxima da parede do miocárdio. Com base neste modelo, é possível categorizar os doentes em 3 grupos: risco alto, pessoas que têm uma probabilidade de MSC >6% em 5 anos; moderado, pessoas que têm uma probabilidade entre 4-6% de MSC em 5 anos; e ligeiro, pessoas que têm probabilidade <4% de MSC, em 5 anos.

Através desta divisão, a ESC aconselha a utilização de CDI nos doentes de alto risco, pondera o seu uso nos pacientes de risco moderado e nos pacientes de risco ligeiro que tenham manifestações clínicas com valor prognóstico e que beneficiem substancialmente com esta terapêutica. Em relação às recomendações gerais, a ESC aconselha a utilização de CDI em todos os indivíduos que sobreviveram a uma paragem cardíaca devido a uma FV ou a TVNS, e evitar desportos de competição.

As *guidelines* da ACCF/AHA recomendam a colocação de CDI em todos os doentes que já experienciaram uma MSC, FV ou uma TVNS. Ponderam o uso do CDI em todos os doentes que tenham, pelo menos, uma das seguintes características: história familiar de MSC, hipertrofia ventricular esquerda massiva (espessura ventricular

superior ou igual a 30mm), síncope não explicada, aneurisma apical independentemente do tamanho e uma fração de ejeção inferior a 50%. Afirmam que o uso de CDI pode ser considerado em todos os doentes que, apesar de não apresentarem nenhuma das condições anteriores, apresentem uma TVNS observada em ambulatório ou um realce tardio difuso e extensivo de gadolínio através da ressonância magnética cardíaca (18).

A tabela 2 apresenta os principais resultados obtidos em diversos estudos que demonstram uma associação entre a CMH e a MSC e as suas implicações a nível de prevenção, tratamento e gestão do doente com CMH.

<b>Tabela 2.</b> Resultados obtidos em diversos estudos sobre a associação entre a CMH e a MSC ACCF/AHA, <i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association</i> ; CDI, cardiodesfibrilhador implantável; CMH, Cardiomiopatia Hipertrófica; MSC, morte súbita cardíaca; TVNS, taquicardia ventricular não-sustentada			
Autor e Ano	Tipo de Estudo	População	Principais Resultados
Marziliano N. et. al, 2021 (11)	Estudo de caso	1	A contínua investigação através de avaliações cardiológicas e genéticas com a autópsia molecular leva à identificação do mecanismo arritmico.
Lynge T. et. al, 2016 (19)	Prospetivo	113	O estudo demonstrou a existência, em maior parte dos doentes com CMH (55%), de sintomas cardíacos que antecederam a MSC.
Dong Y. et. al, 2021 (20)	Estudo longitudinal retrospectivo	511	As <i>guidelines</i> da ACCF/AHA 2020 apresentam maior sensibilidade que o modelo da ESC 2014 no que se refere à identificação de doentes com CMH com maior risco de MSC e, por sua vez, candidatos a implantação de CDI.
Christiaans I. et. al, 2011 (17)	Prospetivo	446	É necessário um seguimento prolongado para avaliar o impacto prognóstico dos fatores de risco de MSC e para determinar a melhor forma de rastreio em familiares assintomáticos portadores da mutação.
Anastasakis A. et. al, 2012 (21)	Prospetivo	304	A história familiar de MSC, TVNS registada no Holter, hipertrofia severa da parede ventricular esquerda e a idade jovem são os fatores de risco relacionados com a MSC na população com CMH.
O'Mahony C. et. al, 2013 (22)	Estudo longitudinal retrospectivo	3675	Por cada 16 CDI em doentes com um risco igual ou superior a 4% de MSC em 5 anos, 1 doente será salvo de MSC.
Zadok O. et. al, 2018 (16)	Prospetivo	109	Doentes com CMH apical tendem a desenvolver menos episódios de arritmias ventriculares malignas e são menos suscetíveis à utilização de CDI comparativamente com os doentes que apresentam CMH não apical.

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## **4. Morte Súbita Cardíaca**

### **4.1. Definição e Epidemiologia**

Define-se como MSC a cessação inesperada de atividade cardíaca, com colapso hemodinâmico e morte, no espaço de 1 hora após o início da sintomatologia, numa pessoa previamente saudável, sem nenhuma condição possivelmente fatal (1). Em caso de não haver testemunhas, considera-se MSC se a vítima for encontrada após um período inferior a 24 horas desde a última vez que foi vista viva e sem sintomatologia aparente (19). O'Mahony considera que, se a MSC for revertida com sucesso devido à terapia de choque de um CDI, este evento pode ser considerado como MSC, para efeitos estatísticos (22).

Adamczack et al. afirmam que a incidência mundial de MSC é de 1/1000 por ano (1). Existem dois picos de incidência, um entre os 0 e os 5 anos de idade, seguido de um pico muito maior entre os 75 e os 85 anos de vida (6).

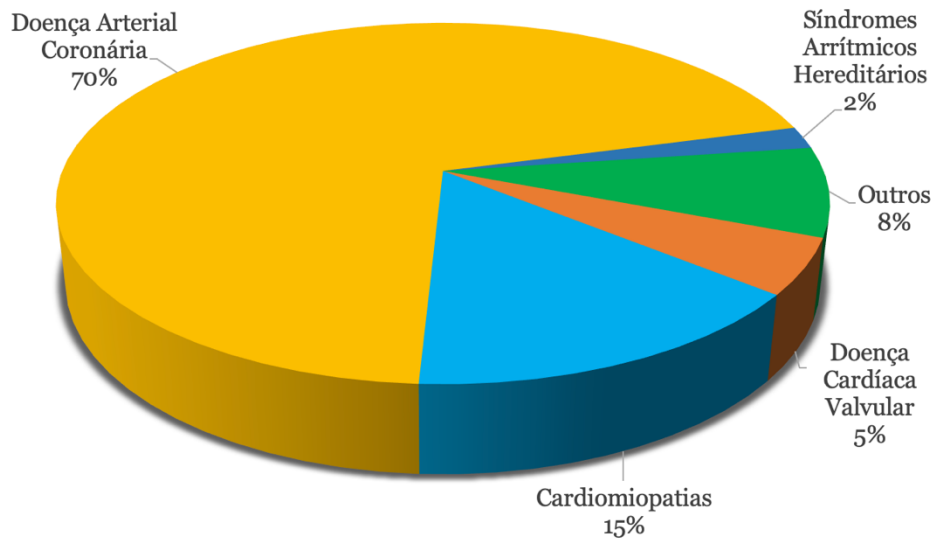
Infelizmente, a MSC é, muitas vezes, a primeira manifestação de uma doença cardíaca não diagnosticada previamente (6,23). Por outro lado, tem-se vindo a observar um declínio progressivo de casos de MSC, dado que tem havido uma redução da mortalidade cardiovascular devido a uma crescente evolução dos métodos de diagnóstico e um aperfeiçoamento nas medidas de gestão e prevenção da doença (6).

### **4.2. Etiologia, Fisiopatologia e Fatores de Risco**

Apesar de a principal causa de MSC ser a doença das artérias coronárias, tem-se vindo a verificar, nos últimos 50 anos, um declínio desses mesmos casos. As atuais estratégias de reperfusão coronária têm vindo a revolucionar a gestão do enfarte agudo do miocárdio, o que tem levado, não só a uma redução da mortalidade, como também a uma diminuição da zona enfartada e da cicatriz de enfarte, reduzindo assim o substrato potencialmente arritmogénico (6,24).

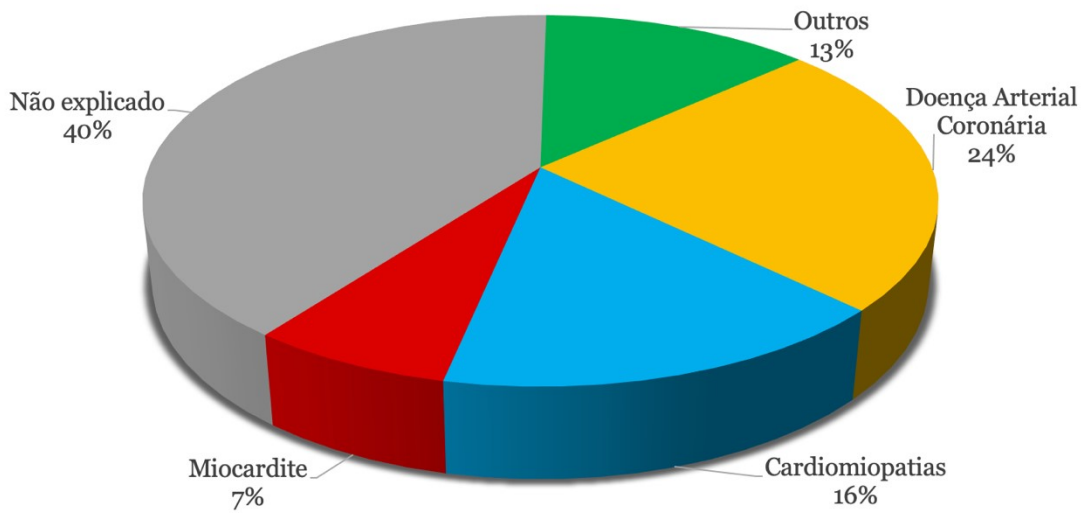
Ademais, devido à introdução de beta-bloqueadores, IECAs, estatinas e antiplaquetários, no controlo de doença cardíaca isquémica, verificou-se uma redução de 49% dos casos de MSC associada à mesma entre 1950 e 1999 (6).

### Causas de SCD - todas as idades



**Gráfico 1.** Causas de Morte Súbita Cardíaca em todas as idades.  
Adaptado de Isbister J et al. 2019 (6)

### Causas de SCD ≤35 anos



**Gráfico 2.** Causas de Morte Súbita Cardíaca em indivíduos com idade igual ou inferior a 35 anos.  
Adaptado de Isbister J et al. 2019 (6)

De acordo com os achados obtidos na autópsia, é possível classificar a etiologia da MSC em causas estruturais e não estruturais (25). Nas estruturais estão incluídas as doenças cardíacas isquêmicas, maioritariamente, as doenças coronárias agudas associadas a aterosclerose, a dissecções, a embolismos e a vasculites; cardiomiopatias não-isquêmicas, como a CMH, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia ventricular direita arritmogénica e miocardiopatia não compactada. Além destas, as doenças cardíacas valvulares estão associadas a MSC, como o prolapso da válvula mitral e a estenose aórtica severa assintomática, sendo esta última responsável por 5-7% de todos os casos de MSC por ano. Outras doenças estruturais que podem levar a MSC são as cardiomiopatias infiltrativas, as miocardites e as doenças cardíacas congénitas (6).

As causas não-estruturais relacionadas com MSC incluem doenças produzidas por mutações genéticas dos canais iónicos das membranas das células miocárdicas que predispõem a arritmias malignas e, por sua vez, a MSC. Neste grupo, salienta-se a Síndrome do QT longo congénito, a Síndrome de Brugada, a Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica e a Síndrome do QT curto. Podem também ser contempladas neste grupo, o vasospasmo coronário, a Síndrome do QT longo induzido por fármacos e o commotio cordis (6,26).

A FV é o mecanismo de base da MSC. A principal causa de FV é a isquémia coronária aguda que, só por si, aumenta o risco de taquicardias ventriculares (7). Ademais, a cicatriz miocárdica resultante de um enfarte agudo do miocárdio (EAM) prévio é a causa mais comum de taquicardia ventricular sustentada monomórfica. Assim, esta relaciona-se com a MSC, dado que advém, frequentemente, de uma taquicardia ventricular que evolui, posteriormente, para uma FV (7).

A MSC pode ser despoletada por perda de função de um ou mais dos quatro sistemas vitais: sistema vascular, pulmonar, cardíaco e sistema nervoso central. A disfunção de um destes sistemas causa a cessação de atividade nos restantes. Por exemplo, uma FV, que é, por si só, uma falência do coração em fazer o sangue circular corretamente, leva a um colapso dos pulmões, da vasculatura e do sistema nervoso central. Da mesma forma, uma sobredosagem de anestesia leva a uma depressão do sistema nervoso que causa uma falência no sistema pulmonar, seguida de vascular e paragem cardíaca (7,27).

### **4.3. Manifestações Clínicas**

A MSC, tal como o nome indica, tem uma apresentação súbita. Esta acompanha-se de sinais e sintomas imediatos e drásticos, como perda de consciência e colapso súbitos, com ausência de pulso e de respiração (7). Embora seja um evento inesperado na maioria dos casos, esta pode ser, por vezes, precedida por sintomas inespecíficos como palpitações, toracalgia, dispneia e fraqueza, com uma duração, geralmente, inferior ou igual a 1 hora (7,13).

### **4.4. Prevenção**

Durante a avaliação do risco de MSC, deve ter-se em conta a história clínica do doente, a idade e sintomas ou eventos cardíacos adversos previamente documentados, tais como insuficiência cardíaca, doença coronária aguda e taquicardia ventricular sustentada e não sustentada. Considera-se a síncope um indicador importante na avaliação e gestão do doente (7).

O ECG é um exame importante a realizar, dado que permite o diagnóstico de diversas canalopatias e cardiopatias. Tem também um papel crucial na gestão de doentes com Doença Coronária Aguda e EAM, contribuindo, por isso, para a prevenção da MSC (7,28). Além disso, pode ser usado o Holter ou a eletrocardiografia contínua em ambulatório, na monitorização da doença, pois permitem detetar extrassístoles ventriculares, batimentos ventriculares prematuros, fibrilhação auricular, taquicardia ventricular, assim como ondas T alternadas, turbulência da frequência cardíaca, entre outras alterações que promovem arritmias ventriculares (7). Outro exame importante é o ecocardiograma que permite calcular a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e diagnosticar tanto valvulopatias como cardiomiopatias. De acordo com Kumar et.al, tanto a redução do FEVE como a calcificação da válvula mitral, aumentam a massa e o diâmetro do ventrículo esquerdo que por sua vez está associado a um aumento do risco de MSC (7,29). A ressonância magnética cardíaca com realce tardio de gadolínio permite a deteção de fibrose miocárdica, uma característica que promove a formação de eventos arrítmicos e por sua vez de MSC (7). Os testes genéticos são recomendados a todos os doentes com canalopatias e cardiomiopatias, e a todos os familiares do mesmo (7).

A prevenção (da MSC) é o principal objetivo na gestão do doente, uma vez que apenas 10% das pessoas sobrevivem a uma paragem cardíaca e conseqüentemente MSC, fora do hospital (7,30). De acordo com Kumar et. al, os beta-bloqueadores são benéficos na prevenção da MSC, uma vez que foi demonstrado que reduzem a mortalidade não só em doentes com Insuficiência Cardíaca e Doença Coronária Aguda, como também

reduzem a incidência de MSC e de arritmias ventriculares(7). A amiodarona é, também, benéfica, apesar de em menor grau, na prevenção da MSC. Esta, por outro lado, apresenta uma série de interações e efeitos adversos pelo que o seu uso necessita de uma constante monitorização da tiroide, fígado e função pulmonar quando utilizada por longos períodos (7).

Outro aspeto importante na prevenção da MSC é o tratamento da patologia cardíaca de base do doente e as suas comorbilidades. Deste modo, num indivíduo com Insuficiência Cardíaca é importante reduzir o consumo de oxigénio por parte do miocárdio e o tónus simpático de maneira a diminuir o risco de MSC. Nestes doentes, está recomendado o uso de beta-bloqueadores, IECAs, ARAs e de antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides (7,31,32).

Os CDIs monitorizam continuamente a atividade cardíaca e são eficazes em cessar arritmias ventriculares potencialmente fatais. Podem ser usados como prevenção primária ou secundária de MSC. A prevenção primária tem como alvos os indivíduos sem história de arritmias ventriculares, mas que apresentam um risco alto de MSC, enquanto que a prevenção secundária consiste na colocação de CDI em indivíduos que sobreviveram a uma MSC no passado (7). A prevenção secundária através do CDI é recomendada em doentes sem patologia reversível e que não apresentem nenhuma contraindicação para o seu uso (6).

Embora o CDI possa cessar uma arritmia ventricular, o mesmo não tem a capacidade de a prevenir, ao contrário da ablação através de cateter. A ablação tem particular importância nos indivíduos com tecido cicatricial relacionado com FV ou taquicardia ventricular (7,33).

Durante uma paragem cardíaca, o tempo é a chave que determina o desfecho da situação, dado que a taxa de sobrevivência diminui de 25% nos primeiros 4-5 minutos para 0% ao fim de 10 minutos. Perante isto, doentes com uma arritmia ventricular e hemodinamicamente instáveis, a desfibrilhação deve ser realizada o quanto antes e a ressuscitação cardiopulmonar deve ser executada até que o ritmo sinusal seja restaurado, de acordo com a *American Heart Association* (7).

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## 5. Discussão

Estima-se que a incidência anual de MSC seja de 0,5-1% em todos os doentes com CMH (34), um número bastante elevado ficando aquém do desejável.

Sabe-se que a principal causa de MSC na CMH são as arritmias ventriculares (3), sendo, por isso, fundamental prevenir a sua ocorrência. A maneira mais eficaz de o fazer passa pela colocação de um CDI (8,20). Pessoas com CMH que experienciaram uma paragem cardíaca súbita ou uma arritmia ventricular maligna apresentam um risco superior de eventos arrítmicos no futuro (10% por ano), pelo que, tanto as orientações da ACCF/AHA como da ESC, recomendam a implantação do CDI (3).

Apesar de a tomada de decisão de colocação do CDI parecer óbvia em primeira instância, a sua colocação implica um procedimento cirúrgico com riscos associados e um dispositivo que pode, por si só, levar a várias complicações. Existe um risco de 25% de ocorrerem descargas inapropriadas e de 6-13% de falhas na integridade dos eléctrodos, um risco de 4-5% de infeção e de 2-3% de causar hemorragia ou trombose (1). Perante isto, é necessário haver uma reflexão entre os benefícios e riscos da implementação do CDI e o doente deve ter um papel ativo na tomada desta decisão. Deve ser previamente avaliado o risco de MSC de modo a não expor pessoas, que apresentem risco diminuído, aos perigos do uso do CDI (6). E é neste sentido que a prevenção da MSC na CMH representa uma das situações mais desafiantes, na medida em que esta doença apresenta uma expressão muito heterogénea e por existir um grande número de marcadores de risco identificados (35).

A ESC e a ACCF/AHA apresentam diferentes *guidelines* no que toca à gestão do doente com CMH e no que toca à seleção de candidatos para colocação de CDI. Através de um estudo observacional longitudinal, onde foram incluídos 2094 indivíduos com CMH, verificou-se que, ao utilizar o algoritmo de prevenção de MSC da ACCF/AHA, se conseguiu identificar quase todos os doentes em risco, apresentando assim uma alta sensibilidade. Neste mesmo estudo, verificou-se que a escala de risco da ESC apresenta uma sensibilidade notavelmente mais baixa no que se refere à identificação de indivíduos que necessitam de CDI (sensibilidade de 34% e 95% em relação à ESC e ACCF/AHA respetivamente) (3). A *American Heart Association* realizou um estudo onde foi possível verificar que apenas 20% dos doentes que sofreram MSC ou um choque apropriado pelo CDI, se encontravam na categoria de “risco elevado”, aplicando a escala da ESC (9). No entanto, a ESC apresenta uma alta especificidade, o que representa um número menor de doentes a usarem CDI desnecessariamente (3). É possível concluir que a escala de

cálculo de risco de MSC em CMH da ESC apresenta uma especificidade adequada, mas baixa sensibilidade comparada com as *guidelines* da ACCF/AHA (23). Apesar de apresentar uma especificidade superior, as orientações da ESC permitiram salvar a vida a uma pessoa com CMH em cada 16 CDIs colocados, um número bastante favorável ainda que se deva dar importância aos restantes 15 CDIs colocados desnecessariamente, pondo em riscos os seus utilizadores, no que se refere às complicações associadas ao uso dos mesmos. Existem ainda algumas limitações em relação à CMH *SCD-Risk Calculator* (ESC), como o facto de não se poder aplicar a crianças com menos de 16 anos, a atletas de elite ou de competição, a CMH associada a doenças metabólicas e a síndromes genéticas (1).

A *HCM Risk-SCD* melhora a identificação de doentes de elevado risco com um ou mais fatores de risco, mas, por outro lado, não soluciona o problema de existirem indivíduos a sofrerem de MSC quando previamente foram classificados de baixo risco. Perante isto, suscita alguma surpresa o facto de a ESC não introduzir outros parâmetros de avaliação de risco, nomeadamente parâmetros imagiológicos, como a ressonância magnética cardíaca que permite a avaliação da fibrose, eletrofisiológicos e genéticos, que se pensam vir a ser importantes na classificação destes doentes, de acordo com o risco de sofrerem MSC no futuro (36).

Para além disso, considera-se que alguns achados histopatológicos da CMH, como a fibrose do tecido cardíaco representam um potencial fator patogénico para arritmia (3), o que se associa a um aumento do risco de mortalidade e a um risco maior de MSC, em doentes com CMH.

Desta forma, é proposto por Adamczak et al. (1), a adição de outros fatores à *HCM SCD-Risk calculator* enunciados na tabela 3.

<b>Tabela 3.</b> Proposta de Adamczak et al. (1) de fatores a adicionar à <i>HCM SCD-Risk calculator</i> CDI, cardioversor-desfibrilhador implantável; CMH, Cardiomiopatia Hipertrófica; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MSC, morte súbita cardíaca.	
<b>Fator</b>	<b>Comentário</b>
<b>Realce tardio de gadolínio através da ressonância magnética cardíaca</b>	Esta técnica permite verificar a presença de fibrose no tecido cardíaco, a qual já foi contabilizada na escala de avaliação de risco americana.
<b>Aneurisma apical do ventrículo esquerdo</b>	Observou-se que, em doentes com CMH, aumentava o risco de eventos arritmicos, numa incidência de 4,7% por ano em comparação com 0,9% por ano em doentes que não o apresentam, sendo, desta forma, pertinente considerar este fator na escala de risco de MSC da ESC em doentes com CMH, para além de, mais uma vez, já fazer parte dos fatores de risco valorizados na escala americana de cálculo de risco. Foi verificado também que o tamanho do aneurisma não tem influência no risco de MSC.
<b>Mutação na proteína dos sarcómeros</b>	Associada ao desenvolvimento mais precoce de CMH e a uma maior incidência de MSC. Contudo, esta informação é proveniente de estudos pequenos que requerem confirmação a uma escala maior, não sendo, por isso, aconselhada a sua ponderação no que se refere à tomada de decisão para colocação de CDI. De qualquer maneira, Adamczack et al., afirmam que a mutação de múltiplos genes em simultâneo aumenta o risco de MSC sendo, por isso, um possível fator a introduzir nas escalas de cálculo de risco de MSC para tomada de decisões terapêuticas e preventivas, com a colocação de CDI.
<b>Hipertrofia do ventrículo direito</b>	Embora já apresente resultados promissores necessita, igualmente, de mais investigação. apesar de não ser comum na CMH, está relacionada com um pior prognóstico e um aumento da mortalidade por causas cardiovasculares.
<b>Estadio final da CMH, fase de <i>burned-out</i> da CMH, caracterizada por uma disfunção sistólica com uma FEVE <math>\leq</math> 50%</b>	É referido por alguns autores que também deveria constar nas escalas de avaliação de risco de MSC em doentes com CMH, dado existir uma associação entre a mesma e um maior risco de MSC.

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## 6. Conclusões e Perspetivas Futuras

Para pessoas que já tenham experienciado a MSC de um familiar, é reconfortante e tranquilizante saberem a sua causa da morte e terem a garantia de que serão seguidos e rastreados, tendo em conta o carácter hereditário da CMH, de modo a ser possível prevenir toda e qualquer complicação da CMH, para que possam ter uma boa qualidade de vida.

A maioria dos doentes com CMH tem um prognóstico benigno. O desafio passa por identificar os doentes de alto risco de MSC para que possam usufruir da colocação do CDI, sendo esta a terapia *lifesaving*.

Apesar de, nas últimas décadas, se ter verificado uma melhoria evidente nos métodos de diagnóstico de CMH e na prevenção de MSC, as escalas de previsão de risco de MSC, nestes doentes, apresentam ainda algumas limitações, principalmente no que toca à categorização de doentes de alto risco para serem selecionados como candidatos à utilização de CDI, como medida de prevenção. Atualmente, ainda se verificam casos de MSC em doentes considerados de baixo-risco e colocação de CDI em doentes que não apresentaram nenhum episódio arritmico, verificando-se, assim, uma incoerência na categorização dos doentes.

Têm surgido diversos estudos que demonstram o benefício e aconselham a introdução de alguns fatores ainda não presentes nas escalas de classificação de risco de MSC em doentes com CMH. Entre eles, a componente genética, que tem demonstrado resultados promissores, e técnicas de imagem, como a ressonância magnética cardíaca.

Assim, conclui-se que é necessária uma recalibração das escalas de estratificação de risco, para categorizar, de forma mais precisa, os indivíduos nos níveis de risco mais adequados.

No que toca a medidas mais imediatas, salienta-se a importância da educação em saúde, sendo aconselhado o treino de suporte básico de vida à população geral, e da melhoria no acesso e disponibilidade de desfibriladores automáticos externos, para que um maior número de pessoas saiba atuar perante uma paragem cardiorrespiratória, diminuindo o tempo de resposta e aumentando a probabilidade de sobrevivência.

O risco de Morte Súbita em pessoas com Cardiomiopatia Hipertrófica  
Revisão de literatura

## 7. Referências Bibliográficas

1. Adamczak DM, Oko-Sarnowska Z. Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiology in Review*. 2018;26(3):145–51.
2. Norrish G, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy [Internet]. Third Edit. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease: Third Edition*. Elsevier; 2018. 615–621 p.
3. Cruz I. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Improved risk stratification strategies are needed. *Revista Portuguesa de Cardiologia* [Internet]. 2019;38(12):855–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.01.007>
4. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet* [Internet]. 2013;381(9862):242–55.
5. Elliott P. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Time to change the narrative. *European Heart Journal*. 2021;42(38):3945–7.
6. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Internal Medicine Journal*. 2019;49(7):826–33.
7. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, et al. Sudden cardiac death: Epidemiology, pathogenesis and management. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2021;22(1):147–58.
8. O'Mahony C, Elliott P, McKenna W. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(2):443–51.
9. Moore B, Semsarian C, Chan KH, Sy RW. Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Lung and Circulation* [Internet]. 2019;28(1):146–54.
10. Vílchez JA, Hernández-Romero D, Ruiz-Espejo F, Garcia-Honrubia A, Valdés M, Martínez-Hernández P, et al. Collagen peptides, interstitial remodelling and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(9):1569–71.
11. Marziliano N, Medoro A, Mignogna D, Saccon G, Folzani S, Reverberi C, et al. Sudden Cardiac Death Caused by a Fatal Association of Hypertrophic Cardiomyopathy (MYH7, p.Arg719Trp), Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (LDLR, p.Gly343Lys) and SARS-CoV-2 B.1.1.7 Infection. 2021;
12. Benetti MA, Nunes RAB, Benvenuti LA. Case 2/2016 – 76-year-old male with hypertensive heart disease, renal tumor and shock. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;106(5):439–46.

13. Kocovski L, Fernandes J. Sudden cardiac death: A modern pathology approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2015;139(3):413–6.
14. Amboss.com. Hypertrophic Cardiomyopathy - Knowledge for medical students and physicians [Internet]. 2022. Available from: <https://next.amboss.com/us/article/qroCRh?q=hypertrophic+cardiomyopathy#Z00295184af6e3ef1dobdd5c78dce95c2>
15. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, 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). *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733–79.
16. Itzhaki Ben Zadok O, Hasdai D, Witberg G, Shapira Y, Vaturi M, Monakier D. Calculated Risk for Sudden Cardiac Death in Patients with Apical Versus Nonobstructive Nonapical Hypertrophic Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2018;122(9):1551–6.
17. Christiaans I, Birnie E, Bonzel GJ, Mannens MMAM, Michels M, Majoor-Krakauer D, et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: Determining the best cardiological screening strategy. *European Heart Journal*. 2011;32(9):1161–70.
18. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, 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*. 2020;76(25):e159–240.
19. Lynge TH, Risgaard B, Jabbari R, Glinge C, Bundgaard H, Maron B, et al. Cardiac symptoms before sudden cardiac death caused by hypertrophic cardiomyopathy: A nationwide study among the young in Denmark. *Europace*. 2016;18(12):1801–8.
20. Dong Y, Yang W, Chen C, Ji J, Zheng W, Zhang F, et al. Validation of the 2020 AHA/ACC Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Chinese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8(August).

21. Anastasakis A, Theopistou A, Rigopoulos A, Kotsiopolou C, Georgopoulos S, Fragakis K, et al. Sudden cardiac death: Investigation of the classical risk factors in a community-based hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2013;54(4):281–8.
22. O’Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European Heart Journal*. 2014;35(30):2010–20.
23. Jordà P, García-Álvarez A. Hypertrophic cardiomyopathy: Sudden cardiac death risk stratification in adults. *Global Cardiology Science and Practice*. 2018;2018(3).
24. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(5):522–7.
25. Skinner JR, Duflou JA, Semsarian C. Reducing sudden death in young people in Australia and New Zealand: The TRAGADY initiative. *Medical Journal of Australia*. 2008;189(10):539–40.
26. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung and Circulation [Internet]*. 2019;28(1):22–30.
27. Parish DC, Goyal H, Dane FC. Mechanism of death: There’s more to it than sudden cardiac arrest. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(5):3081–7.
28. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Gui. *Heart Rhythm [Internet]*. 2018;15(10):e190–252.
29. Benjamin D, Granta, Chelsey A, Smithb, Philip E, Castlec, d, Michael E. Scheurere and RRK. Echocardiographic Predictors of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139–48.
30. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. Vol. 137, *Circulation*. 2018. 67–492 p.
31. Domanski MJ, Exner D v., Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1999;33(3):598–604.

32. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, CODY R, CASTAIGNE A, PEREZ A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *Survey of Anesthesiology*. 2000;44(3):182.
33. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet [Internet]*. 2010;375(9708):31–40.
34. Vakrou S, Vlachopoulos C, Gatzoulis KA. Risk stratification for primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;117(1):157–9.
35. Ommen SR. Sudden Cardiac Death Risk in Hypertrophic Cardiomyopathy - Wither our Cognitive Miser. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(3):225–37.
36. Sarrias, Axel; Galve, Enrique; Sabaté, Xavier; Villuendas R. La importancia de la estratificación de riesgo de muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. Respuesta. *Cartas al Editor / Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):545–6.