



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

MARÇO 2021
NÚMERO 15

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

DIRETRIZ

- 1 Diretriz da AHA/ACC de 2020 para o diagnóstico e tratamento de pacientes com miocardiopatia hipertrófica
Steve R. Ommen, Seema Mital, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Novas estratégias em miocardiopatia
Elisabete Martins

ARTIGOS ORIGINAIS

- 85 Influência da diminuição do colesterol LDL nos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes melito submetidos a revascularização coronária
Michael E. Farkouh, Lucas C. Godoy, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Níveis de LDL-colesterol influenciam a evolução clínica depois de intervenções em doença coronariana?
Natasha Soares Simões dos Santos, André Árpád Faludi
- 98 Reserva linfática reduzida na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
Giacomo Rossitto, Sheon Mary, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Reserva linfática reduzida: uma nova estratégia para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
Robinson Tadeu Munhoz

REVISÕES DE LITERATURA

- 113 Manejo antitrombótico do tromboembolismo venoso: Seminário Focado do JACC
Elizabeth Renner, Geoffrey D. Barnes
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Manejo antitrombótico do tromboembolismo venoso
Suelen Siqueira
- 128 Avaliação e manejo de pacientes com angina estável: além do paradigma da isquemia: Revisão do Estado da Arte do JACC
Richard Ferraro, Jacqueline M. Latina, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Doença arterial coronária estável: de volta ao futuro
Antonio de Padua Mansur
- 145 Uma experiência de 5 décadas com dissecação da aorta tipo A: Avanços Históricos em Perspectiva do JACC
Yuanjia Zhu, Bharathi Lingala, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Dissecação de aorta: exemplo de modelo de desenvolvimento histórico do manejo que faz diferença nos resultados do tratamento
Renato A. K. Kalil



ELSEVIER

A tradução dos artigos para o português brasileiro foi realizada pela Scientific Linguagem, sob sua exclusiva responsabilidade. A Elsevier e a American College of Cardiology Foundation não assumem qualquer responsabilidade quanto à tradução. Embora a tradução tenha sido feita com todo o cuidado necessário, o leitor deve sempre se basear em sua própria experiência e seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações contidas nesta publicação, e deve sempre verificá-las em fontes originais. A empresa responsável pela tradução não assume nenhuma responsabilidade pelo uso de quaisquer informações desta publicação e/ou quaisquer erros, omissões ou imprecisões, resultantes de negligência ou qualquer outro motivo, ou por quaisquer consequências que resultarem deles.

Os profissionais e os pesquisadores devem sempre se basear em sua própria experiência e em seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações, métodos, compostos ou experimentos descritos aqui. Devido aos rápidos avanços observados, em especial, nas ciências médicas, deve-se realizar uma verificação independente dos diagnósticos e das posologias dos medicamentos. Dentro do limite máximo permitido pela lei, a Elsevier, a American College of Cardiology Foundation e a empresa de tradução não assumem qualquer responsabilidade por quaisquer lesões e/ou danos a pessoas ou propriedades como consequência de responsabilidade de produtos, negligência ou qualquer outro motivo, nem por qualquer uso ou operação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos neste material. Embora se espere que todos os materiais publicitários estejam em conformidade com os padrões éticos (médicos), a inclusão nesta publicação não constitui garantia ou endosso da qualidade ou do valor de tal produto ou das afirmações feitas pelo fabricante.

The translation into Brazilian Portuguese has been undertaken by Scientific Linguagem at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translation company in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, or the translation company for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

**EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION****EDITOR-CHEFE**

Edimar A. Bocchi, MD

Prof. Associado da Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, São Paulo, Brasil

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

Professor in Cardiology, Universidade Católica de São Paulo (PUC)

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

EDITORA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

DIRETRIZ DE PRÁTICA CLÍNICA

Diretriz da AHA/ACC de 2020 para o diagnóstico e tratamento de pacientes com miocardiopatia hipertrófica



Um relatório do Comitê Conjunto entre *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre Diretrizes de Prática Clínica

Desenvolvido em colaboração com e endossado por *American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions e Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. Endossado pela *Pediatric & Congenital Electrophysiology Society*

Membros do
comitê de
redação*

Steve R. Ommen, MD, FACC, FAHA, Presidente†
Seema Mital, MD, FACC, FAHA, FRCPC, Vice-presidente†

Michael A. Burke, MD†
Sharlene M. Day, MD†
Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA‡§
Perry Elliott, MD, FRCPC, FACC†
Lauren L. Evanovich, PhD†
Judy Hung, MD, FACC||
José A. Joglar, MD, FACC, FAHA†
Paul Kantor, MBBCh, MSc, FRCPC†
Carey Kimmelstiel, MD, FACC, FSCAI†
Michelle Kittleson, MD, PhD, FACC†
Mark S. Link, MD, FACC¶

Martin S. Maron, MD#
Matthew W. Martinez, MD, FACC†
Christina Y. Miyake, MD, MS†
Hartzell V. Schaff, MD, FACC**
Christopher Semsarian, MBBS, PhD, MPH, FAHA†
Paul Sorajja, MD, FACC, FAHA, FSCAI††

*Os membros do comitê de redação são obrigados a recusar-se a votar nas seções às quais seus relacionamentos específicos com a indústria podem se aplicar; consulte o Apêndice 1 para obter informações detalhadas. †Representante do ACC/AHA. ‡Contato do Comitê Conjunto entre ACC/AHA sobre Diretrizes de Prática Clínica. §Representante da HFSA. ||Representante da ASE. ¶Representante da HRS. #Representante da SCMR. **Representante da AATS. ††Representante da SCAI. ‡‡Ex-membro do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica; membro atual durante a redação desta diretriz.

Este documento foi aprovado pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas do *American College of Cardiology* em agosto de 2020, pelo Comitê Coordenador e Consultivo de Ciência da *American Heart Association* em agosto de 2020, pelo Comitê Executivo da *American Heart Association* em outubro de 2020 e pelo Comitê de Qualidade e Ciência do *American College of Cardiology* em agosto de 2020.

O *American College of Cardiology* solicita que a versão original deste documento seja citada da seguinte forma: Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. Diretriz da AHA/ACC de 2020 para o diagnóstico e tratamento de pacientes com miocardiopatia hipertrófica: um relatório do Comitê Conjunto entre *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre Diretrizes de Prática Clínica. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:e159-240.

Este artigo foi publicado em conjunto com a *Circulation*.

Cópias: Este documento está disponível nos sites do *American College of Cardiology* (www.acc.org) e da *American Heart Association* (professional.heart.org). Para obter cópias deste documento, entre em contato com o Departamento de Reimpressão da Elsevier Inc. por fax (212-633-3820) ou por e-mail (reprints@elsevier.com).

Permissões: Não é permitido fazer cópias múltiplas, modificar, alterar, aprimorar e/ou distribuir este documento sem a permissão expressa do *American College of Cardiology*. As solicitações podem ser feitas on-line, no site da Elsevier (<http://www.elsevier.com/about/policies/author-agreement/obtaining-permission>).

Membros Comitê Patrick T. O’Gara, MD, MACC, FAHA,
Conjunto entre Presidente
ACC/AHA

Joshua A. Beckman, MD, MS, FAHA,
Presidente eleito
Glenn N. Levine, MD, FACC, FAHA,
Presidente anterior^{††}
Sana M. Al-Khatib, MD, MHS, FACC,
FAHA^{††}
Anastasia Armbruster, PharmD, AACC
Kim K. Birtcher, PharmD, MS, AACC
Joaquin Cigarroa, MD, FACC^{††}
Dave L. Dixon, PharmD, FACC
Lisa de las Fuentes, MD, MS, FAHA, FASE
Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA
Lee A. Fleisher, MD, FACC, FAHA^{††}

Federico Gentile, MD, FACC^{††}
Zachary D. Goldberger, MD, MSc, FACC, FAHA
Bulent Gorenek, MD, FACC
Norrissa Haynes, MD, MPH
Adrian F. Hernandez, MD, MHS
Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA^{††}
José A. Joglar, MD, FACC, FAHA
W. Schuyler Jones, MD, FACC
Joseph E. Marine, MD, FACC^{††}
Daniel Mark, MD, MPH, FACC, FAHA
Latha Palaniappan, MD, MS, FAHA, FACC
Mariann R. Piano, RN, PhD, FAHA
Jacqueline Tamis-Holland, MD, FACC
Duminda N. Wijeyesundera, MD, PhD^{††}
Y. Joseph Woo, MD, FACC, FAHA

SUMÁRIO

10 PRINCIPAIS MENSAGENS PARA LEMBRAR - DIRETRIZ DA AHA/ACC DE 2020 PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA.....e161

PREÂMBULOe162

1. INTRODUÇÃOe163

- 1.1. Metodologia e revisão de evidências.....e164
- 1.2. Organização do comitê de redaçãoe164
- 1.3. Revisão e aprovação de documentos.....e164
- 1.4. Escopo da diretrize164
- 1.5. Classe de recomendação e nível de evidênciase165
- 1.6. Abreviaçõese166

2. DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA, CURSO CLÍNICO E HISTÓRIA NATURALe166

- 2.1. Prevalênciae166
- 2.2. Nomenclatura/diagnóstico diferenciale166
- 2.3. Definição, diagnóstico clínico e fenótipo.....e167
- 2.4. Etiologia.....e167
- 2.5. História natural/curso clínico.....e168

3. FISIOPATOLOGIA.....e168

- 3.1. Obstrução da VSVE.....e168
- 3.2. Disfunção diastólica.....e169
- 3.3. Regurgitação mitral.....e169
- 3.4. Isquemia miocárdica.....e170
- 3.5. Disfunção autonômicae170

4. TOMADA DE DECISÃO COMPARTILHADA.....e170

5. CENTROS MULTIDISCIPLINARES DE MCHe171

6. DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO INICIAL E ACOMPANHAMENTO.....e172

- 6.1. Diagnóstico clínico.....e172
- 6.2. Ecocardiografiae174
- 6.3. Imagem de ressonância magnética cardiovascular...e177
- 6.4. Tomografia computadorizada cardíacae178
- 6.5. Avaliação do ritmo cardíaco.....e179
- 6.6. Angiografia e avaliação hemodinâmica invasiva.....e180
- 6.7. Teste de esforço de exercícioe181
- 6.8. Triagem genética e familiare182
- 6.9. Genótipo positivo, fenótipo negativo.....e186

7. AVALIAÇÃO E PREVENÇÃO DE RISCO DE MSC...e187

- 7.1. Avaliação de risco de MSC.....e187
- 7.2. Seleção de paciente para colocação de CDI.....e189
- 7.3. Considerações de seleção de dispositivo.....e192

8. MANEJO DE MCHe195

- 8.1. Manejo de pacientes sintomáticos com MCH
obstrutivae195
 - 8.1.1. Manejo farmacológico de pacientes
sintomáticos com MCH obstrutivae195
 - 8.1.2. Tratamento invasivo de pacientes
sintomáticos com MCH obstrutivae197
- 8.2. Manejo de pacientes com MCH não obstrutiva
com FE preservada.....e200

8.3. Gerenciamento de pacientes com MCH e fibrilação atrial	e201
8.4. Gerenciamento de pacientes com MCH e arritmias ventriculares.....	e204
8.5. Gerenciamento de pacientes com MCH e IC avançada	e206

9. CONSIDERAÇÕES SOBRE ESTILO DE VIDA PARA PACIENTES COM MCH.....e209

9.1. Esportes e atividades	e209
9.2. Ocupação.....	e211
9.3. Gravidez.....	e211
9.4. Comorbidades	e213

10. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS.....e214

10.1. Limitações e lacunas de conhecimento	e214
10.1.1. Ensaios clínicos.....	e214
10.1.2. Prevenir ou atenuar a progressão da doença	e214
10.1.3. Reduzir a carga dos sintomas e aumentar a capacidade funcional, particularmente em MCH não obstrutiva.....	e214
10.1.4. Estratificação de risco	e215
10.1.5. Manejo de arritmia	e215
10.1.6. Genética.....	e215
10.1.7. Exercício e participação em esportes.....	e215

REFERÊNCIAS.....e216

APÊNDICE 1

Relações dos autores com a indústria e outras entidades (relevantes).....	e233
---	------

APÊNDICE 2

Relações dos revisores com a indústria e outras entidades (abrangentes).....	e236
--	------

10 PRINCIPAIS MENSAGENS PARA LEMBRAR - DIRETRIZ DA AHA/ACC DE 2020 PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

1. A tomada de decisão compartilhada, um diálogo entre os pacientes e sua equipe de atendimento que inclui a descrição completa de todas as opções de exames e tratamento, a discussão dos riscos e benefícios dessas opções e, mais importante, o envolvimento do paciente para expressar seus próprios objetivos são particularmente relevantes no manejo de condições como a miocardiopatia hipertrófica (MCH).

- Embora a equipe de cardiologia primária possa iniciar a avaliação, o tratamento e o atendimento longitudinal, o encaminhamento para centros multidisciplinares de MCH com níveis graduados de especialização pode ser importante para otimizar o atendimento aos pacientes com MCH. Decisões de tratamento desafiadoras – quando existem alternativas razoáveis, quando a força da recomendação é fraca (p. ex., qualquer decisão de classe 2b) ou é particularmente sutil e para procedimentos invasivos que são específicos para pacientes com MCH – representam oportunidades cruciais para encaminhar os pacientes para esses centros de MCH.
- O aconselhamento de pacientes com MCH sobre o potencial de transmissão genética de MCH é um dos pilares do atendimento. A triagem de familiares de primeiro grau de pacientes com MCH, usando exame genético ou um protocolo de vigilância por imagem/eletrocardiográfico, pode começar em qualquer idade e pode ser influenciada por especificidades do paciente/da história familiar e pela preferência familiar. Como as recomendações de triagem para familiares dependem da patogenicidade de quaisquer variantes detectadas, a patogenicidade relatada deve ser reconfirmada a cada 2 a 3 anos.
- O atendimento ideal para pacientes com MCH exige imagens cardíacas para confirmar o diagnóstico, caracterizar a fisiopatologia do indivíduo e identificar marcadores de risco que podem fundamentar decisões sobre intervenções para obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e prevenção de morte súbita cardíaca (MSC). A ecocardiografia continua a ser a modalidade de imagem fundamental para pacientes com MCH. A ressonância magnética cardiovascular também será útil em muitos pacientes, especialmente naqueles nos quais há incerteza diagnóstica, janelas de imagem ecocardiográficas insatisfatórias ou em que a incerteza persiste em relação às decisões sobre a colocação do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI).
- A avaliação do risco individual de um paciente para MSC continua a evoluir à medida que novos marcadores emergem (p. ex., aneurisma apical, função sistólica do ventrículo esquerdo diminuída e realce extenso com gadolínio). Além de uma contabilidade completa dos marcadores de risco de um indivíduo, a comunicação com os pacientes em relação não apenas à presença de marcadores de risco, mas também à magnitude de seu risco individualizado é fundamental. Isso permite que o paciente informado participe totalmente da tomada de decisão sobre a colocação do CDI, o que incorpora seu nível de tolerância ao risco e aos objetivos de tratamento.
- Os fatores de risco para MSC em crianças com MCH têm pesos diferentes daqueles observados em pacientes adultos; eles variam com a idade e devem considerar diferentes tamanhos corporais. Juntamente com a complexidade de colocar CDIs em pacientes jovens com crescimento previsto e um maior risco de complicações do dispositivo, o limite

para implantação de CDIs em crianças geralmente difere dos adultos. Essas diferenças são melhor abordadas em centros primários ou abrangentes de MCH com experiência com crianças com MCH.

7. As terapias de redução septal (cirurgia de miectomia septal e ablação septal com álcool), quando realizadas por equipes experientes de MCH em centros dedicados, continuam a melhorar a segurança e a eficácia, de modo que a intervenção precoce pode ser possível em pacientes selecionados com obstrução da via de saída grave ou refratária a medicamento que causa sinais de descompensação cardíaca. Devido aos dados sobre os desfechos significativamente melhorados em centros abrangentes de MCH, essas decisões representam uma oportunidade de encaminhamento ideal.
8. Pacientes com MCH e fibrilação atrial (FA) persistente ou paroxística têm um risco suficientemente elevado de acidente vascular cerebral (AVC), de modo que a anticoagulação oral com anticoagulantes orais diretos (DOAC) (ou varfarina, alternativamente) deve ser considerada a opção de tratamento padrão, independente do escore CHA₂DS₂VASc. Como a fibrilação atrial rápida é frequentemente mal tolerada em pacientes com MCH, a manutenção do ritmo sinusal e o controle da frequência são as principais metas para o sucesso do tratamento.
9. Os sintomas de insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com MCH, na ausência de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, devem ser tratados de modo semelhante a outros pacientes com sintomas de IC, incluindo a consideração de opções de tratamento avançadas (p. ex., terapia de ressincronização cardíaca, dispositivo auxiliar ventricular esquerdo, transplante). Em pacientes com MCH, uma fração de ejeção (FE) <50% denota função sistólica significativamente prejudicada e identifica indivíduos com prognóstico desfavorável e que apresentam risco aumentado de MSC.
10. Cada vez mais, os dados atestam que os efeitos benéficos da prática de exercícios sobre a saúde geral podem ser estendidos aos pacientes com MCH. O exercício recreativo saudável (intensidade moderada) não foi associado a aumento do risco de eventos de arritmia ventricular em estudos recentes. Se um paciente com MCH deseja realizar exercícios/treinamento mais vigoroso, vai depender de uma discussão abrangente e compartilhada entre o paciente e sua equipe especializada no tratamento de MCH sobre os riscos potenciais desse nível de treinamento/participação, mas com a compreensão de que o risco relacionado ao exercício não pode ser individualizado para um determinado paciente.

PREÂMBULO

Desde 1980, o *American College of Cardiology* (ACC) e a *American Heart Association* (AHA) têm transformado evidências científicas em diretrizes de prática clínica com re-

comendações para melhorar a saúde cardiovascular. Essas diretrizes, baseadas em métodos sistemáticos para avaliar e classificar evidências, são uma base para o fornecimento de cuidados cardiovasculares de qualidade. O ACC e a AHA patrocinam o desenvolvimento e a publicação de diretrizes de prática clínica sem apoio comercial, e os membros doam seu tempo aos esforços de redação e revisão. As diretrizes são a política oficial do ACC e da AHA. Para algumas diretrizes, o ACC e a AHA fazem parceria com outras organizações.

FINALIDADE

As diretrizes de prática clínica fornecem recomendações aplicáveis a pacientes com ou em risco de desenvolver doença cardiovascular. O foco está na prática clínica nos Estados Unidos, mas essas diretrizes são relevantes para pacientes de todo o mundo. Embora as diretrizes possam ser usadas para basear as decisões regulatórias ou das operadoras de planos de saúde, a intenção é melhorar a qualidade do atendimento e alinhar os interesses dos pacientes. As diretrizes têm como objetivo definir as práticas que atendem às necessidades dos pacientes na maioria das circunstâncias, mas não em todas, e não devem substituir o julgamento clínico.

IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA

O manejo, de acordo com as recomendações das diretrizes, é eficaz apenas quando seguido por médicos e pacientes. A adesão às recomendações pode ser aprimorada pela tomada de decisão compartilhada entre médicos e pacientes, com o envolvimento do paciente na seleção de intervenções com base em valores individuais, preferências e condições e comorbidades associadas.

METODOLOGIA E MODERNIZAÇÃO

O Comitê Conjunto entre ACC/AHA sobre Diretrizes de Prática Clínica (Comitê Conjunto) revisa, atualiza e modifica continuamente a metodologia de diretrizes com base em padrões publicados de organizações, incluindo o *Institute of Medicine* (1,2), e com base em reavaliação interna. Da mesma forma, a apresentação e o fornecimento de diretrizes são reavaliados e modificados em resposta às tecnologias em evolução e outros fatores para facilitar a disseminação de informações aos profissionais de saúde no local de atendimento.

Inúmeras modificações nas diretrizes foram implementadas para torná-las mais curtas e melhorar a “facilidade de uso”. As diretrizes são escritas e apresentadas em um formato modular de “bloco de conhecimento”, no qual cada bloco inclui uma tabela de recomendações, uma breve sinopse, um texto de apoio específico da recomendação e, quando apropriado, diagramas de fluxo ou tabelas adicionais. Referências com hiperlinks são fornecidas para cada

bloco de conhecimento modular para facilitar o acesso rápido e a revisão.

Em reconhecimento da importância das considerações de valor de custo, em certas diretrizes, quando apropriado e viável, uma análise de valor para um medicamento, dispositivo ou intervenção pode ser realizada de acordo com a metodologia do ACC e da AHA (3).

Para garantir que as recomendações das diretrizes permaneçam atuais, os novos dados serão revisados continuamente pelo comitê de redação e pela equipe. No futuro, as seções/blocos de conhecimento direcionados serão revisados dinamicamente após a publicação e a oportuna revisão por pares da ciência que pode mudar a prática. As designações anteriores de “revisão completa” e “atualização focada” serão eliminadas. Para obter informações adicionais e políticas sobre o desenvolvimento de diretrizes, os leitores podem consultar o manual de metodologia de diretrizes do ACC e da AHA (4) e outros artigos de metodologia (5-7).

SELEÇÃO DE MEMBROS DO COMITÊ DE REDAÇÃO

O Comitê Conjunto se esforça para garantir que o comitê de redação das diretrizes contenha os conhecimentos de conteúdo necessários e seja representativo da comunidade cardiovascular mais ampla por meio da seleção de especialistas a partir de um espectro de contextos, representando diferentes regiões geográficas, gêneros, raças, etnias, perspectivas intelectuais/vieses e cenários de prática clínica. Organizações e sociedades profissionais com interesses e conhecimentos relacionados são convidadas a participar como parceiras ou colaboradoras.

RELAÇÕES COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES

O ACC e a AHA têm políticas e métodos rigorosos para garantir que os documentos sejam desenvolvidos sem viés ou influência imprópria. A política completa sobre relações com a indústria e outras entidades (RCI) pode ser encontrada em <https://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy>. O Apêndice 1 da diretriz relaciona as RCI relevantes dos membros do comitê de redação; para fins de transparência total, suas informações abrangentes de divulgação estão disponíveis on-line. Informações abrangentes de divulgação para o Comitê Conjunto também estão disponíveis em <https://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/guidelines-and-documents-task-forces>.

REVISÃO DE EVIDÊNCIAS E COMITÊS DE REVISÃO DE EVIDÊNCIAS

No desenvolvimento de recomendações, o comitê de redação usa metodologias baseadas em evidências que são ba-

seadas em todos os dados disponíveis (4,5). As pesquisas na literatura se concentram em ensaios clínicos randomizados (ECRs), mas também incluem registros, estudos comparativos e descritivos não randomizados, casuísticas, estudos de coorte, revisões sistemáticas e opinião de especialistas. Apenas referências importantes são citadas.

Um comitê de revisão de evidências independente é comissionado quando há uma ou mais questões consideradas de extrema importância clínica e que merecem uma revisão sistemática formal para determinar quais pacientes têm maior probabilidade de se beneficiar de um medicamento, dispositivo ou estratégia de tratamento e em que nível. Os critérios para encomendar um comitê de revisão de evidências e uma revisão sistemática formal incluem a ausência de uma revisão sistemática oficial atual, a viabilidade de definir o benefício e o risco em um período de tempo consistente com a redação de uma diretriz, a relevância para um número substancial de pacientes e a probabilidade de que as descobertas possam ser traduzidas em recomendações factíveis. Os membros do comitê de revisão de evidências podem incluir metodologistas, epidemiologistas, médicos e bioestatísticos. As recomendações desenvolvidas pelo comitê de redação com base na revisão sistemática estão marcadas como “RS”.

TERAPIA E MANEJO ORIENTADOS POR DIRETRIZES

O termo terapia e manejo orientados por diretrizes (TMOD) abrange avaliação clínica, exames diagnósticos e tratamentos farmacológicos e procedimentais. Para esses e todos os regimes de tratamento medicamentoso recomendados, o leitor deve confirmar a posologia na bula do produto e avaliar as contraindicações e interações. As recomendações são limitadas a medicamentos, dispositivos e tratamentos aprovados para o uso clínico nos Estados Unidos.

*Patrick T. O’Gara, MD, MACC, FAHA
Presidente, Comitê Conjunto entre ACC/AHA sobre
Diretrizes de Prática Clínica*

1. INTRODUÇÃO

1.1. Metodologia e revisão de evidências

As recomendações listadas nesta diretriz são, sempre que possível, baseadas em evidências. Uma extensa revisão de evidências inicial, que incluiu literatura derivada de pesquisas envolvendo seres humanos, publicada em inglês e indexada no MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library, *Agency for Healthcare Research and Quality* e outros bancos de dados selecionados relevantes para este diretriz, foi realizada de 1º de janeiro de 2010 a 30 de abril de 2020. As palavras-chave de pesquisa incluídas, mas não limitadas às seguintes: miocardiopatia

hipertrofica, coronária, isquemia, sístole, FA, exercício, volume de bombeamento, transplante, imagem de ressonância magnética, morte súbita, morte cardíaca súbita, hipertrofia ventricular esquerda, estenose subvalvar, ecocardiografia, imagem por ressonância magnética nuclear, angiografia por tomografia computadorizada, exame genético e imagem diagnóstica. Estudos adicionais relevantes, publicados até abril de 2020 durante o processo de redação da diretriz, também foram considerados pelo comitê de redação e adicionados às tabelas de evidências quando apropriado. As tabelas de evidências finais estão incluídas no [suplemento de dados on-line](#) e resumem as evidências usadas pelo comitê de redação para formular as recomendações. As referências selecionadas e publicadas no presente documento são representativas e não completas.

1.2. Organização do comitê de redação

O comitê de redação consistiu em médicos, cardiologistas, intervencionistas, cirurgiões cardiovasculares e um representante leigo/paciente. O comitê de redação incluiu representantes de ACC, AHA, *American Association for Thoracic Surgery*, *American Society of Echocardiography*, *Heart Failure Society of America*, *Heart Rhythm Society*, *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* e *Society for*

Cardiovascular Magnetic Resonance. O [Apêndice 1](#) lista as RCI relevantes dos membros do comitê de redação. Para fins de transparência total, as informações abrangentes de divulgação dos membros do comitê de redação estão disponíveis [on-line](#).

1.3. Revisão e aprovação de documentos

Este documento foi revisado por dois revisores oficiais, cada um nomeado pelo ACC e pela AHA, um revisor cada da *American Association for Thoracic Surgery*, *American Society of Echocardiography*, *Heart Rhythm Society*, *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* e *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* e 26 revisores de conteúdo individuais. As informações das RCI dos revisores foram distribuídas ao comitê de redação e estão publicadas neste documento ([Apêndice 2](#)).

Este documento foi aprovado para publicação pelos órgãos dirigentes do ACC e da AHA e foi endossado por todos os colaboradores e pela *Pediatric & Congenital Electrophysiology Society*.

1.4. Escopo da diretriz

O objetivo desta nova diretriz é realizar uma revisão completa da diretriz anterior “Diretriz da AHA/ACC de 2011 para o diagnóstico e tratamento de miocardiopatia

TABELA 1 Diretrizes associadas

Tópico	Organização	Ano de publicação (referência)
Diretrizes		
Miocardiopatia hipertrófica	ACCF/AHA/ ESC	2011 (1) 2014 (2)
Fibrilação atrial	AHA/ACC/HRS	2014 (3) 2019 (4)
Insuficiência cardíaca	ACC/AHA	2013 (5) 2017 (6)
Prevenção primária	AHA/ACC	2019 (7)
Manejo de sobrepeso e obesidade em adultos	AHA/ACC/TOS	2014 (8)
Terapia baseada em dispositivo para alterações do ritmo cardíaco	ACC/AHA/HRS	2013 (9)
Arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca	AHA/ACC/HRS	2017 (10)
Bradycardia	ACC/AHA/HRS	2018 (11)
Prevenção da doença cardiovascular em mulheres	AHA/ACC	2011 (12)
Prevenção secundária e terapia de redução de risco para pacientes com doença coronariana e outras doenças ateroscleróticas vasculares	AHA/ACC	2011 (13)
Avaliação do risco cardiovascular em adultos assintomáticos	ACC/AHA	2010 (14)
Sétimo relatório do Comitê Nacional Conjunto de prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial	NHLBI	2003 (15)
Declaração de DVC em centros abrangentes	AATS/ACC/ASE/SCAI/STS	2019 (16)
Certificação Médica da <i>Federal Aviation Association</i> Regulamentos da <i>Federal Motor Carrier Safety Administration</i>	https://www.faa.gov/pilots/medical/ https://www.fmcsa.dot.gov/regulations/medical	(17,18)

AATS refere-se a *American Association for Thoracic Surgery*; ACC, *American College of Cardiology*; AHA, *American Heart Association*; ASE, *American Society of Echocardiography*; DVC, doença valvar cardíaca; ESC, *European Society of Cardiology*; HRS, *Heart Rhythm Society*; NHLBI, *National Heart, Lung, and Blood Institute*; SCAI, *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*; STS, *Society of Thoracic Surgeons*; e TOS, *The Obesity Society*.

hipertrofica” (1). A versão atual substituirá a diretriz de 2011 e aborda a avaliação abrangente e o manejo de adultos e crianças com miocardiopatia hipertrofica (MCH). Modalidades de diagnóstico, como eletrocardiografia, imagem e exame genético e manejo de pacientes, incluem terapias médicas, terapias de redução septal, avaliação/prevenção de risco de MSC e considerações de estilo de vida, como participação de atividades/esportes, ocupação e gravidez. A **Tabela 1** lista outras diretrizes e documentos pertinentes que o comitê de redação considerou para esta diretriz. Os documentos listados contêm

informações relevantes para o manejo de pacientes com MCH.

1.5. Classe de recomendação e nível de evidências

A classe de recomendação (CR) indica a força da recomendação, abrangendo a magnitude estimada e a certeza do benefício em proporção ao risco. O nível de evidência (NE) classifica a qualidade das evidências científicas que apoiam a intervenção com base no tipo, quantidade e consistência dos dados de ensaios clínicos e outras fontes (**Tabela 2**) (1).

TABELA 2 Aplicação de classe de recomendação e nível de evidência a estratégias clínicas, intervenções, tratamentos ou exames diagnósticos no tratamento de pacientes segundo o ACC e a AHA (atualizado em maio de 2019)*

CLASSE (FORÇA) DA RECOMENDAÇÃO	NÍVEL (QUALIDADE) DE EVIDÊNCIAS
CLASSE 1 (FORTE) Benefício >>> Risco Frases sugeridas para redigir recomendações: <ul style="list-style-type: none"> • É recomendado • É indicado/útil/eficaz/benéfico • Deve ser realizado/administrado/outro • Frases de eficácia comparativa†: <ul style="list-style-type: none"> - O tratamento/estratégia A é recomendado/indicado em preferência ao tratamento B - O tratamento A deve ser escolhido em vez do tratamento B 	NÍVEL A <ul style="list-style-type: none"> • Evidências de alta qualidade‡ de mais de 1 ECR • Metanálises de ECRs de alta qualidade • Um ou mais ECRs corroborados por estudos de registro de alta qualidade
CLASSE 2a (MODERADA) Benefício >> Risco Frases sugeridas para redigir recomendações: <ul style="list-style-type: none"> • É razoável • Pode ser útil/eficaz/benéfico • Frases de eficácia comparativa†: <ul style="list-style-type: none"> - O tratamento/estratégia A provavelmente é recomendado/indicado em preferência ao tratamento B - É razoável escolher o tratamento A em vez do tratamento B 	NÍVEL B-R (Randomizado) <ul style="list-style-type: none"> • Evidências de qualidade moderada‡ de 1 ou mais ECRs • Metanálises de ECRs de qualidade moderada
CLASSE 2b (FRACA) Benefício ≥ Risco Frases sugeridas para redigir recomendações: <ul style="list-style-type: none"> • Pode/poderia ser razoável • Pode/poderia ser considerado • A utilidade/eficácia é desconhecida/obscura/incerta ou pouco estabelecida 	NÍVEL B-NR (Não randomizado) <ul style="list-style-type: none"> • Evidências de qualidade moderada‡ de 1 ou mais estudos não randomizados, estudos observacionais ou estudos de registro bem delineados e bem executados • Metanálises desses estudos
CLASSE 3: Sem benefício (MODERADA) Benefício = Risco (Geralmente, uso de NE A ou B apenas) Frases sugeridas para redigir recomendações: <ul style="list-style-type: none"> • Não é recomendado • Não é indicado/útil/eficaz/benéfico • Não deve ser realizado/administrado/outro 	NÍVEL C-LD (Dados limitados) <ul style="list-style-type: none"> • Estudos observacionais ou de registro randomizados ou não randomizados com limitações de delineamento ou execução • Metanálises desses estudos • Estudos fisiológicos ou mecânicos em seres humanos
Classe 3: Dano (FORTE) Risco > Benefício Frases sugeridas para redigir recomendações: <ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente prejudicial • Causa dano • Associado a excesso de morbidade/mortalidade • Não deve ser realizado/administrado/outro 	NÍVEL C-EO (Opinião de especialista) <ul style="list-style-type: none"> • Consenso da opinião de especialistas com base na experiência clínica

CR e NE são determinados independentemente (qualquer CR pode ser emparelhada com qualquer NE).

Uma recomendação com NE C não significa que a recomendação é fraca. Muitas questões clínicas importantes abordadas nas diretrizes não se prestam a ensaios clínicos. Embora ECRs não estejam disponíveis, pode haver um consenso clínico muito claro de que um determinado exame ou tratamento é útil ou eficaz.

* O desfecho ou resultado da intervenção deve ser especificado (um desfecho clínico melhorado ou acurácia diagnóstica aumentada ou informações prognósticas incrementais).

† Para recomendações de eficácia comparativa (CR 1 e 2a; NE A e B apenas), os estudos que apoiam o uso de verbos comparadores devem envolver comparações diretas dos tratamentos ou estratégias que estão sendo avaliados.

‡ O método de avaliação da qualidade está evoluindo, incluindo a aplicação de ferramentas de classificação de evidências padronizadas, amplamente utilizadas e, de preferência, validadas; e para revisões sistemáticas, a incorporação de um Comitê de Revisão de Evidências.

CR indica classe de recomendação; EO, opinião de especialista; LD, dados limitados; NE, Nível de evidências; NR, não randomizado; R, randomizado; e ECR, ensaio clínico randomizado.

1.6. Abreviaturas

Abreviatura	Significado
BRE	bloqueio do ramo esquerdo
CDI	cardioversor-desfibrilador implantável
DAC	doença arterial coronariana
DAVE	dispositivo de assistência ventricular esquerda
DOAC	anticoagulantes orais de ação direta
ECR	ensaio clínico randomizado
ETE	ecocardiograma transesofágico
ETT	ecocardiograma transtorácico
FA	fibrilação atrial
FASC	fibrilação atrial subclínica
FE	fração de ejeção
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FV	fibrilação ventricular
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IC	insuficiência cardíaca
LAMP2	proteína-2 associada à membrana lisossomal
MAS	movimentação anterior sistólica
MCH	miocardiopatia hipertrófica
MET	equivalente metabólico de tarefa
MSC	morte súbita cardíaca
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OVSVE	obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo
RM	regurgitação mitral
RMC	ressonância magnética cardiovascular
RTG	realce tardio com gadolínio
TECP	teste de exercício cardiopulmonar
TMOD	terapia e manejo orientados por diretrizes
TRC	terapia de ressincronização cardíaca
TRS	terapia de redução septal
TV	taquicardia ventricular
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
VD	ventricular direito
VE	ventricular esquerdo
VSVE	via de saída do ventrículo esquerdo

2. DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA, CURSO CLÍNICO E HISTÓRIA NATURAL

2.1. Prevalência

A MCH é uma doença cardíaca genética comum relatada em populações de todo o mundo. Herdada em um padrão autossômico dominante, a distribuição da MCH é igual por sexo, embora as mulheres sejam diagnosticadas com menos frequência do que os homens. A prevalência da MCH depende de casos subclínicos ou clinicamente evidentes estarem sendo considerados, depende da idade e pode ter diferenças raciais/étnicas (1). A prevalência de

hipertrofia assintomática inexplicada em adultos jovens nos Estados Unidos foi relatada com a variação de 1:200 a 1:500 (2). A hipertrofia sintomática com base em dados de alegações clínicas foi estimada em <1:3.000 adultos nos Estados Unidos; no entanto, a verdadeira carga é muito maior quando a doença não reconhecida na população em geral é considerada (3). A avaliação clínica para MCH pode ser desencadeada pela ocorrência de sintomas, um evento cardíaco, detecção de um sopro cardíaco, um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações anormal identificado em exames de rotina ou por meio de imagens cardíacas durante estudos de triagem familiar.

2.2. Nomenclatura/diagnóstico diferencial

Desde a descrição clínica original da MCH há mais de 60 anos, vários nomes têm sido usados para descrever essa doença, incluindo estenose subaórtica hipertrófica idiopática e miocardiopatia obstrutiva hipertrófica. Como a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (OVSVE) está presente ou se desenvolve ao longo do tempo na maioria dos pacientes com MCH, mas um terço permanece não obstrutivo, o comitê de redação recomenda o termo MCH (com ou sem obstrução da via de saída).

Em algumas áreas, o uso da MCH para descrever o aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE) associado a distúrbios sistêmicos ou causas secundárias de hipertrofia do VE (HVE) pode causar confusão. Os distúrbios sistêmicos incluem várias síndromes metabólicas e de múltiplos órgãos, como rasopatias (variantes em vários genes envolvidos na sinalização RAS-MAPK), miopatias mitocondriais, doenças de armazenamento lisossomal/do glicogênio em crianças e doença de Fabry, amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, miocardiopatia de Danon em adultos. Nessas doenças, embora a magnitude e a distribuição do aumento da espessura da parede do VE possam ser semelhantes às da MCH isolada causada por variantes nos genes sarcoméricos, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela hipertrofia, a história natural e as estratégias de tratamento não são os mesmos (1-5). Por essas razões, outras doenças cardíacas ou sistêmicas capazes de produzir HVE não devem ser rotuladas como MCH e não serão abordadas neste documento.

Além disso, podem surgir outros cenários que apresentam desafios diagnósticos, incluindo condições que produzem HVE secundária, que também pode se sobrepor fenotipicamente à MCH, incluindo remodelamento causado por treinamento atlético (ou seja, “coração de atleta”), bem como alterações morfológicas relacionadas a hipertensão sistêmica duradoura (ou seja, miocardiopatia hipertensiva). Da mesma forma, a obstrução hemodinâmica causada por lesões obstrutivas do lado esquerdo (estenose valvar ou subvalvar) ou obstrução após infarto ântero-apical e miocardiopatia de estresse podem causar dilemas diagnósticos (6,7). Embora a MCH não possa ser

definitivamente excluída nessas situações, uma série de marcadores clínicos e estratégias de exames pode ser usada para ajudar a diferenciar entre a MCH e as condições de HVE fisiológica.

2.3. Definição, diagnóstico clínico e fenótipo

Para os fins desta diretriz, consideramos a definição clínica de MCH como um estado de doença em que a expressão morfológica está confinada apenas ao coração. É caracterizada predominantemente por HVE na ausência de outra doença cardíaca sistêmica ou metabólica capaz de produzir a magnitude da hipertrofia evidente em um determinado paciente e para a qual uma variante causadora da doença (ou relacionada ao sarcômero) é identificada ou a etiologia genética permanece sem solução.

Um diagnóstico clínico de MCH em pacientes adultos pode, portanto, ser estabelecido por imagem (Seção 6.1), com ecocardiografia 2D ou ressonância magnética cardiovascular (RMC) mostrando uma espessura da parede diastólica final máxima de ≥ 15 mm em qualquer lugar do ventrículo esquerdo, na ausência de outra causa de hipertrofia em adultos (1-4). A hipertrofia mais limitada (13–14 mm) pode ser diagnóstica quando presente em familiares de um paciente com MCH ou em conjunto com um exame genético positivo.

Para crianças, os critérios diagnósticos são confundidos pela necessidade de ajustar o tamanho e o crescimento do corpo. Tradicionalmente, um escore z ajustado da área de superfície corporal de ≥ 2 desvios padrão acima da média tem sido usado. Esse ponto de corte representa um limite significativamente mais baixo do que o valor absoluto de 15 mm usado em adultos. Para referência, 15 mm representa um escore z de aproximadamente seis desvios padrão acima da média em adultos. Propomos que o diagnóstico de MCH em crianças deve, portanto, considerar as circunstâncias da triagem e a probabilidade pré-teste de doença: um limiar de $z > 2,5$ pode ser apropriado para identificar MCH precoce em crianças assintomáticas sem história familiar, enquanto para crianças com história familiar definitiva ou um exame genético positivo, um limite de $z > 2$ pode ser suficiente para o diagnóstico precoce. O surgimento do fenótipo de MCH em familiares mais jovens que carregam uma variante patogênica do sarcômero sem HVE previamente evidente na triagem inicial (ou seja, genótipo positivo/fenótipo negativo previamente) é bem reconhecido e ressalta o princípio de que espessuras normais ou ligeiramente aumentadas da parede do VE serão encontradas em indivíduos com *status* geneticamente afetados, conforme a doença se manifesta. Na ausência de aumento da espessura da parede, deve-se considerar que esses indivíduos têm risco de desenvolvimento subsequente de MCH, mas ainda não estão com a doença clinicamente evidente.

Quase qualquer padrão e distribuição de espessamento da parede do VE podem ser observados na MCH, com a

localização mais comum para HVE sendo o septo anterior basal em continuidade com a parede anterior livre. Em um subconjunto de pacientes, a hipertrofia pode ser limitada e focal, confinada a apenas um ou dois segmentos do VE com massa normal do VE. Embora comum na MCH, nem a movimentação anterior sistólica (MAS) da valva mitral nem a função hiperdinâmica do VE são exigidas para um diagnóstico clínico. Uma série de outras anormalidades morfológicas também não constituem diagnóstico de MCH, mas podem fazer parte da expressão fenotípica da doença, incluindo músculos papilares hipertrofiados e apicalmente deslocados, criptas miocárdicas, inserção anômala do músculo papilar diretamente no folheto anterior da valva mitral (na ausência de cordas tendíneas), folhetos alongados da valva mitral, ponte miocárdica e hipertrofia do ventrículo direito (VD).

2.4. Etiologia

No início da década de 1990, o sequenciamento de DNA de linhagens da MCH levou à descoberta de que variantes danosas em genes que codificam para proteínas do sarcômero segregavam-se (ou eram co-hereditárias) com HVE identificada por avaliação ecocardiográfica, ECGs anormais e achados físicos. Assim, a MCH passou a ser considerada uma doença cardíaca monogênica, ajudando a consolidar uma doença clinicamente heterogênea em uma única entidade com base no substrato genético (1).

Atualmente, variantes em um de oito ou mais genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco (ou estruturas relacionadas ao sarcômero) foram implicadas na causa da HVE, a condição *sine qua non* da MCH. Entre os pacientes com MCH, de ~30% a 60% têm uma variante patogênica identificável ou uma variante genética patogênica. Uma proporção substancial de pacientes com MCH está atualmente sem quaisquer evidências de etiologia genética para sua doença, incluindo um subgrupo (até 40% dos pacientes em um estudo) que também não tem outros familiares afetados (ou seja, MCH “não familiar”) (2). Essas observações sugerem que outros novos mecanismos fisiopatológicos possam ser responsáveis ou contribuir para a expressão fenotípica nesses pacientes afetados com MCH.

Entre os pacientes com MCH e uma variante do gene sarcomérico patogênico, os dois genes mais comuns são a cadeia pesada da beta miosina 7 (*MYH7*) e a proteína C3 de ligação à miosina (*MYBPC3*), identificados em 70% dos pacientes com variante positiva, enquanto outros genes (*TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*) representam, cada um, uma pequena proporção de pacientes (1% a 5%). Dentro desses genes, mais de 1.500 variantes foram reconhecidas, a maioria das quais são “privadas” (exclusivas para a família individual). Cada filho de um membro da família afetada tem 50% de chance de herdar a variante (3). Embora a probabilidade de desenvolver MCH clínica seja alta em familiares com uma variante patogênica, a idade

em que ocorre a expressão da doença em um determinado indivíduo é variável.

Os mecanismos precisos pelos quais as variantes do sarcômero resultam no fenótipo clínico não foram totalmente elucidados. Os genes do sarcômero mutante desencadeiam alterações miocárdicas, levando à hipertrofia e à fibrose, que, em última análise, resulta em um ventrículo pequeno e rígido com comprometimento do desempenho sistólico e diastólico, apesar de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada. Da mesma forma, proteínas sarcoméricas anormais podem não ser as únicas responsáveis por todas as características clínicas observadas em pacientes com MCH. Diversas características da doença, incluindo artérias coronárias intramurais anormais responsáveis por isquemia de pequenos vasos, folhetos da valva mitral alongados e anomalias congênitas do aparelho da valva submitral, que são componentes amplamente reconhecidos do fenótipo da MCH, parecem não ter nenhuma associação direta conhecida com variantes do sarcômero.

2.5. História natural/curso clínico

Embora a MCH possa ser compatível com a expectativa de vida normal sem limitar os sintomas ou a necessidade de grandes tratamentos na maioria dos pacientes, outros pacientes podem experimentar consequências significativas atribuíveis à doença. Até o momento, há um reconhecimento crescente de pacientes com MCH identificados clinicamente em idade >60 anos com pouca ou nenhuma deficiência. No entanto, um relatório de registro multicêntrico sugeriu que o risco ao longo da vida de eventos adversos [p. ex., mortalidade, insuficiência cardíaca (IC), AVC, arritmia ventricular, fibrilação atrial (FA)] causados por MCH pode ser maior entre pacientes com variantes do gene sarcomérico patogênico ou aqueles diagnosticados no início da vida (1). O grande número e a diversidade das variantes associadas à MCH não permitem que o genótipo específico seja usado para informar os desfechos esperados em pacientes individuais.

Entre as coortes baseadas em encaminhamento de pacientes com MCH, 30% a 40% terão eventos adversos, incluindo: 1) eventos de morte súbita; 2) sintomas limitantes progressivos por causa de OVSVE ou disfunção diastólica; 3) sintomas de IC associados à disfunção sistólica; e 4) FA com risco de AVC tromboembólico. No entanto, estudos que relatam desfechos de longo prazo de pacientes com MCH demonstraram que, para pacientes em risco de desenvolver ou que desenvolvem uma dessas complicações relacionadas à doença, a aplicação de terapias e intervenções cardiovasculares contemporâneas reduziu as taxas de mortalidade de MCH para <1%/ano (2,3). Uma das principais iniciativas de tratamento responsáveis pela redução da mortalidade é a evolução das estratégias de estratificação de risco de MSC com base em uma série de marcadores de risco não invasivos principais, que podem identificar pacientes

adultos com MCH com maior risco de morte súbita e que são, então, candidatos a colocação de CDI. A diminuição das taxas de morte súbita na MCH parece ter mudado o foco para a IC como a causa predominante de morbimortalidade relacionada à doença e, portanto, a maior necessidade de tratamento não atendida em adultos.

3. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da MCH consiste em OVSVE dinâmica, regurgitação mitral (RM), disfunção diastólica, isquemia miocárdica, arritmias e disfunção autonômica. Para um determinado paciente com MCH, o resultado clínico pode ser dominado por um desses componentes ou pode ser o resultado de uma interação complexa. Portanto, é prudente considerar a presença potencial dessas anormalidades em uma avaliação clínica abrangente e abordar seu impacto no manejo desses pacientes.

3.1. Obstrução da VSVE

A OVSVE, em repouso ou com provocação, está presente em ~75% dos pacientes com MCH (1). Dois mecanismos principais são responsáveis pela OVSVE: 1) hipertrofia septal com estreitamento da VSVE, levando a vetores de fluxo sanguíneo anormais que deslocam dinamicamente os folhetos da valva mitral anteriormente; e 2) alterações anatômicas na valva mitral e no aparelho, incluindo folhetos mais longos, bem como deslocamento anterior dos músculos papilares e aparelho da valva mitral, o que torna a valva mais suscetível aos vetores de fluxo anormais. Consequentemente, há movimentação anterior sistólica dos folhetos da valva mitral, o que leva a OVSVE, altas pressões intracavitárias e RM pela perda de coaptação do folheto (2-5). Por causar aumento da pressão sistólica do VE, a OVSVE também pode exacerbar a HVE e a isquemia miocárdica e prolongar o relaxamento ventricular. A OVSVE está associada a diminuição do volume de bombeamento e aumento do risco de IC e pior sobrevida (6,7). A presença de um pico de gradiente da VSVE ≥ 30 mmHg é considerada indicativa de obstrução, com gradientes em repouso ou provocados ≥ 50 mmHg, geralmente considerados como o limiar para terapia de redução septal (TRS) em pacientes com sintomas refratários a medicamentos.

A OVSVE na MCH é dinâmica e sensível à carga ventricular e contratilidade (8). O aumento da contratilidade miocárdica, a diminuição da pré-carga ou a redução da pós-carga aumentam o gradiente da VSVE. Mudanças sutis nessas condições podem ser observadas e podem levar a grandes variações nos gradientes e na obstrução da VSVE. A variabilidade espontânea no gradiente da VSVE pode ocorrer com atividades diárias, consumo de alimentos e bebidas alcoólicas ou mesmo com respiração silenciosa (9,10). Assim, manobras provocativas podem ser necessárias em pacientes com gradientes de pico baixo ou ausente

em repouso (isto é, <30 mmHg) para induzir a presença da OVSVE, particularmente em pacientes com sintomas. Essas manobras incluem ficar em pé, manobra de Valsalva, inalação de nitrito de amila ou exercício (em jejum ou pós-prandial), com ecocardiografia simultânea realizada para documentar a relação do gradiente com a ocorrência de movimentação anterior sistólica da valva mitral (11-15). Devido à falta de especificidade, o uso de dobutamina para determinação da OVSVE provocativa e elegibilidade para TRS não é recomendado (16).

O diagnóstico da OVSVE é feito mais comumente com ecocardiografia e, em alguns centros experientes (Tabela 3), com imagens de RMC quando as imagens ecocardiográficas não apresentam a qualidade ideal. O local e as características da obstrução devem ser determinados, como valvar, OVSVE dinâmica, subvalvar fixo, gradientes intracavitários associados a músculos papilares hipertrofiados, inserção anômala do músculo papilar ou obstrução muscular causada por médio-ventrículo com hipercinesia compensatória após infarto apical. Em alguns casos, há informações discordantes entre os achados clínicos e a ecocardiografia em um paciente sintomático no qual a TRS está sendo considerada. A avaliação invasiva para OVSVE pode ser útil nessas circunstâncias (17).

3.2. Disfunção diastólica

Carga ventricular alterada com altas pressões intracavitárias, falta de uniformidade na contração e no relaxamento ventricular e retardo na inativação por recaptção anormal de cálcio intracelular são anormalidades comuns na MCH, e cada uma contribui para a presença de disfunção diastólica (1-3). A rigidez da câmara pode surgir de hipertrofia miocárdica, isquemia e substituição ou fibrose intersticial. Em alguns pacientes, a gravidade da hipertrofia também compromete significativamente o tamanho da cavidade ventricular e o volume de bombeamento. O acoplamento sistólico-diastólico alterado e a energética celular cardíaca prejudicada também são causas da diminuição da capacidade de exercício na MCH, o que carrega impacto prognóstico independente da OVSVE (2,4,5). Imagens de RMC com realce tardio com gadolínio (RTG) podem ser usadas para detectar e quantificar fibrose miocárdica e cicatrizes, o que contribui para a disfunção diastólica, bem como para o remodelamento ventricular esquerdo futuro (6,7). Finalmente, uma associação entre fibrose atrial esquerda, MCH e FA foi relatada (8).

Intolerância ao exercício ou sintomas de IC podem ocorrer por disfunção diastólica na ausência de OVSVE e podem exigir exames invasivos com ou sem teste de esforço de exercício para detecção. Com o comprometimento do relaxamento do miocárdio ventricular, pode ocorrer maior dependência da sístole atrial para o enchimento ventricular, levando a uma baixa tolerância à FA ou arritmias semelhantes em alguns pacientes.

TABELA 3 Competências sugeridas de centros de MCH abrangentes e primários

Competências potenciais de oferta de tratamento de MCH	Centro abrangente de MCH	Centro primário de MCH	Centros de referência/médicos
Diagnóstico	X	X	X
ETE inicial e de vigilância	X	X	X
Imagem ecocardiográfica avançada para detectar OVSVE latente	X	X	
Ecocardiografia para guiar a TRS	X	*	
Imagens de RMC para diagnóstico e estratificação de risco	X	X	
Avaliação invasiva para OVSVE	X	*	*
Angiografia coronariana	X	X	X
Teste de esforço para elicitção da OVSVE ou consideração de tratamentos avançados de IC/transplante	X	X	
Aconselhamento e realização de triagem familiar (exames de imagem e genéticos)	X	X	X
Exame genético/aconselhamento	X	X	*
Avaliação de risco de MSC	X	X	X
Tomada de decisão de classe 1 e classe 2a sobre CDI com pacientes adultos	X	X	X
Tomada de decisão de classe 2B sobre CDI com pacientes adultos	X		
Implantação de CDI (adultos)	X	X	*
Tomada de decisão e implantação de CDI com crianças/adolescentes e seus pais	X	*	
Manejo inicial de FA e prevenção de acidente vascular cerebral	X	X	X
Ablação de FA por cateter	X	X	*
Manejo inicial de ICFer e ICFEp	X	X	X
Manejo avançado de IC (p. ex., transplante, TRC)	X	*	
Terapia farmacológica para MCH obstrutiva sintomática	X	X	X
Manejo invasivo de MCH obstrutiva sintomática	X	†	
Aconselhamento ocupacional e escolhas de vida saudáveis, além de atividades competitivas ou de alta intensidade	X	X	X
Opções de aconselhamento sobre a participação de atividades físicas de alta intensidade ou competitivas	X		
Manejo de mulheres com MCH durante a gravidez	X	*	
Manejo de comorbidades	X	X	X

*Opcional dependendo das competências básicas da instituição.

†Se esses procedimentos forem realizados, a garantia de qualidade adequada deve ser implementada para demonstrar desfechos consistentes com aqueles alcançados por centros abrangentes.

CDI refere-se a cardioversor-desfibrilador implantável; ETE, ecocardiograma transtorácico; FA, fibrilação atrial; IC, insuficiência cardíaca; ICFEp, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFer, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; MCH, miocardiopatia hipertrofica; MSC, morte súbita cardíaca; OVSVE, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo; RMC, ressonância magnética cardiovascular; e TRS, terapia de redução septal.

3.3. Regurgitação mitral

A RM pode ocorrer secundariamente por OVSVE ou por anormalidades do folheto primário, contribuindo para os sintomas de dispneia. Na RM causada por OVSVE, a MAS da valva mitral leva à perda da coaptação do folheto, com o jato sendo predominantemente sistólico médio a tardio com orientação posterior ou lateral (1). Um jato de RM direcionado posteriormente na MCH obstrutiva se correlaciona com a MAS da valva mitral como o mecanismo fisiopatológico subjacente. No entanto, os jatos central e anterior também podem resultar de MAS da valva mitral (ou seja, esses jatos não predizem com segurança anormalidades do folheto mitral primário), sendo necessário cuidado ao usar a direção do jato de RM no ecocardiograma transtorácico pré-operatório (ETT) para guiar a decisão de cirurgia concomitante da valva mitral durante miectomia septal para MCH. Fatores que afetam a gravidade da OVSVE também podem afetar o grau de RM. Assim, a RM significativa pode não ser evidente sem provocação para OVSVE e MAS da valva mitral. Anormalidades primárias da valva mitral e seu aparelho também são comuns, incluindo comprimento excessivo do folheto, inserção anômala do músculo papilar e músculos papilares deslocados anteriormente (2-4). Em alguns pacientes, essas anormalidades primárias da valva mitral podem ser a principal causa dos sintomas. Para os pacientes para os quais a TRS está sendo considerada, um exame cuidadoso para detectar anormalidades da valva mitral deve ser realizado para determinar a abordagem invasiva ideal (5,6).

3.4. Isquemia miocárdica

Os pacientes com MCH são suscetíveis à isquemia miocárdica atribuível a uma incompatibilidade entre a oferta e a demanda de oxigênio do miocárdio. Hipertrofia miocárdica, disfunção microvascular com reserva de fluxo coronariano comprometida e hipertrofia medial das arteríolas

intramurais e sua densidade reduzida são achados comuns (1,2). Essas anormalidades são agravadas pela presença de função sistólica hiperdinâmica e OVSVE com altas pressões intracavitárias (3,4). A reserva de fluxo coronário embotado ocorre mesmo sem estenose epicárdica, embora a presença de aterosclerose coronária grave concomitante exacerbe a incompatibilidade e esteja associada a um pior prognóstico (5). A presença de isquemia miocárdica pode levar ao infarto, o que pode ficar evidente como RTG em imagens de RMC (6). A isquemia apical do miocárdio e o infarto (com ou sem obstrução ventricular média) podem ser um dos mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de aneurismas do VE, o que apresenta risco aumentado de IC e arritmias ventriculares (7,8). A ponte miocárdica, uma anomalia congênita pela qual uma ponte do miocárdio sobrejacente causa compressão sistólica de uma artéria coronária epicárdica que pode persistir na diástole, pode prejudicar o fluxo sanguíneo e é uma causa rara de isquemia miocárdica em um subconjunto de pacientes (9-13).

3.5. Disfunção autonômica

Pacientes com MCH podem ter disfunção autonômica, com recuperação da frequência cardíaca prejudicada e vasodilatação inadequada (1-4). A prevalência de disfunção autonômica na MCH é incerta, embora estudos tenham descrito uma resposta anormal da pressão arterial ao exercício em ~25% dos pacientes (2-4). Uma resposta anormal da pressão arterial ao exercício, definida como falha em aumentar a pressão arterial sistólica em pelo menos 20 mmHg, ou uma queda na pressão arterial sistólica durante o exercício de >20 mmHg do valor de pico obtido, foi associada a um pior prognóstico. No entanto, essa resposta da pressão arterial pode ser atribuída a anormalidades autonômicas do enchimento diastólico ou OVSVE. Isso implica que a resposta anormal da pressão arterial pode ser modificável com tratamento clínico e cirúrgico.

4. TOMADA DE DECISÃO COMPARTILHADA

Recomendação para tomada de decisão compartilhada

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 1](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÃO
1	B-NR	1. Para pacientes com MCH ou em risco de MCH, a tomada de decisão compartilhada é recomendada no desenvolvimento de um plano de cuidados (incluindo, mas não se limitando a, decisões sobre avaliação genética, atividade, estilo de vida e opções de tratamento), que inclui uma descrição completa dos riscos, benefícios e desfechos previstos de todas as opções, bem como a oportunidade para o paciente expressar seus objetivos e preocupações (1-6).

Sinopse

A tomada de decisão compartilhada é um diálogo que permite que pacientes e profissionais de saúde trabalhem juntos para selecionar opções que considerem totalmente a contribuição, os valores e as preferências do paciente (ou de suas famílias, no caso de um menor afetado). Essa

abordagem demonstrou melhorar a confiança nas decisões clínicas e melhorar os desfechos de saúde (7). Embora as discussões de decisão compartilhada devam ser a interação padrão entre os pacientes (ou suas famílias, no caso de um menor afetado) e suas equipes de atendimento, as maiores oportunidades estão naquelas áreas em que existem

caminhos complexos que variam de acordo com o paciente individual. No manejo da MCH, as decisões sobre exames genéticos, implantação de CDI, terapias invasivas para alívio da OVSVE e participação de atividades físicas competitivas ou de alta intensidade estão particularmente maduras

para esses diálogos cruciais. Algumas dessas discussões e decisões também podem representar oportunidades em que o encaminhamento para centros com experiência mais abrangente é mais apropriado e altamente impactante.

5. CENTROS MULTIDISCIPLINARES DE MCH

Recomendações para centros multidisciplinares de MCH

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	C-LD	1. Em pacientes com MCH nos quais a TRS é indicada, o procedimento deve ser realizado em centros experientes (centros abrangentes ou primários de MCH) com excelência comprovada em desfechos clínicos para esses procedimentos (1-3) (Tabela 3 e Tabela 4).
2a	C-LD	2. Em pacientes com MCH, a consulta ou encaminhamento a um centro abrangente ou primário de MCH é recomendável para auxiliar nas decisões complexas de manejo relacionadas à doença (4-13) (Tabela 3).

Sinopse

As necessidades especializadas, o manejo clínico complexo e em evolução e a prevalência relativamente incomum de MCH em muitos centros de saúde criaram uma maior demanda e necessidade de centros clínicos de MCH com competências específicas de MCH semelhantes às propostas para o manejo de pacientes com doença valvular cardíaca (5-7,14). Essas competências geralmente requerem treinamento especializado e volumes suficientes para manter os desfechos desejados. O principal objetivo da estrutura dos centros de MCH é otimizar o atendimento e o aconselhamento de pacientes com MCH e suas famílias. Sabe-se que o atendimento envolve necessariamente equipes de saúde cuja experiência abranja um espectro, e não como uma condição binária (presente/ausente). A abordagem proposta reconhece esse espectro e inclui funções para cardiologistas que trabalham fora dos centros de MCH, aqueles que trabalham em centros de MCH primários que oferecem muitos ou a maioria dos serviços específicos de MCH e aqueles que trabalham em centros de MCH totalmente abrangentes. A participação na avaliação da qualidade e na pesquisa para avançar na compreensão da MCH também se enquadra mais diretamente na esfera dos centros de MCH. Os cardiologistas que atuam fora dos centros de MCH têm um papel crítico em muitos aspectos do manejo da MCH (Tabela 3), incluindo, mas não se limitando a, fornecer acesso imediato para exames iniciais e de vigilância, recomendações de tratamento e disponibilidade para avaliação rápida quando o curso da doença muda em um paciente.

O encaminhamento para centros de MCH pode ajudar a confirmar o diagnóstico, fornecer aconselhamento e exames genéticos, aconselhar sobre decisões de tratamento mais avançadas e fornecer aos pacientes o acesso ao mais alto nível de cuidado longitudinal possível para sua doença (7). Espera-se que os centros de MCH primários e abrangentes forneçam comunicação direta ao longo das li-

nhas de encaminhamento estabelecidas entre os próprios programas, bem como a comunidade de profissionais de saúde/centros de referência em um esforço para melhorar a qualidade do atendimento em todos os ambientes e atender às necessidades do paciente individual.

Um centro primário multidisciplinar dedicado de MCH deve ser composto por uma equipe com alto nível de competência no tratamento de pacientes com MCH, incluindo as habilidades sugeridas na Tabela 3. Os centros primários de MCH que realizam TRS invasiva devem garantir desfechos razoáveis para segurança e benefícios, proporcionais aos relatados por centros abrangentes de MCH (Tabela 3 e Tabela 4). Se apenas uma das opções invasivas da TRS estiver disponível em um determinado centro, os pacientes devem ser totalmente informados sobre as opções alternativas, incluindo os prós e contras de ambos os procedimentos e a possibilidade de encaminhamento para um centro abrangente que ofereça todas as opções de tratamento para garantir ao paciente participação adequada na tomada de decisões.

Um centro de MCH abrangente compreende uma estrutura organizacional semelhante a um centro de MCH primário, mas demonstra níveis graduados de especialização e recursos específicos para MCH que incluem competências adicionais (Tabela 3). O encaminhamento para um centro abrangente de MCH deve ser considerado especificamente para aqueles pacientes com MCH que são candidatos a qualquer procedimento específico ou que requerem conhecimentos especializados para MCH, incluindo TRS invasiva particularmente complexa (3,8,9), ablação por cateter para taquiarritmias ventriculares e atriais complexas (10,11) e terapias avançadas de IC, incluindo transplante (12,13). Além disso, o encaminhamento a um centro de MCH abrangente pode ajudar nas decisões de manejo relacionadas a doenças complexas, incluindo, mas não se limitando a, tomada de decisão particularmente desafiadora de prevenção primária de CDI, bem como aconselhamento de pacientes com MCH sobre

os riscos potenciais associados à participação em esportes de competição (4).

Texto de apoio específico para recomendação

1. Quando realizada em centros com experiência limitada e baixo volume de procedimento, a TRS invasiva para alívio da OVSVE está associada a aumento da mortalidade e da morbidade, bem como substituição da valva mitral (1-3,15,16). Portanto, deve-se considerar fortemente o encaminhamento de pacientes com MCH obstrutiva que são candidatos a TRS invasiva para centros de MCH

primários ou abrangentes de alto volume estabelecidos, que possam realizar esses procedimentos com segurança ideal e desfechos benéficos.

2. Devido às necessidades únicas da MCH na prática clínica cardiovascular, bem como o treinamento especializado e a interpretação associada a muitos dos procedimentos e exames que são rotineiramente realizados nessa doença cardíaca genética complexa, podem surgir decisões de manejo desafiadoras para as quais seria recomendável oferecer aos pacientes encaminhamento ou consulta com um centro de MCH (4-13).

TABELA 4 Metas de exemplo para desfechos de terapias de redução septal invasiva

	Taxa	
	Miectomia	Ablação septal com álcool
Mortalidade em 30 dias	≤1%	≤1%
Complicações adversas em 30 dias (tamponamento, dissecação da DEA, infecção, hemorragia grave)	≤10%	≤10%
Bloqueio cardíaco completo em 30 dias, resultando na necessidade de marca-passo permanente	≤5%	≤10%
Substituição da valva mitral em até 1 ano	≤5%	
Regurgitação mitral residual mais do que moderada	≤5%	≤5%
Taxa de repetição do procedimento	≤3%	≤10%
Melhoria ≥ classe da NYHA	>90%	>90%
Gradiente da VSVE em repouso e provocado <50 mmHg	>90%	>90%

DEA refere-se a artéria descendente anterior esquerda; NYHA, *New York Heart Association*; e VSVE, via de saída do ventrículo esquerdo.

6. DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO INICIAL E ACOMPANHAMENTO

6.1. Diagnóstico clínico

Recomendação para diagnóstico, avaliação inicial e acompanhamento

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 2](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÃO
1	B-NR	1. Em pacientes com suspeita de MCH, o exame físico abrangente e a história médica e familiar completa de três gerações são recomendados como parte da avaliação diagnóstica inicial (1-6) (Tabela 5 e Tabela 6).

TABELA 5 Características clínicas em pacientes com "fenocópias de MCH (manifestações semelhantes)"

Idade de apresentação típica	Características sistêmicas	Possível etiologia	Abordagem diagnóstica
Lactentes (0-12 meses) e crianças em idade pré-escolar	Características dismórficas, deficiência de crescimento, acidose metabólica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rasopatias ■ Doenças de armazenamento de glicogênio, outras doenças metabólicas ou mitocondriais ■ Bebê de mãe com diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avaliação genética ■ Triagem metabólica neonatal ■ Ensaios metabólicos específicos ■ Exame genético
Primeira infância	Desenvolvimento cognitivo atrasado ou anormal, deficiência visual ou auditiva	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rasopatias ■ Doenças mitocondriais 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Triagem bioquímica ■ Exame genético
Idade escolar e adolescência	Fraqueza muscular esquelética ou distúrbio de movimento	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ataxia de Friedrich, doença de Danon ■ Doença mitocondrial 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Triagem bioquímica ■ Avaliação neuromuscular ■ Exame genético
Idade adulta	Distúrbio de movimento, neuropatia periférica, disfunção renal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Doença de Anderson-Fabry, ataxia de Friedrich, distúrbios infiltrativos (p. ex., amiloidose), doenças de armazenamento de glicogênio 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Triagem bioquímica ■ Avaliação neuromuscular ■ Exame genético

MCH refere-se a miocardiopatia hipertrófica.

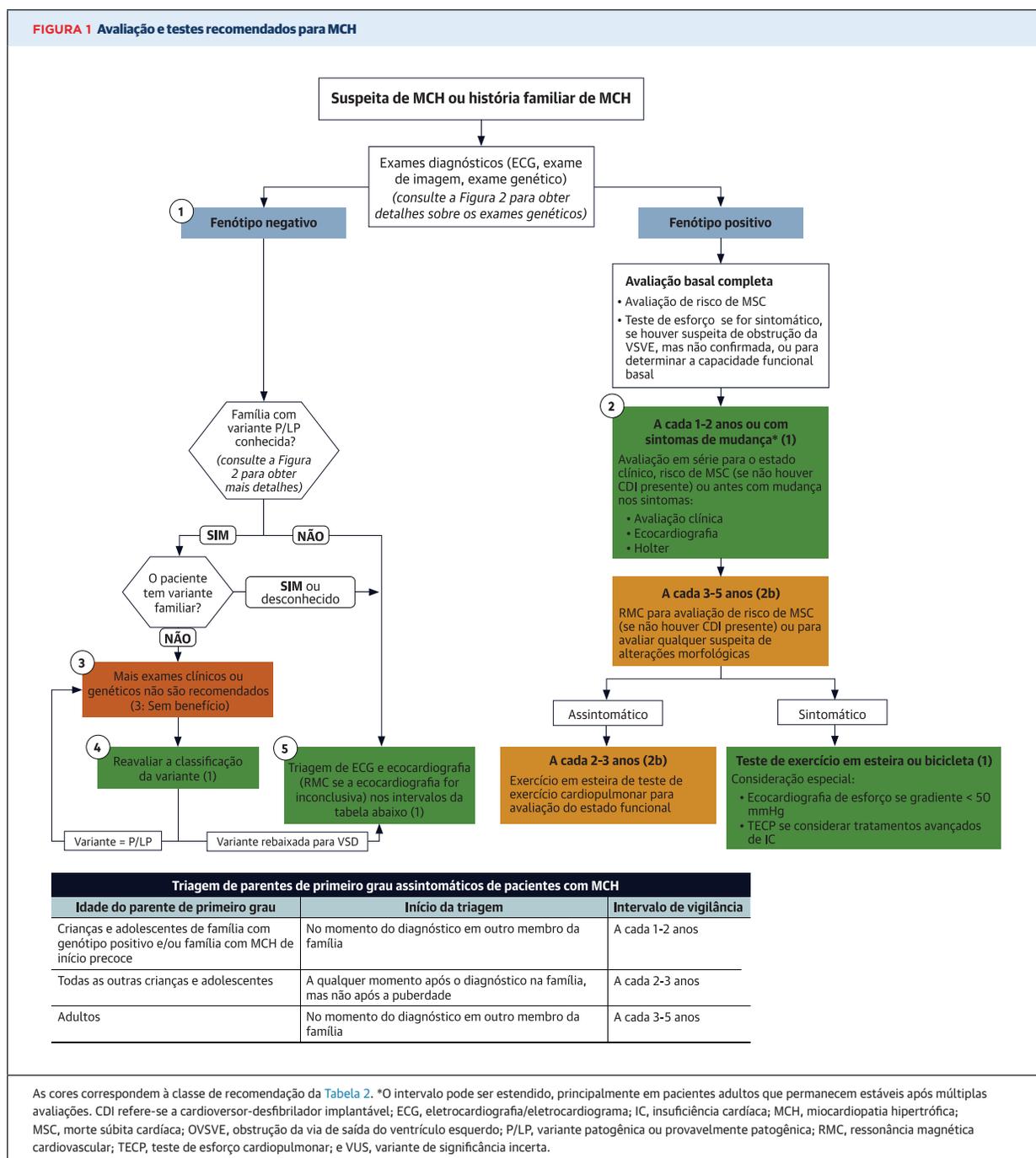
Sinopse

A avaliação clínica para MCH pode ser desencadeada pela identificação de uma história familiar de MCH, sintomas incluindo um evento cardíaco, um sopro cardíaco durante o exame físico, durante a ecocardiografia realizada para outras indicações ou um ECG de 12 derivações anormal. Uma avaliação clínica adequada deve começar com uma história cardíaca abrangente, uma história familiar que inclui três gerações e um exame físico abrangente (incluindo

manobras como Valsalva, agachamento, levantamento passivo da perna ou caminhada). Isso deve ser seguido por um ECG e imagens cardíacas para identificar HVE quando os achados clínicos forem sugestivos.

Texto de apoio específico para recomendação

- Muitos pacientes com MCH são assintomáticos e identificados acidentalmente ou como resultado de triagem. A história clínica inclui uma história cardíaca detalhada e



história familiar (três gerações) para identificar parentes com MCH ou com morte inesperada/súbita. São avaliadas a aptidão geral e a capacidade funcional, com ênfase no regime de treinamento e sintomas em resposta ao esforço físico – dor no peito, dispneia, palpitações e síncope. Sintomas sindrômicos ou sistêmicos/extracardíacos associados ou envolvimento de órgãos também são documentados (p. ex., ataxia, deficiência auditiva, visual ou cognitiva, deficiência de crescimento, anormalidades do neurodesenvolvimento). Etiologias alternativas a serem consideradas incluem remodelamento fisiológico do atleta, hipertensão sistêmica de longa data, doença renal ou doenças infiltrativas (miocardiopatia amiloide). Em recém-nascidos, uma história de diabetes gestacional materna é pesquisada e, em lactentes <1 ano de idade, é importante excluir uma doença sistêmica. A Tabela 5 lista outras causas de HVE que podem simular a MCH, mas não são o assunto desta diretriz.

Classicamente, os pacientes com MCH apresentam sopro sistólico, ponto apical proeminente de impulso máximo,

pulso carotídeo anormal e uma quarta bulha. A MAS da valva mitral leva à OVSVE e ao sopro sistólico forte em crescendo-decrescendo resultante, melhor ouvido sobre a borda esternal esquerda inferior. Os achados físicos de obstrução da via de saída devem ser pesquisados tanto em repouso quanto com manobras provocativas (manobra de Valsalva, levantar da posição agachada), embora isso possa não ser viável em crianças pequenas. A MAS relacionada a um folheto anterior da valva mitral alongado e a anormalidades do músculo papilar pode resultar em separação do folheto/má coaptação com RM direcionada posteriormente no final da sístole sobre a posição mitral. Um ponto proeminente de impulso máximo geralmente está presente, deslocado lateralmente e bífido ou trífido. Uma pulsação dupla na carótida, conhecida como pulso em martelo d'água, e um S4 de um ventrículo esquerdo não complacente podem estar presentes. Indivíduos sem OVSVE (provocável ou em repouso) podem ter um exame físico normal.

6.2. Ecocardiografia

Recomendações para ecocardiografia

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 3](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com suspeita de MCH, um ETT é recomendado na avaliação inicial (1-6).
1	B-NR em crianças C-LD em adultos	2. Em pacientes com MCH sem alteração do estado clínico ou eventos, a repetição do ETT é recomendada a cada 1 a 2 anos para avaliar o grau de hipertrofia miocárdica, a OVSVE dinâmica, RM e função miocárdica (7-14) (Figura 1).
1	B-NR	3. Para pacientes com MCH que apresentam uma mudança no estado clínico ou um novo evento clínico, a repetição do ETT é recomendada (7,10,15-18).
1	B-NR	4. Para pacientes com MCH e gradiente da VSVE em repouso <50 mmHg, um ETT com manobras provocativas é recomendado (19-22).
1	B-NR	5. Para pacientes sintomáticos com MCH que não apresentam gradiente de via de saída em repouso ou provocável ≥50 mmHg no ETT, o ETT de exercício é recomendado para a detecção e quantificação da OVSVE dinâmica (21-26).
1	B-NR	6. Para pacientes com MCH submetidos à miectomia septal cirúrgica, o ecocardiograma transesofágico (ETE) intraoperatório é recomendado para avaliar a anatomia e função da valva mitral e a adequação da miectomia septal (27-30).
1	B-NR	7. Para pacientes com MCH submetidos à ablação septal com álcool, é recomendado ETT ou ETE intraoperatório com injeção de contraste de ultrassom intracoronário da(s) perfuradora(s) septal(ais) do candidato (3,31-35).
1	B-NR	8. Para pacientes com MCH que foram submetidos a TRS, o ETT de 3 a 6 meses após o procedimento é recomendado para avaliar os resultados do procedimento (36-39).
1	B-NR	9. Triagem: Em parentes de primeiro grau de pacientes com MCH, um ETT é recomendado como parte da triagem familiar inicial e acompanhamento periódico (3-5,7,8,33) (Figura 1, Tabela 6).

(Continuação)

1	B-NR	10. Triagem: Em indivíduos com genótipo positivo ou fenótipo negativo, a ecocardiografia em série é recomendada em intervalos periódicos dependendo da idade (1 a 2 anos em crianças e adolescentes, 3 a 5 anos em adultos) e mudança no estado clínico (40-44) (Figura 1, Tabela 6).
2a	C-LD	11. Para pacientes com MCH, o ETE pode ser útil se o ETT for inconclusivo na tomada de decisão clínica em relação ao tratamento clínico e em situações como planejamento para miectomia, exclusão de membrana subaórtica ou RM causada por anormalidades estruturais do aparelho da valva mitral, ou ainda na avaliação da viabilidade da ablação septal com álcool (27-30).
2a	B-NR	12. Para pacientes com MCH nos quais os diagnósticos de MCH apical, aneurisma apical ou padrões atípicos de hipertrofia são inconclusivos no ETT, o uso de um contraste de ultrassom intravenoso é recomendável, particularmente se outras modalidades de imagem de RMC não estiverem prontamente disponíveis ou forem contraindicadas (45,46).
2a	C-LD	13. Para pacientes assintomáticos com MCH que não apresentam gradiente de via de saída em repouso ou provocável ≥ 50 mmHg no ETT padrão, o ETT de exercício é recomendável para a detecção e quantificação da OVSVE dinâmica (15,20, 15,20-26).

Sinopse

A imagem cardíaca desempenha um papel essencial no diagnóstico e na tomada de decisão clínica para pacientes com MCH. A ecocardiografia é a modalidade de imagem primária na maioria dos pacientes, com imagens de RMC oferecendo informações complementares e sendo uma alternativa à ecocardiografia para pacientes selecionados nos quais o ecocardiograma é inconclusivo. Informações importantes a serem obtidas a partir de imagens incluem o estabelecimento do diagnóstico (ou exclusão de diagnósticos alternativos), a avaliação da gravidade do fenótipo e a avaliação de anormalidades cardíacas estruturais e funcionais concomitantes (p. ex., função sistólica, diastólica, valvular). A caracterização da OVSVE dinâmica, incluindo o papel integral da valva mitral, é um ponto forte da ecocardiografia. A documentação da espessura máxima da parede, das dimensões da câmara cardíaca, da função sistólica e a presença de aneurisma apical do VE definem a gravidade do fenótipo e a estratificação de risco de MSC.

Texto de apoio específico para recomendação

1. A ecocardiografia 2D abrangente desempenha um papel fundamental no estabelecimento do diagnóstico da MCH, determinando padrão de hipertrofia, presença de aneurismas apicais do VE, função sistólica e diastólica do VE, função da valva mitral e presença e gravidade da OVSVE.
2. O acompanhamento de rotina de pacientes com MCH é uma parte importante do atendimento ideal. Em pacientes assintomáticos, o ETT seriado, realizado a cada 1 a 2 anos, pode ajudar a avaliar alterações na função sistólica e diastólica do VE, espessura da parede, tamanho da câmara, OVSVE e doença valvar concomitante. Esse intervalo pode ser estendido em pacientes que permanecem estáveis após múltiplas avaliações.

3. As alterações nos sinais ou sintomas em pacientes com MCH são frequentemente atribuíveis à progressão da hemodinâmica da MCH ou ao desenvolvimento de novas anormalidades cardiovasculares concomitantes, como doença valvular cardíaca. A ecocardiografia é a modalidade de imagem primária para avaliar essas alterações em pacientes com sintomas novos ou agravados (7,10,15-18).
4. Os gradientes da VSVE são dinâmicos, influenciados pelas condições de carga, e a ecocardiografia em repouso em decúbito tende a subestimar a presença e a gravidade da OVSVE ambulatorial, com até 50% dos pacientes com fisiologia obstrutiva sendo identificados na ecocardiografia em repouso. Se o gradiente de repouso for < 50 mmHg, é essencial realizar manobras provocativas como Valsalva ou agachamento (ou simplesmente ficar em pé) para descobrir a presença de OVSVE, o que pode definir o atendimento do indivíduo (15,19-21). Manobras provocativas podem não ser tão úteis em crianças, que muitas vezes não conseguem cooperar com essas manobras.
5. Em geral, para atribuir sintomas relacionados ao esforço à OVSVE, o gradiente de repouso ou provocado precisaria ser > 50 mmHg. Os gradientes da VSVE podem ser dinâmicos, podem ser perdidos na ecocardiografia de repouso em até 50% dos pacientes com fisiologia obstrutiva (16), e as manobras realizadas durante um ETT em repouso para provocar um gradiente da VSVE (como Valsalva) podem ser variáveis devido a inconsistências na instrução e esforço do paciente. A ecocardiografia de esforço, representando a forma mais fisiológica de provocação, pode ser mais útil para aqueles pacientes em que a presença ou gravidade da OVSVE é incerta após o ecocardiograma basal (21,23-26). O exercício pós-prandial também pode ser útil, especialmente se o paciente expressa aumento dos sintomas após as refeições (47). O teste de exercícios só é útil em crianças

mais velhas, geralmente >7 a 8 anos de idade, porque as crianças pequenas geralmente são incapazes de cooperar com o teste de exercícios.

6. O ETE intraoperatório é uma parte padrão da miectomia cirúrgica e de reparos adjuvantes para pacientes com MCH. O ETE pode avaliar anormalidades da valva mitral e RM, além da extensão da hipertrofia septal, bem como fornecer avaliação de MAS residual da valva mitral e OVSVE, além da ocorrência de um defeito do septo ventricular ou nova insuficiência aórtica (27-30).
7. As imagens de ETT ou ETE ajudam a guiar a ablação septal com álcool, particularmente na localização da perfurante septal descendente anterior esquerda apropriada por injeção de contraste intracoronário, bem como no monitoramento da redução do gradiente da VSVE durante o procedimento. O uso de orientação transtorácica com contraste de ultrassom resultou em maior sucesso do procedimento, menor tempo de intervenção, menor tamanho do infarto e menores taxas de bloqueio cardíaco (6,31-35). Nos casos em que a qualidade da imagem transtorácica não for ideal, o ETE intraprocedural com contraste de ultrassom pode ser usado para orientar a terapia de ablação septal (6,35).
8. Após a TRS, a eficácia do tratamento, particularmente a evidência de afinamento septal e a diminuição do gradiente da VSVE, deve ser avaliada. MAS residual da valva mitral e RM, insuficiência aórtica, função sistólica e diastólica do VE e defeito do septo ventricular também devem ser avaliados. Embora esses resultados geralmente fiquem aparentes imediatamente após a miectomia septal cirúrgica, as alterações na OVSVE e a formação de uma cicatriz septal do miocárdio podem evoluir ao longo do tempo (geralmente concluídos em 3 meses, mas em alguns pacientes podem persistir por um ano) após a ablação septal (36,38,39,48,49).
9. Quando um diagnóstico de MCH é feito em um caso índice, a triagem ecocardiográfica de parentes de primeiro grau é oferecida para identificar os parentes afetados. Em dois grandes estudos pediátricos, o resultado da triagem ecocardiográfica para MCH clínica em parentes de primeiro grau foi de 10% a 15% durante a infância e adolescência, com taxas de doença semelhantes de penetrância em toda a faixa etária (39,43,50). A mediana de idade no início da MCH foi de 8,9 anos (4,7 a 13,4), com início mais precoce em homens, indivíduos com história familiar de MSC e variantes patogênicas em *MYH7/MYBPC3* (39). Da mesma forma, o tempo médio desde o início da MCH até um evento cardíaco importante, incluindo morte, MSC ou intervenção cardíaca (miectomia, CDI), foi de 1,5 anos (39,49-51). Tomados em conjunto, esses dados apoiam a triagem familiar iniciada na infância e repetida periodicamente em crianças e adultos, conforme descrito na Tabela 6. Também é importante notar que as mudanças na tensão sistólica do VE e na função diastólica podem preceder a hipertrofia definitiva (52-54). Os familiares com essas anormalidades provavelmente precisam de um acompanhamento mais rigoroso.
10. A triagem contínua de familiares de todas as idades com genótipo positivo e fenótipo negativo é importante. Pequenos estudos anteriores relataram o início da MCH clínica em adolescentes ou jovens adultos para a maioria dos casos com genótipo positivo (2,55). No entanto, grandes estudos recentes sugerem que a MCH clínica pode se desenvolver em familiares mais jovens, com 5% a 10% sendo fenótipo positivo na primeira triagem e outros 3% a 5% antes dos 18 anos de idade. A conversão do fenótipo pode ocorrer em adultos jovens, e, portanto, a triagem contínua até a idade adulta é justificada, embora a frequência da triagem possa ser reduzida, já que a penetrância da doença é menor em indivíduos com idade >18 anos (41-44,56). Apesar de haver uma ausência de evidências sistemáticas, a maioria dos médicos continua a triagem clínica até a meia-idade (50 anos), porque a doença pode se manifestar em adultos, embora com uma frequência menor.
11. O ETE pode ser particularmente útil se houver incerteza quanto às anormalidades estruturais da valva mitral, mecanismo de RM ou suspeita de causas alternativas de obstrução da via de saída (estenose subaórtica discreta, estenose valvular) no ETT ou suspeita ou ainda por outros parâmetros clínicos (30).
12. Em pacientes com MCH, a HVE pode ser localizada em qualquer segmento da parede do VE, devendo-se ter cuidado para obter a imagem completa de todos os segmentos da parede do VE. Nos casos em que o ápice do VE é visualizado de maneira não ideal, o uso de contraste de ultrassom ou imagens de RMC pode auxiliar na detecção de hipertrofia apical, aneurisma e trombo (45,57,58).
13. Em pacientes assintomáticos, entender se eles têm OVSVE em repouso ou com provocação é importante para entender a fisiopatologia potencial. Mesmo em pacientes assintomáticos, saber que eles têm obstrução provocável pode influenciar o aconselhamento de saúde (p. ex., em relação à hidratação) ou a escolha de tratamentos para doenças concomitantes (p. ex., diuréticos ou vasodilatadores para pacientes com hipertensão) (21,23-26).

TABELA 6 Triagem com eletrocardiografia e ecocardiografia 2D em familiares assintomáticos*

Idade do parente de primeiro grau	Início da triagem	Repetir ECG, ecocardiograma
Pediátrico		
Crianças e adolescentes de famílias com genótipo positivo, famílias com doença de início precoce	No momento do diagnóstico da MCH em outro familiar	A cada 1-2 anos
Todas as outras crianças e adolescentes	A qualquer momento após o diagnóstico da MCH em um familiar, mas não após a puberdade	A cada 2-3 anos
Adultos		
	No momento do diagnóstico da MCH em outro familiar	A cada 3-5 anos

*Inclui todos os parentes de primeiro grau assintomáticos e fenótipo negativos que possam desenvolver MCH com base na história familiar ou estado do genótipo e, às vezes, podem incluir parentes mais distantes com base no julgamento clínico. O intervalo da triagem pode ser modificado (p. ex., no início de novos sintomas ou em famílias com curso clínico maligno ou MCH de início tardio).

ECG refere-se a eletrocardiograma; e MCH, miocardiopatia hipertrófica.

6.3. Imagens de ressonância magnética cardíaca

Recomendações para imagens de RMC

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 4](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Para pacientes com suspeita de MCH e nos quais a ecocardiografia é inconclusiva, imagens de RMC são indicadas para esclarecimento diagnóstico (1-7).
1	B-NR	2. Para pacientes com HVE e nos quais há suspeita de diagnósticos alternativos, incluindo doença infiltrativa ou de armazenamento, bem como coração de atleta, imagens de RMC são úteis (1-7) (Figura 1).
1	B-NR	3. Para pacientes com MCH que não são identificados como de alto risco para MSC ou nos quais a decisão de prosseguir com CDI permanece incerta após a avaliação clínica que inclui história pessoal/familiar, ecocardiografia e monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial, as imagens de RMC são benéficas para avaliação da espessura máxima da parede do VE, FE, aneurisma apical do VE e extensão da fibrose miocárdica com RTG (1-15).
1	B-NR	4. Para pacientes com MCH obstrutiva, nos quais o mecanismo anatômico de obstrução é inconclusivo ao ecocardiograma, as imagens de RMC são indicadas para basear a seleção e o planejamento da TRS (16-20).
2b	C-EO	5. Para pacientes com MCH, a repetição de imagens de RMC com contraste periodicamente (a cada 3 a 5 anos) para fins de estratificação de risco de MSC pode ser considerada para avaliar mudanças no RTG e outras mudanças morfológicas, incluindo FE, desenvolvimento de aneurisma apical ou espessura da parede do VE (Figura 1, Tabela 7).

Sinopse

As imagens de RMC fornecem alta resolução espacial e imagens totalmente tomográficas do coração, bem como avaliação da fibrose miocárdica após injeção de contraste com RTG (1,2). Esses atributos das imagens de RMC são adequados para caracterizar as diversas expressões fenotípicas da MCH, fornecendo diagnóstico, predição de risco e planejamento pré-procedimento para redução septal (1,7). Por essas razões, as imagens de RMC são uma importante técnica de imagem complementar na avaliação de pacientes com MCH.

As imagens de RMC têm a vantagem distinta, em virtude da produção de imagens com contraste nítido entre o *pool* sanguíneo e o miocárdio, de fornecer medições da espessura da parede do VE altamente precisas, quantifi-

cação robusta do tamanho da câmara do VE e do VD, massa do VE, função sistólica, podendo identificar áreas de HVE mal visualizadas pela ecocardiografia (1-7). As imagens de RMC também expandiram nossa avaliação da diversidade de anormalidades morfológicas, incluindo aneurismas apicais do VE, bem como anormalidades estruturais da valva mitral e do aparelho subvalvar que contribuem para OVSVE, achados que podem impactar as estratégias de manejo (7-9,16-19). Além disso, o RTG extenso (isto é, fibrose miocárdica) representa um marcador não invasivo para risco aumentado de taquiarritmias ventriculares potencialmente fatais e progressão da IC com disfunção sistólica (11-14). Sabe-se que as imagens de RMC podem não ser viáveis em certos pacientes devido a disponibilidade, custo, contraindicações atribuíveis a marca-passos

ou CDIs, insuficiência renal grave e fatores do paciente (idade pediátrica e necessidade de anestesia geral ou sedação, claustrofobia ou biotipo corporal).

Texto de apoio específico para recomendação

1. Para pacientes nos quais há suspeita de MCH com base em sintomas cardíacos, um ECG de 12 derivações anormal ou história familiar de doença cardíaca hereditária e nos quais o exame ecocardiográfico é não diagnóstico ou é inconclusivo, as imagens de RMC são um exame complementar importante para esclarecer o diagnóstico (1-7). Nessas situações clínicas, as imagens de RMC podem identificar áreas focais de HVE, particularmente quando a hipertrofia está confinada a certas regiões da parede do VE, incluindo a parede anterolateral, o septo posterior e o ápice. Esse aumento da sensibilidade na detecção de HVE por imagens de RMC é atribuível à alta resolução espacial e ao fato de que as imagens de RMC não são prejudicadas por janelas acústicas deficientes causadas por parênquima pulmonar ou torácico (4-6).
2. Diferenças importantes no padrão e localização de HVE, dimensões da cavidade e padrão e distribuição do RTG podem ajudar na diferenciação da MCH de outras doenças cardiovasculares associadas à HVE, incluindo outras miocardiopatias hereditárias (p. ex., doenças lisossomais ou de armazenamento de glicogênio), miocardiopatias infiltrativas (p. ex., amiloide) ou doenças com hipertrofia secundária atribuível à sobrecarga de pressão (p. ex., hipertensão ou condicionamento atlético) (7).
3. Em alguns pacientes com MCH, as medidas de espessura máxima da parede do VE podem ser subestimadas (ou superestimadas) com a ecocardiografia em comparação com imagens de RMC (1-7). Essa observação pode ter implicações diretas no manejo para a avaliação do risco de MSC, porque a espessura da parede do VE é um dos principais marcadores de risco para MSC (4-6,10). Além disso, os aneurismas apicais nem sempre podem ser detectados pela ecocardiografia (8,9). O RTG extenso, muitas vezes ocupando vários segmentos do VE, está associado ao aumento do risco de futuras arritmias ventriculares potencialmente fatais, independentemente da localização ou do padrão dentro da parede do VE (11-13). Alguns estudos promoveram um limiar para RTG extenso de $\geq 15\%$ da massa do VE como representando um aumento significativo (duas vezes maior) do risco de MSC (12). No entanto, não há consenso sobre a(s) técnica(s) de quantificação ideal(is) que podem produzir resultados variados. A ausência de RTG (ou RTG mínimo) está associada a menor risco de MSC (12,13,21). O RTG pode servir como um árbitro para auxiliar na tomada de decisão quando a decisão sobre a colocação de CDI permanecer ambígua após a estratificação de risco padrão (12). Pacientes com MCH e disfunção sistólica (FE <50%), um fenótipo caracterizado por remodelamento adverso do VE com aumento da cavidade ventricular e adelgaçamento da parede devido à cicatrização, estão associados a risco aumentado de taquiarritmias ventriculares potencialmente letais, bem como sintomas de IC avançada (14,15). As imagens de RMC podem fornecer avaliação quantitativa da FE em pacientes com MCH nos quais a determinação da função sistólica permanece incerta com a ecocardiografia.
4. Devido às características anatômicas específicas da VSVE, alguns pacientes com MCH serão candidatos mais adequados para miectomia septal do que para ablação percutânea com álcool (16-20). As imagens de RMC podem caracterizar com segurança características específicas da anatomia da VSVE que podem estar contribuindo para o contato MAS-septal e a fisiologia obstrutiva e, portanto, são relevantes para o planejamento estratégico de procedimentos de redução septal, incluindo distribuição precisa de hipertrofia septal, anormalidades da valva mitral e do aparelho subvalvar, incluindo músculos papilares posicionados de maneira anormal, inserção de músculo papilar anômalo diretamente na valva mitral, feixes de músculos acessórios e conexões cordais anormais, particularmente se essas características morfológicas não forem claramente identificadas com a ecocardiografia (16-20).
5. A progressão das características morfológicas de alto risco, incluindo aneurisma apical, RTG extenso, disfunção sistólica e HVE maciça, não está bem definida. No entanto, devido à importância disso nas considerações de manejo, incluindo a prevenção de MSC com terapia com CDI, a avaliação longitudinal periódica com imagens de RMC para detectar o desenvolvimento ou a progressão em um ou mais desses problemas pode ser informativa (8,10,15,22,23).

6.4. Tomografia computadorizada cardíaca

Recomendação para tomografia computadorizada (TC) cardíaca

CR	NE	RECOMENDAÇÃO
2b	C-LD	1. Em pacientes adultos com suspeita de MCH, a TC cardíaca pode ser considerada para diagnóstico se o ecocardiograma não for diagnóstico e imagens de RMC não estiverem disponível (1-3).

Sinopse

A TC cardíaca oferece excelente resolução espacial, permitindo uma definição clara da estrutura (incluindo padrão de hipertrofia, medição da espessura da parede, detecção de membrana subaórtica e trombo intracardíaco) e função do VE. Pequenos estudos demonstraram a capacidade da TC de avaliar fibrose miocárdica, embora isso acrescente mais exposição à radiação e precise de mais validação. Além da estrutura miocárdica, a TC pode fornecer uma avaliação da anatomia coronária, incluindo estenose e origem anômala das artérias coronárias. As desvantagens da TC são o uso de radiação e contraste

com iodo radioativo e a resolução temporal inferior em comparação com a ecocardiografia. A angiotomografia é discutida na Seção 6.6.

Texto de apoio específico para recomendação

- Embora não seja usada comumente, a TC pode fornecer informações importantes quando a ecocardiografia for tecnicamente limitada e as imagens de RMC estiverem contraindicadas ou indisponíveis, sendo uma das ferramentas que pode ser usada para definir a anatomia coronária (1-3).

6.5. Avaliação do ritmo cardíaco

Recomendações para avaliação do ritmo cardíaco

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 5](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com MCH, um ECG de 12 derivações é recomendado na avaliação inicial e como parte do acompanhamento periódico (a cada 1 a 2 anos) (1-3) (Figura 1, Tabela 6).
1	B-NR	2. Em pacientes com MCH, o monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial de 24 a 48 horas é recomendado na avaliação inicial e como parte do acompanhamento periódico (a cada 1 a 2 anos) para identificar os pacientes que estão em risco de MSC e orientar o manejo de arritmias (4-6) (Figura 1).
1	B-NR	3. Em pacientes com MCH que desenvolvem palpitações ou tontura, recomenda-se monitoramento eletrocardiográfico prolongado (>24 horas) ou registro de eventos, o que não deve ser considerado diagnóstico, a menos que os pacientes tenham apresentado sintomas durante o monitoramento (7).
1	B-NR	4. Em parentes de primeiro grau de pacientes com MCH, um ECG de 12 derivações é recomendado como um componente do algoritmo de triagem (1-3) (Figura 1, Tabela 6).
2a	B-NR	5. Em pacientes com MCH que têm fatores de risco adicionais para FA, como dilatação do átrio esquerdo, idade avançada e IC classe III a classe IV da <i>New York Heart Association</i> (NYHA), e que são elegíveis para anticoagulação, o monitoramento ambulatorial estendido é recomendável para triagem para FA como parte da avaliação inicial e acompanhamento periódico (a cada 1 a 2 anos) (8-12) (Figura 1).
2b	B-NR	6. Em pacientes adultos com MCH sem fatores de risco para FA e que são elegíveis para anticoagulação, o monitoramento ambulatorial estendido pode ser considerado para avaliar FA paroxística assintomática como parte da avaliação inicial e acompanhamento periódico (a cada 1 a 2 anos) (8-12).

Sinopse

Tanto o monitoramento eletrocardiográfico de 12 derivações quanto o monitoramento ambulatorial são necessários para pacientes com MCH. Um ECG de 12 derivações pode apresentar informações sobre HVE e anormalidades de repolarização, bem como arritmias, incluindo bradicardia e taquicardia. Também fornece informações sobre anormalidades de condução que podem estar presentes na avaliação inicial ou no acompanhamento. O monitoramento ambulatorial é necessário na avaliação do risco de MSC. Historicamente, esse monitoramento consiste em 24 a 48 horas. O monitoramento estendido é mais útil para determinar a causa dos sintomas ou para diagnosticar FA.

Texto de apoio específico para recomendação

- O ECG de 12 derivações é anormal em 75% a 95% dos pacientes com MCH fenotípica, incluindo, mas não se limitando a, evidências de HVE e alterações de repolarização. No entanto, essas anormalidades não se correlacionam de maneira confiável com a gravidade ou o padrão de hipertrofia. O ECG de 12 derivações também é útil na identificação do padrão Wolff-Parkinson-White, o que pode sugerir certas fenocópias de MCH (1-3). Diagnósticos alternativos também podem ser sugeridos, como amiloidose na presença de baixa voltagem e atrasos na condução. Além disso, um padrão de pseudoinfarto do miocárdio pode estar presente em indivíduos jovens

antes que haja evidências manifestas de espessamento da parede na ecocardiografia. Um ECG de 12 derivações é comumente usado na triagem de MCH, inclusive para familiares sem HVE. Há um debate considerável sobre a utilização do ECG de 12 derivações na triagem de adolescentes saudáveis para MCH como parte da triagem atlética antes de competições (13).

2. A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial para detecção de taquiarritmias ventriculares tem desempenhado um papel importante na estratificação de risco de pacientes com MCH. Episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) podem identificar pacientes com risco significativamente maior de MSC subsequente (4-6). Há evidências crescentes de que a TVNS em pacientes jovens com MCH é mais prognóstica para MSC do que em pacientes >35 anos de idade, além disso, a TVNS mais longa e rápida está associada a maior incidência de arritmias tratadas com CDI (14). Também há evidências de que períodos mais longos de monitoramento diagnosticarão mais episódios de TVNS (15); entretanto, a TVNS como fator de risco para MSC tem sido historicamente baseada em um monitor de 24 a 48 horas. O período ideal de monitoramento ainda não foi estabelecido, e, portanto,

no momento, é recomendável realizar monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial em série a cada 1 a 2 anos em pacientes que não têm CDIs implantados.

3. Na presença de sintomas, o monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial deve ser continuado até que o paciente apresente sintomas enquanto estiver usando o monitor. Em alguns pacientes com sintomas raros, monitores de eventos portáteis ou monitores implantáveis podem ser necessários (7).
4. Os ECGs são considerados uma parte padrão da triagem inicial de parentes de pacientes com MCH.
5. A FA está associada a desfechos adversos (incluindo AVC) em pacientes com MCH. Embora vários estudos mostrem que a FA assintomática está presente em até 50% dos pacientes (8-12), não está claro que episódios assintomáticos, especialmente se de curta duração, contribuem para desfechos adversos. Os preditores de FA incluem dilatação atrial esquerda, idade avançada e IC classe III a classe IV da NYHA. Portanto, os pacientes com essas características devem ser avaliados com mais frequência e, possivelmente, com a inclusão de uma triagem eletrocardiográfica ambulatorial ampliada.

6.6. Angiografia e avaliação hemodinâmica invasiva

Recomendações para angiografia e avaliação hemodinâmica invasiva
Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 6](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Para pacientes com MCH candidatos a TRS e para os quais há incerteza quanto à presença ou gravidade da OVSVE em estudos de imagem não invasivos, recomenda-se avaliação hemodinâmica invasiva com cateterismo cardíaco (1-4).
1	B-NR	2. Em pacientes com MCH com sintomas ou evidências de isquemia miocárdica, a angiografia coronariana (TC ou invasiva) é recomendada (5).
1	B-NR	3. Em pacientes com MCH que apresentam risco de aterosclerose coronariana, a angiografia coronariana (TC ou invasiva) é recomendada antes da miectomia cirúrgica (6).

Sinopse

Nos últimos 60 anos, o perfil hemodinâmico e a avaliação dos pacientes com MCH obstrutiva foram bem estabelecidos. A ecocardiografia continua sendo o padrão ouro para a avaliação confiável e não invasiva da obstrução dinâmica da via de saída na MCH. Por esse motivo, não há nenhuma justificativa convincente para considerar a avaliação hemodinâmica invasiva na avaliação de rotina de pacientes com MCH obstrutiva ou angiografia coronária de rotina na população em geral com MCH. A avaliação hemodinâmica invasiva deve ser realizada apenas quando as informações diagnósticas não puderem ser obtidas dos exames de imagem clínicos e não invasivos e quando essas informações alterarem o manejo do paciente. Conse-

quentemente, subconjuntos de pacientes selecionados se beneficiarão dessas avaliações. É crucial que o cirurgião que realiza a avaliação tenha experiência com esses casos e use cateteres apropriados, evitando dificuldades, como a compressão do cateter.

Texto de apoio específico para recomendação

1. Em pacientes com história clínica de sintomas de IC limitantes significativos (classe II a classe IV da NYHA), mas nos quais há ambiguidade em relação à presença ou magnitude de um gradiente da VSVE em imagens cardíacas, estudos hemodinâmicos invasivos podem esclarecer a presença de obstrução de via de saída latente ou em repouso, bem como fornecer informações sobre o débito cardíaco e

as pressões de enchimento. Essas circunstâncias podem surgir se a confiabilidade da imagem ecocardiográfica for limitada por janelas acústicas deficientes ou se o perfil Doppler não puder ser distinguido de maneira confiável entre o aumento da velocidade da obstrução da via de saída em comparação com a contaminação do perfil por RM ou refletir o fato de que os gradientes de saída podem ser extremamente dinâmicos, com variabilidade espontânea influenciada pela contratilidade miocárdica alterada e pelas condições de carga no momento do exame de imagem cardíaca.

Uma série de manobras provocativas foram usadas no laboratório de cateterismo para identificar a presença de um gradiente latente, incluindo a manobra de Valsalva, induzindo uma contração ventricular prematura para avaliar o sinal de Brockenbrough-Braunwald-Morrow (aumento pós-extrassístólico do gradiente e redução da VSVE na pressão de pulso aórtico), exercícios de membros superiores ou inferiores e inalação de nitrato de amila. A infusão de isoproterenol de baixa dose pode ser usada para avaliar a obstrução latente, pois seu uso geralmente é feito apenas por cardiologistas invasivos com experiência na avaliação hemodinâmica de MCH. A dobutamina já foi usada para esse fim; entretanto, os protocolos de dosagem usados para estudos de esforço com a dobutamina podem induzir gradientes mesmo em pacientes sem MCH, levando a uma taxa significativa de resultado falso-positivo (7). Outro cenário clínico comum que pode apoiar a avaliação hemodinâmica invasiva em um paciente com MCH obstrutiva é a estenose aórtica valvar coexistente. Em

situações clínicas como as observadas anteriormente, é crucial que o cirurgião que realiza a avaliação tenha experiência com esses casos e use cateteres apropriados (p. ex., rabo de porco com extremidades aberta, halo) enquanto evita dificuldades como a compressão do cateter. A documentação do gradiente da VSVE em repouso e, se não for grave (≥ 50 mmHg), após manobras provocativas ajuda a orientar o atendimento clínico.

2. O desconforto no peito é um sintoma comum em pacientes com MCH. Para aqueles pacientes com fatores de risco coronariano aterosclerótico ou nos quais a dor torácica não responde ao tratamento clínico, a possibilidade de doença arterial coronariana (DAC) epicárdica deve ser considerada. Também pode haver suspeita de DAC epicárdica com base em exames não invasivos, embora altas taxas de resultado falso-positivo estejam associadas a testes de esforço nuclear. A angiografia coronária é útil em pacientes com MCH quando os achados de DAC puderem auxiliar no manejo do paciente.
3. A angiografia coronária é geralmente realizada em pacientes com miectomia cirúrgica programada e apresentam fatores de risco para aterosclerose coronariana. Os achados de DAC extensa fundamentariam a tomada de decisão quanto à alteração da estratégia para miectomia cirúrgica combinada com cirurgia de revascularização do miocárdio. A angiografia coronária é um componente necessário da ablação septal com álcool, para avaliar a anatomia septal e para a presença de DAC que pode ser tratada no momento da ablação septal.

6.7. Teste de esforço de exercício

Recomendações para teste de esforço de exercício

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 7](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Para pacientes sintomáticos com MCH que não apresentam gradiente da via de saída em repouso ou provocável ≥ 50 mmHg no ETT, o ETT de exercício é recomendado para a detecção e quantificação da OVSVE dinâmica (1,2).
1	B-NR	2. Em pacientes com MCH não obstrutiva e IC avançada (classe funcional III a IV da NYHA, apesar de TMOD), o teste de esforço de exercício cardiopulmonar deve ser realizado para quantificar o grau de limitação funcional e auxiliar na seleção de pacientes para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico (3,4).
2a	B-NR	3. Em pacientes com MCH, o teste de esforço de exercício é recomendável para determinar a capacidade funcional e fornecer informações prognósticas como parte da avaliação inicial (3,4).
2a	C-LD	4. Para pacientes assintomáticos com MCH que não apresentam gradiente de via de saída em repouso ou provocável ≥ 50 mmHg no ETT padrão, o ETT de exercício é recomendável para a detecção e quantificação da OVSVE dinâmica (5-10).
2b	C-EO	5. Em pacientes com MCH obstrutiva que estão sendo considerados para TRS e nos quais a capacidade funcional ou o estado dos sintomas são incertos, o teste de esforço de exercício pode ser indicado (Figura 1).
2b	C-EO	6. Em pacientes com MCH nos quais a capacidade funcional ou o estado dos sintomas são incertos, o teste de esforço de exercício pode ser considerado a cada 2 a 3 anos (Figura 1).

Sinopse

Há evidências que mostram que o teste de esforço de exercício, principalmente quando combinado com a análise simultânea de gases respiratórios [ou seja, teste cardiopulmonar de exercício (TECP)], é seguro em pacientes com MCH e fornece informações sobre a gravidade e o mecanismo de limitação funcional. O valor do teste de exercício na avaliação da isquemia miocárdica é limitado devido ao ECG de repouso e às anormalidades da mobilidade da parede. A imagem de perfusão miocárdica usando tomografia por emissão de fóton único ou pósitron mostra anormalidades de perfusão em >50% dos pacientes, a maioria dos quais não tem DAC epicárdica significativa.

Texto de apoio específico para recomendação

- Os gradientes da VSVE podem ser dinâmicos, e as manobras realizadas durante um ETT em repouso para provocar um gradiente da VSVE (como Valsalva) podem ser variáveis devido a inconsistências na instrução e esforço do paciente. A ecocardiografia de esforço, representando a forma mais fisiológica de provocação, pode ser mais útil para aqueles pacientes em que a presença ou gravidade da OVSVE é incerta após o ecocardiograma basal (5-9). Os gradientes de saída do VE no estado pós-prandial são maiores do que em jejum (11), e o tratamento com betabloqueadores frequentemente reduz a gravidade da OVSVE induzida por exercício. Embora existam poucos dados comparando esteira e bicicleta ergométrica, ambas são aceitáveis quando os exames são realizados em laboratórios experientes. O teste de exercícios só é útil em crianças mais velhas, geralmente >7 a 8 anos de idade, porque as crianças pequenas geralmente são incapazes de cooperar com o teste de exercícios.
- O TECP é uma parte padrão da avaliação de pacientes com sintomas graves, incluindo aqueles que estão sendo considerados para transplante cardíaco (3,4). O TECP pode ser útil para diferenciar a MCH de outras causas de hipertrofia ventricular, por exemplo, adaptação atlética.
- O TECP, com medição simultânea dos gases respiratórios, fornece dados objetivos sobre a gravidade e o mecanismo da limitação funcional (3,4). Dados de >3.000 pacientes mostram que o consumo de oxigênio de pico reduzido e

os parâmetros de exercício submáximos, como eficiência ventilatória e limiar anaeróbio, estão associados à progressão para IC avançada e mortalidade por todas as causas.

- Em pacientes assintomáticos, entender se eles têm OVSVE em repouso ou com provocação fornece uma compreensão abrangente de sua fisiopatologia individual. Mesmo em pacientes assintomáticos, saber que eles têm obstrução provocável pode influenciar o aconselhamento de saúde (p. ex., em relação à hidratação) ou a escolha de tratamentos para doenças concomitantes (p. ex., diuréticos ou vasodilatadores para pacientes com hipertensão) (5-10). A OVSVE latente, como uma explicação para síncope de esforço ou postural, pode ser revelada pela ecocardiografia de esforço de exercício. Até um terço dos adultos com MCH apresentam hipotensão ou falha em aumentar a pressão arterial sistólica durante o exercício, causada por uma queda inadequada na resistência vascular sistêmica ou baixa reserva de débito cardíaco. Uma resposta anormal da pressão arterial durante o exercício (falha em aumentar a pressão arterial sistólica em pelo menos 20 mmHg ou uma queda na pressão arterial sistólica de >20 mmHg do valor de pico obtido durante o exercício) pode estar associada a um maior risco de MSC em pacientes com idade ≤40 anos. Seu valor como marcador independente de risco de morte súbita é confundido pelo surgimento de novos marcadores de risco.
- O TECP, com medição simultânea dos gases respiratórios, fornece dados objetivos sobre a gravidade e o mecanismo da limitação funcional (3,4). Dados de >3.000 pacientes mostram que o consumo de oxigênio de pico reduzido e os parâmetros de exercício submáximos, como eficiência ventilatória e limiar anaeróbio, estão associados à progressão para IC avançada e mortalidade por todas as causas.
- O teste de exercício pode fornecer evidências objetivas sobre a capacidade funcional de um paciente individual. Essas informações podem afetar as decisões sobre o escalonamento dos tratamentos, principalmente se o estado dos sintomas do paciente não estiver claro com base na história clínica.

6.8. Triagem genética e familiar

Recomendações para triagem genética e familiar

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 8 e 9](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com MCH, a avaliação da herança familiar, incluindo uma história familiar de três gerações, é recomendada como parte da avaliação inicial (1-7).
1	B-NR	2. Em pacientes com MCH, o exame genético é benéfico para elucidar a base genética para facilitar a identificação de familiares em risco de desenvolver MCH (exame em cascata) (8-11).

(Continuação)

1	B-NR	3. Em pacientes com apresentação clínica atípica de MCH ou quando há suspeita de que outra doença genética seja a causa, uma investigação incluindo exame genético para MCH e outras causas genéticas de hipertrofia cardíaca inexplicada ("fenocópias de MCH") é recomendada (12-14).
1	B-NR	4. Em pacientes com MCH que optam por se submeter a exames genéticos, o aconselhamento genético pré- e pós-exame realizado por um especialista em genética de doenças cardiovasculares é recomendado para que os riscos, benefícios, resultados e seu significado clínico possam ser analisados e discutidos com o paciente em um processo de tomada de decisão compartilhado (1,2,16).
1	B-NR	5. Ao realizar o exame genético em um caso índice de MCH, a camada inicial de genes testados deve incluir genes com fortes evidências de serem causadores de doenças na MCH* (8,11,17,18).
1	B-NR	6. Em parentes de primeiro grau de pacientes com MCH, tanto a triagem clínica (ECG e ecocardiograma 2D) quanto o exame genético em cascata (quando uma variante patogênica/provavelmente patogênica tiver sido identificada no caso índice) devem ser oferecidos (3,7,12,19,20,22).
1	B-NR	7. Em famílias em que uma morte súbita inexplicada ocorreu com um diagnóstico pós-morte de MCH, o exame genético pós-morte é benéfico para facilitar o exame genético em cascata e a triagem clínica em parentes de primeiro grau (23,24).
1	B-NR	8. Em pacientes com MCH que foram submetidos a exame genético, a reavaliação em série da significância clínica da(s) variante(s) identificada(s) é recomendada para avaliar a reclassificação da variante, o que pode impactar o diagnóstico e o exame genético em cascata em familiares (25-27) (Figura 1 e Figura 2).
1	B-NR	9. Em famílias afetadas com MCH, devem ser oferecidos aconselhamento pré-concepção e reprodução pré-natal e aconselhamento genético (1-3,16).
2b	B-NR	10. Em pacientes com MCH, a utilidade do exame genético na avaliação do risco de MSC é incerta (10,27-29).
2b	B-NR	11. Em pacientes com MCH que abrigam uma variante de significância incerta, a utilidade do exame genético clínico de parentes com fenótipo negativo para fins de reclassificação de variante é incerta (4,7,8,30).
3: sem benefício	B-NR	12. Para pacientes com MCH que foram submetidos a exames genéticos e nos quais não foram encontradas variantes patogênicas (ou seja, abrigam apenas variantes benignas/provavelmente benignas), o exame genético em cascata da família não é útil (4,8-10).
3: sem benefício	B-NR	13. A triagem clínica contínua não é indicada em parentes com genótipo negativo em famílias com genótipo positivo para MCH, a menos que a variante causadora da doença seja rebaixada para uma variante de significância incerta, provavelmente benigna ou variante benigna durante o acompanhamento (25,31,32,34,35).

*No momento desta publicação, os genes de MCH com evidências sólidas incluem: MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3 e ACTC1.

Sinopse

Os exames genéticos desempenham um papel importante no diagnóstico e manejo da MCH em pacientes e suas famílias. A MCH é herdada como uma característica autossômica dominante na maioria dos casos, com a prole tendo 50% de chance de herdar a mesma variante genética causadora da doença (3). Uma discussão sobre o papel do exame genético é considerada uma parte padrão do envolvimento clínico de pacientes com MCH, incluindo aconselhamento genético pré- e pós-exame apropriado realizado por um conselheiro genético cardíaco treinado ou por alguém com conhecimento em genética de doenças cardiovasculares. É essencial obter uma história familiar de MCH multigeracional (de preferência pelo menos três gerações) e eventos suspeitos de MSC. A importância das

implicações psicológicas, sociais, legais, éticas e profissionais potenciais de se ter uma doença genética (36) deve ser informada. A avaliação genética deve idealmente ser realizada em um centro multidisciplinar de MCH especializado, com experiência em todos os aspectos do aconselhamento genético e processo de exames (1).

Texto de apoio específico para recomendação

1. Obter uma história familiar facilita a identificação de outros familiares clinicamente afetados e em risco, padrões de transmissão da doença, consanguinidade dentro da família e uma história de MSC em um parente. Esses achados podem ser relevantes tanto para o diagnóstico quanto para o manejo de indivíduos com MCH na família e subsequente triagem clínica e genética de familiares em risco (25-27).

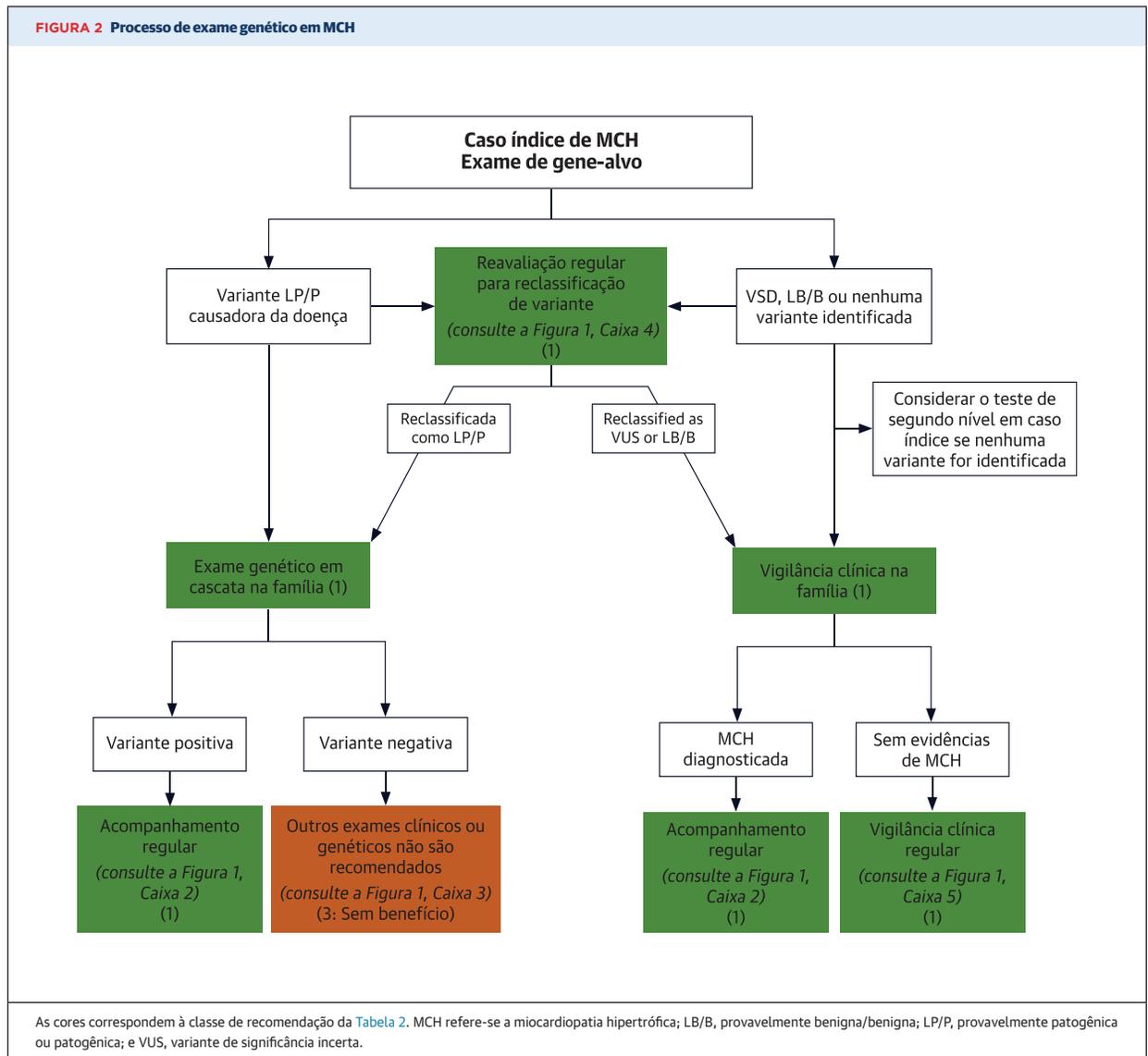
2. O exame genético na MCH tem vários benefícios clínicos, incluindo confirmação do diagnóstico, diagnóstico pré-clínico, exame genético em cascata na família e orientação sobre decisões reprodutivas (8-11). O exame genético em cascata na família identifica aqueles que são portadores da variante causadora da doença e requerem vigilância contínua, enquanto aqueles que não são portadores da variante podem ser dispensados da vigilância clínica vitalícia.
3. Genes associados com fenocópias de MCH podem ser incluídos em exames genéticos de primeira linha se houver suspeita clínica com base na avaliação do fenótipo de um distúrbio sistêmico, incluindo *PRKAG2* (doença de armazenamento de glicogênio), *LAMP2* (doença de Danon) (13), *GLA* (doença de Fabry) (39), miocardiopatia amiloide transtirretina e genes de doenças relacionadas a rasopatias. Em algumas circunstâncias, o resultado do exame genético pode alterar o manejo do caso índice, como terapia de reposição enzimática em pacientes com doença de Fabry ou manejo clínico mais agressivo de pacientes com doença de Danon.
4. O aconselhamento genético pré-exame é importante para garantir que o paciente submetido ao exame genético compreenda totalmente e seja informado dos benefícios e danos potenciais (incluindo psicossociais, éticos e de cobertura por plano de saúde) de encontrar uma causa genética da doença. O aconselhamento genético pós-exame permite que uma explicação clara seja fornecida para os resultados do exame genético, independentemente de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica ser identificada e das implicações de um resultado positivo e negativo para o indivíduo e para a família (1-3,16).
5. A MCH é predominantemente uma doença do sarcômero, e, portanto, o exame genético de primeira linha inclui principalmente o exame de painel para genes com forte evidências de serem causadores de doença na MCH (11). O exame genético pode ser realizado usando várias plataformas tecnológicas, incluindo painéis genéticos, sequenciamento de exoma ou sequenciamento genômico completo (9). Painéis genéticos geralmente abrangem 8 genes de sarcômero, incluindo *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* e *ACTC1*, e normalmente identificam uma variante causadora de doença em aproximadamente 30% dos casos esporádicos e 60% dos familiares (4,8-10). Nesse momento, expandir para painéis maiores geralmente não agrega valor diagnóstico (8,18). O exame genético inicial é geralmente realizado no caso índice (8). Se o exame de painel para genes-alvo não revelar uma variante causal, o sequenciamento de exoma pode fornecer um exame de segunda linha em uma base clínica ou de pesquisa com aconselhamento genético que explica o frequente baixo rendimento diagnóstico no sequenciamento de exoma nesse momento e a chance de achado acidental de variantes de suscetibilidade para doenças diferentes da afecção em estudo. Em até 40% dos pacientes com MCH, nenhuma variante de sarcômero é identificada e não há história familiar da doença (28). A identificação de uma variante de significância incerta (VUS) não é um resultado clinicamente acionável, mas pode ser investigada em nível clínico ou de pesquisa, para esclarecer ainda mais a patogenidade da variante (p. ex., por meio de análise de cossegregação em familiares, exame de DNA em pais para determinar se a VUS é nova, estudos funcionais) (Figura 1 e Figura 2).
6. Após o exame genético, um resultado clinicamente acionável (ou seja, provavelmente patogênico ou patogênico) pode fornecer esclarecimento diagnóstico no caso índice e oferece o potencial para exame em cascata (preditivo) de familiares em risco (3,7,12,19,20). O exame em cascata envolve o exame direcionado de parentes de primeiro grau para a variante patogênica ou provavelmente patogênica encontrada no caso índice. Quando o exame em cascata é realizado em um parente de risco, aqueles que não são portadores da variante do gene causador da doença podem ser liberados de uma vigilância clínica adicional (vitalícia). Aqueles que são portadores da variante do gene causador da doença devem ser submetidos a exames clínicos em intervalos regulares (Tabela 6). Os familiares de um paciente em que o exame genético não foi feito ou foi negativo (ou seja, nenhuma variante patogênica ou provavelmente patogênica foi identificada) também precisam de triagem clínica em intervalos regulares, porque há considerável heterogeneidade fenotípica na idade de início e progressão da doença entre os membros da mesma família.
7. O exame pós-morte para variantes associadas à MCH usando sangue ou tecido coletado na autópsia foi relatado, particularmente em casos em que a variante familiar for desconhecida e nenhum outro familiar afetado ainda estiver vivo (23,41,42). O acesso a uma autópsia molecular, bem como as considerações relacionadas aos custos e cobertura de seguro para esse exame, pode variar entre as jurisdições. No entanto, a identificação de uma variante provavelmente patogênica ou patogênica não apenas confirma o diagnóstico de MCH, mas permite o exame genético em cascata de outros parentes em risco, conforme descrito anteriormente (Figura 1 e Figura 2).
8. A determinação da patogenidade das variantes depende de um peso de evidências coletivas com base nos critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics* (17) e pode mudar com o tempo. Em particular, há menos dados genéticos de alta qualidade em uma população de MCH não branca. Isso destaca a importância da reavaliação periódica das variantes com intervalo de alguns anos, caso a variante tenha sido reclassificada (ou seja, atualizada para provavelmente patogênica ou patogênica), caso em que o exame genético em cascata familiar pode ser iniciado ou rebaixado para uma VUS, variante provavelmente

benigna ou benigna, em que a triagem familiar seria revertida para vigilância clínica regular (25-27). Em um relato, 11% das variantes de MCH foram rebaixadas ou atualizadas ao longo de 6 anos para uma categoria que necessitaria de uma mudança na triagem em cascata de familiares (31). Isso destaca a importância de ter o conhecimento necessário dentro de um ambiente clínico multidisciplinar especializado para não apenas realizar exames genéticos e interpretar a informação genética, mas continuar a reavaliar a patogenicidade das variantes durante o acompanhamento (25,26). O *American College of Medical Genetics and Genomics* publicou diretrizes para laboratórios clínicos para que implementem políticas para reavaliar variantes com base em novas informações sobre a variante e o paciente ou fenótipo familiar (35). O *American College of Medical Genetics and Genomics* também enfatizou a importância de notificar um paciente submetido a exame genético de que a interpretação genética pode mudar com o tempo e que entrar em contato novamente com o paciente com resultados atualizados é uma responsabilidade compartilhada do profissional de saúde, geneticista clínico, laboratório clínico, paciente e família, embora reconhecendo que os laboratórios atualmente não têm um mecanismo para receber reembolso por esses esforços (34).

9. Na MCH autossômica dominante, há uma chance de 1 em 2 (50%) de transmissão da variante do gene causador da doença para a prole de um indivíduo afetado, embora a penetrância variável possa resultar em diferenças no início e na gravidade das manifestações clínicas (43). O aconselhamento genético pré-natal é útil para explicar o risco de transmissão de doenças, bem como para discutir as opções reprodutivas potenciais (1-3,16). Essas opções incluem fertilização *in vitro* com diagnóstico genético anterior à implantação, triagem genética pré-natal e exame genético pós-natal. Os benefícios e potenciais danos podem ser discutidos para cada uma dessas opções, de modo que o indivíduo ou casal possa tomar uma decisão totalmente informada.
10. Embora haja evidências de que os indivíduos que carregam >1 variante provavelmente patogênica ou patogênica podem ter doença mais grave, incluindo MSC, o papel do resultado do exame genético na determinação do risco de MSC permanece incerto e, portanto, não é clinicamente usado para essa finalidade. Da mesma forma, um resultado genético isolado não influencia as decisões relacionadas ao implante de um CDI em pacientes com MCH. Vários estudos relataram que pacientes com MCH que carregam variantes patogênicas/provavelmente patogênicas de

sarcômero têm pior prognóstico em comparação com pacientes com MCH com variante negativa de sarcômero. Isso inclui o início precoce da doença, maior incidência de MSC, maior incidência de FA e arritmias ventriculares, IC e mortalidade geral (10,12,27,29,44). No entanto, ainda existe uma heterogeneidade considerável dentro e entre famílias com variantes no mesmo gene, o que atualmente limita a aplicação de informação genética para a tomada de decisão clínica, incluindo estratificação de risco para MSC no caso índice.

11. O exame genético para MCH é realizado primeiro em um indivíduo da família com evidências fenotípicas claras de MCH, geralmente o caso índice. Se uma variante provavelmente patogênica ou patogênica definitiva for identificada, o exame genético em cascata em parentes em risco pode ser oferecido (Figura 1 e Figura 2). O exame genético em um parente com fenótipo negativo sem um diagnóstico genético conhecido no caso índice tem um rendimento muito baixo de identificação de uma causa genética de MCH, e um exame negativo nessa situação não mudará as recomendações para a triagem clínica em andamento (4,7,8,30). A identificação de uma VUS em um caso índice não é um resultado clinicamente acionável. Apenas em determinadas circunstâncias, o exame de familiar pode ser oferecido em nível clínico ou de pesquisa para esclarecer ainda mais a patogenicidade da variante (p. ex., por meio de análise de cosegregação em familiares, determinar o *status* novo por meio de exames parentais, estudos funcionais). No entanto, isso é mais apropriado no contexto da orientação de um especialista em genética cardiovascular (Figura 1 e Figura 2).
12. Se o exame genético não identifica uma variante patogênica em um paciente com MCH (ou seja, identifica apenas variantes benignas/provavelmente benignas), não há indicação para fazer o exame genético em familiares, pois a identificação dessas variantes não mudará o manejo clínico, incluindo a necessidade de continuação da triagem clínica (4,8-10).
13. Em parentes de genótipo negativo de indivíduos de genótipo positivo com MCH, nenhum acompanhamento clínico adicional é necessário (Figura 1 e Figura 2). Com o tempo, à medida que mais conhecimento for adquirido, algumas variantes anteriormente consideradas provavelmente patogênicas ou patogênicas podem ser rebaixadas para uma VUS ou categoria benigna (25,31,32). Nesses casos, os parentes da família que foram liberados da vigilância clínica com base no resultado do gene anterior precisam ser notificados, e a triagem clínica regular, reiniciada (34,35).



6.9. Genótipo positivo, fenótipo negativo

Recomendações para indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 10](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo para MCH, avaliação clínica em série, eletrocardiografia e imagem cardíaca são recomendadas em intervalos periódicos dependendo da idade (a cada 1 a 2 anos em crianças e adolescentes e a cada 3 a 5 anos em adultos) e dependendo da mudança do estado clínico (1-5) (Figura 1 e Figura 2, Tabela 6).
2a	C-LD	2. Em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo para MCH, a participação em competições esportivas de qualquer intensidade está liberada (6).
3: sem benefício	B-NR	3. Em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo para MCH, o CDI não é recomendado para a prevenção primária (3-8).

Sinopse

Indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo são aqueles que carregam uma variante patogênica ou provavelmente patogênica causadora de MCH, mas são assintomáticos sem evidências de HVE em imagens cardíacas. Esses indivíduos também são descritos como tendo MCH pré-clínica. Eles precisam de vigilância cardíaca contínua para o desenvolvimento de MCH clínica, embora o tempo desde o diagnóstico genético até a MCH clínica varie consideravelmente dentro de e entre famílias (1,5,7). Estudos relataram alterações na deformação do miocárdio, anormalidades de relaxamento do VE, criptas miocárdicas, anormalidades do folheto da valva mitral, trabéculas anormais, cicatrizes miocárdicas, anormalidades eletrocardiográficas e concentrações anormais de nível sérico de NT-proBNP mesmo na ausência de HVE (9-12). No entanto, o significado clínico dessas anormalidades estruturais e funcionais subclínicas não está claro, e, portanto, as decisões de tratamento geralmente não são feitas com base apenas nesses achados.

Texto de apoio específico para recomendação

1. A triagem contínua de familiares de todas as idades com genótipo positivo e fenótipo negativo é importante. Pequenos estudos anteriores relataram o início da MCH clínica em adolescentes ou jovens adultos para a maioria dos casos com genótipo positivo (1,5). No entanto, grandes estudos recentes sugerem que a MCH clínica possa se desenvolver em familiares mais jovens, com 5% a 10% sendo fenótipo positivo na primeira triagem e outros 3% a 5% antes dos 18 anos de idade (2,4,7). Um terço dos pacientes que desenvolveram MCH clínica necessitaram de tratamento clínico, cirúrgico ou com dispositivo antes dos 18 anos de idade (4). A conversão do fenótipo pode ocorrer em adultos jovens e, portanto, a triagem contínua até a idade adulta é justificada (1), embora a frequência da triagem possa ser reduzida, já que a penetrância da doença é menor em indivíduos com idade >18 anos (3).

Apesar de haver uma ausência de evidências sistemáticas, a maioria dos médicos continua a triagem clínica até a meia-idade (50 anos), porque a doença pode se manifestar em adultos, embora com uma frequência menor.

2. A morte súbita em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo é rara (6). Não há modelos precisos de predição de risco para MSC em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo no momento. As decisões sobre a participação em esportes de competição geralmente são feitas em conjunto com o paciente e sua família, levando-se em consideração o histórico familiar de MSC, o tipo de atividade esportiva e a tolerância ao risco do paciente e da família. Por causa do baixo risco de morte súbita, os indivíduos com fenótipo negativo não são impedidos de participar de esportes de competição e não são monitorados rotineiramente com eletrocardiografia ambulatorial e teste de esforço de exercício, a menos que o histórico familiar indique um alto risco de MSC ou como parte da triagem atlética antes de competições (p. ex., atletismo envolvendo atividades intensas de corrida rápida). Isso é apropriado a cada 1 a 2 anos para avaliar a segurança da participação contínua em competições esportivas.
3. Os CDIs não são oferecidos para prevenção primária em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo devido ao baixo risco de MSC. Da mesma forma, o tratamento clínico preventivo não é oferecido a indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo. Em um pequeno ensaio-piloto randomizado, o tratamento preventivo com diltiazem de indivíduos com variante positiva e fenótipo negativo de sarcômero foi associado a uma pequena melhora na função diastólica do VE e na relação espessura:dimensão no acompanhamento de 3 anos (13). No entanto, o ensaio não foi desenvolvido para detectar efeitos nos desfechos clínicos.

7. AVALIAÇÃO E PREVENÇÃO DE RISCO DE MSC

7.1. Avaliação de risco de MSC

Recomendações para avaliação de risco de MSC

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 11](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	<ol style="list-style-type: none">1. Em pacientes com MCH, uma avaliação de risco de MSC não invasiva abrangente e sistemática na avaliação inicial e a cada 1 a 2 anos a partir de então é recomendada e deve incluir a avaliação desses fatores de risco (1-25) (Figura 1 e Figura 3, Tabela 7):<ol style="list-style-type: none">a. História pessoal de parada cardíaca ou arritmias ventriculares sustentadasb. História pessoal de síncope com suspeita de história clínica de ser arritmicoc. História familiar próxima de morte súbita prematura relacionada com MCH, parada cardíaca ou arritmias ventriculares sustentadasd. Espessura máxima da parede do VE, FE, aneurisma apical do VEe. Episódios de TVNS em monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial contínuo
1	B-NR	<ol style="list-style-type: none">2. Para pacientes com MCH que não são identificados como de alto risco para MSC ou nos quais a decisão de prosseguir com colocação de CDI permanece incerta após a avaliação clínica que inclui história pessoal/familiar, ecocardiografia e monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial, as imagens de RMC são benéficas para avaliação da espessura máxima da parede do VE, FE, aneurisma apical do VE e extensão da fibrose miocárdica com RTG (1,11,12,15-20) (Tabela 7).

(Continuação)

2a

B-NR

3. Para pacientes de ≥ 16 anos de idade com MCH, é recomendável obter o diâmetro atrial esquerdo derivado da ecocardiografia e gradiente máximo da VSVE para auxiliar no cálculo de um risco estimado de morte súbita em 5 anos, o que pode ser útil durante a tomada de decisão compartilhada para colocação de CDI (2,22) (Tabela 7).

Sinopse

A MCH tem sido considerada a causa mais comum de MSC em jovens na América do Norte, uma complicação altamente visível e devastadora dessa doença cardíaca genética (1,2,21,22,26-32). Entre os pacientes com MCH, os pacientes mais jovens apresentam maior risco de MSC do que os pacientes mais velhos (6,26-30,33,34). A proporção cumulativa de 5 anos de eventos de MSC em MCH na infância desde o diagnóstico foi de 8% a 10% para eventos de MSC na infância (35,36). Parece não haver diferenças baseadas em sexo ou raça no risco de MSC (28,29).

Ao longo de várias décadas, uma infinidade de estudos enfocou a identificação dos principais marcadores de risco clínico que estratificam os pacientes de acordo com o nível de risco para identificar os pacientes de alto risco que podem ser candidatos à prevenção da MSC com CDIs (1-22,26-33,37,61). Essa estratégia de estratificação de risco e a penetração dos CDIs na prática clínica reduziram substancialmente as taxas de mortalidade relacionadas à doença (31,32). Também está disponível um escore de risco preditivo que pode derivar o risco individualizado de MSC estimado em 5 anos para auxiliar na estratificação de risco e na tomada de decisão de colocação de CDI em pacientes adultos (2,22). A evolução da avaliação de risco de MSC, incluindo a adição de novos marcadores de risco, resultou na remoção da resposta da pressão arterial anormal ao exercício como parte da avaliação de risco de MSC.

Os atuais marcadores de risco convencionais não invasivos de MSC (Tabela 7) usados para estimar o nível de risco aumentado em pacientes individuais com MCH e para identificar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da terapia de prevenção primária com CDI (1,26,27,30-32) são baseados na história pessoal e familiar (1,3,5,6), exames não invasivos, incluindo ecocardiografia (1,7-9), monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial (13,14) e imagens de RMC (15-20). Como o risco de MSC se estende por muitas décadas de vida, a reavaliação periódica do risco de MSC é um componente integral da avaliação longitudinal da maioria dos pacientes com MCH (1,2,6,22,31,32).

Considerações de estratificação de risco em pacientes pediátricos

Historicamente, a estratificação de risco para MSC em crianças tem sido baseada em marcadores de risco derivados de estudos de MCH em adultos. Vários estudos sugerem que os fatores de risco em adultos têm capacidade limitada de prever MSC em pacientes pediátricos (35,44,46,59,60). Estudos colaborativos mais recentes sugerem que alguns,

mas não todos, fatores de risco em adultos são importantes em pacientes pediátricos com MCH (35,54,57,59,60). Modelos de predição de risco para crianças com MCH foram desenvolvidos, mas ainda não foram amplamente utilizados na prática clínica (35,36). Os fatores de risco propostos nestas diretrizes permanecem baseados em fatores de risco para adultos e informações específicas pediátricas atualmente disponíveis (33,36-64). Em última análise, as decisões sobre a colocação do CDI devem ser baseadas no julgamento individual de cada paciente, levando em consideração todos os marcadores de risco apropriados para a idade, a força do(s) fator(es) de risco identificado(s), o perfil clínico geral, o nível de risco aceitável para o paciente e a família e as complicações potenciais relacionadas aos implantes do dispositivo, incluindo impacto psicológico e choque inadequado do CDI.

Texto de apoio específico para recomendação

1. Nas últimas décadas, numerosos estudos observacionais retrospectivos de pacientes com MCH identificaram componentes da história pessoal e familiar, bem como resultados de imagens cardiovasculares e monitoramento ambulatorial, associados a risco aumentado de futuras taquiarritmias ventriculares potencialmente fatais (1-22). Por esse motivo, a avaliação do risco de MSC na consulta inicial e repetida a cada 1 a 2 anos (1,2,31) é uma parte crítica da avaliação de pacientes com MCH e inclui: 1) história prévia de parada cardíaca ou arritmias ventriculares sustentadas (>30 segundos ou associadas a comprometimento hemodinâmico) (1,3); 2) história familiar de morte súbita, parada cardíaca ou arritmias ventriculares sustentadas julgadas definitivamente ou provavelmente atribuíveis à MCH em um ou mais parentes de primeiro grau ou outros familiares próximos de ≤ 50 anos de idade (1,2,5,6); 3) monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial contínuo (24 a 48 horas) para detectar TVNS ou taquicardia ventricular (TV) sustentada (1,2,6,13,14,22); 4) história de episódio(s) recente(s) de síncope (perda transitória de consciência) provavelmente causada por arritmia (p. ex., episódios ocorridos nos 6 meses anteriores, porque carregam a maior importância prognóstica, enquanto aqueles que ocorreram há >5 anos têm pouca significância) (1,2,4,22); e 5) imagens cardíacas que ajudam a determinar a espessura máxima da parede do VE em todos os segmentos da câmara do VE (7,9), FE (10,21,24,25) e presença de aneurisma apical (11,12). Em pacientes pediátricos, a espessura da parede do VE é comumente

relatada como uma medida absoluta e como um escore z padronizado ajustado para a área de superfície corporal. Como os dados sugerem uma taxa mais baixa de eventos de MSC em pacientes estáveis e mais velhos com MCH (>60 anos de idade) (32), a decisão sobre a avaliação contínua de risco é individualizada nesse subgrupo de pacientes.

- Em comparação com imagens de RMC, a ecocardiografia pode subestimar a espessura máxima da parede do VE e pode não detectar o aneurisma apical do VE em alguns pacientes com MCH (11,12,15-17). Além disso, a fibrose miocárdica extensa, conforme detectada por RTG derivado de RMC, está associada a um risco aumentado de arritmias ventriculares potencialmente fatais (18-20). Por essas razões, se um paciente com MCH não tem evidências de risco aumentado de MSC após avaliação com história familiar/pessoal, ecocardiografia e monitoramento ambulatorial ou se a estratificação de risco permanece incerta, imagens de RMC com contraste podem fornecer uma caracterização adicional da medida máxima da espessura da parede do VE em qualquer segmento, FE,

presença de aneurisma apical do VE e presença/extensão de RTG (1,10-12,15-21,24,25,31). Embora imagens de RMC possam ser úteis em pacientes pediátricos com MCH, isso pode exigir sedação, cujo risco pode superar os benefícios em uma criança assintomática. O uso de imagens de RMC deve ser determinado pelo médico e pela família após avaliação do risco individual da criança.

- Para calcular estimativas de risco de MSC em 5 anos para adultos com MCH, são necessários o diâmetro do átrio esquerdo ecocardiográfico e o gradiente instantâneo máximo da VSVE com a técnica de Doppler de onda contínua (2,22). A estimativa de risco de MSC não leva em consideração o impacto de marcadores mais recentes de risco de MSC, incluindo disfunção sistólica (FE <50%), aneurisma apical e RTG. O impacto de ≥ 1 desses novos marcadores de risco na estimativa de risco de 5 anos de um paciente individual com miocardiopatia hipertrófica ainda não está determinado.

7.2. Seleção de paciente para colocação de CDI

Recomendações para colocação de CDI em pacientes de alto risco com MCH
Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 12](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	C-EO	1. Em pacientes com MCH, a aplicação de julgamento clínico individual é recomendada ao avaliar a força prognóstica de marcadores de risco convencionais dentro do perfil clínico do paciente individual, bem como uma discussão completa e equilibrada das evidências, benefícios e riscos estimados para envolver a participação ativa do paciente totalmente informado na tomada de decisão sobre a colocação do CDI (1-5).
1	B-NR	2. Para pacientes com MCH e parada cardíaca prévia documentada ou TV sustentada, a colocação do CDI é recomendada (2-6) (Figura 3, Tabela 7).
2a	B-NR	3. Para pacientes adultos com MCH com um ou mais fatores de risco importantes para MSC, é recomendável oferecer um CDI. Esses principais fatores de risco incluem (2,3,7-21) (Figura 3, Tabela 7): a. Morte súbita considerada definitivamente ou provavelmente atribuível a MCH em um ou mais parentes de primeiro grau ou parentes próximos com ≤ 50 anos de idade; b. HVE maciça ≥ 30 mm em qualquer segmento do VE; c. Um ou mais episódios recentes de síncope com suspeita pela história clínica de serem arrítmicos [isto é, improvável de ser de etiologia neurocardiogênica (vasovagal) ou relacionada a OVSVE]; d. Aneurisma apical do VE, independente do tamanho; e. Disfunção sistólica do VE (FE <50%).
2a	B-NR	4. Para crianças com MCH que têm um ou mais fatores de risco convencionais, incluindo síncope inexplicada, HVE maciça, TVNS ou história familiar de MSC relacionada à MCH precoce, a colocação do CDI é recomendável após considerar as taxas de complicação relativamente altas da colocação do CDI de longo prazo em pacientes jovens (22-29) (Figura 3, Tabela 7).
2a	B-NR	5. Para pacientes de ≥ 16 anos de idade com MCH e com um ou mais fatores de risco importantes para MSC, a discussão do risco estimado de morte súbita em 5 anos e as taxas de mortalidade pode ser útil durante o processo de tomada de decisão compartilhada para a colocação do CDI (3,19) (Figura 3, Tabela 7).
2b	B-NR	6. Em pacientes adultos selecionados com MCH e sem os principais fatores de risco de MSC após avaliação clínica ou nos quais a decisão de prosseguir com a colocação do CDI permanece incerta, o CDI pode ser considerado em pacientes com RTG extenso por imagens de RMC com contraste ou TVNS presente no monitoramento ambulatorial (2,3,16,19,28,30-32) (Figura 3, Tabela 7).
2b	C-LD	7. Em pacientes pediátricos selecionados com MCH nos quais a estratificação de risco é menos certa, pode ser útil considerar fatores adicionais, como RTG extenso em imagens de RMC com contraste e disfunção sistólica na estratificação de risco (33,34) (Figura 3, Tabela 7).

(Continuação)

3: dano	B-NR	8. Em pacientes com MCH sem fatores de risco, a colocação do CDI não deve ser realizada (2,30).
3: dano	B-NR	9. Em pacientes com MCH, não deve ser realizada a colocação do CDI com o único propósito de participação em competições de atletismo (35).

Sinopse

Em pacientes com MCH, a estratificação de risco e a seleção de pacientes para terapia profilática de CDI continuam a evoluir, incluindo novos marcadores de risco e estratégias de pontuação preditivas (1-28,30-34,36). A eficácia comprovada do CDI em resolver taquiarritmias ventriculares potencialmente fatais e salvar vidas de pacientes com MCH colocou cada vez mais peso na importância da seleção precisa dos pacientes para tratamento com o dispositivo (4,5,28,37). Nas últimas décadas, estudos observacionais retrospectivos identificaram uma série de marcadores de risco clínico não invasivos associados ao risco aumentado de eventos de morte súbita na MCH (2-28,30-32). Em associação com o julgamento clínico e a tomada de decisão compartilhada, os pacientes com MCH são considerados candidatos potenciais para colocação de CDIs de prevenção primária pelo fato de que possuir um ou mais marcadores de risco importantes tem uma alta sensibilidade na previsão de pacientes com MCH com maior risco futuro de eventos de morte súbita (1,2,4,37).

Mais recentemente, surgiram outras abordagens para estratificação de risco na MCH. Ao incorporar uma série de características relacionadas à doença em uma equação de regressão logística, pode-se estimar um risco de morte súbita em 5 anos (3,19,29). Esse escore de risco na MCH pode ajudar os pacientes a entender uma estimativa quantificada de seu risco de MSC, que pode ser usada durante discussões de tomada de decisão compartilhada (3,19). Como os pacientes individuais podem considerar o impacto das estimativas de risco de MSC de maneira diferente, é consenso deste comitê que recomendações de manejo pré-especificadas não devem ser atribuídas a estimativas de risco calculadas como o único árbitro da decisão sobre a colocação de um CDI. Os marcadores de risco contemporâneos de MSC na MCH, incluindo aneurisma apical do VE, RTG e disfunção sistólica (FE <50%), não estão incluídos na calculadora de risco, sendo incerto seu impacto na estimativa de risco calculada de 5 anos.

Texto de apoio específico para recomendação

1. A tomada de decisão sobre a colocação do CDI de prevenção primária na MCH pode muitas vezes ser complexa e desafiadora, devido às baixas taxas de eventos de MSC observadas nessa doença. Além disso, a idade relativamente jovem dos pacientes com MCH considerados para prevenção da MSC significa que

os períodos de risco podem frequentemente se estender por muitos anos e décadas da vida de um paciente individual. Por essas razões, as decisões sobre a terapia com CDI de prevenção primária devem incorporar uma discussão com os pacientes que inclua o risco de MSC e o benefício que a terapia com CDI fornece na proteção contra taquiarritmias ventriculares com risco de vida equilibrada com o entendimento de que a terapia com dispositivo de longo prazo pode estar associada a complicações (1,4,5).

2. Pacientes com MCH que sofreram uma parada cardíaca documentada anterior ou TV/fibrilação ventricular (FV) hemodinamicamente significativa permanecem em risco significativamente aumentado de futuras taquiarritmias ventriculares com risco de vida e, portanto, devem ser considerados para terapia com CDI de prevenção secundária (2-6).
3. A identificação de pacientes adultos com MCH com alto risco de MSC deve ser orientada pela presença de uma série de fatores de risco não invasivos reconhecidos para MSC (Tabela 7). Como cada um desses principais fatores de risco individualmente está associado a um risco aumentado, seria recomendável considerar o CDI de prevenção primária para pacientes com um ou mais fatores de risco para MSC (Figura 3 e Tabela 7) (2,4,5,7-18,20,21,30-32). Essa estratégia de estratificação de risco fornece alta sensibilidade para identificar pacientes em risco que podem se beneficiar da terapia com CDI que salva vidas e da oportunidade de incorporar totalmente um processo de tomada de decisão compartilhada que leva em consideração o perfil clínico completo do paciente, bem como o julgamento do médico e a preferência do paciente (1,2,37). Devido à taxa muito baixa de eventos de MSC observada em pacientes de idade avançada (>60 anos) com MCH, a estratégia de estratificação de risco com marcadores principais é mais aplicável a adultos jovens e pacientes de meia-idade com MCH (2,4,5,36,37).
4. A estratificação de risco em crianças com MCH requer a avaliação de vários fatores de risco apropriados para a idade (22-29,38). Embora a síncope inexplicada, a TVNS, a espessura da parede do VE e os escores z do diâmetro do átrio esquerdo tenham uma relação semelhante com o risco de MSC em crianças e adultos (Tabela 7), a relação de idade, gradiente da VSVE e história familiar de MSC difere em comparação com adultos (29). Com base na totalidade dos dados disponíveis e na opinião de especialistas, recomendamos uma estratégia

de considerar o CDI de prevenção primária para crianças com MCH com um ou mais desses fatores de risco importantes para MSC com o entendimento de que a magnitude do aumento do risco com um único fator de risco isolado não está clara e o risco pode ser maior quando vários fatores de risco coexistem em um paciente (Figura 3 e Tabela 7).

HVE maciça: Existe uma associação entre o aumento da espessura da parede posterior do VE e a espessura septal (escores z) com o risco de MSC em crianças (29,39). Embora uma espessura de parede absoluta esteja associada a um risco aumentado de MSC, a associação é curvilínea, e o risco parece ser maximizado em aproximadamente um escore z de 20 (22-28). Os estudos que relataram um ponto de corte de escore z inferior de >6 como representando um risco mais alto foram baseados na associação com um desfecho composto de morte cardíaca ou transplante, em vez de somente MSC (40). Portanto, é consenso deste comitê de redação que um escore z de apenas 6 é inadequadamente baixo e classificaria as crianças como de alto risco para MSC.

Síncope inexplicada: Julgada pela história como improvável de ser neurocardiogênica (vasovagal), a síncope inexplicada tem uma forte associação com o risco de MSC em pacientes pediátricos com MCH (7,22-24,28,29).

História familiar de MSC precoce relacionada à MCH: Em pacientes pediátricos, os dados relativos à história familiar de MSC são conflitantes, com muitos estudos não encontrando associação com MSC em crianças (8,22,23,27-29). No entanto, os dados desses estudos podem ser confundidos pela verificação incompleta do perfil de risco genético (novo caso vs. variante familiar), relação com os pacientes e idade da MSC nos familiares. A MSC em um familiar pode ser mais relevante se a morte ocorreu em uma idade muito jovem (ou seja, durante a infância ou adolescência) ou se a MSC ocorreu em vários familiares.

TVNS: ATVNS, identificada em monitoramento ambulatorial realizado durante 24 a 48 horas, está associada a um aumento no risco de MSC, com associação mais forte como um fator de risco independente em pacientes mais jovens com MCH (2,4,5,16,17,19,22,23,25,28,29). Como as frequências sinusais normais em crianças podem exceder as diretrizes de frequência de TV propostas para adultos, a TV é normalmente definida quando a frequência ventricular excede 20% da frequência sinusal ajustada pela idade basal.

Outras considerações: Estudos multicêntricos recentes relatam que o escore z do diâmetro do átrio esquerdo está positivamente associado (27,37), enquanto o gradiente da VSVE em repouso não está associado ao risco de MSC em crianças (29,39). Os escores de estimativa de risco que incorporam vários desses fatores de risco junto com o escore z do diâmetro do átrio esquerdo foram desenvolvidos em crianças com MCH, mas ainda não foram usados prospectivamente na tomada de decisão clínica de colocação do CDI. Embora a disfunção sistólica do VE e os aneurismas apicais sejam incomuns em crianças, parece prudente, com

base nas evidências de adultos, considerá-los como um risco potencialmente crescente de MSC em crianças, mas isso deve ser considerado no contexto de todo o perfil de risco do paciente individual. Finalmente, a complexidade e o impacto psicológico potencial da tomada de decisão sobre a colocação do CDI nessa faixa etária devem ser ressaltados, devido aos longos períodos de tempo com exposição à terapia com CDI em pacientes jovens e às taxas de complicação relativamente mais altas da terapia com dispositivo de longo prazo nesse subgrupo de pacientes (2,4,5,13,14,17,18,22,28).

5. Em pacientes com MCH que têm ≥16 anos de idade com um ou mais fatores de risco importantes para MSC, estimar o risco de MSC em 5 anos pode ajudar os pacientes a compreender a magnitude de seu risco individual de MSC para auxiliar ainda mais na tomada de decisão sobre colocação do CDI (3,19). Como cada paciente pode considerar o impacto das estimativas de risco de MSC de maneira diferente, é consenso deste comitê de redação que limiares de risco pré-especificados não devem ser o único árbitro da decisão sobre colocação de um CDI. Os marcadores de risco contemporâneos de MSC na MCH, incluindo aneurisma apical do VE, RTG e disfunção sistólica (FE <50%), não estão incluídos na calculadora de risco, sendo incerto seu impacto nas estimativas de risco de 5 anos. Jovens de 16 a 18 anos representaram 2% da coorte usada para a calculadora de risco para adultos. A baixa representatividade dessa faixa etária deve ser considerada no cálculo das estimativas de risco para pacientes dessa faixa etária.
6. O RTG extenso, muitas vezes ocupando vários segmentos do VE, está associado ao aumento do risco de futuras arritmias ventriculares potencialmente fatais em adultos, independentemente da localização ou do padrão dentro da parede do VE (30-32). Alguns estudos promoveram um limiar para RTG extenso de ≥15% da massa do VE como a representação de um aumento significativo do risco de MSC (30,32); no entanto, existem vários métodos usados para quantificar o RTG, que podem produzir resultados diferentes, e nenhum consenso foi alcançado sobre qual é o ideal. A forte relação transversal entre RTG e TVNS em pacientes com MCH fornece suporte adicional para RTG como representante do nicho estrutural para taquiarritmias ventriculares na MCH. Além disso, episódios de TVNS identificados em monitoramento ambulatorial realizado por 24 a 48 horas também estão associados a algum aumento do risco de MSC (2,4,5,16,17,19), com maior peso como fator de risco independente dado a pacientes adultos com MCH com apresentações particularmente frequentes, longas e rápidas de TVNS (17). Na ausência de outros marcadores de risco importantes, o impacto de episódios curtos e isolados de TVNS no risco de MSC é menos certo (14,17,37). Permanece incerto o benefício do período de monitoramento estendido com dispositivos de monitoramento ambulatorial de longo prazo com o propósito de estratificação de risco na MCH.

7. A associação entre o risco de MSC e RTG em crianças com MCH não está bem definida. Embora quase metade das crianças mais velhas e adolescentes tenham RTG, a extensão do RTG que constitui alto risco em crianças não foi estabelecida (33,34). No entanto, como o RTG representa um nicho estrutural para TV, o que pode aumentar o risco de desfechos de MSC em pacientes adultos com MCH (30-32), parece apropriado considerar o RTG extenso como um risco potencial de aumento de MSC em crianças. A disfunção sistólica do VE é incomum em crianças, mas provavelmente também aumenta o risco de eventos adversos, incluindo MSC. Sedação ou anestesia geral podem ser necessárias para obter imagens de RMC em pacientes jovens.
8. Devido às complicações de longo prazo associadas à colocação do CDI, a terapia com dispositivo não deve ser oferecida a pacientes com MCH sem evidências de risco aumentado com base no algoritmo de fator de risco proposto (4,5) (Figura 3).
9. É inapropriado recomendar terapia com CDI para pacientes com MCH cujo perfil clínico é de baixo risco para MSC com o único propósito de permitir o retorno a esportes de competição organizados (35).

TABELA 7 Fatores de risco clínico estabelecidos para estratificação de risco de morte súbita na MCH

História familiar de morte súbita na MCH	Morte súbita considerada definitiva ou provavelmente atribuível a MCH em um ou mais parentes de primeiro grau ou parentes próximos com ≤ 50 anos de idade. Parentes próximos geralmente seriam parentes de segundo grau; no entanto, múltiplas MSCs em parentes terciários também devem ser consideradas relevantes.
HVE maciça	Espessura da parede ≥ 30 mm em qualquer segmento dentro da câmara por ecocardiografia ou imagens de RMC; consideração desse marcador morfológico também é dada aos valores limitrofes de ≥ 28 mm em pacientes individuais, a critério do cardiologista responsável pelo tratamento. Para pacientes pediátricos com MCH, não foi estabelecido um limiar absoluto ou de escore z para a espessura da parede; no entanto, uma parede máxima que corresponde a um escore z ≥ 20 (e >10 em conjunto com outros fatores de risco) parece recomendável.
Síncope inexplicada	Um ou mais episódios inexplicáveis envolvendo perda transitória aguda de consciência, julgados pela história improvável de ser de etiologia neurocardiogênica (vasovagal) nem atribuível a OVSVE, e especialmente quando ocorrem dentro de 6 meses de avaliação (eventos além de 5 anos no passado não parecem ter relevância).
MCH com disfunção sistólica do VE	Disfunção sistólica com FE $< 50\%$ por ecocardiografia ou imagens de RMC.
Aneurisma apical do VE	Aneurisma apical definido como um segmento discinético ou acinético de parede fina discreta da porção mais distal da câmara do VE; independente do tamanho.
RTG extensivo em imagem de RMC	RTG difuso e extenso, representando fibrose, quantificada ou estimada por inspeção visual, compreendendo $\geq 15\%$ da massa do VE (a extensão do RTG que confere risco não foi estabelecida em crianças).
TVNS no monitor ambulatorial	Parece mais apropriado atribuir maior peso à TVNS como um marcador de risco quando as apresentações são frequentes (≥ 3), mais longas (≥ 10 batimentos) e mais rápidas (≥ 200 bpm), ocorrendo geralmente ao longo de 24 a 48 horas de monitoramento. Para pacientes pediátricos, uma frequência de TV que excede o ritmo sinusal basal em $>20\%$ é considerada significativa.

HVE refere-se a hipertrofia ventricular esquerda; MCH, miocardiopatia hipertrófica; MSC, morte cardíaca súbita; OVSVE, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo; RMC, ressonância magnética cardiovascular; RTG, realce tardio com gadolínio; VE, ventrículo esquerdo; TV, taquicardia ventricular; e TVNS, taquicardia ventricular não sustentada.

7.3. Considerações de seleção de dispositivo

Recomendações para seleção de tipo de dispositivo CDI

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 13](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com MCH que receberão um CDI, um CDI transvenoso de câmara única ou um CDI subcutâneo, recomenda-se uma discussão de tomada de decisão compartilhada que leve em consideração as preferências do paciente, estilo de vida e necessidade potencial esperada de estimulação para resolução de bradicardia ou TV (1-16).
1	B-NR	2. Em pacientes com MCH que receberão um CDI, são recomendados eletrodos de bobina única de CDI em vez de eletrodos de bobina dupla (13).
2a	B-NR	3. Em pacientes com MCH que receberão um CDI, CDIs de câmara dupla são recomendáveis para pacientes com necessidade de estimulação atrial ou atrioventricular sequencial para bradicardia/anormalidades de condução ou como uma tentativa de aliviar os sintomas da MCH obstrutiva (mais comum em pacientes >65 anos de idade) (17-24).
2a	C-LD	4. Em pacientes adultos selecionados com MCH não obstrutiva, é recomendável receber um CDI para redução dos sintomas naqueles que têm IC classe II da NYHA a IC ambulatorial classe IV, bloqueio do ramo esquerdo (BRE), FEVE $< 50\%$ e terapia de ressincronização cardíaca (TRC) (25-29).
2b	C-LD	5. Em pacientes com MCH nos quais foi tomada uma decisão para o implante do CDI e que têm taquicardias atriais paroxísticas ou FA, os CDIs de câmara dupla podem ser recomendáveis, mas essa decisão deve ser equilibrada com as taxas de complicação mais altas de dispositivos de câmara dupla (17-24).

Sinopse

A decisão de qual tipo de CDI implantar é muito importante e cheia de detalhes. Existem riscos e benefícios a serem considerados. As considerações incluem CDI transvenoso vs. subcutâneo, câmara única vs. câmara dupla vs. dispositivos de TRC e número de bobinas de desfibrilação ao usar uma abordagem transvenosa. Os pacientes com MCH que recebem CDIs geralmente são mais jovens do que aqueles com miocardiopatias isquêmicas e mesmo não isquêmicas que recebem um dispositivo, e, portanto, as complicações ao longo da vida são provavelmente maiores naqueles com MCH.

Preocupações pediátricas

A implantação de CDI em crianças levanta preocupações e desafios adicionais (30-32). Embora a seleção de quem deve receber os CDIs seja discutida na seção anterior, a abordagem para implantação varia de acordo com o tamanho do corpo. Eletrodos epicárdicos costumam ser necessários em crianças menores, geralmente <30 kg, e em crianças que precisam de eletrodo do VE/TRC. As complicações dos CDIs podem ser maiores em crianças e adolescentes devido às frequências cardíacas basais mais altas, o que pode levar a choques inadequados, crescimento somático que aumenta o risco de fratura do eletrodo e necessidade de múltiplas substituições/extrações de dispositivos ao longo da vida (30). Em pacientes mais jovens, os eletrodos transvenosos apresentaram taxas mais altas de falha em comparação com pacientes mais velhos. Indivíduos menores com CDIs subcutâneos também podem apresentar risco de maiores taxas de complicações, incluindo erosão do dispositivo (31-33).

Texto de apoio específico para recomendação

1. A decisão de implantar um CDI inclui considerações adicionais, considerando CDI transvenoso vs. subcutâneo, câmara única vs. câmara dupla vs. dispositivos TRC e número de bobinas de desfibrilação (1-16). Os benefícios dos dispositivos transvenosos incluem a capacidade de estimulação para bradicardia e estimulação apical do VD potencial para redução dos sintomas, estimulação antitaquicardia para TV, tamanho menor, longevidade estendida da bateria e experiência mais longa de uso. A desvantagem é o eletrodo, que pode falhar com o tempo, exigindo eletrodos adicionais e a remoção de eletrodos mais antigos, o que está associado a um risco significativo. Além disso, infecções no dispositivo e no eletrodo podem causar endocardite. As vantagens do CDI subcutâneo incluem a falta de um eletrodo transvenoso, potencialmente menos falhas do eletrodo e a facilidade de remoção. As desvantagens incluem o tamanho maior do dispositivo, a longevidade da bateria mais curta, os choques inadequados potencialmente aumentados devido à sobredetecção e miopotenciais da onda T e um histórico de uso mais curto.

Pacientes com MCH submetidos a implantação subcutânea de CDI devem ser rastreados para possível sobredetecção após a prática de exercícios e até mesmo em uma esteira após a implantação.

As conversas de tomada de decisão compartilhada devem incorporar as preferências do paciente, o estilo de vida e a necessidade potencial esperada de estimulação para resolução de bradicardia ou TV. Os profissionais de saúde devem levar em consideração a idade do paciente, a necessidade potencial de estimulação e as preocupações com choque inadequado e longevidade do eletrodo.

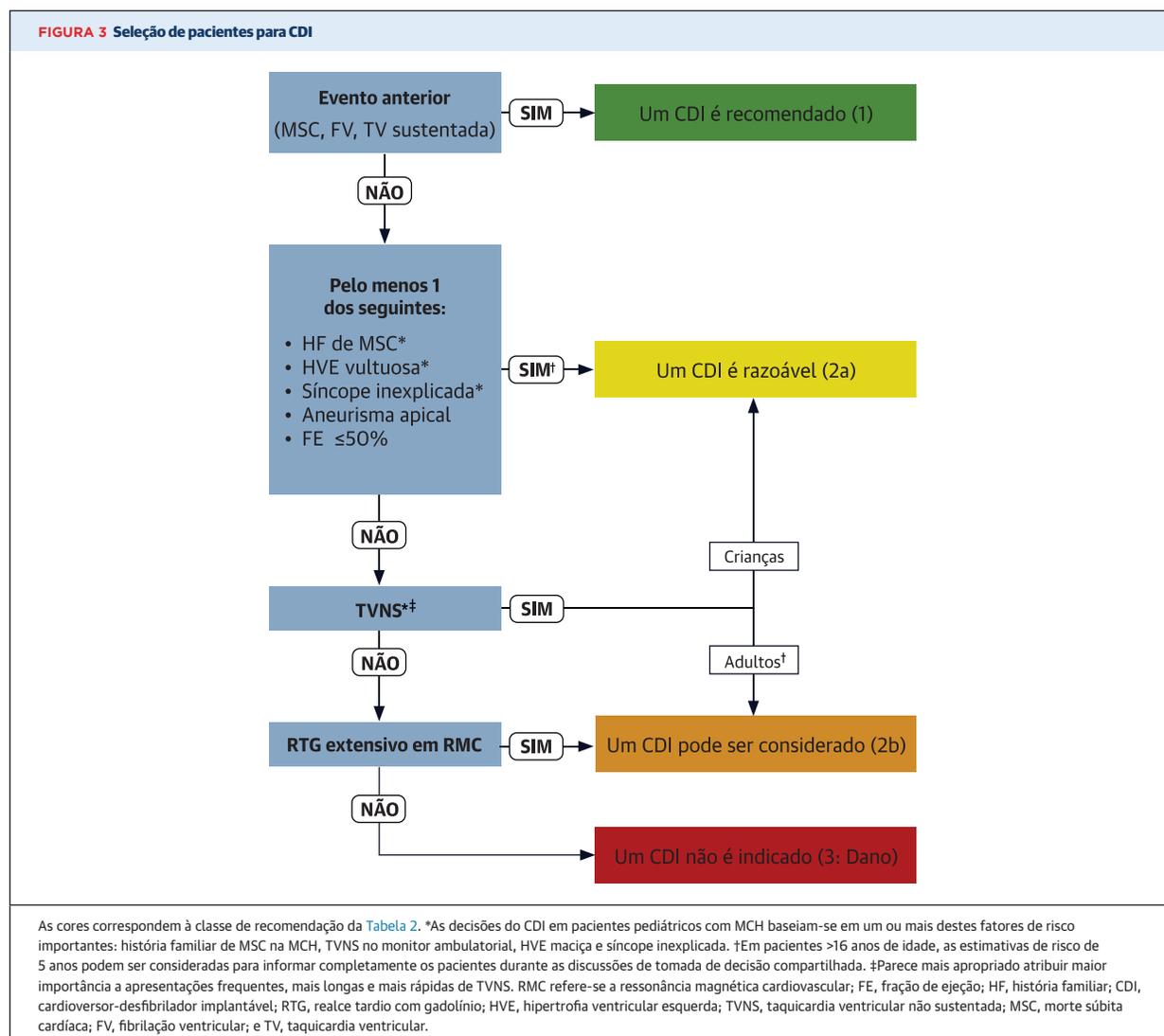
Os sistemas de câmara única apresentam menos complicações, tanto no seguimento de curto quanto de longo prazo, em comparação com os sistemas transvenosos de câmara dupla (15-20). Assim, os dispositivos de câmara única são geralmente preferidos em detrimento dos sistemas de câmara dupla.

- Os eletrodos de CDI de bobina única são menos complicados de remover, mas apresentam o risco de limiares de desfibrilação elevados. No entanto, a maioria dos indivíduos, com e sem MCH, tem uma margem de segurança adequada com eletrodos de bobina única (11-14). Os eletrodos de bobina única foram quase exclusivamente implantados com implantes do lado esquerdo, sendo que os dados de populações sem MCH sugerem que os eletrodos de bobina dupla são necessários para implantes do lado direito. Portanto, a recomendação para eletrodos de bobina única deve ser aplicada apenas para implantes do lado esquerdo. Finalmente, deve-se considerar fortemente o teste do limiar de desfibrilação em pacientes com eletrodos de bobina única, implantes do lado direito e hipertrofia maciça.
- Em pacientes com MCH com necessidade de estimulação atrial, seria necessário um sistema de câmara dupla. Quatro ECRs foram realizados com resultados consistentes sobre o benefício da estimulação do VD em pacientes com MCH com gradientes da VSVE ≥ 30 mmHg. Claramente, a estimulação apical do VD reduz o gradiente da VSVE, mas os benefícios clínicos de longo prazo não têm sido consistentemente benéficos (21-25,34). No entanto, na análise de subgrupo, há algumas evidências de que a estimulação do VD possa beneficiar alguns indivíduos com ≥ 65 anos de idade. Essa vantagem potencial deve ser avaliada em relação ao maior risco de complicações com dispositivos de câmara dupla.
- Embora a maioria das evidências que apoiam o benefício da TRC seja derivada de estudos com poucos ou nenhum paciente com MCH, seria recomendável oferecer esse tratamento a pacientes com MCH que atendam às recomendações atuais para o implante de um desfibrilador de TRC de acordo com as diretrizes de IC (35), incluindo pacientes com IC classe II da NYHA a IC ambulatorial classe IV, FEVE $\leq 35\%$ e QRS ampliado. Aqueles com um BRE e duração de QRS ≥ 150 ms recebem

uma recomendação de classe 1, enquanto aqueles com BRE e QRS entre 120 e 149 e aqueles sem BRE e QRS ≥ 150 ms recebem uma recomendação 2a; já aqueles sem BRE e QRS entre 120 e 149 ms recebem uma recomendação 2b. Além desses pacientes, foram realizadas várias pequenas casuísticas de desfibrilador de TRC em pacientes com MCH e FEVE $>35\%$ (25-29). Aproximadamente metade dos pacientes responderá clinicamente à TRC, com uma melhora em sua classe funcional da NYHA ou evidência de remodelamento reverso do VE. O benefício parece ser maior naqueles com BRE e duração do QRS muito prolongada. Os respondentes mostram uma melhora modesta na FEVE. Um estudo encontrou um tempo significativamente maior para o desfecho combinado de dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE), transplante de coração ou morte (27), enquanto outros dois estudos não identificaram um benefício de sobrevida (25,29). A estimulação do VD

compartilha uma fisiologia semelhante ao BRE, de modo que essa recomendação pode ser estendida para aqueles com FEVEs entre 35% e 50% e com expectativa de serem estimulados $>40\%$ do tempo, semelhante à recomendação da diretriz de estimulação da AHA/ACC/HRS de 2018 (36).

- Um eletrodo atrial pode fornecer melhor discriminação entre arritmias ventriculares e supraventriculares, embora os dados sejam modestos a respeito da terapia inadequada reduzida em pessoas com dispositivos de câmara dupla, sendo que há dados de que a taxa de complicações é maior com dispositivos de câmara dupla (15-20). No entanto, em pacientes pediátricos com taquiarritmias atriais, cujas frequências podem se aproximar das frequências de TV típicas, um dispositivo de câmara dupla pode ajudar a distinguir a taquicardia supraventricular da TV. Essa vantagem potencial deve ser avaliada em relação ao maior risco de complicação com o dispositivo adicional.



8. MANEJO DA MCH

8.1. Manejo de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva

8.1.1. Manejo farmacológico de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva

Recomendações para o manejo farmacológico de pacientes com MCH obstrutiva
Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 14](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com MCH obstrutiva e sintomas* atribuíveis a OVSVE, são recomendados betabloqueadores não vasodilatadores, titulados para eficácia ou doses máximas toleradas (1-3).
1	Verapamil no nível B-NR Diltiazem no nível C-LD	2. Em pacientes com MCH obstrutiva e sintomas* atribuíveis a OVSVE, para os quais os betabloqueadores são ineficazes ou não tolerados, é recomendada a substituição por bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos (p. ex., verapamil, diltiazem) (4-6).
1	B-NR	3. Para pacientes com MCH obstrutiva que têm sintomas graves persistentes* atribuíveis a OVSVE, apesar dos betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, é recomendado adicionar disopirâmida em combinação com um dos outros medicamentos ou realizar TRS em centros experientes† (7-12).
1	C-LD	4. Para pacientes com MCH obstrutiva e hipotensão aguda que não respondem à administração de fluidos, recomenda-se fenilefrina intravenosa (ou outros vasoconstritores sem atividade inotrópica), isoladamente ou em combinação com betabloqueadores (13).
2b	C-EO	5. Para pacientes com MCH obstrutiva e dispneia persistente com evidências clínicas de sobrecarga de volume e altas pressões de enchimento do lado esquerdo, apesar de outras TMO para MCH, o uso cauteloso de diuréticos orais de baixa dose pode ser considerado.
2b	C-EO	6. Para pacientes com MCH obstrutiva, a interrupção de vasodilatadores (p. ex., inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos) ou digoxina pode ser recomendável, porque esses agentes podem piorar os sintomas causados pela obstrução dinâmica da via de saída.
3: dano	C-LD	7. Para pacientes com MCH obstrutiva e dispneia grave em repouso, hipotensão, gradientes de repouso muito elevados (p. ex., >100 mmHg), bem como para todas as crianças com <6 semanas de idade, o verapamil é potencialmente prejudicial (4,14).

*Os sintomas incluem dispneia relacionada ao esforço ou dor no peito; e, ocasionalmente, outros sintomas de esforço (p. ex., síncope, quase síncope), que são atribuídos à OVSVE e interferem nas atividades diárias ou na qualidade de vida. †Centros de MCH abrangentes ou primários com excelência comprovada em desfechos clínicos para esses procedimentos (Tabela 3 e Tabela 4).

Sinopse

O principal papel da terapia farmacológica voltada para a obstrução ventricular esquerda dinâmica é o alívio dos sintomas, porque não há dados convincentes que sugiram que a terapia farmacológica altere a história natural da MCH. Como a obstrução da via de saída é extremamente variável ao longo da vida diária, o sucesso de um determinado medicamento é determinado pela resposta dos sintomas do paciente, e não pelo gradiente medido. Em geral, os betabloqueadores não vasodilatadores são considerados terapia de primeira linha. Os bloqueadores dos canais de cálcio, verapamil ou diltiazem são alternativas razoáveis à terapia com betabloqueadores. Para pacientes que não respondem aos ensaios clínicos com um ou mais desses medicamentos, as terapias avançadas

com disopirâmida ou redução septal costumam ser o próximo passo. Uma das outras etapas principais no tratamento da MCH sintomática e obstrutiva é eliminar medicamentos que possam promover obstrução da via de saída, como vasodilatadores puros (p. ex., bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina) e diuréticos de alta dose. Diuréticos de baixa dose, quando adicionados a outros medicamentos de primeira linha, às vezes são úteis para pacientes com dispneia persistente ou sintomas congestivos. Os princípios de manejo farmacológico descritos aqui também se aplicam a pacientes com obstrução no nível médio-ventricular.

Texto de apoio específico para recomendação

1. Os betabloqueadores foram os primeiros medicamentos estudados para o tratamento da obstrução dinâmica da via de saída e geralmente são considerados o agente de primeira linha para a maioria dos pacientes com MCH obstrutiva. Os medicamentos devem ser titulados para uma dose em que haja benefício dos sintomas, mas não se pode declarar falha do betabloqueador até que haja evidências fisiológicas demonstradas do betabloqueador (ou seja, supressão da frequência cardíaca em repouso) (1-3).
2. O diltiazem e o verapamil demonstraram proporcionar alívio dos sintomas em pacientes com MCH obstrutiva. Os dois agentes podem ter propriedades vasodilatadoras, além dos efeitos inotrópicos negativos e cronotrópicos negativos, que podem ser limitantes. O uso de bloqueadores dos canais de cálcio em combinação com betabloqueadores, como terapia dirigida à MCH, não é apoiado por evidências (4-6); no entanto, eles podem ter um papel no manejo da hipertensão concomitante.
3. Pacientes com MCH que não responderam a betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos são candidatos a tratamentos mais avançados, incluindo disopiramida e TRS, quando realizada por cirurgiões experientes em centros abrangentes (Tabela 3 e Tabela 4). A escolha entre essas opções deve ser abordada por meio de uma discussão abrangente e compartilhada com o paciente, que inclua as taxas de sucesso, benefícios e riscos de cada uma das opções. Foi demonstrado que a disopiramida fornece benefícios sintomáticos em pacientes com MCH obstrutiva que não tiveram sucesso na terapia de primeira linha com betabloqueadores, verapamil ou diltiazem (7-9). Esse agente é uma opção importante, principalmente em pacientes que não são candidatos a TRSs. Como a disopiramida pode aumentar a condução através do nó atrioventricular, o que pode levar a uma condução rápida com o início de FA, esse medicamento deve ser usado em combinação com outro medicamento que tenha propriedades de bloqueio do nó atrioventricular (p. ex., betabloqueador, verapamil ou diltiazem). Os efeitos colaterais anticolinérgicos que podem ser observados com a disopiramida podem ser atenuados com a piridostigmina. Em pacientes com MCH obstrutiva que permanecem gravemente sintomáticos apesar do tratamento clínico ideal, a TRS, quando realizada por cirurgiões experientes em centros abrangentes (Tabela 3 e Tabela 4), é muito eficaz para aliviar a OVSVE (10). A sobrevida de pacientes com OVSVE é reduzida em comparação com aqueles sem obstrução, e o alívio da obstrução pode mitigar esse risco incremental (11,12).
4. A hipotensão aguda em pacientes com MCH obstrutiva é uma urgência médica. A maximização da pré-carga e da pós-carga, evitando o aumento da contratilidade ou da frequência cardíaca, é o foco crítico no tratamento da hipotensão aguda. Vasoconstritores intravenosos, como a fenilefrina, também podem reverter essa situação perigosa. O betabloqueador também pode ser útil em combinação com o vasoconstritor, pois diminui a contratilidade e melhora a pré-carga ao prolongar o período de enchimento diastólico.
5. Na presença de sinais ou sintomas de congestão, o uso cauteloso de diuréticos de baixa dose pode proporcionar algum alívio dos sintomas. A diurese agressiva pode ser problemática, pois a diminuição da pré-carga pode aumentar a OVSVE.
6. Deve-se ter cuidado ao introduzir terapias em pacientes com MCH que serão tratados para doenças coexistentes. Alguns medicamentos podem causar ou piorar os sintomas relacionados à OVSVE. Os exemplos incluem o uso de diuréticos e vasodilatadores para tratar a hipertensão ou proteger a função renal. Esses medicamentos podem ser usados em pacientes assintomáticos. No entanto, se os sintomas estiverem presentes ou surgirem após o início da medicação, pode ser necessário aumentar os medicamentos em uso para MCH obstrutiva ou considerar terapias alternativas para a comorbidade. Como resultado, agentes inotrópicos positivos, vasodilatadores puros e diuréticos de altas doses podem ser considerados relativamente contraindicados em pacientes com MCH obstrutiva sintomática.
7. Embora o verapamil e o diltiazem possam ser medicamentos muito eficazes para aliviar os sintomas atribuíveis à OVSVE, em alguns pacientes foi relatado que eles têm uma ação vasodilatadora mais proeminente. Esse efeito de redução da pós-carga pode ser particularmente perigoso em pacientes com gradientes de repouso muito altos (>80 a 100 mmHg) e sinais de IC congestiva. Existem vários relatos de bradicardia com risco de vida e hipotensão em recém-nascidos com <6 semanas de idade que receberam verapamil intravenoso para taquicardia supraventricular (14). No entanto, o verapamil demonstrou ser eficaz e bem tolerado quando administrado a bebês mais velhos e crianças com MCH em condições controladas (15).

8.1.2. Tratamento invasivo de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva

Recomendações para tratamento invasivo de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 15](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com MCH obstrutiva que permanecem gravemente sintomáticos, apesar de TMOD, a TRS em pacientes elegíveis*, realizada em centros experientes†, é recomendada para aliviar a OVSVE (1-3) (Tabela 3 e Tabela 4).
1	B-NR	2. Em pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva que têm doença cardíaca associada com necessidade de tratamento cirúrgico (p. ex., músculo papilar anômalo associado, folheto mitral anterior acentuadamente alongado, doença valvar mitral intrínseca, DAC multiarterial, estenose aórtica valvar), é recomendada miectomia cirúrgica realizada em centros experientes† (4 -7) (Tabela 3 e Tabela 4).
1	C-LD	3. Em pacientes adultos com MCH obstrutiva que permanecem gravemente sintomáticos, apesar de TMOD e nos quais a cirurgia é contraindicada ou o risco é considerado inaceitável por causa de comorbidades graves ou idade avançada, é recomendada ablação septal com álcool em pacientes elegíveis*, realizada em centros experientes†(8-10) (Tabela 3 e Tabela 4).
2b	B-NR	4. Em pacientes com MCH obstrutiva, miectomia cirúrgica anterior (classe II da NYHA) realizada em centros abrangentes de MCH (Tabela 3 e Tabela 4) pode ser recomendável na presença de fatores clínicos adicionais, incluindo (3,11-22): a. Hipertensão pulmonar grave e progressiva que se acredita ser atribuível à OVSVE ou RM associada. b. Aumento do átrio esquerdo com um ou mais episódios de FA sintomática. c. Fraca capacidade funcional atribuível a OVSVE, conforme documentado em teste de exercício em esteira. d. Crianças e adultos jovens com gradientes da VSVE em repouso muito altos (>100 mmHg).
2b	C-LD	5. Para pacientes gravemente sintomáticos com MCH obstrutiva, a TRS em pacientes elegíveis*, realizada em centros experientes† (Tabela 3 e Tabela 4), pode ser considerada como uma alternativa para o escalonamento do tratamento clínico após a tomada de decisão compartilhada, incluindo riscos e benefícios de todas as opções de tratamento (1,10,23-25).
3: dano	C-LD	6. Para pacientes assintomáticos com MCH e com capacidade normal de se exercitar, a TRS não é recomendada (13,21).
3: dano	B-NR	7. Para pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva nos quais a TRS é uma opção, a substituição da valva mitral não deve ser realizada com o único propósito de alívio da OVSVE (26,27).

*Critérios gerais de elegibilidade para terapia de redução septal: a) Clínico: dispneia grave ou dor torácica (geralmente classe funcional III ou IV da NYHA) ou, ocasionalmente, outros sintomas de esforço (p. ex., síncope, quase síncope), quando atribuíveis à OVSVE, que interfere na atividade diária ou na qualidade de vida, apesar do tratamento clínico ideal. b) Hemodinâmico: gradiente dinâmico da VSVE em repouso ou com provocação fisiológica com gradiente de pico aproximado ≥ 50 mmHg, associado a hipertrofia septal e MAS da valva mitral. c) Anatômico: espessura do septo anterior direcionada suficiente para realizar o procedimento com segurança e eficácia no julgamento de cada cirurgião. †Centros de MCH abrangentes ou primários com excelência comprovada em desfechos clínicos para esses procedimentos (Tabela 3 e Tabela 4).

Sinopse

A TRS é geralmente reservada para pacientes cujos sintomas não são aliviados com tratamento clínico e qualidade de vida prejudicada, geralmente compatível com classe funcional III ou IV da NYHA.

A miectomia septal estendida transaórtica é um tratamento apropriado para a mais ampla gama de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva. As técnicas de miectomia evoluíram e permitem o alívio do gradiente em qualquer nível de obstrução dentro do ventrículo (28-30), com mortalidade demonstrada <1% e sucesso clínico >90% a 95% (1,24,31-33). Embora alguns centros alcancem esses resultados com miectomia septal estendida isolada, outros centros consideraram útil incluir a revisão do folheto ou aparelho mitral anterior (27,34-39). A miectomia bem-sucedida elimina ou reduz a RM mediada por MAS e leva a uma redução do tamanho

do átrio esquerdo e a um pequeno grau de remodelamento reverso do VE (27,31,40,41). A sobrevida de longo prazo após a miectomia cirúrgica é semelhante à da população em geral de mesma idade, e a obstrução recorrente da via de saída é rara (42-44). A miectomia septal é especialmente vantajosa em pacientes com doença cardíaca associada que requer correção cirúrgica e em pacientes com anormalidades do músculo papilar associadas que contribuem para a obstrução da via de saída (4,39,45).

Da mesma forma, as técnicas de ablação septal com álcool foram refinadas e, em centros com equipes de intervenção experientes, a mortalidade do procedimento é baixa (<1%). A ablação septal com álcool exige anatomia coronária adequada, e o procedimento pode ser menos eficaz com gradientes elevados de repouso (≥ 100 mmHg) e espessura septal extrema (≥ 30 mm) (9,46). Preocupações anteriores

com relação a arritmias ventriculares tardias relacionadas à cicatriz septal não são comprovadas em séries mais recentes, e a sobrevida em médio prazo geralmente é semelhante à de pacientes submetidos à miectomia cirúrgica (8,9,47,48). A ablação septal com álcool está associada a maior risco de bloqueio da condução exigindo um marca-passo permanente em comparação com miectomia cirúrgica e maior necessidade de repetição da intervenção devido à obstrução residual; a repetição da ablação septal com álcool ou miectomia é relatada em 7% a 20% dos pacientes após a ablação septal com álcool (8-10). A redução septal por ablação septal com álcool evita a esternotomia, e, geralmente, os pacientes sentem menos dor. A redução septal por ablação septal com álcool é vantajosa em pacientes cujas condições de fragilidade ou comorbidades aumentam o risco da miectomia cirúrgica.

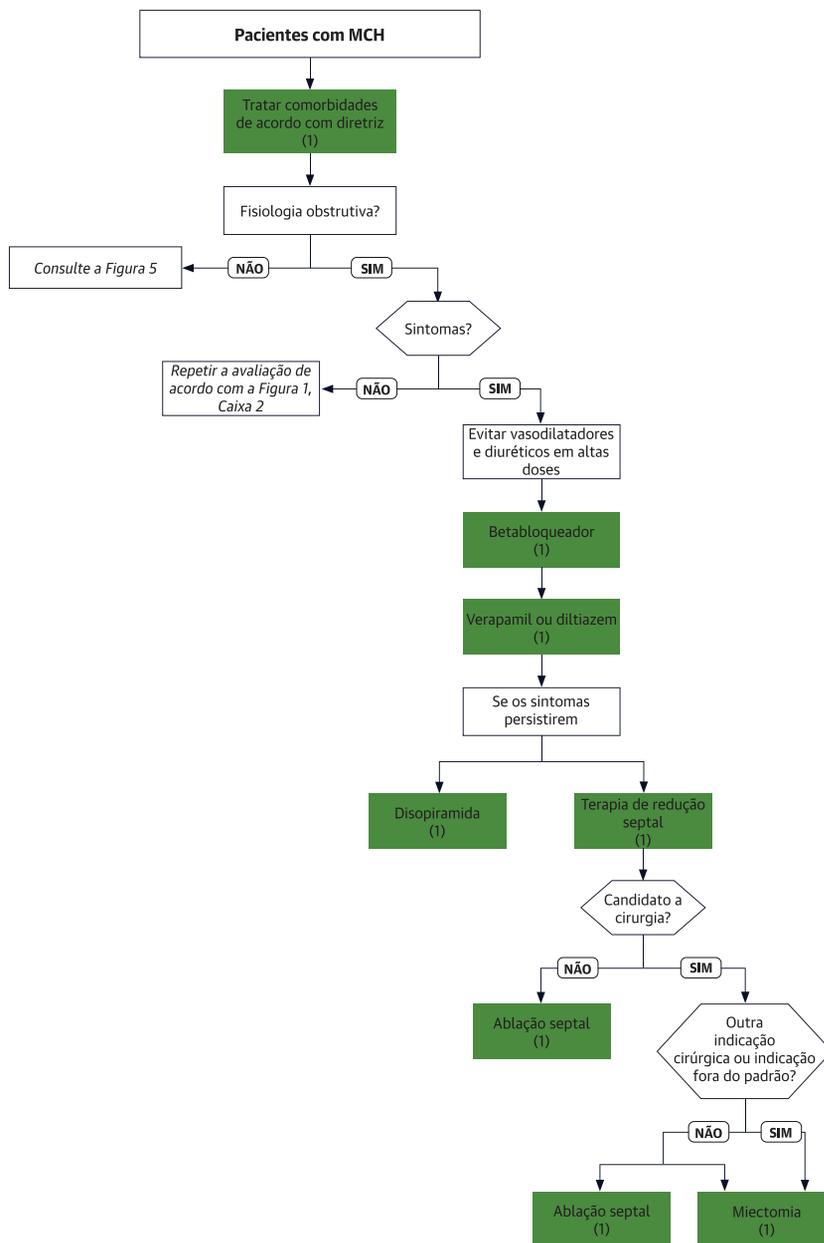
Texto de apoio específico para recomendação

1. Geralmente, a TRS realizada por cirurgiões experientes em centros abrangentes (Tabela 3 e Tabela 4) é considerada quando os pacientes continuam a ter sintomas graves apesar do tratamento clínico ideal (1). A TRS com miectomia cirúrgica ou ablação septal com álcool é raramente indicada para o paciente assintomático. A sobrevida de pacientes com OVSVE é reduzida em comparação com aqueles sem obstrução, e o alívio da obstrução pode mitigar esse risco incremental (2,3). Atualmente, no entanto, não há evidências suficientes para recomendar a TRS para melhorar a sobrevida do paciente como a única indicação para os procedimentos. Pacientes altamente sintomáticos devem poder participar de uma discussão completa de todas as opções de tratamento, incluindo as taxas de sucesso, os benefícios e os riscos. Se algum dos procedimentos não estiver disponível para o paciente em seu serviço cardiológico primário, o encaminhamento para centros de MCH mais abrangentes é incentivado. A abordagem clássica da miectomia septal transaórtica é potencialmente limitada em bebês e crianças pequenas, nos quais o anel aórtico é pequeno. Nesses casos, foi relatado que o procedimento modificado de Konno fornece resultados de longo prazo igualmente satisfatórios (49).
2. Em pacientes com MCH obstrutiva sintomática que têm doença cardíaca associada com necessidade de tratamento cirúrgico (p. ex., músculo papilar anômalo associado, folheto mitral anterior acentuadamente alongado, doença valvar mitral intrínseca, DAC, estenose aórtica valvar), a miectomia cirúrgica realizada por cirurgiões experientes oferece a oportunidade de corrigir todos os problemas estruturais/anatômicos com um único procedimento. Da mesma forma, para pacientes com FA paroxística, o isolamento intraoperatório da veia pulmonar ou procedimento de labirinto também pode ser adicionado à miectomia septal (50,51). A miectomia septal transaórtica acrescenta pouco ao risco de outros procedimentos cardíacos, e o alívio da OVSVE minimizará o risco de instabilidade hemodinâmica no pós-operatório precoce (4-7).
3. Em pacientes adultos com MCH obstrutiva sintomática nos quais a cirurgia é contraindicada ou o risco é considerado inaceitavelmente alto devido a comorbidades graves ou idade avançada, a ablação septal com álcool quando viável e realizada em centros experientes (Tabela 3 e Tabela 4) torna-se a estratégia invasiva preferida para alívio da OVSVE.
4. Embora a maioria dos pacientes submetidos à terapia invasiva sejam aqueles com sintomas avançados (classe III a classe IV da NYHA), pacientes selecionados que relatam menos sintomas, mas que têm outras evidências de comprometimento hemodinâmico significativo, podem ser elegíveis para miectomia cirúrgica em centros abrangentes de MCH (Tabela 3 e Tabela 4) para aliviar a OVSVE e minimizar as chances de sequelas de longo prazo. Os dados sugerem que a miectomia cirúrgica pode reverter a hipertensão pulmonar progressiva grave (11,12,52), melhorar os desfechos daqueles com evidências objetivas de prejuízo acentuado no exercício (13), reverter o aumento do átrio esquerdo (14,15,53), melhorar a hemorragia gastrointestinal oculta causada por mudanças mediadas por estresse de corte no fator de von Willebrand (41,42) e diminuir as taxas de arritmias ventriculares subsequentes (3,18,19). Semelhante às recomendações sobre a cirurgia para pacientes com doença valvar mitral assintomática, a cirurgia precoce em pacientes com MCH deve ser limitada a centros abrangentes de MCH com evidências documentadas de maiores taxas de sucesso e menores taxas de complicações (ou seja, o sucesso durável é >90% com uma taxa de mortalidade esperada <1%) (Tabela 4) (20). Embora se possa esperar que a ablação bem-sucedida ofereça os mesmos benefícios, os riscos são maiores (particularmente a necessidade de marca-passo permanente ou a necessidade de reintervenção para obter sucesso).
5. Alguns pacientes com MCH obstrutiva e sintomas graves podem escolher a TRS como uma alternativa ao escalonamento do manejo clínico após serem totalmente informados sobre riscos/benefícios por meio da tomada de decisão compartilhada. Anteriormente, a TRS era reservada, de maneira apropriada, aos pacientes mais sintomáticos, porque a mortalidade do procedimento era de 5% a 10%. De fato, essa alta mortalidade tem sido observada na era recente em centros com experiência mínima com a cirurgia (23). Em centros abrangentes de MCH, as taxas de complicações do procedimento são muito baixas, oferecendo redução septal para pacientes com sintomas de IC limitante significativa sem esperar a progressão para deficiência acentuada (ou seja, classe III e classe IV da NYHA tradicional), podendo ser consideradas semelhantes à oferta de intervenção precoce na doença valvar cardíaca em centros com desfechos excelentes demonstrados (1,10,24,25). No entanto, os sintomas e a qualidade de vida prejudicada podem ser percebidos de maneira muito diferente por pacientes individuais com MCH, ressaltando a importância da tomada de decisão

- compartilhada no estabelecimento do momento ideal para a intervenção.
6. Não há dados definitivos que sugiram benefício para TRS em pacientes adultos com MCH que são assintomáticos com tolerância normal ao exercício ou aqueles cujos sintomas são facilmente minimizados com tratamento clínico ideal.
 7. A substituição da valva mitral é mais comum em centros generalistas do que em centros especializados e, embora a substituição da valva elimine MAS e RM associada, bem como o gradiente da via de saída, a adição da substituição

da valva mitral à miectomia aumenta a mortalidade hospitalar (>10 vezes) e a duração da hospitalização em comparação com pacientes submetidos à miectomia septal isolada (26). Além disso, quando a intervenção na valva no momento da miectomia é necessária por causa de doença mitral intrínseca, todos os esforços devem ser feitos para reparar a valva, pois a mortalidade a longo prazo é pior em pacientes com substituição protética em comparação com pacientes que têm miectomia septal e reparo da valva mitral (27).

FIGURA 4 Manejo de sintomas em pacientes com MCH



As cores correspondem à classe de recomendação da Tabela 2. MCH refere-se a miocardiopatia hipertrófica.

8.2. Manejo de pacientes com MCH não obstrutiva com FE preservada

Recomendações para o manejo de pacientes com MCH não obstrutiva com FE preservada
Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 15](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	C-LD	1. Em pacientes com MCH não obstrutiva com FE preservada e sintomas de angina de esforço ou dispneia, são recomendados betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (1-10).
2a	C-EO	2. Em pacientes com MCH não obstrutiva com FE preservada, é recomendável adicionar diuréticos orais quando a dispneia ao esforço persistir, apesar do uso de betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos.
2b	C-LD	3. Em pacientes com MCH não obstrutiva com FE preservada, a utilidade dos inibidores de enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina no tratamento dos sintomas (angina e dispneia) não está bem estabelecida (11).
2b	C-LD	4. Em pacientes altamente selecionados com MCH apical com dispneia ou angina grave (classe III ou IV da NYHA), apesar do tratamento clínico máximo, e com FE preservada e tamanho pequeno da cavidade do VE (volume diastólico final do VE <50 mL/m ² e volume de bombeamento do VE <30 mL/m ²), a miectomia apical realizada por cirurgiões experientes em centros abrangentes pode ser considerada para reduzir os sintomas (12).
2b	C-EO	5. Em pacientes assintomáticos com MCH não obstrutiva, o benefício dos betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não está bem estabelecido.

Sinopse

A MCH sintomática e não obstrutiva é um desafio diagnóstico e terapêutico. Isso está relacionado às diferenças no início da doença, gravidade e risco de desfechos adversos (13). O risco geral de morte relacionada à MCH parece semelhante entre pacientes com e sem fisiologia obstrutiva (14). Dispneia e desconforto torácico são sintomas comuns em pacientes com MCH não obstrutiva. Isso pode ser resultado de pressões de enchimento do VE aumentadas relacionadas à disfunção diastólica (incluindo fisiologia restritiva) ou IC descompensada, aumento da demanda miocárdica de oxigênio, função microvascular prejudicada ou DAC coincidente. A presença de fisiologia restritiva associada à MCH foi descrita em crianças e parece conferir maior risco de desfechos adversos (15). Em pacientes com angina ou fatores de risco para DAC, a DAC obstrutiva deve ser excluída (16). Quadros clínicos comórbidos, incluindo hipertensão, diabetes, obesidade e sedentarismo, costumam contribuir muito para aptidão física reduzida e sintomas em pacientes com MCH não obstrutiva. O controle dessas comorbidades em combinação com terapias farmacológicas para MCH pode fornecer redução ideal da carga de sintomas. Nenhum ensaio clínico avaliou prospectivamente os desfechos de longo prazo com medicamentos em pacientes com MCH não obstrutiva.

Texto de apoio específico para recomendação

1. Em pacientes com MCH não obstrutiva sem DAC obstrutiva, o manejo farmacológico do desconforto torácico é semelhante ao da dispneia. Betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos são agentes de primeira linha. Os dois tratamentos visam a diminuir a frequência

cardíaca, melhorar a função diastólica, reduzir as pressões de enchimento do VE e reduzir a demanda de oxigênio do miocárdio. Esses agentes foram avaliados apenas em alguns pequenos ensaios clínicos, com a maioria dos ensaios tendo uma mistura de pacientes com MCH obstrutiva e não obstrutiva. Em pacientes sem OVSVE, o verapamil ou o diltiazem são eficazes na redução da dor torácica e na melhora da capacidade da prática de exercícios, podendo melhorar os defeitos de perfusão miocárdica de esforço (1,3,4,6,7). Alternativamente, os betabloqueadores são usados em pacientes sintomáticos com base na experiência clínica e na extrapolação da MCH obstrutiva, ao invés dos dados de ensaios clínicos (8,9). Dor torácica refratária isolada é incomum, mas pode ser difícil de controlar sem o uso agressivo de altas doses de bloqueadores de cálcio não diidropiridínicos ou betabloqueadores. As doses do medicamento devem ser tituladas para eficácia com monitoramento de bradicardia ou bloqueio da condução atrioventricular, especialmente se os bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores forem usados em combinação. Os betabloqueadores devem ser o tratamento clínico primário em neonatos e crianças. Dados limitados sugerem que o verapamil (em pacientes >6 meses de idade) pode ser usado com segurança como uma alternativa aos betabloqueadores (10).

2. Diuréticos de alça ou tiazídicos podem ser usados para melhorar a dispneia e a sobrecarga de volume na MCH não obstrutiva quando a sobrecarga de volume estiver presente. Antagonistas da aldosterona também são usados em alguns pacientes. O uso cauteloso de qualquer um desses diuréticos é necessário, geralmente como dosagem

intermitente conforme necessário ou tratamento de baixa dose crônica, para prevenir hipotensão sintomática e hipovolemia (17,18).

- Embora vários estudos-piloto tenham sugerido que os bloqueadores dos receptores de angiotensina e os inibidores de enzima de conversão da angiotensina podem ter benefícios na estrutura e função do miocárdio, um estudo maior controlado por placebo de 124 pacientes com MCH não obstrutiva e obstrutiva (112 com gradiente da VSVE <30 mmHg) não mostrou qualquer benefício do losartan vs. placebo na massa, fibrose ou classe funcional do VE (11). No entanto, o tratamento com losartana não apresentou consequências clínicas adversas e pode ser usado para outras indicações, se necessário.
- Pacientes com hipertrofia apical extensa que se estende até o meio do ventrículo podem ter o volume diastólico final do VE gravemente reduzido e disfunção diastólica grave. Isso geralmente leva a angina refratária, dispneia e arritmias ventriculares com opções médicas muito limitadas. A miectomia transapical para aumentar o tamanho da cavidade do VE com o objetivo de aumentar o volume de bombeamento e diminuir a pressão diastólica final do VE foi recentemente considerada segura e com sintomas reduzidos (12). Embora a experiência de apenas um único centro tenha sido publicada, essa abordagem cirúrgica pode ser uma opção para esse subgrupo raro de pacientes gravemente

sintomáticos com MCH não obstrutiva que têm cavidade do VE pequena e refratária ao tratamento de rotina. Na prática, o tamanho pequeno da cavidade evoluiu para ser definido como volume diastólico final do VE <50 mL/m² e volume de bombeamento do VE <30 mL/m². Essa abordagem cirúrgica requer ampla experiência cirúrgica com MCH e deve ser limitada aos centros de excelência com os maiores volumes, experiência cirúrgica e especialização.

- O objetivo dos betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos é reduzir os sintomas, diminuindo as pressões diastólicas do VE, e melhorar o enchimento do VE com uma frequência cardíaca mais lenta. Na ausência de sintomas, não há dados que indiquem benefício, embora o uso desses agentes possa, paradoxalmente, levar à incompetência cronotrópica. A incompetência cronotrópica iatrogênica deve ser considerada em pacientes com sintomas e sem fisiologia obstrutiva identificada em repouso ou com provocação. A avaliação pode incluir um ECG ambulatorial para procurar um platô de frequência cardíaca ou um teste de esforço para procurar uma resposta inadequada da frequência cardíaca. Não há dados prospectivos que demonstrem o benefício desses agentes em desfechos de longo prazo em pacientes com MCH não obstrutiva.

8.3. Manejo de pacientes com MCH e fibrilação atrial

Recomendações para o manejo da fibrilação atrial

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 16](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com MCH e FA clínica, a anticoagulação é recomendada com DOAC, como opção de primeira linha, e antagonistas da vitamina K, como opção de segunda linha, independente do escore CHA ₂ DS ₂ -VASc (1-5).
1	C-LD	2. Em pacientes com MCH e FA subclínica detectada por dispositivo cardíaco interno ou externo ou monitor com duração >24 horas para um determinado episódio, a anticoagulação é recomendada com DOAC, como opção de primeira linha, e antagonistas de vitamina K, como opção de segunda linha, independente de escore CHA ₂ DS ₂ -VASc (1,6-8).
1	C-LD	3. Em pacientes com FA nos quais a estratégia de controle da frequência é planejada, são recomendados betabloqueadores, verapamil ou diltiazem, com a escolha dos agentes de acordo com as preferências do paciente e suas comorbidades (9,10).
2a	C-LD	4. Em pacientes com MCH e FA subclínica detectada por dispositivo interno ou externo ou monitor, de >5 minutos, mas <24 horas de duração para um determinado episódio, a anticoagulação com DOAC, como opção de primeira linha, e antagonistas de vitamina K, como opção de segunda linha, podem ser benéficos, levando em consideração a duração dos episódios de FA, a carga total de FA, os fatores de risco subjacentes e o risco de sangramento (1,6-8,11).
2a	B-NR	5. Em pacientes com MCH e FA mal tolerada, uma estratégia de controle do ritmo com cardioversão ou drogas antiarrítmicas pode ser benéfica com a escolha de um agente de acordo com a gravidade dos sintomas de FA, preferências do paciente e comorbidades (10,12-24).
2a	B-NR	6. Em pacientes com MCH e FA sintomática, como parte de uma estratégia de controle do ritmo de FA, a ablação por cateter para FA pode ser eficaz quando a terapia medicamentosa é ineficaz, contraindicada ou não é da preferência do paciente (12,25,26).
2a	B-NR	7. Em pacientes com MCH e FA que requerem miectomia cirúrgica, o procedimento cirúrgico de ablação de FA concomitante pode ser benéfico para o controle do ritmo de FA (10,13,27-29).

Sinopse

A FA, comumente observada em pacientes com MCH, está associada a morbidade significativa, qualidade de vida prejudicada e risco substancial de AVC. O tratamento inclui a prevenção de eventos tromboembólicos e o controle dos sintomas. Os sistemas tradicionais de pontuação de risco de AVC usados na população em geral não são preditivos em pacientes com MCH. Os antagonistas da vitamina K são eficazes para a prevenção de AVC, e estudos recentes também apoiam o uso de DOAC. Em vista do risco substancial de AVC, a vigilância periódica da FA permitiria a intervenção precoce com anticoagulantes em pacientes de alto risco. A FA assintomática detectada por dispositivos ou monitores cardíacos também aumenta o risco de AVC, portanto, a decisão de anticoagular deve levar em consideração a duração dos episódios, bem como os fatores de risco subjacentes. Quando uma estratégia de controle do ritmo é necessária, vários medicamentos antiarrítmicos mostraram-se seguros e eficazes, permitindo a individualização de acordo com o substrato subjacente e a preferência do paciente. A ablação por cateter também é uma opção importante, embora o procedimento seja menos eficaz do que na população em geral e haja uma necessidade mais frequente de repetição dos procedimentos e uso concomitante de antiarrítmicos. A ablação cirúrgica da FA, geralmente com a remoção do apêndice atrial, é uma opção potencial de manejo do ritmo em pacientes submetidos à miectomia cirúrgica. A ablação cirúrgica ou procedimento do labirinto da FA geralmente não é considerada uma indicação cirúrgica isolada. Outras arritmias supraventriculares e flutter atrial provavelmente não têm incidência aumentada em pacientes com MCH, e o tratamento geralmente é semelhante ao de populações sem MCH.

Texto de apoio específico para recomendação

1. A FA clínica é a FA que causa sintomas para os quais os pacientes procuram atendimento médico. Embora não haja ECRs sobre isso, o risco de embolização sistêmica é alto em pacientes com MCH e FA. Uma metanálise que incluiu 33 estudos e 7.381 pacientes revelou uma prevalência geral de tromboembolismo em pacientes com MCH com FA de 27,09% e incidência de 3,75 por 100 pacientes (1). O risco de AVC é independente do escore CHA_2DS_2-VASc (30), com um número significativo de AVCs observados em pacientes com escore 0. Uma série de estudos mostraram que a anticoagulação, particularmente a varfarina com alvo de razão normalizada internacional de 2 a 3, reduz o risco de AVC nessa população (2,30), enquanto publicações mais recentes mostraram que DOAC são pelo menos tão eficazes quanto a varfarina, com vantagens adicionais relatadas, como melhor satisfação do paciente e desfechos de longo prazo (3-5). Embora os dispositivos de oclusão do apêndice atrial esquerdo tenham sido avaliados em populações, o número de pacientes com MCH nesses

estudos foi limitado. Assim, o papel dos dispositivos de oclusão do apêndice atrial esquerdo na MCH permanece não testado. As recomendações para anticoagulação de pacientes com flutter atrial são as mesmas para pacientes com FA (14).

2. Semelhante a pacientes sem MCH, a FA subclínica ou assintomática (FASC) é detectada por dispositivos cardíacos em pacientes com MCH. A FASC foi relatada em 16 de 30 pacientes com MCH (53%) após um acompanhamento médio de 595 dias (7). A FA detectada pelo dispositivo foi identificada em 29 de 114 pacientes com MCH (25%), resultando em uma incidência anualizada de 4%/ano (6). Em pacientes sem MCH, a FASC foi associada a um risco aumentado de tromboembolismo, embora menor do que o risco descrito para FA clínica (8). Existe um debate considerável sobre o limite de duração da FA para iniciar a anticoagulação na FASC porque a duração usada para definir e quantificar a FA variou significativamente entre os diferentes estudos. No entanto, os dados mostram cada vez mais que episódios de longa duração estão associados a maior risco. Um subestudo ASSERT (*Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial/Ensaio Clínico de Estimulação Atrial na Redução de Fibrilação Atrial*) sugeriu que apenas episódios >24 horas estavam associados a risco aumentado (15). Além disso, a carga total de FA (11) e a presença de fatores de risco tradicionais influenciam o risco, enquanto episódios muito curtos com duração de alguns segundos não parecem aumentar o risco (16,17). Ao fazer o diagnóstico de FA detectada pelo dispositivo, a revisão dos eletrogramas intracardíacos armazenados é essencial para excluir artefatos ou resultados falso-positivos.
3. Devido à baixa tolerância da FA em pacientes com MCH, uma estratégia de controle de ritmo geralmente é preferida, porque dados mais recentes suportam melhores desfechos com uma estratégia de controle de ritmo em comparação com controles históricos (9,10). Para aqueles pacientes para os quais uma estratégia de controle de frequência é escolhida (p. ex., devido a escolha do paciente, falha do medicamento antiarrítmico ou intolerância), um bloqueador do canal de cálcio não diidropiridínico, um betabloqueador ou uma combinação dos dois é preferível. Existe uma preocupação teórica de que a digoxina poderia exacerbar a OVSVE atribuível a um efeito inotrópico positivo. No entanto, na ausência de um gradiente, a digoxina é uma opção potencial, embora faltem dados sobre a eficácia nessa população. A escolha do medicamento deve ser determinada individualmente de acordo com a idade, substrato subjacente e comorbidades, bem como a gravidade dos sintomas. Os ajustes de dose baseiam-se no equilíbrio entre o controle adequado da frequência e os efeitos colaterais, incluindo bradicardia excessiva. Em pacientes com hipotensão, dispneia em repouso e gradientes de repouso muito altos (p. ex., >100 mmHg), o verapamil deve ser evitado. A ablação do nó

atrioventricular com implante de marca-passo pode ser a última opção nos casos refratários.

4. A FASC é frequentemente observada em pacientes com MCH e dispositivos cardíacos implantados (6,7) e tem sido associada a um risco aumentado de tromboembolismo (8). No entanto, a duração mínima da FASC que confere risco aumentado não foi definida com precisão, porque parece haver um gradiente de risco dependendo do substrato subjacente. Embora os dados do estudo ASSERT tenham sugerido que apenas episódios >24 horas aumentaram o risco de AVC (15), outras evidências sugerem que episódios de duração mais curta podem representar risco em pacientes com fatores de risco tradicionais (16). No estudo ASSERT, o risco absoluto de AVC aumentou com o aumento do escore CHADS₂, atingindo uma taxa de 3,78 por ano naqueles com escore >2 (18). Botto estratificou o risco de acordo com a duração da FA e o escore CHADS₂, com um escore CHADS₂ de 1 aumentando o risco apenas se a duração da FA fosse >24 horas, enquanto, para escores CHADS₂ ≥2, episódios >5 minutos aumentaram o risco (19). Uma estratificação de risco semelhante não está disponível na MCH, mas os fatores de risco para AVC na população com MCH foram identificados e incluem idade avançada, eventos embólicos anteriores, classe funcional da NYHA, diâmetro do átrio esquerdo, doença vascular e espessura máxima da parede do VE (30). Quando uma duração da FA muito curta é observada, a vigilância contínua deve ser mantida, pois a carga da FA tende a progredir.
5. Estudos recentes sugerem que, com os tratamentos atuais, a FA em pacientes com MCH pode ser tratada de modo eficaz, levando a baixa morbimortalidade em comparação com controles históricos (9,10). Em geral, a seleção de medicamentos para controle do ritmo em pacientes com MCH é baseada na extrapolação de estudos da população com FA em geral. No entanto, relatos sugerem que vários medicamentos são seguros e eficazes em uma população com MCH (Tabela 8). A amiodarona tem sido usada há muitos anos e geralmente é considerada uma opção preferida (10,20). A disopirâmida tem sido prescrita com segurança para a redução da OVSVE, mas sua eficácia na FA não está bem estabelecida (21,31). Os dados sobre os agentes antiarrítmicos da classe IC da NYHA são limitados devido a preocupações com seu uso em pacientes com doença cardíaca estrutural. Quando usada, a terapia com agentes da classe IC é mais segura na presença de um CDI (10). Agentes da classe III também foram usados. Um relato recente em 25 pacientes com MCH mostrou que a dofetilida é bem tolerada e facilita o manejo da FA (13). P sotalol também se mostrou seguro e é comumente usado em pacientes pediátricos, tanto na forma oral quanto intravenosa (23,32-34). As precauções de segurança exigidas pela *Food and Drug Administration* dos EUA devem ser adotadas ao prescrever medicamentos antiarrítmicos.
6. A ablação por cateter desempenha um papel importante no manejo da FA e do flutter atrial típico. Embora não existam ECRs nessa área, uma série de metanálises foi publicada em pacientes com MCH submetidos a ablação por cateter para FA refratária a medicamentos, incluindo um que comparou a ablação por cateter entre pacientes com MCH e uma coorte sem MCH (12,25). Em geral, o procedimento é seguro e continua sendo uma ferramenta importante. No entanto, os resultados parecem menos favoráveis em comparação com pacientes sem MCH, com um risco duas vezes maior de recidiva, necessidade mais frequente de repetir os procedimentos e maior uso de medicamentos antiarrítmicos concomitantes. Isso é atribuído ao fato de os pacientes com MCH apresentarem maior grau de remodelação eletrofisiológica e estrutural do que a população sem MCH (25). Os fatores que contribuem para a remodelação atrial incluem OVSVE, comprometimento diastólico, RM e outros fatores. Pode-se postular que uma intervenção agressiva nos estágios iniciais da doença seria mais eficaz, mas isso não foi comprovado e uma remodelagem contínua é esperada. Com isso em mente, alguns autores sugerem a necessidade de uma abordagem de ablação mais extensa, com lesões lineares e ablação de gatilhos não associados às veias pulmonares, muitas vezes necessárias para melhorar a durabilidade do procedimento no longo prazo (26).
7. A FA em pacientes com MCH costuma ser mal tolerada; portanto, às vezes estratégias agressivas de controle do ritmo são necessárias. Em vista da menor taxa de sucesso da ablação por cateter em MCH em comparação com a população geral de FA, a ablação cirúrgica de FA é uma opção de manejo de ritmo potencial, especialmente em pacientes já submetidos à cirurgia cardíaca aberta para miectomia cirúrgica. Em combinação com o alívio cirúrgico do gradiente da VSVE e da RM, que pode limitar ou até mesmo reverter o remodelamento atrial negativo, a ablação cirúrgica concomitante de FA pode ser bem-sucedida na redução da carga de FA. Vários estudos relataram eficácia satisfatória no médio prazo, mas esses relatos incluem universalmente um pequeno número de pacientes e a durabilidade do procedimento parece diminuir com o tempo (27,29). Em um estudo recente que representa a maior série de pacientes com FA tratados cirurgicamente, a ausência de recorrência de FA em 1 ano foi de 44% para pacientes de ablação (n=49) e 75% com o procedimento de labirinto (n=72) (P<0,001) (10). Nesse estudo, com ablação cirúrgica concomitante, a ausência de FA em 3 anos foi de 70%, sendo o tamanho do átrio esquerdo um preditor de recorrência (10). Os dados sobre a ablação de FA cirúrgica autônoma são escassos, mas foram relatados em um número limitado de pacientes.

TABELA 8 Opções de tratamento com medicamentos antiarrítmicos para pacientes com MCH e FA

Medicamento antiarrítmico	Eficácia para FA	Efeitos colaterais	Toxicidades	Uso na MCH
Disopirâmida	Modesta	IC anticolinérgica	QTc prolongado	Particularmente com FA de início precoce
Flecainida e propafenona	?		Pró-arritmia	Geralmente não recomendado na ausência de um CDI
Sotalol	Modesta	Fatiga Bradycardia	QTc prolongado QTc prolongado Pró-arritmia	Razoável
Dofetilida	Modesta	Dor de cabeça	Pró-arritmia	Razoável
Dronedarona	Baixa	IC	QTc prolongado	?
Amiodarona	Modesta-alta	Bradycardia	Fígado, pulmão, tireoide, pele, neuroológico	Razoável

CDI refere-se a cardioversor-desfibrilador implantável; FA, fibrilação atrial; IC, insuficiência cardíaca; e MCH, miocardiopatia hipertrófica.

8.4. Manejo de pacientes com MCH e arritmias ventriculares

Recomendações para o manejo de pacientes com MCH e arritmias ventriculares

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 17](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Em pacientes com MCH e taquiarritmias ventriculares com risco de vida mal toleradas recorrentes e refratárias à terapia medicamentosa antiarrítmica máxima e ablação, a avaliação do transplante cardíaco é indicada de acordo com os critérios atuais de listagem (1,2).
1	Amiodarona, B-NR Dofetilida, C-LD1 Mexiletina, C-LD2 Sotalol, C-LD3	2. Em adultos com MCH e arritmias ventriculares sintomáticas ou choques recorrentes de CDI, apesar do uso de betabloqueador, a terapia com medicamentos antiarrítmicos listados é recomendada, com a escolha do agente sendo guiada por idade, comorbidades subjacentes, gravidade da doença, preferências do paciente e equilíbrio entre eficácia e segurança (3-6).
1	C-LD	3. Em crianças com MCH e arritmias ventriculares recorrentes apesar do uso de betabloqueador, recomenda-se a terapia com medicamentos antiarrítmicos [amiodarona (3,4), mexiletina (6), sotalol (3,4)], com a escolha do agente orientada por idade, comorbidades subjacentes, gravidade da doença, preferências do paciente e equilíbrio entre eficácia e segurança.
1	C-LD	4. Em pacientes com MCH e CDIs com capacidade de estimulação, a programação de estimulação antitaquicardia é recomendada para minimizar o risco de choques (7,8).
2a	C-LD	5. Em pacientes com MCH e TV monomórfica sustentada sintomática recorrente ou choques recorrentes de CDI apesar da programação ideal do dispositivo e nos quais o tratamento com medicamentos antiarrítmicos é ineficaz, não tolerado ou não preferido, a ablação por cateter pode ser útil para reduzir a carga de arritmia (9-11).

Sinopse

Em pacientes com MCH e CDIs, a prevenção de TV recorrente é um objetivo importante do tratamento, porque os choques do CDI têm sido associados a piora na qualidade de vida e piores desfechos (12). A maioria dos estudos sobre prevenção secundária de TV é extrapolada de estudos em pacientes sem MCH, porque os dados sobre o manejo de TV em pacientes com MCH são escassos. A escolha da terapia farmacológica deve ser individualizada de acordo com o substrato individual, mas a amiodarona é geralmente considerada superior, embora às custas de efeitos colaterais aumentados e sem efeito na sobrevida global. Programar os CDIs com estimulação antitaquicardia pode

minimizar o risco de choques, porque TV monomórfica e flutter ventricular são comuns. Nos casos refratários aos medicamentos antiarrítmicos e à programação ideal do CDI, a ablação por cateter é uma opção.

Texto de apoio específico para recomendação

1. O encaminhamento para transplante deve estar de acordo com as diretrizes atuais (13). O encaminhamento para transplante não requer FE reduzida, pois pacientes com FE preservada também podem desenvolver IC avançada com fisiologia restritiva ou arritmias ventriculares intratáveis (1,2).

2. A maioria dos pacientes com MCH e TV provavelmente já está recebendo betabloqueadores, geralmente a primeira opção de tratamento. Como nenhum estudo investigou terapias farmacológicas para prevenir choques do CDI especificamente na população com MCH, as recomendações são extrapoladas de estudos que envolveram diferentes substratos de doenças. No ensaio clínico OPTIC (*Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients*/Terapia Farmacológica Ideal em Pacientes com Cardioversor Desfibrilador), 412 pacientes com arritmias ventriculares documentadas foram randomizados para amiodarona mais betabloqueador, sotalol ou betabloqueador apenas. Em 1 ano, os choques ocorreram em 38,5% dos pacientes atribuídos ao betabloqueador apenas, 24,3% dos pacientes atribuídos ao sotalol e 10,3% dos pacientes atribuídos a amiodarona mais betabloqueador (3). Assim, a amiodarona foi mais eficaz, mas à custa de efeitos colaterais aumentados (3). Em um estudo observacional que incluiu 30 pacientes, a dofetilida, um agente da classe III, diminuiu o número de tratamentos de CDI mesmo depois que outros agentes foram ineficazes (5). A prova de eficácia da mexiletina é escassa, mas muitas vezes é adjuvante da amiodarona (6). Uma metanálise que envolveu oito estudos e 2.268 pacientes confirmou que o benefício do tratamento com medicamentos antiarrítmicos foi impulsionado principalmente pela amiodarona, sem efeito na sobrevida global (4). A segurança e a eficácia dos medicamentos da classe IC, propafenona e flecainida, são incertas, além de preocupações com a segurança quando usados em pacientes com cardiopatia isquêmica (14). Medicamentos com risco de pró-arritmia costumam ser iniciados no hospital.
3. Em pacientes pediátricos com MCH, episódios recorrentes de TV geralmente são tratados com betabloqueadores como terapia de primeira linha. Se a TV for recorrente (com maior ênfase em episódios que são mais rápidos ou mais longos e aqueles que podem desencadear choques de CDI entre pacientes com CDIs), agentes antiarrítmicos adicionais podem ser usados para tratar os sintomas, suprimir eventos recorrentes com risco de vida ou prevenir choques desnecessários do CDI. Os choques do CDI, mesmo quando apropriados, têm sido associados a traumas psicológicos em pacientes pediátricos, e, portanto, é recomendável considerar opções de manejo que minimizem os choques. Para crianças com choques recorrentes do CDI, apesar da terapia antiarrítmica máxima, os dados sobre terapias alternativas, como ablação por cateter, são limitados. Denervação simpática foi relatada, embora os dados sejam limitados a relatos de casos (15).
4. A terapia com CDI demonstrou prevenir a MSC e melhorar a sobrevida em pacientes com MCH (16). Historicamente, acredita-se que o mecanismo da MSC nessa população seja a FV. No entanto, parece que as arritmias ventriculares passíveis de resolução por estimulação antitaquicardia, incluindo TV monomórfica e flutter ventricular, são mais comuns do que se pensava anteriormente. Entre 71 pacientes com MCH e CDIs que receberam terapias adequadas, 74 eram de FV, 18, de flutter ventricular e 57, de TV monomórfica. Além disso, quando a estimulação antitaquicardia esteve disponível, ela foi bem-sucedida em 74% dos episódios (7). Isso é especialmente importante para aqueles com risco de TV monomórfica, como pacientes com aneurismas apicais, embora os pacientes com arritmias ventriculares rápidas também possam se beneficiar.
5. Em pacientes com MCH e arritmias ventriculares recorrentes, apesar da terapia farmacológica, tratamentos adicionais são necessários. De 22 pacientes submetidos à ablação, houve uma taxa de sucesso de 73% sem complicações maiores; porém, digno de nota, a ablação epicárdica foi necessária em 58% (9). A ausência de TV 12 meses de pós-ablação foi encontrada em 11 de 14 pacientes com TV e aneurismas apicais, que é uma fonte comum de TV monomórfica sustentada nessa população (10), e 78% de sobrevida livre de TV foi relatada após ablação epicárdica e endocárdica combinada em nove pacientes com TV monomórfica sustentada (11). Portanto, parece que, em pacientes selecionados com MCH, a ablação epicárdica e endocárdica combinada é uma opção razoavelmente segura e eficaz para o tratamento de TV monomórfica refratária a drogas antiarrítmicas e à programação ideal do CDI. Em uma casuística, a aneurismectomia cirúrgica se mostrou eficaz em três pacientes com aneurismas apicais e arritmias ventriculares incessantes como alternativa à ablação (17). Para pacientes com aneurisma apical que não serão submetidos à cirurgia, a anticoagulação também pode ser considerada, pois pode haver aumento do risco de eventos tromboembólicos (18). Em pacientes pediátricos, a idade e o tamanho do coração devem ser levados em consideração ao se considerar a ablação. Uma opção adicional em casos de TV/FV refratária é a denervação simpática cardíaca esquerda, que tem eficácia em relatos de casos individuais (15).

8.5. Manejo de pacientes com MCH e IC avançada

Recomendações para pacientes com MCH e IC avançada

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 18](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	C-LD	1. Em pacientes com MCH que desenvolvem disfunção sistólica com FEVE <50%, a terapia orientada por diretrizes para IC com FE reduzida é recomendada (1-3).
1	C-LD	2. Em pacientes com MCH e disfunção sistólica, exames diagnósticos para avaliar as causas concomitantes de disfunção sistólica (como DAC) são recomendados (4-6).
1	B-NR	3. Em pacientes com MCH não obstrutiva e IC avançada (classe funcional III a IV da NYHA, apesar da terapia orientada por diretrizes), o TECP deve ser realizado para quantificar o grau de limitação funcional e auxiliar na seleção de pacientes para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico (7,8).
1	B-NR	4. Em pacientes com MCH não obstrutiva e IC avançada (classe III a classe IV da NYHA, apesar da terapia orientada por diretrizes) ou com arritmias ventriculares com risco de vida refratárias à terapia orientada por diretrizes máximas, a avaliação para transplante cardíaco de acordo com os critérios da listagem é recomendada (9-12).
2a	C-EO	5. Para pacientes com MCH que desenvolvem disfunção sistólica (FEVE <50%), é recomendável interromper o uso dos agentes inotrópicos negativos previamente indicados (especificamente, verapamil, diltiazem ou disopiramida).
2a	B-NR	6. Em pacientes com MCH não obstrutiva e IC avançada (classe funcional III a IV da NYHA, apesar de TMOD) que são candidatos ao transplante cardíaco, a terapia com DAVE de fluxo contínuo é recomendável como uma ponte para o transplante cardíaco (13-16).
2a	C-LD	7. Em pacientes com MCH e FEVE <50%, a colocação do CDI pode ser benéfica (3).
2a	C-LD	8. Em pacientes com MCH e FEVE <50%, sintomas de classe funcional II a IV da NYHA, apesar da terapia orientada por diretrizes, e BRE, a TRC pode ser benéfica para melhorar os sintomas (17-21).

Sinopse

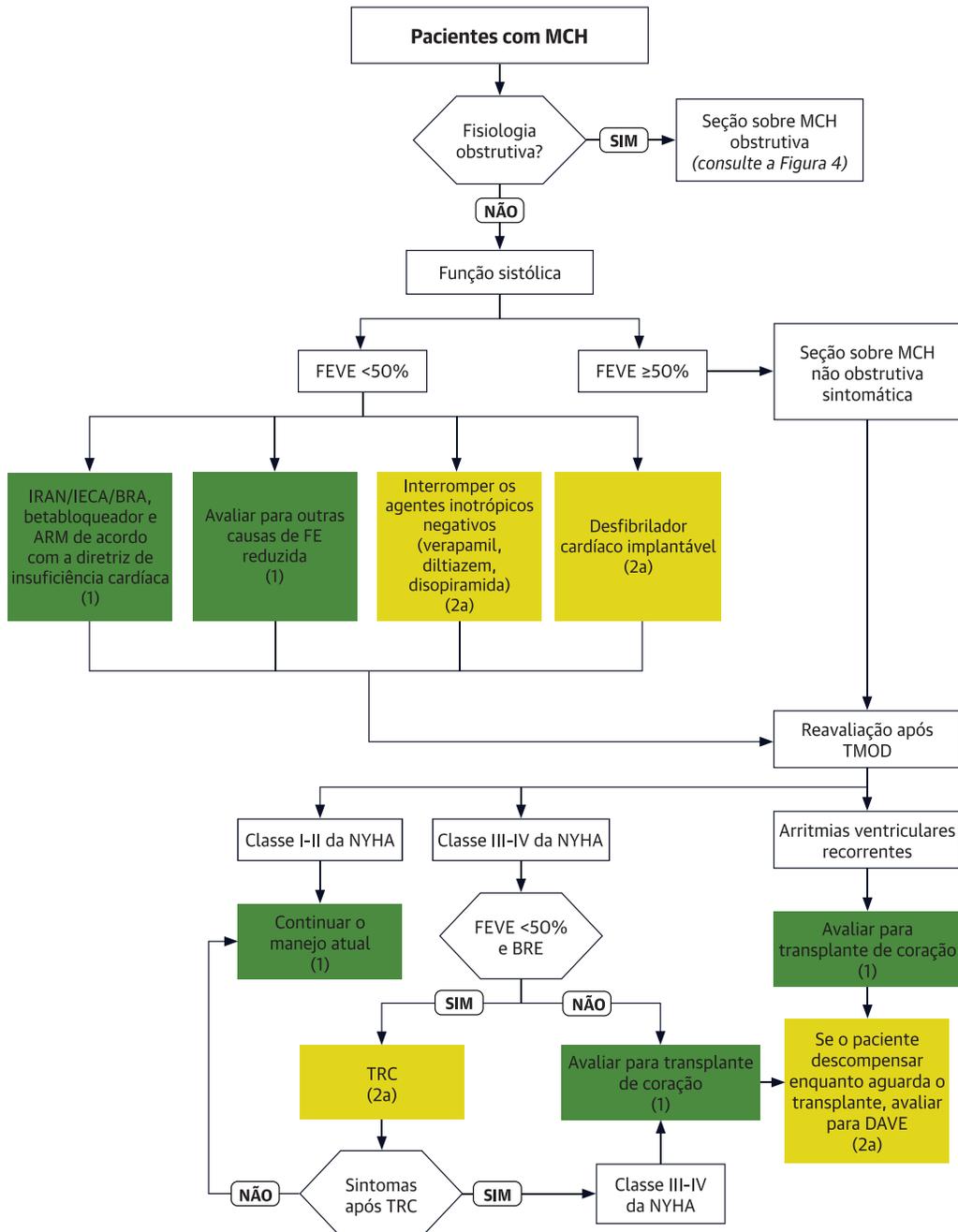
Uma abordagem geral para o manejo dos sintomas de IC é mostrada nas [Figuras 4 e 5](#). Como a FE frequentemente superestima a função sistólica miocárdica em pacientes com MCH, por convenção, uma FE <50% está associada a piores desfechos e, portanto, é considerada uma redução significativa da função sistólica. Dessa forma, em pacientes com MCH, a terapia orientada por diretrizes para IC com FE reduzida é iniciada para FE <50% (em oposição a <40% em outras populações de IC), sendo geralmente baseada nas Diretrizes de Insuficiência Cardíaca (1,2,22-28). O CDI para a prevenção primária de MSC ou a TRC em pacientes com FE <50% e sintomas de classe III a IV da NYHA que atendem a outros critérios para TRC também são usados (1). Independentemente da FEVE, se os pacientes apresentarem arritmias ventriculares recorrentes ou sintomas graves (classe III a classe IV da NYHA) apesar da otimização do tratamento clínico e a TRS não for uma opção, a avaliação do transplante cardíaco é justificada, e o TECP desempenha um papel na estratificação de risco. Às vezes, um DAVE é usado

para pacientes com sintomas de classe III a classe IV da NYHA.

Texto de apoio específico para recomendação

1. Nenhum ECR foi realizado em pacientes com MCH e IC. Quando testados em ECRs em pacientes com MCH e FE normal, nem losartan (31) nem espironolactona (32) tiveram qualquer efeito nos marcadores de fibrose, dimensões do VE, FE ou sintomas. Estudos observacionais de pacientes com MCH e FE <50% indicam pior sobrevida do que a de pacientes com MCH e FE preservada (2,3,33), podendo ser pior do que a de pacientes com miocardiopatia dilatada (34) e não variando com a presença ou ausência de dilatação do VE (35). Assim, embora a MCH tenha sido tipicamente excluída de ECRs em IC, não há razão convincente para acreditar que a MCH com FE reduzida difere o suficiente para desqualificar muitas terapias altamente eficazes, baseadas em evidências e orientadas por diretrizes para IC com FE reduzida, conforme tolerado no presença de fisiologia restritiva (1,22,26).
2. A descoberta de FE reduzida no contexto da MCH é incomum (aproximadamente 5%) e deve levar a uma busca

- apropriada por outras causas potenciais que contribuem para a disfunção do VE (2,4-6,25,35). Essas causas devem incluir, mas não estão limitadas a, DAC, valvopatia e distúrbios metabólicos, conforme descrito nas diretrizes para o manejo da IC com FE reduzida (1).
3. O TECP fornece um método não invasivo para avaliar os componentes cardiovasculares, pulmonares e dos músculos esqueléticos do desempenho do exercício. Em pacientes com MCH, parâmetros de exercício como consumo de oxigênio de pico, ventilação por minuto para produção de CO₂ e limiar anaeróbio ventilatório predizem morte por IC e necessidade de transplante cardíaco (7,8).
 4. A IC avançada, comumente associada, mas não limitada, a aqueles com FE reduzida, surge em um pequeno subconjunto (3% a 5%) de pacientes com MCH não obstrutiva (5,6,36). O encaminhamento para transplante deve estar de acordo com as diretrizes atuais (37). O encaminhamento para transplante não requer FE reduzida, pois pacientes com FE preservada também podem desenvolver IC avançada com fisiologia restritiva (11,12). No entanto, pacientes com MCH, particularmente aqueles com OVSVE cujos sintomas respondem ao tratamento clínico, intervencionista, cirúrgico ou com dispositivo, conforme indicado, não justificariam avaliação para transplante. Uma vez colocados na lista para transplante, os pacientes com MCH podem ter uma mortalidade maior na lista de espera em comparação com pacientes com miocardiopatia dilatada, relacionada em parte ao menor uso de suporte circulatório mecânico atribuível ao menor tamanho do ventrículo esquerdo e perfis hemodinâmicos diferentes (11,38-40). A política revisada *United Network for Organ Sharing Heart Transplant Allocation Policy* de 2018 aborda essa disparidade com critérios de listagem separados e prioridades específicas para pacientes com MCH (41). A sobrevida pós-transplante em pacientes com MCH é comparável e, em alguns estudos, superior à sobrevida de pacientes com outras formas de doença cardíaca (9-11,40,42). Crianças com MCH também devem ser consideradas para transplante se não forem responsivas ou não forem candidatas apropriadas para outras intervenções terapêuticas (43).
 5. Apesar da ausência de ECRs ou dados observacionais, os agentes inotrópicos negativos (especificamente, verapamil, diltiazem e disopirâmida) que são indicados para o manejo da MCH podem precisar ser interrompidos em pacientes com piora dos sintomas de IC. No entanto, esses agentes podem ser mantidos se necessário para o controle da frequência de FA caso a caso.
 6. Pacientes com MCH geralmente são inelégíveis para suporte com DAVE devido às pequenas cavidades do VE e à FE relativamente preservada. No entanto, várias casuísticas demonstraram que o suporte com DAVE de fluxo contínuo resulta em desfechos aceitáveis em pacientes com MCH (13-16), com melhor sobrevida pós-DAVE aumentada em pacientes com MCH e cavidades maiores do VE (>46 a 50 mm) (13,15). Existem dados limitados sobre o papel dos dispositivos de assistência biventricular em pacientes com MCH. Os dados sobre o papel do suporte circulatório mecânico em crianças com MCH são igualmente limitados. Um estudo de 20 crianças com IC avançada com FE preservada, incluindo três com MCH, mostrou sobrevida ruim, com apenas 50% do desmame ou ponte para o transplante realizados com sucesso (44).
 7. Os pacientes com MCH não foram incluídos nos ensaios de prevenção primária do CDI para pacientes com IC. No entanto, um estudo retrospectivo de 706 pacientes com MCH indicou uma redução de 68% na mortalidade em 5 anos em pacientes com MCH não obstrutiva com CDIs (3). O implante profilático do CDI é a prática clínica geralmente aceita para pacientes com MCH e disfunção sistólica (FE ≤50%) (1). Na população pediátrica, o tamanho pequeno do corpo pode afetar a viabilidade e o risco de implantação de CDI e deve ser levado em consideração ao discutir a implantação de CDI.
 8. A TRC é estabelecida para melhorar os sintomas, reduzir hospitalizações por IC e aumentar a sobrevida em pacientes com IC com FE ≤35% e BRE com duração QRS ≥150 ms (1). Não está claro se os mesmos benefícios se aplicam a pacientes com MCH. Pacientes com MCH foram especificamente excluídos de alguns ECRs de TRC na IC (45-47), e, em outros, a proporção de pacientes com MCH incluídos não foi claramente definida (48-51). Além disso, casuísticas oferecem resultados conflitantes sobre o efeito da TRC nos sintomas, na FE e na sobrevida (17-21). Estudos futuros são necessários para identificar pacientes que respondem à TRC e estabelecer critérios de elegibilidade específicos para a doença. Assim, a utilidade da TRC em pacientes com MCH e FE reduzida não está bem estabelecida, mas a TRC pode melhorar os sintomas e as dimensões da câmara do VE em pacientes selecionados.

FIGURA 5 Algoritmo de insuficiência cardíaca

As cores correspondem à classe de recomendação na Tabela 2. ARM refere-se a um antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; BRE, bloqueio de ramo esquerdo; DAVE, dispositivo de assistência ventricular esquerda; ECA, enzima conversora de angiotensina; FE, fração de ejeção; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IRAN, inibidores dos receptores de angiotensina-nepirilisin; MCH, miocardiopatia hipertrófica; NYHA, New York Heart Association; TMOD, terapia e manejo orientados por diretrizes; e TRC, terapia de ressincronização cardíaca.

9. CONSIDERAÇÕES SOBRE ESTILO DE VIDA PARA PACIENTES COM MCH

A [Tabela 9](#) aborda considerações de estilo de vida para pacientes com MCH.

TABELA 9 Considerações sobre estilo de vida para pacientes com MCH

Considerações sobre estilo de vida*	
Esportes/atividade	Para a maioria dos pacientes com MCH, exercícios recreativos de intensidade leve a moderada são benéficos para melhorar a aptidão cardiorrespiratória, o funcionamento físico e a qualidade de vida e para a saúde geral, de acordo com as diretrizes de atividade física para a população em geral.
Gravidez	Para mulheres com MCH clinicamente estável que desejam engravidar, é recomendável aconselhar que a gravidez geralmente é segura como parte de uma discussão compartilhada sobre os potenciais riscos maternos e fetais e o início da terapia orientada por diretrizes.
Comorbidades	O médico deve monitorar e aconselhar os pacientes sobre a prevenção e o tratamento de comorbidades que podem piorar a gravidade da MCH (doença cardiovascular aterosclerótica, obesidade, hipertensão, transtornos respiratórios durante o sono).

*A tomada de decisão compartilhada é um componente importante do aconselhamento e das modificações do estilo de vida. MCH refere-se a miocardiopatia hipertrófica.

9.1. Esportes e atividades

Recomendações para esportes e atividades

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 19](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Para a maioria dos pacientes com MCH, exercícios recreativos de intensidade leve a moderada* são benéficos para melhorar a aptidão cardiorrespiratória, o funcionamento físico e a qualidade de vida e para a saúde geral, de acordo com as diretrizes de atividade física para a população em geral (1-3).
1	C-EO	2. Para atletas com MCH, uma avaliação abrangente e discussão compartilhada dos riscos potenciais da participação em atividades esportivas com um profissional de saúde especializado é recomendada (4).
2a	C-EO	3. Para a maioria dos pacientes com MCH, a participação em esportes competitivos de baixa intensidade é recomendável (5,6).
2a	C-LD	4. Em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo para MCH, a participação em competições esportivas de qualquer intensidade está liberada (5-11).
2b	C-LD	5. Para pacientes com MCH, a participação em atividades recreativas de alta intensidade ou atividades esportivas competitivas de moderada a alta intensidade pode ser considerada após uma avaliação abrangente e discussão compartilhada, repetida anualmente com um profissional de saúde especializado que informa que o risco de morte súbita e choques de CDI pode ser aumentado, e com o entendimento de que as decisões de elegibilidade para participação em esportes de competição frequentemente envolvem terceiros (p. ex., médicos da equipe, consultores e outras lideranças institucionais) agindo em nome das escolas ou equipes (4,7-11).
3: dano	B-NR	6. Em pacientes com MCH, não deve ser realizada a colocação do CDI com o único propósito de participação em competições de atletismo (5,7,12).

*O exercício recreativo é feito com o propósito de lazer, sem necessidade de treinamento sistemático e sem o propósito de se destacar ou competir com os outros.

Sinopse

Embora a atividade física regular seja bem conhecida por promover a longevidade e reduzir o risco geral de doenças cardiovasculares, as recomendações para exercícios recreativos e participação em esportes competitivos para pacientes com MCH têm sido desafiadoras (5,6,12,13). Os dados disponíveis fornecem informações discordantes sobre o risco de MSC com a participação nessas atividades e a proporção desses eventos de MSC que são atribuíveis

à MCH (14-21). Embora estudos observacionais anteriores identifiquem MCH como uma das causas mais comuns de MSC entre atletas de competições (14,15), a MSC é, em geral, um evento raro em jovens (17,22), incluindo atletas (18,20,21,23) e aqueles com diagnóstico de MCH (24,25). Devido a esses achados um tanto díspares e à enorme heterogeneidade na expressão da doença de MCH, não é possível definir com segurança para qualquer paciente individual com MCH o grau em que o risco pode ser aumen-

tado pela participação em esportes recreativos ou competitivos vigorosos. Por essas razões, a avaliação de atletas com MCH deve incorporar um diálogo compartilhado, com valorização da contribuição/participação individual do paciente em uma discussão equilibrada com uma compreensão do risco potencial de MSC associado à atividade física (4,26-28). As decisões finais para elegibilidade para participação em esportes competitivos geralmente envolvem terceiros agindo em nome das escolas ou equipes.

Texto de apoio específico para recomendação

- Os benefícios cardiovasculares e gerais da atividade física regular para a saúde estão bem estabelecidos. No entanto, a inatividade é prevalente entre os pacientes com MCH (29,30). *The Physical Activity Guidelines for Americans* recomendam que os adultos realizem pelo menos 150 a 300 minutos de intensidade moderada ou 75 a 150 minutos de exercícios aeróbicos de intensidade vigorosa por semana e que as crianças realizem pelo menos 60 minutos de moderada a exercícios vigorosos diários (31). No estudo RESET-HCM (*Randomized Exploratory Study of Exercise Training in Hypertrophic Cardiomyopathy*/Estudo Exploratório Randomizado de Treinamento Físico em Miocardiopatia Hipertrofica), os pacientes adultos que seguiram as prescrições de exercícios de intensidade moderada, comparados com aqueles que fazem sua atividade usual, mostraram melhorias significativas na capacidade de praticar exercícios medida pelo consumo de oxigênio de pico, bem como melhorias subjetivas no funcionamento físico após 4 meses de treinamento (1). Embora o estudo tenha sido insuficiente para a segurança, não houve eventos adversos importantes e nenhum aumento nas arritmias não letais no grupo de treinamento de exercício em comparação com o grupo de atividade usual. O aumento da atividade física também foi associado à melhora da qualidade de vida em pacientes com MCH (32). Ao elaborar recomendações de exercícios, a intensidade do exercício pode ser medida por equivalentes metabólicos de tarefa com equivalentes metabólicos (METs) leves <3, moderados 3 a 6 e vigorosos >6, conforme definido pelo *Compendium of Physical Activities* (33), por % da frequência cardíaca máxima alcançada (leve: 40% a 50%, moderada: 50% a 70%, vigorosa: >70%) ou pelo nível de esforço percebido na escala de Borg (leve: 7 a 12, moderado: 13 a 14, vigoroso: ≥15) (34). Algum período inicial de exercício supervisionado pode ser necessário para alguns pacientes, como os excluídos do estudo RESET-HCM por causa de uma resposta anormal da pressão arterial ao exercício, uma história de arritmias ventriculares desencadeadas por exercício ou IC avançada. Crianças com MCH geralmente podem participar de educação física na escola, com a exceção de que a criança não receba notas e não seja cronometrada ou pontuada por desempenho. A presença de desfibriladores perto de pracinhas e/ou instalações pode fornecer um nível de segurança. Os dados são insuficientes para fazer recomendações formais sobre o exercício isométrico, embora pareça prudente desaconselhar a manobra de Valsalva, que pode piorar agudamente a OVSVE.
- Existe um nível de incerteza em relação ao grau em que o risco pode ser aumentado durante a participação em atividade esportiva para atletas com MCH. Os profissionais de saúde especialistas estarão familiarizados com as evidências e estudos em andamento relevantes para essas discussões e, portanto, estarão na melhor posição para fornecer orientação no contexto da tomada de decisão compartilhada (4). Particularmente para pacientes com fisiologia obstrutiva, o conselho para evitar desidratação ou exposição a condições ambientais extremas (calor, umidade) é importante.
- Esportes de baixa intensidade são aqueles em que o componente aeróbio não ultrapassaria três METs, a frequência cardíaca seria <50% do máximo ou o nível de esforço percebido não seria superior a 12 na escala de Borg (33).
- Os estudos disponíveis não fornecem evidências de que indivíduos com genótipo positivo sem HVE apresentam risco de MSC acima daquele da população em geral (5,6).
- As diretrizes anteriores da AHA/ACC recomendavam contra a participação na maioria dos esportes competitivos para pacientes com MCH com base na complexa interação entre o substrato eletrofisiológico anormal subjacente na MCH, nas alterações fisiológicas que ocorrem durante a competição e nos dados observacionais de que a MCH é uma causa comum de MSC entre atletas (5,12,13,35). Mais recentemente, dados de uma série de estudos (o número total de pacientes com MCH incluídos é <500) demonstraram uma carga semelhante de arritmias ventriculares em pacientes com MCH envolvidos em esportes de competição em comparação com aqueles que não o fazem (7-11). Embora o risco de MSC possa ser aumentado para pacientes com MCH que participam de esportes competitivos de intensidade moderada a alta, definir precisamente esse risco para qualquer paciente com MCH não é possível. As decisões de elegibilidade para atletas de competição com MCH não devem ser baseadas na estratégia de estratificação de risco convencional (Seção 7 deste documento) nem os pacientes devem ser necessariamente tranquilizados por certos aspectos da expressão morfológica, como espessura leve da parede do VE ou ausência de obstrução da via de saída. Embora alguns defendam o monitoramento prolongado de eventos, não há dados que apoiem isso. Como o risco preciso para a participação em esportes para indivíduos com MCH não é facilmente quantificável e provavelmente difere em todo o enorme espectro de atividades físicas exigidas por diferentes tipos de esportes, existe a oportunidade de algum grau de flexibilidade,

responsabilidade individual e escolha ao tomar decisões de elegibilidade para pacientes-atletas individuais com MCH. Avaliações e discussões compartilhadas com atletas com MCH em relação à participação em esportes devem ser realizadas por profissionais de saúde com experiência em MCH e ser repetidas pelo menos uma vez por ano ou antes disso, se surgirem novos sintomas (4,27).

6. A estratificação do risco de morte súbita e as recomendações para a colocação do CDI devem ser feitas de acordo com o algoritmo apresentado neste documento de orientação, independentemente das decisões relativas à participação em esportes. A utilização inadequada do CDI exporia os pacientes desnecessariamente a complicações relacionadas ao dispositivo e deve ser evitada (5,7,12).

9.2. Ocupação

Manejo para ocupação em pacientes com MCH

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
2a	C-EO	1. Para pacientes com MCH, é recomendável seguir as diretrizes de doenças cardiovasculares da <i>Federal Motor Carrier Safety Administration</i> , que permitem a condução de veículos motorizados comerciais, se eles não tiverem um CDI ou quaisquer fatores de risco importantes para MSC e estiverem seguindo um plano de manejo direcionado por diretrizes (1).
2a	C-EO	2. Para piloto com diagnóstico de MCH, é recomendável seguir as diretrizes da <i>Federal Aviation Administration</i> , que permitem a consideração de funções de voo múltiplo, desde que sejam assintomáticos, sejam considerados de baixo risco para MSC e possam realizar um teste de esforço máximo em esteira com pico de 85% frequência cardíaca (2).
2b	C-EO	3. Pacientes com MCH podem considerar ocupações que requerem trabalho manual, levantamento de peso ou alto nível de desempenho físico após uma avaliação clínica abrangente, estratificação de risco para MSC e implementação de manejo orientado por diretrizes. Antes de se chegar a uma decisão compartilhada entre o médico e o paciente, o médico deve informar que os riscos associados às necessidades físicas dessas ocupações são incertos.

Sinopse

Há uma série de considerações ocupacionais para pacientes com MCH, particularmente quando há potencial para perda de consciência que pode colocar o paciente ou outras pessoas em uma situação prejudicial. Para algumas ocupações (motorista comercial e piloto de aeronave), existem diretrizes e restrições federais que não podem ser substituídas por este documento de diretrizes.

Texto de apoio específico para recomendação

1. A *Federal Motor Carrier Safety Administration* atualizou suas diretrizes em 2015 (1). A autorização para dirigir um veículo comercial pode ser obtida por pacientes com MCH que não possuam um CDI e não possuam nenhum dos principais fatores de risco para MSC (Seção 7 deste documento).

2. As diretrizes da *Federal Aviation Administration* não listam explicitamente a MCH como um diagnóstico desqualificante para pilotar uma aeronave. No entanto, um relato recente de um grupo de trabalho de aviação ocupacional afirma que, para pacientes com MCH que são assintomáticos, podem ser considerados para funções de voo com outros membros da tripulação (2). Não há restrições para que pacientes com MCH sejam tripulantes não pilotos.

3. Ocupações que exigem considerável trabalho manual pesado (p. ex., construção) ou um alto nível de desempenho físico (p. ex., policiais, bombeiros) podem impor algum risco aos pacientes com MCH, mas também potencialmente a um colega de trabalho ou ao público, no caso de perda de consciência. Portanto, é importante abordar essas decisões individualmente e no contexto de uma tomada de decisão compartilhada.

9.3. Gravidez

Recomendações para gravidez em pacientes com MCH

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 20](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	B-NR	1. Para mulheres grávidas com MCH e FA ou outras indicações para anticoagulação, heparina de baixo peso molecular ou antagonistas da vitamina K (na dose terapêutica máxima de <5 mg por dia) são recomendados para prevenção de AVC (1-3).
1	C-LD	2. Em gestantes com MCH, betabloqueadores selecionados devem ser administrados para sintomas relacionados à obstrução da via de saída ou arritmias, com monitoramento do crescimento fetal (4,5).

(Continuação)

1	C-LD	3. Na maioria das gestantes com MCH, o parto vaginal é recomendado como a opção de parto de primeira escolha (4,5).
1	B-NR	4. Em famílias afetadas com MCH, devem ser oferecidos aconselhamento pré-concepção e reprodução pré-natal e aconselhamento genético (4-7).
1	C-EO	5. Para gestantes com MCH, o atendimento deve ser coordenado entre seu cardiologista e um obstetra. Para pacientes com MCH consideradas de alto risco, é aconselhável consultar um especialista em medicina materno-fetal.
2a	C-LD	6. Para mulheres com MCH clinicamente estável que desejam engravidar, é recomendável aconselhar que a gravidez geralmente é segura como parte de uma discussão compartilhada sobre os potenciais riscos maternos e fetais e o início da terapia orientada por diretrizes (8-11).
2a	C-LD	7. Em gestantes com MCH, a cardioversão para FA nova ou recorrente, principalmente se sintomática, é recomendável (7,12).
2a	C-LD	8. Em gestantes com MCH, a anestesia geral ou peridural é recomendável, com precauções para evitar hipotensão (9).
2a	C-EO	9. Em gestantes com MCH, é recomendável realizar ecocardiografias seriadas, principalmente durante o segundo ou terceiro trimestre, quando a carga hemodinâmica é mais elevada ou se houver desenvolvimento de sintomas clínicos (8).
2b	C-EO	10. Em mulheres grávidas com MCH, a ecocardiografia fetal pode ser considerada para o diagnóstico de MCH fetal no contexto do aconselhamento pré-natal.

Sinopse

A gravidez é bem tolerada na maioria das mulheres com MCH. A mortalidade materna é muito baixa, com apenas três mortes súbitas relatadas na literatura, todas em pacientes de alto risco (e uma não diagnosticada), nos últimos 17 anos (8-11). Sintomas (dispneia, dor no peito, palpitações) e complicações (IC e arritmias) ocorrem em cerca de 25% das mulheres grávidas com MCH, para as quais a maioria tinha sintomas anteriores à gravidez. Não há diferença nos desfechos relatados para mulheres com OVSVE em comparação com aquelas sem obstrução.

Texto de apoio específico para recomendação

1. A FA está associada a AVC na MCH e pode ser mitigada por anticoagulação (1-3). Tanto a heparina de baixo peso molecular quanto a varfarina de dose baixa apresentam risco aceitável durante a gravidez e devem ser administradas de acordo com as diretrizes de doença valvar cardíaca da AHA/ACC de 2014 (13). Doses diárias de varfarina >5 mg foram associadas a aumento da teratogenicidade em pequenos estudos observacionais (14-19). Não há dados de segurança suficientes sobre DOAC na gravidez.
2. A maioria dos betabloqueadores (isto é, metoprolol, bisoprolol, labetalol, pindolol, propranolol) são geralmente considerados seguros para uso durante a gravidez; no entanto, o atenolol tem algumas evidências de risco fetal potencial. O monitoramento mais detalhado do crescimento

fetal e a vigilância para bradicardia fetal podem ser considerados para gestantes que usam betabloqueadores (4,5).

3. Em mulheres grávidas com doença cardiovascular, incluindo miocardiopatias, os desfechos adversos durante o parto são baixos (3% a 4%) e semelhantes entre o parto vaginal e a cesariana (6). A manobra de Valsalva durante o trabalho de parto também demonstrou ser bem tolerada. As taxas de sangramento, incluindo hemorragia grave com necessidade de transfusões, são maiores em mulheres que se submetem a uma cesariana. Portanto, a cesariana deve ser reservada apenas por motivos obstétricos ou por motivos cardíacos de emergência ou outros motivos de saúde materna. Idealmente, um plano de parto deve ser estabelecido no final do segundo trimestre.
4. O aconselhamento genético pré-natal é útil para explicar o risco de transmissão de doenças, bem como para discutir as opções reprodutivas potenciais. Essas opções reprodutivas incluem diagnóstico genético pré-implantação, triagem fetal, teste pré-natal e opções de exame genético pós-natal. Os benefícios e potenciais danos podem ser discutidos para cada uma dessas opções, de modo que o indivíduo ou casal possa tomar uma decisão totalmente informada sobre o exame genético pré-natal e o rastreamento fetal (4-7).
5. Uma equipe de atendimento multidisciplinar, que inclui cardiologistas e especialistas em medicina materno-fetal,

pode fornecer manejo abrangente de gestantes com MCH.

6. As decisões relativas à gravidez em mulheres com MCH incluem uma discussão compartilhada. Essa discussão mostra que a mortalidade materna com a gravidez é muito baixa e os eventos cardíacos ocorrem principalmente naquelas com sintomas preexistentes e eventos cardíacos prévios (8-11). Nas mulheres muito sintomáticas, são discutidas as opções para mitigar o risco antes da concepção. Dependendo da circunstância individual, essas opções podem incluir TRS para mulheres com OVSVE sintomática refratária a medicamentos, tratamentos de IC avançados para mulheres com IC ou implantação de CDI para mulheres com características de alto risco para arritmias ventriculares.
7. A maioria dos agentes antiarrítmicos é contraindicada durante a gravidez devido aos potenciais efeitos teratogênicos, e muitos não são recomendados para pacientes com MCH. A cardioversão durante a gravidez pode ser realizada com risco mínimo para o feto e, portanto, é preferida para restaurar o ritmo sinusal em gestantes

com MCH, principalmente se forem sintomáticas (7). A anticoagulação para diminuir o risco de tromboembolismo associado à cardioversão precisaria ser individualizada com base no trimestre da gravidez e no risco de anticoagulação para o feto.

8. Anestesia peridural e geral são modos comuns de anestesia para tornar o parto mais confortável para a paciente. Geralmente, não há contraindicações para nenhuma dessas formas de anestesia em pacientes grávidas com MCH, desde que se tome cuidado para evitar hipotensão (9).
9. A maioria das complicações que surgem durante a gravidez ocorrem no terceiro trimestre (8). Portanto, seria recomendável realizar ecocardiografia nos estágios finais da gravidez ou se surgirem novos sintomas.
10. A ecocardiografia fetal está disponível para o diagnóstico pré-natal de MCH e é usada em algumas famílias selecionadas, particularmente se houver uma história de início de doença pediátrica ou manifestações graves da doença nos pais ou outros familiares (4).

9.4. Comorbidades

Recomendações para pacientes com comorbidades

Os estudos referenciados que apoiam as recomendações estão resumidos no [Suplemento de dados on-line 21](#).

CR	NE	RECOMENDAÇÕES
1	C-EO	1. Em pacientes com MCH, a adesão às diretrizes de prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica é recomendada para reduzir o risco de eventos cardiovasculares (1).
1	B-NR	2. Em pacientes com MCH com sobrepeso ou obesos, o aconselhamento e intervenções abrangentes no estilo de vida são recomendados para alcançar e manter a perda de peso (1) e possivelmente diminuir o risco de desenvolver OVSVE, IC e FA (2-4).
1	C-LD	3. Em pacientes com MCH e hipertensão, modificações no estilo de vida e tratamento clínico para hipertensão são recomendados (1), com preferência por betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos em pacientes com MCH obstrutiva (4-8).
1	C-LD	4. Em pacientes com MCH, a avaliação dos sintomas de transtornos respiratórios durante o sono é recomendada e, se estiverem presentes, o encaminhamento a um especialista em medicina do sono para avaliação e tratamento (9-12).

Sinopse

Comorbidades, incluindo hipertensão, obesidade e transtornos respiratórios durante o sono, são comuns em pacientes com MCH e podem contribuir para o aumento da carga de sintomas, OVSVE, IC e FA. O aconselhamento e manejo adequados dessas afecções em pacientes com MCH é um componente crítico de seu tratamento.

Texto de apoio específico para recomendação

1. Pacientes com MCH são frequentemente afetados por outras doenças, incluindo hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e obesidade, e também podem manter práticas de estilo de vida pouco saudáveis, incluindo inatividade e abuso de tabaco, que juntos podem comprometer sua saúde

cardiovascular geral. Além do tratamento da MCH, a implementação de estratégias comprovadas de prevenção primária é justificada em pacientes sintomáticos e assintomáticos (1).

2. O excesso de peso é muito comum em pacientes adultos com MCH, sendo >70% com IMC >25 e >30% com IMC >30 (2-4). A obesidade também é comum em pacientes pediátricos com MCH, com quase 30% tendo IMC no percentil 99 para idade e sexo (13). Pacientes obesos têm uma carga aumentada de HVE e massa (2,3,13), são mais sintomáticos, são mais propensos a ter OVSVE e têm capacidade de exercício reduzida (2-4). Em um grande registro prospectivo e multicêntrico de pacientes com MCH, a obesidade foi independentemente associada a um desfecho composto de morte, IC, FA, arritmias ventriculares e AVC, com taxas de

risco variando de 1,4 a 1,9 (4). Embora os pacientes obesos fossem menos propensos a carregar uma variante do gene do sarcômero, a obesidade aumentou o risco em pacientes genótipo positivo e genótipo negativo. As intervenções para perda de peso em pacientes obesos com MCH, portanto, têm o potencial de reduzir os sintomas e desfechos adversos, além de ser um componente importante da prevenção primária para a saúde cardiovascular geral.

3. A hipertensão é comumente coexistente em pacientes adultos com MCH, com uma prevalência de ~35% a 50% (4-6), afetando desproporcionalmente os pacientes com variante negativa do sarcômero (7). Intuitivamente, a sobrecarga da pressão ventricular esquerda imposta pela pressão arterial sistêmica elevada pode desencadear o início ou exacerbar a HVE. A hipertensão tem sido associada ao aumento da penetrância em portadores de variantes genéticas (8). A pressão arterial alvo deve estar de acordo com as diretrizes de prevenção primária. Em pacientes com MCH obstrutiva sintomática, betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos são frequentemente usados como terapia de primeira linha (14). Diuréticos de baixa dose também podem ser usados como agentes anti-hipertensivos. Embora alguns pacientes com fisiologia obstrutiva possam tolerar a terapia vasodilatadora, esses agentes podem exacerbar a OVSVE e os sintomas.
4. Os distúrbios respiratórios do sono são altamente prevalentes em pacientes com MCH, afetando 55% a 70%. Pacientes com apneia obstrutiva do sono são mais velhos, mais frequentemente hipertensos e têm maior carga de sintomas e capacidade de exercício reduzida (9,11). A apneia obstrutiva do sono também foi associada a uma maior prevalência de FA (10) e TVNS (12). O diagnóstico e o tratamento da apneia obstrutiva do sono podem reduzir os sintomas e as complicações arritmicas em pacientes com MCH, mas não foram testados sistematicamente.

10. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

10.1. Limitações e lacunas de conhecimento

10.1.1. Ensaios clínicos

Poucos ensaios clínicos, particularmente ECRs, têm sido realizados sobre MCH. Assim, muitas das recomendações feitas nesta diretriz baseiam-se em dados de estudos observacionais ou opinião de especialistas. Mais dados são necessários para identificar estratégias para melhorar a capacidade funcional (particularmente em pacientes sintomáticos com MCH não obstrutiva), para atenuar a progressão da doença e para reduzir os desfechos adversos. Os ECRs são desafiadores nessa população, por causa das taxas gerais de eventos muito baixas e uma taxa lenta de progressão da doença na maioria dos pacientes. Dessa forma, há uma necessidade clara de novos delineamentos

de ensaios e ferramentas de resultados relatados por pacientes específicos para avaliar rigorosamente o impacto de novas terapias em desfechos significativos, incluindo diferenças baseadas em qualidade de vida e sexo entre pacientes com MCH.

10.1.2. Prevenir ou atenuar a progressão da doença

Atualmente, não há terapias preventivas ou modificadoras da doença conhecidas para a MCH, em grande parte devido ao conhecimento insuficiente da biologia subjacente que leva ao surgimento e à progressão da doença. Em um pequeno ECR, o diltiazem estabilizou a relação entre espessura e dimensão da parede do VE em portadores de variantes do gene sem HVE e diminuiu a massa do VE e o enchimento diastólico em um subgrupo (1). O valsartan está sendo testado quanto ao seu potencial para atenuar a progressão da doença em portadores de variantes de genes jovens sem HVE e naqueles com manifestações precoces de MCH (2). A edição de genes de variantes de genes causais subjacentes usando tecnologias como CRISPR/Cas9, terapia de substituição de genes e silenciamento de alelo específico estão sendo investigados em estudos pré-clínicos, mas são de aplicabilidade clínica incerta no momento devido a eficácia desconhecida e preocupações com efeitos indesejados ou toxicidade.

10.1.3. Reduzir a carga dos sintomas e aumentar a capacidade funcional, particularmente em MCH não obstrutiva

Embora os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos sejam a base do tratamento clínico para pacientes com MCH, seu uso é amplamente empírico e baseado em um pequeno número de estudos. Outros medicamentos que foram testados em ECRs em pacientes com MCH não mostraram benefício, demonstraram toxicidade ou sinal de dano (3-5). Um ensaio clínico aberto de fase 2 não randomizado de um inibidor de pequena molécula de miosina mostrou diminuição dos gradientes da VSVE pós-exercício, melhora da capacidade de exercício e diminuição dos escores de dispneia (6). Isso agora está sendo investigado em um ECR de fase 3 (7). Em pacientes com MCH não obstrutiva, um estudo de fase 2 mostrou que o tratamento com o inibidor de miosina estava associado a uma redução no NT-proBNP (8). Ensaios clínicos em andamento estão testando inibidores de miosina quanto à eficácia na melhoria da capacidade funcional em pacientes com MCH tanto obstrutiva quanto não obstrutiva. Também são necessários ensaios clínicos que testem intervenções no estilo de vida para reduzir a carga de sintomas. Devido aos benefícios da reabilitação cardiopulmonar em outras doenças cardíacas, a inclusão da MCH na lista de diagnósticos reembolsáveis ampliaria esses benefícios para essa população.

10.1.4. Estratificação de risco

Apesar da existência de vários estudos prospectivos grandes examinando preditores de risco de MSC, os algoritmos de estratificação de risco ainda têm valores preditivos positivos baixos, de modo que muitos CDIs são colocados desnecessariamente. Por outro lado, a parada cardíaca súbita ou MSC ocorre em pacientes sem fatores de risco estabelecidos, embora seja raro. Novos fatores de risco e ferramentas para aumentar o poder dos algoritmos de estratificação de risco são necessários, especialmente em crianças. Da mesma forma, a capacidade de prever quais pacientes com MCH sofrerão outros desfechos adversos, como IC e FA, é limitada. Essas perguntas se beneficiarão da montagem e do crescimento contínuos de registros grandes e prospectivos que rastreiam os desfechos clínicos em pacientes bem genotipados e fenotipados com MCH. Estudos incluindo um número maior de populações pediátricas e não brancas com MCH são particularmente necessários.

10.1.5. Manejo de arritmia

A FA afeta uma grande proporção de pacientes adultos com MCH, muitas vezes é mal tolerada e pode ser mais refratária a intervenções farmacológicas e baseadas em cateter do que em pacientes sem MCH (9-13). Avanços técnicos na terapia ablativa para FA podem aumentar a taxa de sucesso em pacientes com MCH (14). A prevenção e o tratamento de arritmias ventriculares em pacientes com CDIs e MCH podem ser problemáticos por uma série de razões. Eles incluem a idade muitas vezes jovem na implantação e a necessidade de revisões do gerador e do eletrodo para toda a vida e a alta taxa de choques inadequados para taquicardia sinusal e arritmias atriais. Os avanços na tecnologia do dispositivo, discriminação de arritmia e algoritmos de tratamento podem ser benéficos para essa população.

10.1.6. Genética

Os serviços de exames genéticos não estão amplamente disponíveis fora dos centros experientes. É necessário maior acesso a aconselhamento e exames genéticos para todos os pacientes com MCH. Também são necessários algoritmos aprimorados para a interpretação de variantes atualmente classificadas como variantes de significância incerta. Isso será muito facilitado pelos esforços do *Clinical Genome Resource* (ClinGen), um recurso financiado pelo *National Institutes of Health*, em curadoria de variantes de especialistas (<https://clinicalgenome.org/>) (15).

Aproximadamente 50% dos casos de MCH são geneticamente indefinidos. A descoberta de um novo gene é necessária para identificar genes causais adicionais, reconhecendo que muitos desses casos podem resultar de uma combinação de variantes poligênicas e fatores ambientais.

A investigação das associações fenotípicas e dos desfechos clínicos associados às variantes individuais também deve continuar.

10.1.7. Exercício e participação em esportes

Os dados sobre os riscos potenciais da participação em esportes para pacientes com MCH são limitados. Embora este documento de orientação introduza o conceito de uma discussão compartilhada sobre a participação nos esportes, mais dados são necessários para enquadrar essas discussões e fundamentar as decisões do paciente. Um estudo observacional prospectivo e multicêntrico para determinar como as práticas de exercícios (incluindo esportes vigorosos e competitivos) impactam nos desfechos dos pacientes e na qualidade de vida está em andamento. Um estudo randomizado comparando a eficácia de exercícios de alta intensidade vs. exercícios de intensidade moderada para melhorar a aptidão cardiorrespiratória e a reserva diastólica em pacientes com MCH também está em andamento.

PRESIDENTES E EQUIPE

American College of Cardiology

Athena Poppas, MD, FACC, Presidente

Cathleen Gates, Diretora Executiva Interina

John S. Rumsfeld, MD, PhD, FACC, Chefe de Ciência e Qualidade

MaryAnne Elma, MPH, Diretora Sênior, Ciência, Educação, Qualidade e Publicação

Grace D. Ronan, Líder de Equipe, Publicações de Política Clínica

Timothy W. Schutt, MA, Analista de Política Clínica

American College of Cardiology/American Heart Association

Thomas S. D. Getchius, Diretor, Estratégia e Operações de Diretrizes

Abdul R. Abdullah, MD, Diretor, Ciência e Metodologia de Diretrizes

Laura Mitchell, Conselheira de Diretrizes

American Heart Association

Mitchell S.V. Elkind, MD, MS, FAAN, FAHA, Presidente

Nancy Brown, Diretora Executiva

Mariell Jessup, MD, FAHA, Chefe da Área Médica e de Ciência

Radhika Rajgopal Singh, PhD, Vice-presidente, Escritório de Ciência, Medicina e Saúde

Anne Leonard, MPH, RN, FAHA, CCRC, Conselheira Sênior de Ciência e Medicina, Escritório de Ciência, Medicina e Saúde

Jody Hundley, Gerente de Produção e Operações, Publicações Científicas, Escritório de Operações Científicas

REFERÊNCIAS

PREÂMBULO

1. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine (U.S.). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
2. Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research, Institute of Medicine (U.S.). *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
3. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2304-22.
4. ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines*. American College of Cardiology and American Heart Association, 2010. Disponível em: https://professional.heart.org/-/media/phd-files/guidelines-and-statements/methodology_manual_and_policies_ucm_319826.pdf. Acessado em 19 de Agosto de 2020.
5. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1572-4.
6. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U.S. Department of Health and Human Services. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1851-6.
7. Levine GN, O'Gara PT, Beckman JA, et al. Recent innovations, modifications, and evolution of ACC/AHA clinical practice guidelines: an update for our constituencies: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1990-8.

1. INTRODUÇÃO

1.4. Escopo da diretriz

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 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:e212-60.
2. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, 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;35:2733-79.

3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Developed in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1476-88.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline update on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e177-232.
8. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985-3023.
9. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e6-75.
10. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:e91-220.
11. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e51-156.

12. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243-62.

13. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2432-46.
14. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:e50-103.
15. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension*. 2004;43:1-3.
16. Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS expert consensus systems of care document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2609-35.
17. U.S. Department of Transportation, Federal Aviation Administration. *Medical Certification*. Disponível em: https://www.faa.gov/licenses_certificates/medical_certification/. Acessado em 29 de abril de 2020.
18. US Department of Transportation, Federal Motor Carrier Safety Administration. *Regulations*. Disponível em: <https://www.fmcsa.dot.gov/regulations>. Acessado em 29 de abril de 2020.

1.5. Classe de recomendações

1. ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines*. American College of Cardiology and American Heart Association, 2010. Disponível em: https://professional.heart.org/-/media/phd-files/guidelines-and-statements/methodology_manual_and_policies_ucm_319826.pdf. Acessado em 19 de agosto de 2020.

2. DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA, CURSO CLÍNICO E HISTÓRIA NATURAL

2.1. Prevalência

1. Burns J, Jean-Pierre P. Disparities in the diagnosis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a narrative review of current literature. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:3750879.
2. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249-54.

3. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol.* 2016;117:1651-4.

2.2. Nomenclatura/diagnóstico diferencial

1. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121:749-70.

2. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:83-99.

3. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655-68.

4. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol.* 2016;1:98-105.

5. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1915-28.

6. Keegan MT, Sinak LJ, Nichols DA, et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:216-7.

7. Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al. Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with Takotsubo syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;125:1700-9.

2.3. Definição, diagnóstico clínico e fenótipo

1. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. *J Am Coll Cardiol HF.* 2018;6:364-75.

2. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121:749-70.

3. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:83-99.

4. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655-68.

2.4. Etiologia

1. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2871-86.

2. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001620.

3. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation.* 2018;138:1387-98.

2.5. História natural/curso clínico

1. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation.* 2018;138:1387-98.

2. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol.* 2016;1:98-105.

3. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655-68.3. FISIOPATOLOGIA

3. FISIOPATOLOGIA

3.1. Obstrução da VSVE

1. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114:2232-9.

2. Kim D-H, Handschumacher MD, Levine RA, et al. In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction. *Circulation.* 2010;122:1298-307.

3. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1344-54.

4. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, 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.

5. Numata S, Yaku H, Doi K, et al. Excess anterior mitral leaflet in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and systolic anterior motion. *Circulation.* 2015;131:1605-7.

6. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348:295-303.

7. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:234-41.

8. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, et al. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2011;4:704-9.

9. Adams JC, Bois JP, Masaki M, et al. Postprandial hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2015;32:1614-20.

10. Jain R, Osranek M, Jan MF, et al. Marked respiratory-related fluctuations in left ventricular outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: An observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:1126-33.

11. Ayoub C, Geske JB, Larsen CM, et al. Comparison of Valsalva maneuver, amyl nitrite, and exercise echocardiography to demonstrate latent left

ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017;120:2265-71.

12. Nistri S, Olivetto I, Maron MS, et al. Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106:1301-6.

13. Reant P, Dufour M, Peyrou J, et al. Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:31-8.

14. Joshi S, Patel UK, Yao S-S, et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:75-82.

15. Feiner E, Arabadjian M, Winson G, et al. Postprandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2487-8.

16. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, et al. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation.* 1992;86:1429-32.

17. Elesber A, Nishimura RA, Rihal CS, et al. Utility of isoproterenol to provoke outflow tract gradients in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2008;101:516-20.

3.2. Disfunção diastólica

1. Paulus WJ, Lorell BH, Craig WE, et al. Comparison of the effects of nitroprusside and nifedipine on diastolic properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy: altered left ventricular loading or improved muscle inactivation? *J Am Coll Cardiol.* 1983;2:879-86.

2. Soullier C, Obert P, Doucende G, et al. Exercise response in hypertrophic cardiomyopathy: blunted left ventricular deformational and twisting reserve with altered systolic-diastolic coupling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:324-32.

3. Villemain O, Correia M, Mousseaux E, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12:1135-45.

4. Dass S, Cochlin LE, Suttie JJ, et al. Exacerbation of cardiac energetic impairment during exercise in hypertrophic cardiomyopathy: a potential mechanism for diastolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2015;36:1547-54.

5. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7:26-36.

6. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2014;130:484-95.

7. Olivetto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106:261-7.

8. Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland GV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of

left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5:364-75.

3.3. Regurgitação mitral

1. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:333-40.
2. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124:40-7.
3. Groarke JD, Galazka PZ, Cirino AL, et al. Intrinsic mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:1109-16.
4. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, et al. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1846-58.
5. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:2289-99.
6. Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1497-504.

3.4. Isquemia miocárdica

1. Cannon RO 3rd, Rosing DR, Maron BJ, et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation*. 1985;71:234-43.
2. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:545-57.
3. Karamitsos TD, Dass S, Suttie J, et al. Blunted myocardial oxygenation response during vasodilator stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1169-76.
4. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1651-60.
5. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342-8.
6. Bravo PE, Zimmerman SL, Luo HC, et al. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:210-7.
7. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:761-73.
8. Binder J, Attenhofer Jost CH, Klarich KW, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and correlates of apical outpouching. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:775-81.

9. Hostiu C, Rusu MC, Hostiu M, et al. Cardiovascular consequences of myocardial bridging: a meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep*. 2017;7:14644.

10. Sharzehee M, Chang Y, Song JP, et al. Hemodynamic effects of myocardial bridging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317: H1282-h91.
11. Tian T, Wang YL, Wang JZ, et al. Myocardial bridging as a common phenotype of hypertrophic cardiomyopathy has no effect on prognosis. *Am J Med Sci*. 2014;347:429-33.
12. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, et al. Myocardial bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy—a risk factor for sudden death. *N Engl J Med*. 1998;339:1201-9.
13. Zhai SS, Fan CM, An SY, et al. Clinical outcomes of myocardial bridging versus no myocardial bridging in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2018;139:161-8.

3.5. Disfunção autonômica

1. Patel V, Critoph CH, Finlay MC, et al. Heart rate recovery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;113:1011-7.
2. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio AL, et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1990;82:1995-2002.
3. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96:2987-91.
4. Olivetto I, Maron BJ, Monteregegi A, et al. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2044-51.

4. TOMADA DE DECISÃO COMPARTILHADA

1. Agency for Healthcare Research and Quality. Strategy 6I: Shared Decision Making. In: *The CAHPS Ambulatory Care Improvement Guide: Practical Strategies for Improving Patient Experience*. Disponível em: <https://www.ahrq.gov/cahps/quality-improvement/improvementguide/6-strategies-for-improving-communication/strategy6i-shared-decisionmaking.html>. Acessado em 29 de abril de 2020.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Health Literacy Universal Precautions Toolkit, 2nd ed. Content last reviewed May 2020. Rockville, MD. Disponível em: <https://www.ahrq.gov/health-literacy/quality-resources/tools/literacy-toolkit/index.html>. Acessado em 20 de junho de 2020.
3. Greenfield S, Kaplan SH, Ware JE Jr., et al. Patients' participation in medical care: effects on blood sugar control and quality of life in diabetes. *J Gen Intern Med*. 1988;3:448-57.
4. Greenfield S, Kaplan SH, Ware JE Jr. Expanding patient involvement in care. Effects on patient outcomes. *Ann Intern Med*. 1985;102:520-8.
5. Kaplan SH, Greenfield S, Ware JE Jr. Assessing the effects of physician-patient interactions on the outcomes of chronic disease. *Med Care*. 1989;27:5110-27.
6. Guadagnoli E, Ward P. Patient participation in decision-making. *Soc Sci Med*. 1998;47:329-39.

7. Legare F, Adekpedjou R, Stacey D, et al. Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD006732.

5. CENTROS MULTIDISCIPLINARES DE MCH

1. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, et al. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US nationwide inpatient database, 2003-2011. *JAMA Cardiol*. 2016;1:324-32.
2. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, et al. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998-2010]). *Am J Cardiol*. 2014;114:1390-5.
3. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr., et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:2374-80.
4. Maron BJ, Nishimura RA, Maron MS. Shared decision-making in HCM. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:125-6.
5. Chambers JB, Prendergast B, Lung B, et al. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *Eur Heart J*. 2017;38:2177-83.
6. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249-54.
7. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83-99.
8. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:470-6.
9. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2013;128:209-16.
10. Lim K-K, Maron BJ, Knight BP. Successful catheter ablation of hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:445-7.
11. Dukkipati SR, d'Avila A, Soejima K, et al. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:185-94.
12. Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, et al. Impact of advanced therapies for improving survival to heart transplant in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121:986-96.
13. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015;8:1014-21.
14. Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS expert consensus systems of care document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for

Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2609-35.

15. Polanco AR, D'Angelo A, Shea N, et al. Impact of septal myectomy volume on mitral-valve replacement rate in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Cardiology*. 2020;145:161-7.

16. Holst KA, Hanson KT, Ommen SR, et al. Septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy: national outcomes of concomitant mitral surgery. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:66-73.

6. DIAGNÓSTICO, AVALIAÇÃO INICIAL E ACOMPANHAMENTO

6.1. Diagnóstico clínico

1. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:705-15.

2. Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm*. 2011;8:1958-62.

3. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, et al. Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: recognizing the need and meeting standards: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:e000054.

4. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, et al. Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001896.

5. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, et al. Risk of cardiomyopathy in younger persons with a family history of death from cardiomyopathy: a nationwide family study in a cohort of 3.9 million persons. *Circulation*. 2015;132:1013-9.

6. Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J*. 2019;40:3672-81.

6.2. Ecocardiografia

1. Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;98:1507-11.

2. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, et al. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *J Am Coll Cardiol Img*. 2008;1:787-800.

3. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1699-708.

4. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;28:1-83.

5. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2:437-44.

6. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations

for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:473-98.

7. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126-66.

8. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31:2111-23.

9. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91:920-5.

10. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:216-25.

11. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail*. 2012;5:535-46.

12. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:922-9.

13. Norrish G, Ding T, Field E, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2019;21:1559-65.

14. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, et al. Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm*. 2019;16:1462-7.

15. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295-303.

16. Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;111:2033-41.

17. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Evaluation of left ventricular filling pressures by doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;116:2702-8.

18. Rakowski H, Carasso S. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: the ongoing search for the holy grail. *Circulation*. 2007;116:2662-5.

19. Kumar S, Van Ness G, Bender A, et al. Standardized goal-directed Valsalva maneuver for assessment of inducible left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:791-8.

20. Marwick TH, Nakatani S, Haluska B, et al. Provocation of latent left ventricular outflow tract gradients with amyl nitrite and exercise

in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1995;75:805-9.

21. Joshi S, Patel UK, Yao S-S, et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:75-82.

22. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232-9.

23. Ayoub C, Geske JB, Larsen CM, et al. Comparison of Valsalva maneuver, amyl nitrite, and exercise echocardiography to demonstrate latent left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;120:2265-71.

24. Jensen MK, Havndrup O, Pecini R, et al. Comparison of Valsalva manoeuvre and exercise in echocardiographic evaluation of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:763-9.

25. Reant P, Dufour M, Peyrou J, et al. Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:31-8.

26. Shah JS, Esteban MTT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94:1288-94.

27. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, et al. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:42-52.

28. Marwick TH, Stewart WJ, Lever HM, et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1066-72.

29. Nampiaparampil RG, Swistel DG, Schlame M, et al. Intraoperative two- and three-dimensional transesophageal echocardiography in combined myectomy-mitral operations for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:275-88.

30. Ommen SR, Park SH, Click RL, et al. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;90:1022-4.

31. Faber L, Seggewiss H, Ziemssen P, et al. Intraprocedural myocardial contrast echocardiography as a routine procedure in percutaneous transluminal septal myocardial ablation: detection of threatening myocardial necrosis distant from the septal target area. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;47:462-6.

32. Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:1074-9.

33. Nagueh SF, Zoghbi WA. Role of imaging in the evaluation of patients at risk for sudden cardiac death: genotype-phenotype intersection. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8:828-45.

34. Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic

hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr.* 2004;5:347-55.

35. Kuhn H, Gietzen FH, Schäfers M, et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and perfusion. *Eur Heart J.* 1999;20:1808-17.
 36. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2008;118:131-9.
 37. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 1998;98:2415-21.
 38. Qin JX, Shiota T, Lever HM, et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1994-2000.
 39. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:470-6.
 40. Jensen Morten K, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetration of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents. *Circulation.* 2013;127:48-54.
 41. Lafreniere-Roula MBY, Zahavich L, Mathew J, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J.* 2019;40:3672-81.
 42. Maurizi N, Michels M, Rowin EJ, et al. Clinical course and significance of hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2019;139:830-3.
 43. Norris G, Jager J, Field E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives. *Circulation.* 2019;140:184-92.
 44. Vermeer AMC, Clur S-AB, Blom NA, et al. Penetration of hypertrophic cardiomyopathy in children who are mutation positive. *J Pediatr.* 2017;188:91-5.
 45. Thanigaraj S, Pérez JE. Apical hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic diagnosis with the use of intravenous contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:146-9.
 46. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography guidelines update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31:241-74.
 47. Feiner E, Arabadjian M, Winson G, et al. Postprandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2487-8.
 48. Faber L, Welge D, Fassbender D, et al. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol.* 2007;119:163-7.
 49. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF.* 2015;3:896-905.
 50. Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J.* 2019;40:3672-81.
 51. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31:2715-26.
 52. Vigneault DM, Yang E, Jensen PJ, et al. Left ventricular strain is abnormal in preclinical and overt hypertrophic cardiomyopathy: cardiac MR feature tracking. *Radiology.* 2019;290:640-8.
 53. Nagueh SF, McFall J, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation.* 2003;108:395-8.
 54. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;105:2992-7.
 55. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2009;2:253-61.
 56. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetration of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation.* 2013;127:48-54.
 57. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31:241-74.
 58. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* 2011;8:1308-39.
- ### 6.3. Imagens de ressonância magnética cardíaca
1. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:220-8.
 2. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112:855-61.
 3. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart.* 2004;90:645-9.
 4. Hindieh W, Weissler-Snir A, Hammer H, et al. Discrepant measurements of maximal left ventricular wall thickness between cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006309.
 5. Corona-Villalobos CP, Sorensen LL, Pozios I, et al. Left ventricular wall thickness in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison between cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:945-54.
 6. Bois JP, Geske JB, Foley TA, et al. Comparison of maximal wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy differs between magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol.* 2017;119:643-50.
 7. Maron MS, Rowin EJ, Maron BJ. How to image hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e0053272.
 8. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:761-73.
 9. Kebed KY, Al Adham RI, Bishu K, et al. Evaluation of apical pouches in hypertrophic cardiomyopathy using cardiac MRI. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30:591-7.
 10. Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 2010;105:1842-3.
 11. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2016;9:1392-402.
 12. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2014;130:484-95.
 13. Mentias A, Raеis-Giglou P, Smedira NG, et al. Late gadolinium enhancement and preserved systolic function in hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:857-70.
 14. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100:1851-8.
 15. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216-25.
 16. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, 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.
 17. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, et al. Clinical spectrum and management implications of left ventricular outflow obstruction with mild ventricular septal thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:1409-20.
 18. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, et al. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1846-58.
 19. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2008;94:1295-301.
 20. Rowin EJ, Maron BJ, Lesser JR, et al. Papillary muscle insertion directly into the anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy, its identification and cause of outflow obstruction by cardiac magnetic resonance imaging, and its surgical management. *Am J Cardiol.* 2013;111:1677-9.
 21. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late

gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010;3:51-8.

22. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:922-9.

23. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126-66.

6.4. Tomografia computadorizada cardíaca

1. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:473-98.

2. Langer C, Lutz M, Eden M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:659-67.

3. Zhao L, Ma X, Feuchtnner GM, et al. Quantification of myocardial delayed enhancement and wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: multidetector computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2014;83:1778-85.

6.5. Avaliação do ritmo cardíaco

1. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001;6:277-9.

2. Panza JA, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *Am J Cardiol*. 1989;63:1258-65.

3. Zorzi A, Calore C, Vio R, et al. Accuracy of the ECG for differential diagnosis between hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: comparison between the European Society of Cardiology (2010) and International (2017) criteria. *Br J Sports Med*. 2018;52:667-73.

4. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, et al. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol*. 1981;48:252-7.

5. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:873-9.

6. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:697-704.

7. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and

management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:e39-100.

8. Wilke I, Witzel K, Münch J, et al. High incidence of de novo and subclinical atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and cardiac rhythm management device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:779-84.

9. van Velzen HG, Theuns DAMJ, Yap S-C, et al. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;119:100-5.

10. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136:2420-36.

11. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, et al. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;119:1862-5.

12. Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001002.

13. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 2: preparticipation screening for cardiovascular disease in competitive athletes: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132:e267-72.

14. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, et al. Prognostic implications of nonsustained ventricular tachycardia in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e004604.

15. Weissler-Snir A, Chan RH, Adler A, et al. Usefulness of 14-day Holter for detection of nonsustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118:1258-63.

6.6. Angiografia e avaliação hemodinâmica invasiva

1. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Evaluation of left ventricular filling pressures by doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;116:2702-8.

2. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, et al. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:704-9.

3. Prasad M, Geske JB, Sorajja P, et al. Hemodynamic changes in systolic and diastolic function during isoproterenol challenge predicts symptomatic response to myectomy in hypertrophic cardiomyopathy with labile obstruction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:962-70.

4. Elesber A, Nishimura RA, Rihal CS, et al. Utility of isoproterenol to provoke outflow tract gradients in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;101:516-20.

5. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342-8.

6. Thalji NM, Suri RM, Daly RC, et al. Assessment of coronary artery disease risk in 5463 patients undergoing cardiac surgery: when is preoperative coronary angiography necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1055-63,1064.e1.

7. Pellicka PA, Oh JK, Bailey KR, et al. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation*. 1992;86:1429-32.

6.7. Teste de esforço de exercício

1. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232-9.

2. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:278-84.

3. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015;8:1022-31.

4. Magri D, Re F, Limongelli G, et al. Heart failure progression in hypertrophic cardiomyopathy—possible insights from cardiopulmonary exercise testing. *Circ J*. 2016;80:2204-11.

5. Ayoub C, Geske JB, Larsen CM, et al. Comparison of Valsalva maneuver, amyl nitrite, and exercise echocardiography to demonstrate latent left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;120:2265-71.

6. Jensen MK, Havndrup O, Pecini R, et al. Comparison of Valsalva manoeuvre and exercise in echocardiographic evaluation of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:763-9.

7. Joshi S, Patel UK, Yao S-S, et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:75-82.

8. Reant P, Dufour M, Peyrou J, et al. Upright treadmill vs. semi-supine bicycle exercise echocardiography to provoke obstruction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:31-8.

9. Shah JS, Esteban MTT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94:1288-94.

10. Argulian E, Messerli FH, Aziz EF, et al. Antihypertensive therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111:1040-5.

11. Feiner E, Arabadjian M, Winson G, et al. Postprandial upright exercise echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2487-8.

6.8. Triagem genética e familiar

1. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, et al. Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: recognizing the need and meeting standards: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:e000054.

2. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715-26.
 3. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:705-15.
 4. Ingles J, Sarina T, Yeates L, et al. Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med*. 2013;15:972-7.
 5. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, et al. Outcomes of contemporary family screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001896.
 6. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, et al. Risk of cardiomyopathy in younger persons with a family history of death from cardiomyopathy: a nationwide family study in a cohort of 3.9 million persons. *Circulation*. 2015;132:1013-9.
 7. Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J*. 2019;40:3672-81.
 8. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17:880-8.
 9. Bagnall RD, Ingles J, Dinger ME, et al. Whole genome sequencing improves outcomes of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:419-29.
 10. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation*. 2018;138:1387-98.
 11. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:e002460.
 12. Ingles J, Burns C, Funke B. Pathogenicity of hypertrophic cardiomyopathy variants: a path forward together. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001916.
 13. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;301:1253-9.
 14. Desai MY, Ommen SR, McKenna WJ, et al. Imaging phenotype versus genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:156-68.
 15. Excluído no prelo.
 16. Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm*. 2011;8:1958-62.
 17. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
 18. Ouellette AC, Mathew J, Manickaraj AK, et al. Clinical genetic testing in pediatric cardiomyopathy: is bigger better? *Clin Genet*. 2018;93:33-40.
 19. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation*. 2013;127:48-54.
 20. Morita H, Rehm HL, Menesses A, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008;358:1899-908.
 21. Excluído no prelo.
 22. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, 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 cardiologic screening strategy. *Eur Heart J*. 2011;32:1161-70.
 23. Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015;36:1290-6.
 24. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016;374:2441-52.
 25. Das KJ, Ingles J, Bagnall RD, et al. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. *Genet Med*. 2014;16:286-93.
 26. Manrai AK, Funke BH, Rehm HL, et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities. *N Engl J Med*. 2016;375:655-65.
 27. Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M, et al. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2018;93:310-9.
 28. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001620.
 29. Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42:e59.
 30. Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives. *Circulation*. 2019;140:184-92.
 31. Aronson SJ, Clark EH, Varughese M, et al. Communicating new knowledge on previously reported genetic variants. *Genet Med*. 2012;14:713-9.
 32. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249-54.
 33. Excluído no prelo.
 34. David KL, Best RG, Brennan LM, et al. Patient recontact after revision of genomic test results: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019;21:769-71.
 35. Deignan JL, Chung WK, Kearney HM, et al. Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics space needed between Genomics and (ACMG). *Genet Med*. 2019;21:1267-70.
 36. Caleshu C, Kasparian NA, Edwards KS, et al. Interdisciplinary psychosocial care for families with inherited cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:647-53.
 37. Excluído no prelo.
 38. Excluído no prelo.
 39. Elliott P, Baker R, Pasquale F, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease Survey. *Heart*. 2011;97:1957-60.
 40. Excluído no prelo.
 41. Rueda M, Wagner JL, Phillips TC, et al. Molecular autopsy for sudden death in the young: is data aggregation the key? *Front Cardiovasc Med*. 2017;4.
 42. Torikamani A, Spencer EG, Rueda M, et al. Molecular autopsy for sudden unexpected death. *JAMA*. 2016;316:1492-4.
 43. Garcia J, Tahiliani J, Johnson NM, et al. Clinical genetic testing for the cardiomyopathies and arrhythmias: a systematic framework for establishing clinical validity and addressing genotypic and phenotypic heterogeneity. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:20.
 44. Miron A, Lafreniere-Roula M, Fan CS, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142:217-29.
- ### 6.9. Genótipo positivo, fenótipo negativo
1. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation*. 2013;127:48-54.
 2. Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J*. 2019;40:3672-81.
 3. Maurizi N, Michels M, Rowin EJ, et al. Clinical course and significance of hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2019;139:830-3.
 4. Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives. *Circulation*. 2019;140:184-92.
 5. Vermeer AMC, Clur S-AB, Blom NA, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children who are mutation positive. *J Pediatr*. 2017;188:91-5.
 6. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, 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 cardiologic screening strategy. *Eur Heart J*. 2011;32:1161-70.
 7. Gray B, Ingles J, Semsarian C. Natural history of genotype positive-phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;152:258-9.
 8. Lafreniere-Roula M, Zahavich L, Mathew J, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J*. 2019;40:3672-81.
 9. Captur G, Lopes LR, Mohan TJ, et al. Prediction of sarcomere mutations in subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:863-71.
 10. Ho CY, Colan SD, Russell MW, et al. HCMNet Investigators. The burden of early phenotypes and the influence of wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: findings from the HCMNet Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2:419-28.
 11. Vignealet DM, Yang E, Jensen PJ, et al. Left ventricular strain is abnormal in preclinical and overt hypertrophic cardiomyopathy: cardiac MR feature tracking. *Radiology*. 2019;290:640-8.
 12. Williams LK, Misurka J, Ho CY, et al. Multilayer myocardial mechanics in genotype-positive left

ventricular hypertrophy-negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:1754-60.

13. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *J Am Coll Cardiol HF.* 2015;3:180-8.

7. AVALIAÇÃO E PREVENÇÃO DE RISCO DE MSC

7.1. Avaliação de risco de MSC

1. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2019;4:644-57.

2. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation.* 2018;137:1015-23.

3. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1596-601.

4. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2009;119:1703-10.

5. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106:1481-6.

6. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J.* 2010;31:3084-93.

7. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1778-85.

8. Autore C, Bernabò P, Barillà CS, et al. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1076-80.

9. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, et al. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2001;357:420-4.

10. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216-25.

11. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:761-73.

12. Ichida M, Nishimura Y, Kario K. Clinical significance of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy patients: the role of diagnostic electrocardiography. *J Cardiol.* 2014;64:265-72.

13. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden

death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:873-9.

14. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, et al. Prognostic implications of nonsustained ventricular tachycardia in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004604.

15. Corona-Villalobos CP, Sorensen LL, Pozios I, et al. Left ventricular wall thickness in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison between cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:945-54.

16. Bois JP, Geske JB, Foley TA, et al. Comparison of maximal wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy differs between magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol.* 2017;119:643-50.

17. Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 2010;105:1842-3.

18. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2016;9:1392-402.

19. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2014;130:484-95.

20. Mentias A, Raesi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:857-70.

21. Ismail TF, Jabbar A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100:1851-8.

22. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35:2010-20.

23. Binder J, Attenhofer Jost CH, Klarich KW, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and correlates of apical outpouching. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:775-81.

24. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:3033-43.

25. Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation.* 2020;141:1371-83.

26. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298:405-12.

27. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J.* 2013;166:496-502.

28. Wells S, Rowin EJ, Bhatt V, et al. Association between race and clinical profile of patients referred for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;137:1973-5.

29. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:480-7.

30. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2212-8.

31. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1915-28.

32. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy <60 years of age. *Circulation.* 2013;127:585-93.

33. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Age and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2008;29:1160-7.

34. Maron BJ. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;74:2271-82.

35. Miron A, Lafreniere-Roula M, Fan CS, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;142:217-29.

36. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol.* 2019;4:918-27.

37. Romeo F, Cianfrocca C, Pelliccia F, et al. Long-term prognosis in children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of 37 patients aged less than or equal to 14 years at diagnosis. *Clin Cardiol.* 1990;13:101-7.

38. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, et al. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1943-50.

39. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;109:1756-62.

40. Nugent AW, Daubney PEF, Chondros P, et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation.* 2005;112:1332-8.

41. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young.* 2005;15:632-42.

42. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation.* 2007;115:773-81.

43. Kaski JP, Tomé Esteban MTT, Lowe M, et al. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator treatment in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2007;93:372-4.

44. Decker JA, Rossano JW, Smith EO, et al. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic

- cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:250-4.
45. Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA, et al. Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:141-9.
 46. Moak JP, Leifer ES, Tripodi D, et al. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:1096-105.
 47. Hickey EJ, McCrindle BW, Larsen S-H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood: disease natural history, impact of obstruction, and its influence on survival. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:840-8.
 48. Chaowu Y, Shihua Z, Jian L, et al. Cardiovascular magnetic resonance characteristics in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1013-20.
 49. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet.* 2013;382:1889-97.
 50. Kamp AN, Von Bergen NH, Henrikson CA, et al. Implanted defibrillators in young hypertrophic cardiomyopathy patients: a multicenter study. *Ped Cardiol.* 2013;34:1620-7.
 51. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1527-35.
 52. Smith BM, Dorfman AL, Yu S, et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement in patients <20 years of age with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1234-9.
 53. El-Saiedi SA, Seliem ZS, Esmail RI. Hypertrophic cardiomyopathy: prognostic factors and survival analysis in 128 Egyptian patients. *Cardiol Young.* 2014;24:702-8.
 54. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PEF, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2302-10.
 55. Windram JD, Benson LN, Dragelescu A, et al. Distribution of hypertrophy and late gadolinium enhancement in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Congenit Heart Dis.* 2015;10:E258-67.
 56. Ziótkowska L, Turska-Kmieć A, Petryka J, et al. Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Ped Cardiol.* 2016;37:448-58.
 57. Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M, et al. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2018;93:310-9.
 58. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, et al. Long-term outcomes of pediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy and age-specific risk factors for lethal arrhythmic events. *JAMA Cardiol.* 2018;3:520-5.
 59. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, et al. Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm.* 2019;16:1462-7.
 60. Norrish G, Ding T, Field E, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace.* 2019;21:1559-65.
 61. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1220-30.
 62. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *Circulation.* 2016;133:62-73.
 63. Rowin EJ, Sridharan A, Madias C, et al. Prediction and prevention of sudden death in young patients (<20 years) with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2020;128:75-83.
- ## 7.2. Seleção de paciente para colocação de CDI
1. Maron BJ, Nishimura RA, Maron MS. Shared decision-making in HCM. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:125-6.
 2. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2019;4:644-57.
 3. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2013;99:534-41.
 4. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298:405-12.
 5. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J.* 2013;166:496-502.
 6. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1596-601.
 7. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2009;119:1703-10.
 8. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106:1481-6.
 9. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J.* 2010;31:3084-93.
 10. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1778-85.
 11. Autore C, Bernabò P, Barillà CS, et al. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1076-80.
 12. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, et al. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2001;357:420-4.
 13. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216-25.
 14. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:761-73.
 15. Ichida M, Nishimura Y, Kario K. Clinical significance of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy patients: the role of diagnostic electrocardiography. *J Cardiol.* 2014;64:265-72.
 16. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:873-9.
 17. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, et al. Prognostic implications of nonsustained ventricular tachycardia in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004604.
 18. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100:1851-8.
 19. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35:2010-20.
 20. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:3033-43.
 21. Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation.* 2020;141:1371-83.
 22. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1527-35.
 23. Norrish G, Cantarutti N, Pissaridou E, et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1220-30.
 24. Moak JP, Leifer ES, Tripodi D, et al. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:1096-105.
 25. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, et al. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1943-50.
 26. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PEF, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2302-10.

27. Kamp AN, Von Bergen NH, Henrikson CA, et al. Implanted defibrillators in young hypertrophic cardiomyopathy patients: a multicenter study. *Pediatric cardiology*. 2013;34:1620-7.
28. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *Circulation*. 2016;133:62-73.
29. Miron A, Lafreniere-Roula M, Fan CS, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142(3):217-29.
30. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484-95.
31. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016;9:1392-402.
32. Mentias A, Raesi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:857-70.
33. Smith BM, Dorfman AL, Yu S, et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement in patients <20 years of age with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;113:1234-9.
34. Axelsson Raja A, Farhad H, Valente AM, et al. Prevalence and progression of late gadolinium enhancement in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138:782-92.
35. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation*. 2017;135:2310-2.
36. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age. *Circulation*. 2013;127:585-93.
37. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1915-28.
38. Rowin EJ, Sridharan A, Madias C, et al. Prediction and prevention of sudden death in young patients (<20 years) with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2020;128:75-83.
39. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, et al. Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm*. 2019;16:1462-7.
40. Decker JA, Rossano JW, Smith EO, et al. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:250-4.
2. Hauser RG, Maisel WH, Friedman PA, et al. Longevity of Sprint Fidelis implantable cardioverter-defibrillator leads and risk factors for failure: implications for patient management. *Circulation*. 2011;123:358-63.
3. Hauser RG, Maron BJ, Marine JE, et al. Safety and efficacy of transvenous high-voltage implantable cardioverter-defibrillator leads in high-risk hypertrophic cardiomyopathy patients. *Heart Rhythm*. 2008;5:1517-22.
4. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98:116-25.
5. Lambiase PD, Barr C, Theuns DAMJ, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1657-65.
6. Lambiase PD, Gold MR, Hood M, et al. Evaluation of subcutaneous ICD early performance in hypertrophic cardiomyopathy from the pooled EFFORTLESS and IDE cohorts. *Heart Rhythm*. 2016;13:1066-74.
7. Frommeyer G, Decherer DG, Zumhagen S, et al. Long-term follow-up of subcutaneous ICD systems in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:89-93.
8. Weinstock J, Bader YH, Maron MS, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an initial experience. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002488.
9. Srinivasan NT, Patel KH, Qamar K, et al. Disease severity and exercise testing reduce subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator left sternal ECG screening success in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e004801.
10. Afzal MR, Evenson C, Badin A, et al. Role of exercise electrocardiogram to screen for T-wave oversensing after implantation of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2017;14:1436-9.
11. Vamos M, Healey JS, Wang J, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: a SIMPLE substudy. *Heart Rhythm*. 2018;15:386-92.
12. Francia P, Adduci C, Semprini L, et al. Prognostic implications of defibrillation threshold testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:103-8.
13. Okamura H, Friedman PA, Inoue Y, et al. Single-coil defibrillator leads yield satisfactory defibrillation safety margin in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2016;80:2199-203.
14. Quin EM, Cuoco FA, Forcina MS, et al. Defibrillation thresholds in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:569-72.
15. Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, et al. Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the Detect Supraventricular Tachycardia Study. *Circulation*. 2006;113:2871-9.
16. Theuns DAMJ, Klootwijk APJ, Goedhart DM, et al. Prevention of inappropriate therapy in implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, randomized study of tachyarrhythmia detection algorithms. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2362-7.
17. Kolb C, Sturmer M, Sick P, et al. Reduced risk for inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks with dual-chamber therapy compared with single-chamber therapy: results of the randomized OPTION study. *J Am Coll Cardiol HF*. 2014;2:611-9.
18. Peterson PN, Greenlee RT, Go AS, et al. Comparison of inappropriate shocks and other health outcomes between single- and dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: results from the cardiovascular research network longitudinal study of implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006937.
19. Defaye P, Boveda S, Klug D, et al. Dual- vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: long-term follow-up of the défibrillateur automatique implantable-prévention prévention registry. *Eur J Echocardiogr*. 2017;19:1478-84.
20. Hu Z-Y, Zhang J, Xu Z-T, et al. Efficiencies and complications of dual chamber versus single chamber implantable cardioverter defibrillators in secondary sudden cardiac death prevention: a meta-analysis. *Lung Cir*. 2016;25:148-54.
21. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:435-41.
22. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *PIC Study Group*. *Eur Heart J*. 1997;18:1249-56.
23. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (MPATHY). *Circulation*. 1999;99:2927-33.
24. Mickelsen S, Bathina M, Hsu P, et al. Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential for assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;11:47-53.
25. Killu AM, Park J-Y, Sara JD, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2018;20:82-8.
26. Gu M, Jin H, Hua W, et al. Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:238-44.
27. Rogers DPS, Marazia S, Chow AW, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:507-13.
28. Rowin EJ, Mohanty S, Madias C, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in end-stage nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:131-3.
29. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, et al. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:464-6.
30. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1527-35.
31. Silvetti MS, Pazzano V, Verticelli L, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: is it ready for use in children and young adults? A single-centre study. *Europace: European pacing,*

arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2018;20:1966-73.

32. Bettin M, Larbig R, Rath B, et al. Long-term experience with the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in teenagers and young adults. *J Am Coll Cardiol EP*. 2017;3:1499-506.

33. Pettit SJ, McLean A, Colquhoun I, et al. Clinical experience of subcutaneous and transvenous implantable cardioverter defibrillators in children and teenagers. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:1532-8.

34. Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14:1236-86.

35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.

36. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e51-156.

8. MANEJO DE MCH

8.1. Manejo de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva

8.1.1. Manejo farmacológico de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva

1. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation*. 1967;35:847-51.

2. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, et al. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32:804-11.

3. Stenson RE, Flamm MD Jr., Harrison DC, et al. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol*. 1973;31:763-73.

4. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;64:787-96.

5. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*. 1979;60:1208-13.

6. Toshima H, Koga Y, Nagata H, et al. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J*. 1986;27:701-15.

7. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251-8.

8. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy

with -blockade or verapamil. *Circ Heart Fail*. 2013;6:694-702.

9. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005152.

10. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1307-8.

11. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232-9.

12. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:470-6.

13. Braunwald E, Ebert PA. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs. *Am J Cardiol*. 1962;10:489-95.

14. Kirk CR, Gibbs JL, Thomas R, et al. Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. *Arch Cardiovasc Dis*. 1987;62:1265-6.

15. Moran AM. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 1998;8:310-9.

8.1.2. Tratamento invasivo de pacientes sintomáticos com MCH obstrutiva

1. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1307-8.

2. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232-9.

3. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:470-6.

4. Rowin EJ, Maron BJ, Lesser JR, et al. Papillary muscle insertion directly into the anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy, its identification and cause of outflow obstruction by cardiac magnetic resonance imaging, and its surgical management. *Am J Cardiol*. 2013;111:1677-9.

5. Teo EP, Teoh JG, Hung J. Mitral valve and papillary muscle abnormalities in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30:475-82.

6. Di Tommaso L, Stassano P, Mannacio V, et al. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:171-5.

7. Kayalar N, Schaff HV, Daly RC, et al. Concomitant septal myectomy at the time of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:459-64.

8. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, et al. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3087-94.

9. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a propensity score-matched cohort. *The J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:306-315 e3.

10. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttub JS, et al. Guideline-based referral for septal reduction therapy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy is associated with excellent clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e007673.

11. Mitra A, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, et al. Significance of pulmonary hypertension in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45:100398.

12. Ong KC, Geske JB, Hebl VB, et al. Pulmonary hypertension is associated with worse survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:604-10.

13. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:26-36.

14. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Determinants of reverse remodeling of the left atrium after transaortic myectomy. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:447-53.

15. Finocchiaro G, Haddad F, Kobayashi Y, et al. Impact of septal reduction on left atrial size and diastole in hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2016;33:686-94.

16. Blackshear JL, Kusumoto H, Safford RE, et al. Usefulness of von Willebrand factor activity indexes to predict therapeutic response in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;117:436-42.

17. Blackshear JL, Stark ME, Agnew RC, et al. Remission of recurrent gastrointestinal bleeding after septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy-associated acquired von Willebrand syndrome. *J Thromb Haemost*. 2015;13:191-6.

18. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, et al. Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: potential for refinement of current criteria. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;156:750-759 e3.

19. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2007;28:2583-8.

20. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252-89.

21. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:234-41.

22. Ball W, Ivanov J, Rakowski H, et al. Long-term survival in patients with resting obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparison of conservative versus invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2313-21.

23. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, et al. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive

hypertrophic cardiomyopathy: US nationwide inpatient database, 2003-2011. *JAMA Cardiol.* 2016;1:324-32.

24. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:2289-99.

25. Cui H, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Conduction abnormalities and long-term mortality following septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:645-55.

26. Holst KA, Hanson KT, Ommen SR, et al. Septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy: national outcomes of concomitant mitral surgery. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:66-73.

27. Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1497-504.

28. Nguyen A, Schaff HV. Surgical myectomy: subaortic, midventricular, and apical. *Cardiol Clin.* 2019;37:95-104.

29. Hang D, Schaff HV, Ommen SR, et al. Combined transaortic and transapical approach to septal myectomy in patients with complex hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:2096-102.

30. Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:564-70.

31. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:582-9.

32. Balaram SK, Ross RE, Sherrid MV, et al. Role of mitral valve plication in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1990-7; discussion 7-8.

33. Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, et al. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:353-63.

34. Vriesendorp PA, Schinkel AF, Soliman OI, et al. Long-term benefit of myectomy and anterior mitral leaflet extension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;115:670-5.

35. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1527-35. 35 e1-2.

36. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation.* 1995;92:1122-7.

37. Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, et al. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1687-96.

38. Balaram SK, Ross RE, Sherrid MV, et al. Role of mitral valve plication in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1990-7.

39. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:481-9.

40. Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Accuracy of jet direction on Doppler echocardiography in identifying the etiology of mitral regurgitation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32:333-40.

41. Deb SJ, Schaff HV, Dearani JA, et al. Septal myectomy results in regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:2118-22.

42. Cho YH, Quintana E, Schaff HV, et al. Residual and recurrent gradients after septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy-mechanisms of obstruction and outcomes of reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:909-15.

43. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:127-33.

44. Ralph-Edwards A, Woo A, McCrindle BW, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:351-8.

45. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2008;94:1295-301.

46. Sorajja P, Binder J, Nishimura RA, et al. Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:E58-67.

47. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:823-34.

48. Singh K, Qutub M, Carson K, et al. A meta analysis of current status of alcohol septal ablation and surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:107-15.

49. Laredo M, Khraiche D, Risky O, et al. Long-term results of the modified Konno procedure in high-risk children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:2285-94.e2.

50. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93:373-5.

51. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2017;136:2420-36.

52. Geske JB, Konecny T, Ommen SR, et al. Surgical myectomy improves pulmonary hypertension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35:2032-9.

53. Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;111:2033-41.

8.2 Manejo de pacientes com MCH não obstrutiva com FE preservada

1. Bourmayer C, Razavi A, Fournier C, et al. Effect of propranolol on left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: an echographic study. *Am Heart J.* 1985;109:1311-6.

2. Alvares RF, Goodwin JF. Non-invasive assessment of diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy on and off beta adrenergic blocking drugs. *Br Heart J.* 1982;48:204-12.

3. Wilmschurst PT, Thompson DS, Juul SM, et al. Effects of verapamil on haemodynamic function and myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1986;56:544-53.

4. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1989;79:1052-60.

5. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol.* 2000;16:146-52.

6. Toshima H, Koga Y, Nagata H, et al. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J.* 1986;27:701-15.

7. Sugihara H, Taniguchi Y, Ito K, et al. Effects of diltiazem on myocardial perfusion abnormalities during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Nucl Med.* 1998;12:349-54.

8. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1672-9.

9. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J.* 2012;33:1724-33.

10. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, et al. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1983;67:413-20.

11. Axelsson A, Iversen K, Vejstrup N, et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:123-31.

12. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Apical myectomy for patients with hypertrophic cardiomyopathy and advanced heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;S0022-5223(19)30772-X.

13. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). *Circulation.* 2018;138:1387-98.

14. Pelliccia F, Pasceri V, Limongelli G, et al. Long-term outcome of nonobstructive versus obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;243:379-84.

15. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype. *Circulation.* 2012;126:1237-44.

16. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic

cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:2342-8.

17. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 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:e212-60.

18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.

8.3 Manejo de pacientes com MCH e fibrilação atrial

1. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014;100:465-72.

2. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:301-7.

3. Jung H, Yang PS, Jang E, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest*. 2019;155:354-63.

4. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, et al. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:3020-1.

5. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;248:232-8.

6. van Velzen HG, Theuns DAMJ, Yap S-C, et al. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;119:100-5.

7. Wilke I, Witzel K, Münch J, et al. High incidence of de novo and subclinical atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and cardiac rhythm management device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:779-84.

8. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:1407-15.

9. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517-24.

10. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136:2420-36.

11. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial

Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014;35:508-16.

12. Zhao D-S, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18:508-20.

13. Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, et al. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12:1438-47.

14. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:e27-115.

15. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017;38:1339-44.

16. Gorenek BC, Bax J, Boriani G, et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document. *Europace*. 2017;19:1556-78.

17. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, et al. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes. *Circulation*. 2016;134:1130-40.

18. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120-9.

19. Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:241-8.

20. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1279-85.

21. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251-8.

22. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005152.

23. Moore JC, Trager L, Anzia LE, et al. Dofetilide for suppression of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a case series and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:396-401.

24. Miller CAS, Maron MS, Estes NAM 3rd, et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2019;123:1859-62.

25. Providência R, Elliott P, Patel K, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102:1533-43.

26. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and mechanisms of arrhythmia recurrence. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6:1089-94.

27. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, et al. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93:373-5.

28. Bogachev-Prokophiev AV, Afanasyev AV, Zheleznev SI, et al. Concomitant ablation for atrial fibrillation during septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:1536-42.e2.

29. Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, et al. Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51:1112-8.

30. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail*. 2015;17:837-45.

31. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005152.

32. Miller CAS, Maron MS, Estes NAM 3rd, et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2019;123:1859-62.

33. Valdés SO, Miyake CY, Niu MC, et al. Early experience with intravenous sotalol in children with and without congenital heart disease. *Heart Rhythm*. 2018;15:1862-9.

34. Tanel RE, Walsh EP, Lulu JA, et al. Sotalol for refractory arrhythmias in pediatric and young adult patients: initial efficacy and long-term outcome. *Am Heart J*. 1995;130:791-7.

8.4 Manejo de pacientes com MCH e arritmias ventriculares

1. Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, et al. Impact of advanced therapies for improving survival to heart transplant in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121:986-96.

2. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: underrecognized subset of candidates for heart transplant. *Circ Heart Fail*. 2014;7:967-75.

3. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-71.

4. Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2016;13:1552-9.

5. Baquero GA, Banchs JE, Depalma S, et al. Dofetilide reduces the frequency of ventricular arrhythmias and implantable cardioverter defibrillator therapies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:296-301.

6. Gao D, Van Herendaal H, Alshengeiti L, et al. Mexiletine as an adjunctive therapy to amiodarone reduces the frequency of ventricular tachyarrhythmia events in patients with an implantable defibrillator. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62:199-204.

7. Link MS, Bockstall K, Weinstock J, et al. Ventricular tachyarrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillators:

triggers, treatment, and implications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:531-7.

8. Wilkoff BL, et al. 2015 HRS/EHRA/APHS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Europace.* 2017;19:580.

9. Santangeli P, Di Biase L, Lakkireddy D, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy: safety and feasibility. *Heart Rhythm.* 2010;7:1036-42.

10. Igarashi M, Nogami A, Kurosaki K, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm. *J Am Coll Cardiol EP.* 2018;4:339-50.

11. Dukkupati SR, d'Avila A, Soejima K, et al. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:185-94.

12. Borne RT, Varosy PD, Masoudi FA. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Int Med.* 2013;173:859-65.

13. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1-23.

14. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-8.

15. Raskin JS, Liu JJ, Abrao A, et al. Minimally invasive posterior extrapleural thoracic sympathectomy in children with medically refractory arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2016;13:1381-5.

16. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:365-73.

17. Nguyen A, Schaff HV. Electrical storms in patients with apical aneurysms and hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction: a case series. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154:e101-3.

18. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:761-73.

8.5 Manejo de pacientes com MCH e IC avançada

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.

2. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216-25.

3. Hebl VB, Miranda WR, Ong KC, et al. The natural history of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:279-87.

4. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, et al. Interaction of adverse disease related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017;120:2256-64.

5. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2010;31:2111-23.

6. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2015;8:1014-21.

7. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2015;8:1022-31.

8. Magri D, Re F, Limongelli G, et al. Heart failure progression in hypertrophic cardiomyopathy—possible insights from cardiopulmonary exercise testing. *Circ J.* 2016;80:2204-11.

9. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;110:568-74.

10. Lee MS, Zimmer R, Kobashigawa J. Long-term outcomes of orthotopic heart transplantation for hypertrophic cardiomyopathy. *Transplant Proc.* 2014;46:1502-5.

11. Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, et al. Impact of advanced therapies for improving survival to heart transplant in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;121:986-96.

12. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: underrecognized subset of candidates for heart transplant. *Circ Heart Fail.* 2014;7:967-75.

13. Grupper A, Park SJ, Pereira NL, et al. Role of ventricular assist therapy for patients with heart failure and restrictive physiology: improving outcomes for a lethal disease. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1042-9.

14. Muthiah K, Phan J, Robson D, et al. Centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a case series. *ASAIO J.* 2013;59:183-7.

15. Patel SR, Saeed O, Naftel D, et al. Outcomes of restrictive and hypertrophic cardiomyopathies after LVAD: an INTERMACS analysis. *J Card Fail.* 2017;23:859-67.

16. Topitsky Y, Pereira NL, Shah DK, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2011;4:266-75.

17. Cappelli F, Morini S, Pieragnoli P, et al. Cardiac resynchronization therapy for end-stage hypertrophic cardiomyopathy: the need for disease-specific criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:464-6.

18. Killu AM, Park J-Y, Sara JD, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr.* 2018;20:82-8.

19. Rogers DPS, Marazia S, Chow AW, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodeling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:507-13.

20. Gu M, Jin H, Hua W, et al. Clinical outcome of cardiac resynchronization therapy in dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14:238-44.

21. Rowin EJ, Mohanty S, Madias C, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in end-stage nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP.* 2019;5:131-3.

22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776-803.

23. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100:1851-8.

24. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:3033-43.

25. Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation.* 2020;141:1371-83.

26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1476-8.

27. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100:1851-8.

28. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216-25.

29. Excluído no prelo.

30. Excluído no prelo.

31. Axelsson A, Iversen K, Vejstrup N, et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:123-31.

32. Maron MS, Chan RH, Kapur NK, et al. Effect of spironolactone on myocardial fibrosis and other clinical variables in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med.* 2018;131:837-41.

33. Musumeci MB, Russo D, Limite LR, et al. Long-term left ventricular remodeling of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:1924-31.

34. Hamada T, Kubo T, Kitaoka H, et al. Clinical features of the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in comparison with those of dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2010;33:E24-8.

35. Cheng S, Choe YH, Ota H, et al. CMR assessment and clinical outcomes of hypertrophic cardiomyopathy with or without ventricular remodeling in the end-stage phase. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34:597-605.

36. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:761-73.

37. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1-23.

38. Hsich EM, Rogers JG, McNamara DM, et al. Does survival on the heart transplant waiting list depend on the underlying heart disease? *JACC Heart Fail.* 2016;4:689-97.
39. Sridharan L, Wayda B, Truby LK, et al. Mechanical circulatory support device utilization and Heart transplant waitlist outcomes in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004665.
40. Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy awaiting heart transplantation. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004378.
41. Organ Procurement and Transplantation Network, United Network for Organ Sharing. Adult Heart Allocation Criteria for Medical Urgency Status. Disponível em: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2414/adult_heart_infographic.pdf. Acessoado em 29 de abril de 2020.
42. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, et al. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2010;3:574-9.
43. Singh TP, Almond CS, Piercey G, et al. Current outcomes in US children with cardiomyopathy listed for heart transplantation. *Circ Heart Fail.* 2012;5:594-601.
44. Su JA, Menteer J. Outcomes of Berlin Heart EXCORpediatric ventricular assist device support in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatric transplantation.* 2017;21:e13048.
45. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail.* 2000;6:276-85.
46. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.
47. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2385-95.
48. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:34-43.
49. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-38.
50. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:481-9.
51. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
52. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation.* 2009;119:1085-92.
53. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States national registry. *Am J Med.* 2016;129:1170-7.
54. Thiene G, Rizzo S, Schiavon M, et al. Structurally normal hearts are uncommonly associated with sudden deaths in athletes and young people. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3031-2.
55. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med.* 2016;374:2441-52.
56. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1959-63.
57. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, et al. Pathogenesis of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:198-204.
58. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes: a decade in review. *Circulation.* 2015;132:10-9.
59. Ullal AJ, Abdelfattah RS, Ashley EA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a cause of sudden cardiac death in the young: a meta-analysis. *American Journal of Medicine.* 2016;129:486-96.e2.
60. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1254-61.
61. Harmon KG, Asif IM, Klossner D, et al. Incidence of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes. *Circulation.* 2011;123:1594-600.
62. Weissler-Snir A, Allan K, Cunningham K, et al. Hypertrophic cardiomyopathy-related sudden cardiac death in young people in Ontario. *Circulation.* 2019;140:1706-16.
63. Aro AL, Nair SG, Reinier K, et al. Population burden of sudden death associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2017;136:1665-7.
64. Etheridge SP, Saarel EV, Martinez MW. Exercise participation and shared decision-making in patients with inherited channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* 2018;15:915-20.
65. Maron BJ, Nishimura RA, Haas TS, et al. Shared decision-making in HCM. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:125-6.
66. Saberi S, Day SM. Exercise and hypertrophic cardiomyopathy: time for a change of heart. *Circulation.* 2018;137:419-21.
67. Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, et al. Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111:1034-9.
68. Sweeting J, Ingles J, Timperio A, et al. Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers. *Open Heart.* 2016;3:e000484.
69. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320:2020-8.
70. oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1349-57.
71. Sweeting J, Ingles J, Ball K, et al. A control theory-based pilot intervention to increase physical activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:866-71.
72. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:e177-232.
73. Baggish AL, Ackerman MJ, Lampert R. Competitive sport participation among athletes with heart disease: a call for a paradigm shift in decision making. *Circulation.* 2017;136:1569-71.
74. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 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:e212-60.
75. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:e212-60.
76. Lampert R, Olshansky B, Heidebuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation.* 2017;135:2310-2.
77. Lampert R, Olshansky B, Heidebuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, multinational registry. *Circulation.* 2013;127:2021-30.
78. Dejgaard LA, Haland TF, Lie OH, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2018;250:157-63.
79. Pelliccia A, Lemme E, Maestrini V, et al. Does sport participation worsen the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy? Clinical outcome of hypertrophic cardiomyopathy in athletes. *Circulation.* 2018;137:531-3.
80. Turkowski KL, Bos JM, Ackerman NC, et al. Return-to-play for athletes with genetic heart diseases. *Circulation.* 2018;137:1086-8.
81. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, 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;35:2733-79.
82. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2015;132:e273-80.

9. CONSIDERAÇÕES SOBRE ESTILO DE VIDA PARA PACIENTES COM MCH

9.1. Esportes e atividades

1. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak

32. Sweeting J, Ingles J, Ball K, et al. A control theory-based pilot intervention to increase physical activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:866-71.

33. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1575-81.

34. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14:377-81.

35. Maron BJ. Historical perspectives on sudden deaths in young athletes with evolution over 35 years. *Am J Cardiol.* 2015;116:1461-8.

9.2 Ocupação

1. US Department of Transportation, Federal Aviation Administration. Medical Certification. Disponível em: https://www.faa.gov/licenses_certificates/medical_certification/. Acessado em 29 de abril de 2020.

2. D'Arcy JL, Manen O, Davenport ED, et al. Heart muscle disease management in aircrew. *Heart.* 2019;105:s50-6.

9.3 Gravidez

1. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart.* 2014;100:465-72.

2. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail.* 2015;17:837-45.

3. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:301-7.

4. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165-241.

5. Pieper PG, Walker F. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Neth Heart J.* 2013;21:14-8.

6. Easter SR, Rouse CE, Duarte V, et al. Planned vaginal delivery and cardiovascular morbidity in pregnant women with heart disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222:77.e1-11.

7. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, 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;35:2733-79.

8. Goland S, van Hagen IM, Elbaz-Greener G, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J.* 2017;38:2683-90.

9. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2003;89:752-6.

10. Billebeau G, Etienne M, Cheikh-Khelifa R, et al. Pregnancy in women with a cardiomyopathy: outcomes and predictors from a retrospective cohort. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111:199-209.

11. Autore C, Conte MR, Piccinino M, et al. Risk associated with pregnancy in

hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1864-9.

12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.

13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:e57-185.

14. Bateman BT. What's new in obstetric anesthesia: a focus on maternal morbidity and mortality. *Int J Obstet Anesth.* 2019;37:68-72.

15. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol.* 2002;99:35-40.

16. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, et al. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology.* 2002;66:127-40.

17. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1637-41.

18. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost.* 2006;95:949-57.

19. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, et al. Pregnancy with prosthetic heart valves - 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:448-54.

20. Excluído no prelo.

9.4 Comorbidades

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:e177-232.

2. Canepa M, Sorensen LL, Pozios I, et al. Comparison of clinical presentation, left ventricular morphology, hemodynamics, and exercise tolerance in obese versus nonobese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;112:1182-9.

3. Olivetto I, Maron BJ, Tomberli B, et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:449-57.

4. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2019;1:8.

5. Smith JR, Medina-Inojosa JR, Layrisse V, et al. Predictors of exercise capacity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2018;7:E447.

6. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2003;89:752-6.

7. Gruner C, Ivanov J, Care M, et al. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6:19-26.

8. Claes GRF, van Tienen FH, Lindsey P, et al. Hypertrophic remodelling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers. *Eur Heart J.* 2016;37:1815-22.

9. Eleid MF, Konecny T, Orban M, et al. High prevalence of abnormal nocturnal oximetry in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1805-9.

10. Konecny T, Brady PA, Orban M, et al. Interactions between sleep disordered breathing and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;105:1597-602.

11. Konecny T, Geske JB, Ludka O, et al. Decreased exercise capacity and sleep-disordered breathing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest.* 2015;147:1574-81.

12. Wang S, Cui H, Song C, et al. Obstructive sleep apnea is associated with non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16:694-701.

13. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, et al. Impact of obesity on left ventricular thickness in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2019;40:1253-7.

14. Argulian E, Messerli FH, Aziz EF, et al. Antihypertensive therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111:1040-5.

10. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

1. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *J Am Coll Cardiol HF.* 2015;3:180-8.

2. Ho CY, McMurray JJV, Cirino AL, et al. The design of the Valsartan for Attenuating disease evolution in early sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy (VANISH) trial. *Am Heart J.* 2017;187:145-55.

3. Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004124.

4. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;122:1562-9.

5. Maron MS, Chan RH, Kapur NK, et al. Effect of spironolactone on myocardial fibrosis and other clinical variables in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med.* 2018;131:837-41.

6. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 2019;170:741-8.

7. Ho CY, Olivetto I, Jacoby D, et al. Study design and rationale of EXPLORER-HCM: evaluation of Mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006853.

8. Ho CY, Mealliffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2649-60.

9. Moore JC, Trager L, Anzia LE, et al. Dofetilide for suppression of atrial fibrillation in hypertrophic

cardiomyopathy: a case series and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41:396-401.

10. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1279-85.

11. Miller CAS, Maron MS, Estes NAM 3rd, et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2019;123:1859-62.

12. Providência R, Elliott P, Patel K, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016;102:1533-43.

13. Zhao D-S, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2016;18:508-20.

14. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:315-26.

15. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med.* 2018;20:351-9.

PALAVRAS-CHAVE Diretrizes de Prática Clínica do ACC/AHA, diretrizes, miocardiopatia hipertrófica, genes sarcoméricos, tomada de decisão compartilhada, ecocardiografia, ressonância magnética cardiovascular, teste de esforço de exercício, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica, disfunção diastólica, genética, triagem familiar, morte súbita cardíaca, arritmias ventriculares, fibrilação atrial, monitoramento do ritmo, estratificação de risco, cardioversor-desfibrilador implantável, terapia de redução septal, miectomia cirúrgica, ablação septal com álcool, atividade física, gravidez, ocupação

APÊNDICE 1. RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) – DIRETRIZ DA AHA/ACC DE 2020 PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

Membr o do comitê	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional, ou outro benefício financeiro	Perito	Impedimentos de votação por seção*	
Steve R. Ommen (Presidente)	Mayo Clinic – Professor de Medicina, Diretor da Mayo Hypertrophic Cardiomyopathy Clinic	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	
Seema Mital (Vice-presidente)	The Hospital for Sick Children – University of Toronto, Professor de Pediatria, Equipe de Função Cardíaca e Cardiologista de Transplante	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	
Michael A. Burke	Emory University School of Medicine and Emory Healthcare – Professor Assistente de Medicina, Emory Advanced Heart Failure Therapy Center	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	
Shariene M. Day	University of Pennsylvania – Professora Adjunta, Departamento de Medicina, Divisão de Medicina Cardiovascular, Centro de Doenças Cardíacas Hereditárias, Diretora de Pesquisa Translacional, Penn Cardiovascular Institute	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	■ Registro de compartilhamento (Myokardia)	Nenhum	8.1.1	
Anita Deswal (HFA)	The University of Texas MD Anderson Cancer Center – Chefe do Departamento, Medicina, Departamento de Cardiologia, Divisão de Medicina Interna, Cátedra Distinta Ting Tsung e Wei Fong Chao, Departamento de Cardiologia, Divisão de Medicina Interna, Professora Titular de Medicina, Departamento de Cardiologia, Divisão de Medicina Interna	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	■ Novartis Corporation	Nenhum	6.5, 8.5	
Perry Elliott	Professor de Medicina Cardiovascular da UCL; Cardiologista Consultor da Unidade de Doenças Cardiovasculares Hereditárias no St Bartholomew’s Hospital; Presidente de Miocardiopatia do Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4DMT ■ Alnylam ■ AzaCor therapeutics ■ Genzyme Inc ■ Gilead ■ Pfizer ■ Sanofi/Genzyme 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	6.5, 8.5
Lauren L. Evano vich, PhD (Representante de Pacientes)	University of South Florida - Professora Assistente	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	
Judy Hung (ASE)	Massachusetts General Hospital – Doença Cardiovascular Medicina Interna	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	
José A. Joglar	UT Southwestern Medical Center – Professor, Medicina Interna. Diretor do Programa, Professor do Programa de Bolsas de Estudo em Eletrofisiologia Cardíaca Clínica	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	

Continua na próxima página

APÊNDICE 1. CONTINUAÇÃO

Membro do comitê	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de patêstrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional, ou outro benefício financeiro	Perito	Impedimentos de votação por seção*
Paul Kantor	<i>University of Southern California; Children's Hospital Los Angeles (CHLA)</i> — Chefe da Divisão de Cardiologia, Codiretor do Instituto do Coração do CHLA	<ul style="list-style-type: none"> ■ Novartis 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	6.5, 8.5
Carey Kimmelstiel	<i>Tufts Medical Center</i> — Professor de Medicina, Diretor, Centro de Cardiologia Intervencionista	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gilead ■ PLX Pharmaceuticals ■ Abbott† ■ Boston Scientific† ■ Cardinal Health, Inc.† 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Chiesi Pharmaceuticals 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	6.2, 6.3, 6.5, 6.9, 8.5
Michelle Kittleson	<i>Cedars Sinai</i> — Diretor, Pesquisa de Insuficiência Cardíaca, Diretor, Pós-Graduação em Educação Médica em Insuficiência Cardíaca e Transplante, Professor de Medicina. <i>Smidt Heart Institute Cedars-Sinai</i>	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Mark S. Link (HRS)	<i>UT Southwestern Medical Center</i> — Professor Diretor, Professor de Medicina, Diretor, Eletrofisiologia Cardíaca	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Martin S. Maron (SCMR)	<i>Tufts Medical Center</i> — Diretor do Centro de Miocardiopatia Hipertrofica e Codiretor do programa de TC cardíaca e ressonância magnética do <i>Tufts Medical Center</i> e Professor Assistente da <i>Tufts University School of Medicine</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cytokinetics ■ Takeda Pharmaceuticals 	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Genzyme Corporation ■ Medtronic Vascular Inc. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Celltrion ■ Genzyme Corporation ■ iRhythm ■ Medtronic Vascular Inc. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2018 - Negligência médica (Requerente) ■ 2018 - Negligência médica (Requerente) ■ 2018 - Negligência médica (Requerido) 	6.5, 6.6, 6.9, 7.3, 8.1.2, 8.3, 8.4, 8.5, 9.1, 9.2
Matthew W. Martinez	Codiretor, <i>Chanin T. Mast Hypertrophic Cardiomyopathy Center</i> , Diretor, <i>Sports Cardiology Morristown Medical Center/Atlantic Health System</i>	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Christina Y. Miyake	<i>Texas Children's Hospital/Baylor College of Medicine</i> - Professora Adjunta, <i>Pediatrics-Cardiology Pediatría, Baylor College of Medicine</i> - Professora Adjunta, <i>Fisiologia Molecular e Biofísica</i>	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Hartzell V. Schaff (AATS)	<i>Mayo Clinic</i> — Professor de Cirurgia, Consultor, Departamento de Cirurgia Cardiovascular	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott 	Nenhum	Nenhum	7.3, 8.3

Continua na próxima página

APÊNDICE 1. CONTINUAÇÃO

Membr o do comitê	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, ou outro benefício financeiro	Perito	Impedimentos de votação por seção*
Christopher Semsarian	University of Sidney – Médico, Professor de Medicina, Sydney Medical School, Cardiologista, Royal Prince Alfred Hospital, Chefe da Escola Clínica Central, Programa de Cardiologia Molecular, Centenary Institute	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	■ Registro de compartilhamento (Myokardia)	Nenhum	8.1.1
Paul Sorajja (SCAI)	Mimesota Heart Institute – Cardiologista interve ncionista do Mimesota Heart Institute do Abbott Northwestern Hospital, Diretor do Centro de Valvas e Doenças Cardíacas Estruturais, Cátedra da Família Roger L. e Lynn C. Headrick do Valve Science Center para a Mimesota Heart Institute Foundation	■ Abbott Vascular ■ Boston Scientific ■ Edwards Lifesciences ■ Gore ■ Medtronic	■ Abbott ■ Edwards Lifesciences ■ Medtronic	Nenhum	■ Medtronic Vascular	■ Abbott Laboratories	Nenhum	5. 6.2, 6.3, 6.5, 6.9, 7.1, 7.2, 7.3, 8.3, 8.4, 8.5, 9.1, 9.2

Essa tabela representa as relações dos membros do comitê com a indústria e outras entidades que foram entendidas como relevantes para este documento. Essas relações foram revisadas e atualizadas em conjunto em todas as reuniões e/ou teleconferências do comitê de redação durante o processo de desenvolvimento do documento. A tabela não reflete necessariamente as relações com a indústria no momento da publicação. Considere-se que uma pessoa tenha uma participação significativa em uma empresa: se representar ≥5% do capital ou participação votante da entidade de negócios; ou se tiver ≥US\$ 5.000 do valor justo de mercado da entidade de negócios; ou se os fundos recebidos pela pessoa oriundos da entidade de negócios forem maiores que 5% do rendimento bruto da pessoa no ano anterior. Os relacionamentos existentes sem benefício financeiro também estão incluídos para fins de transparência. Os relacionamentos presentes nessa tabela são modestos, salvo indicação contrária. Consulte a página <https://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy> para definições de categorias de divulgação ou informações adicionais sobre a Política de Divulgação do ACC/AHA para Comitês de Redação.

*Os membros do comitê de redação são obrigados a recusar-se a votar nas seções às quais seus relacionamentos específicos com a indústria podem se aplicar.

†Relação significativa.

AATS refere-se a American Association for Thoracic Surgery; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ASE, American Society of Echocardiography; HFSA, Heart Failure Society of Cardiology; HRS, Heart Rhythm Society; SCAI, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; SCMR, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; e UT, University of Texas.

**APÊNDICE 2. RELAÇÕES DO REVISOR COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES (ABRANGENTE) - DIRETRIZ DA AHA/ACC DE 2020
PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Revisor	Representação	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Anastasia L. Armbruster	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	St. Louis College of Pharmacy	Nenhum	■ AstraZeneca Pharmaceuticals	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Andrew Wang	Revisor oficial - American Heart Association	Duke University Medical Center – Professor de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ American College of Physicians* ■ Cytokinetics ■ Roivant ■ UpToDate 	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Myokardia* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott Vascular ■ AHA, Circulation* ■ Medtronic ■ Myokardia, Inc 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Requerido, Diagnóstico de endocardite infecciosa, 2019
Anjali T. Owens	Revisora de conteúdo da AHA	University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cytokinetics ■ Myokardia 	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Array Biopharma, JP, ARRY-797-301† ■ Myokardia, JP para estudo MAVERICK e estudo EXPLORE† 	Nenhum	Nenhum
Anna Woo	Revisora oficial - American Society of Echocardiography	Diretora, Laboratório de Ecocardiografia, University Health Network, University of Toronto	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Barry J. Maron	Revisor de conteúdo do ACC/AHA	Hypertrophic Cardiomyopathy Institute, Divisão de Cardiologia, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Bulent Gorenek	Revisor de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Eskisehir Osmangazi University School of Medicine - Professor de Cardiologia	<ul style="list-style-type: none"> ■ AstraZeneca ■ Sandoz 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Carmelo Milano	Revisor oficial - American Academy of Thoracic Surgeons	Duke University	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott Laboratories* 	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott Laboratories † ■ Medtronic† ■ NuPulse† 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abiomed† ■ Allergan† ■ CryoLife† ■ Ethicon† ■ LivaNova† 	Nenhum
Daniel B. Mark	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Duke Clinical Research Institute – Professor de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ HeartFlow* ■ Merck & Co., Inc.* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Merck & Co., Inc.* 	Nenhum

Continua na próxima página

APÊNDICE 2. CONTINUAÇÃO

Revisor	Representação	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de patrastrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Dave L. Dixon	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Virginia Commonwealth University School of Pharmacy	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ CDC* ■ Community Pharmacy Foundation* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Conselho de Credenciamento de Lipidologia Clínica† ■ American Pharmacists Association ■ Rede de Pesquisa de Prática de Cardiologia do American College of Pharmacy† ■ National Lipid Association† 	Nenhum
Eugene Chung	Revisora de conteúdo da ACC	University of Michigan Medical School – Professor Adjunto de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Jacqueline E. Tamis-Holland	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Mount Sinai Saint Luke's Hospital	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Minneapolis Heart Institute, North American Covid STEMI Registry† ■ NIH, Ischemia Trial (CMDS)† 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott Vascular† ■ AHA† ■ Bronx Leabanon Hospital, Diretor do Programa de Bolsa de Estudos em Cardiologia† ■ Medscape/Heart.org ■ The NGS Predict Study 	Nenhum
James C. Lee	Revisora de conteúdo da ACC	Henry Ford Heart and Vascular Institute	<ul style="list-style-type: none"> ■ Heartflow* 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Jonathan L. Halperin	Revisor de conteúdo do ACC/AHA	Mount Sinai Medical Center—Professor de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott Laboratories† ■ ATLAS Group, University of Colorado, Colorado Prevention Center* ■ Boehringer Ingelheim* ■ Medtronic, Inc. ■ Ortho-McNeil Janssen 	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ HWL, LLC† 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bayer Healthcare (CMDS)† 	Nenhum	Nenhum
Joseph E. Marine	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Johns Hopkins University School of Medicine— Professor Adjunto de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ American College of Cardiology* 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ UpToDate 	Nenhum

Continua na próxima página

APÊNDICE 2. CONTINUAÇÃO

Revisor	Representação	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Y. Joseph Woo	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Stanford University School of Medicine	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	■ NIH*	Nenhum
Karine Guerrier	Revisora de conteúdo da AHA	Le Bonheur Children's Hospital, Memphis, Tennessee; University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, Tennessee	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Kim K. Birtcher	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	University of Houston College of Pharmacy	■ Jones & Bartlett Learning	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Latha P. Palaniappan	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Stanford Medicine	■ 23andme ■ National Minority Cardiovascular Alliance	Nenhum	Nenhum	■ NIH*	Nenhum	Nenhum
Lisa de las Fuentes	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Washington University, Escola de Medicina, Departamento de Medicina, Divisão Cardiovascular	■ Acceleron ■ Altavant ■ Arena ■ Bayer Healthcare Pharmaceuticals ■ Express Scripts ■ Johnson & Johnson ■ Mentor Planning and Consulting ■ Phase Bio ■ V-wave ■ WebMD, LLC*	■ Bayer Healthcare Pharmaceuticals* ■ Simply Speaking*	Nenhum	■ Acceleron* ■ Altavant* ■ Bayer Healthcare Pharmaceuticals ■ Complexa* ■ Johnson & Johnson* ■ Liquida* ■ Medtronic* ■ National Institutes of Health (NIH)* ■ Reata ■ Trio Analytics* ■ United Therapeutics* ■ University of Kentucky (CMDS) ■ University of Toronto (CMDS)†	■ ACC† ■ AHA† ■ Revistas Circulation, Conselho Editorial ■ Ironwood ■ Pulmonary Hypertension Association*	Nenhum
Lynne W. Stevenson	Revisora de conteúdo da ACC	Vanderbilt University v Diretor, Programa de Miocardiopatia	■ ABIM ■ Novartis	Nenhum	Nenhum	■ LivaNova (CMDS) ■ NHLBI* ■ PCORI	■ Abbott† ■ Abbott ■ ACC* ■ Biotronik† ■ Biotronik ■ Boston Scientific ■ Endotronic† ■ Gore Medical† ■ Johnson & Johnson ■ NHLBI	Nenhum

Continua na próxima página

APÊNDICE 2. CONTINUAÇÃO

Revisor	Representação	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de patrocinantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Mariann R. Piano	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Vanderbilt University	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
N.A. Mark Estes III	Revisor de conteúdo do ACC/AHA	UPMC Heart and Vascular Institute – Professor de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Boston Scientific* ■ Medtronic* ■ Saint Jude Medical* 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comitê de Redação ABIM ELCC Test† ■ AHA† ■ IBHRE † 	Nenhum
Mark V. Sherrid	Revisora de conteúdo da AHA	NYU Langone Medical Center	<ul style="list-style-type: none"> ■ Celltrion* 	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ MyoKardia 	Nenhum
Michael A. Fifer	Revisor de conteúdo do ACC/AHA	Massachusetts General Hospital – Diretor, Programa de Miocardiopatia Hipertrofica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cytokinetics 	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ MyoKardia* ■ Novartis* 	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Requerido, Vários, 2020 ■ Requerente, Vários, 2020
Nosheen Reza	Revisora de conteúdo da AHA	University of Pennsylvania	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott Laboratories ■ Boston Scientific ■ Medtronic Vascular, Inc. ■ Zoll Services LLC 	Nenhum
Patrick T. O’Gara	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Cátedra Distinta da Família Watkins em Cardiologia, Brigham and Women’s Hospital; Professor de Medicina, Harvard Medical School	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Edwards Scientific† ■ Medtrac, Conselho Consultivo Científico† ■ Medtronic, Membro do Comitê Executivo, Estudo Apollo† ■ JAMA Cardiology* ■ NIH* 	Nenhum
Robert B. Allen	Revisor de conteúdo – Revisor leigo do ACC/AHA	Helix Oil & Gas Company, LLC – Diretora Jurídica	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ AHA† 	Nenhum
Scott Sample	Revisor oficial – Conselho do American College of Cardiology	Carolina East Medical Center	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Boston Scientific* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Terceiro, Fatores de risco cardíacos, 2020

Continua na próxima página

APÊNDICE 2. CONTINUAÇÃO

Revisor	Representação	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Seshadri Balaji	Revisor oficial - Pediatric & Congenital Electrophysiology Society	Oregon Health & Science University	■ Milestone Pharmaceuticals	Nenhum	Nenhum	Nenhum	■ Yor Labs†	Nenhum
Shaun Rivers	Revisor de conteúdo – Revisor Leigo do ACC/ AHA	Case Management Associates – coproprietário	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Srihari S. Naidu	Revisor oficial - Society for Cardiovascular Angiography and Interventions	Westchester Medical Center – Diretor, Programa de Cardiomiopatia Hipertrofica; Diretor, Laboratório de Cateterismo Cardíaco	■ Cytokinetics ■ Myokardia	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Tanveer Rab	Revisora de conteúdo da ACC	Emory University – Professor, Cardiologia Intervencionista	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Victoria N. Parikh	Revisor oficial - American Heart Association	Stanford Center for Inherited Cardiovascular Disease Stanford University School of Medicine	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
William Schuyler Jones	Revisora de conteúdo do Comitê Conjunto sobre Diretrizes de Prática Clínica	Duke University Health System	■ Bayer Healthcare Pharmaceuticals* ■ Janssen Pharmaceuticals, Inc.*	Nenhum	Nenhum	■ Bristol Myers Squibb ■ PCORI	Nenhum	Nenhum
Yong-Mei Cha	Revisor oficial - Heart Rhythm Society	Mayo Clinic, Departamento de Medicina Cardiovascular	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	■ Medtronic*	Nenhum

Esta tabela representa todas as relações dos revisores com a indústria e outras entidades que foram relatadas no momento da revisão por pares, incluindo aquelas não consideradas relevantes para este documento, no momento em que este documento estava sendo revisado. A tabela não reflete necessariamente as relações com a indústria no momento da publicação. Considera-se que uma pessoa tenha uma participação significativa em uma empresa se representar $\geq 5\%$ do capital ou participação votante da entidade de negócios; ou se tiver $\geq US\$ 5.000$ do valor justo de mercado da entidade de negócios; ou se os fundos recebidos pela pessoa oriundos da entidade de negócios forem maiores que 5% do rendimento bruto da pessoa no ano anterior. Os relacionamentos existentes sem benefício financeiro também estão incluídos para fins de transparência. Os relacionamentos presentes nessa tabela são modestos, salvo indicação contrária. Os nomes são listados em ordem alfabética dentro de cada categoria de revisão. Consulte a página <https://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy> para definições de categorias de divulgação ou informações adicionais sobre a Política de Divulgação do ACC/AHA para Comitês de Redação.

* Relação significativa.
† Sem benefício financeiro.

ABIM refere-se a *American Board of Internal Medicine*; ACC, *American College of Cardiology*; AHA, *American Heart Association*; ELCC, *Electrofisiologia Cardíaca Clínica*; CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*; Co-IP, co-investigador principal; CMDs, Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança; IBHRE, *International Board of Heart Rhythm Examiners*; JAMA, *Journal of the American Medical Association*; NHLBI, *National Heart, Lung and Blood Institute*; NIH, *National Institutes of Health*; PCORI, *Patient-Centered Outcomes Research Institute*; IP, investigador principal; e VA, *Veterans Affairs*.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Novas estratégias em miocardiopatia

Dra. Elisabete Martins*

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma doença cardíaca hereditária frequente e tem uma distribuição a nível global. Embora a prevalência estimada da doença nos Estados Unidos seja de 1:200-1:500 (1), são escassos os dados epidemiológicos provenientes de países Lusófonos.

Em 2018, foram publicados dados de três importantes registos que incluíram doentes do Brasil e de Portugal (2-4). No registo SHaRe verificou-se que a menor idade de diagnóstico e a presença de mutações sarcoméricas estão associadas a pior prognóstico. No registo português, que incluiu 1042 doentes com MCH, constatou-se elevada morbidade, sendo a insuficiência cardíaca a principal causa de morte, seguida pela morte súbita(4).

Convém salientar que em estudos europeus a definição de MCH pode incluir as fenocópias da doença sarcomérica, de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (5).

Nos últimos anos, os desenvolvimentos em várias áreas, como a imagiologia e a genética, têm contribuído para o conhecimento da fisiopatologia da doença, tendo impacto nas recomendações internacionais. A aplicação prática destas orientações tem contribuído para a redução da mortalidade da MCH para valores <1% ao ano (6).

RESUMO DO ARTIGO

De acordo com as atuais recomendações do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana do Coração, o diagnóstico da MCH, na ausência de história familiar, depende da evidência de uma espessura telediastólica em qualquer segmento do ventrículo esquerdo (VE) ≥ 15 mm, em doentes adultos, ou de um score $z > 2,5$ desvios-padrão da média normalizada para a área de superfície corporal, nas crianças (6).

São recomendados centros multidisciplinares de referência para o seguimento dos doentes, onde estes podem ter acesso às diferentes opções terapêuticas e participar ativamente na tomada de decisões, nomeadamente de implantação de cardioversores-desfibriladores (CDI) ou de prescrição da prática desportiva.

Na estratificação de risco de morte súbita cardíaca, deve ter-se em conta não apenas os dados da história pessoal (paragem cardíaca, arritmias ventriculares, síncope arritmica, hipertrofia ≥ 30 mm) ou familiar (morte súbita prematura), mas também marcadores mais recentes de risco, como a fração de ejeção (FE) do VE <50% e a presença de aneurisma apical. A presença de realce tardio extenso na ressonância magnética cardíaca (RMC) envolvendo $\geq 15\%$ da massa do VE também aumenta o risco de morte súbita, mas não existe ainda consenso no método de quantificação ideal. O recurso a esta técnica de imagem, incluindo a sua repetição periódica, a cada 3 - 5 anos, pode ser útil quando a decisão para implantação de CDI permanece ambígua. Convém salientar que os fatores de risco e o limiar para implantação de CDI em crianças e idosos podem ser distintos daqueles de jovens e adultos. Na presença de FE <50%, a terapêutica médica deve ser modificada de acordo com as diretrizes para a insuficiência cardíaca com FE reduzida. Na MCH obstrutiva refratária, a miectomia cirúrgica ou a ablação septal com álcool, realizadas em centros experientes, associam-se atualmente a mortalidade aos 30 dias <1% e a redução efetiva da obstrução em > 90% dos casos.

Na fibrilação auricular (FA), os anticoagulantes orais de ação direta (DOAC) são agora a opção de primeira linha e devem ser considerados independentemente do score CHA_2DS_2VASc . A monitorização eletrocardiográfica prolongada (> 24h) está indicada em doentes com sintomas potencialmente arritmicos e deve ser ponderada em doentes com fatores de risco adicionais para FA

* Professora Auxiliar, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal; Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de São João.

(dilatação auricular esquerda, idade avançada, classe III-IV de NYHA). Relativamente ao estudo genético, recomenda-se a reavaliação dos critérios de patogenicidade de qualquer variante genética a cada 2 a 3 anos, com as inerentes repercussões na estratégia de rastreio clínico dos familiares. O rastreio periódico pode iniciar-se na infância e manter-se até à meia-idade, dependendo das características do doente e dos familiares.

Em doentes com MCH não é contraindicada a prática de exercício recreativo de intensidade ligeira a moderada. A participação em atividades recreativas de elevada intensidade ou competitivas de moderada a elevada intensidade pode ser ponderada numa avaliação que deve envolver o próprio doente e eventualmente terceiros. Na realização das atividades desportivas escolares é desejável a proximidade a desfibriladores automáticos externos.

CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

As atuais recomendações para o diagnóstico e tratamento de doentes com MCH reforçam a necessidade de centros multidisciplinares apetrechados com equipamentos de imagem, diagnóstico genético, centros de intervenção de elevado volume e com capacidade de seguimento de doentes a longo prazo.

A organização e hierarquização dos cuidados a prestar aos doentes com MCH deve ser articulada a nível interinstitucional de forma a promover a prestação dos melhores cuidados. Esta organização é ainda mais imperiosa em países em que o acesso a novas modalidades de diagnóstico e/ou terapêutica é mais escasso, como é o caso de alguns países Lusófonos.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98.
3. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1784-93.
4. Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, Freitas A, Araujo C, Belo A, et al. The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(1):1-10.
5. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, 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;35(39):2733-79.
6. Writing Committee M, Ommen SR, 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. *Circulation*. 2020;142(25):e558-e631.

ARTIGO ORIGINAL

Influência da diminuição do colesterol LDL nos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes melito submetidos a revascularização coronária



Michael E. Farkouh, MD, MSc,^a Lucas C. Godoy, MD,^{a,b} Maria M. Brooks, PhD,^c G.B. John Mancini, MD,^d Helen Vlachos, MSc,^e Vera A. Bittner, MD,^e Bernard R. Chaitman, MD,^f Flora S. Siami, MPH,^g Pamela M. Hartigan, PhD,^h Robert L. Frye, MD,ⁱ William E. Boden, MD,^j Valentin Fuster, MD, PhD^{k,l}

RESUMO

CONTEXTO O colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) está associado a um aumento do número de eventos cardiovasculares, especialmente em populações de alto risco.

OBJETIVOS Este estudo buscou avaliar a influência do LDL-C na incidência de eventos cardiovasculares tanto após procedimento de revascularização coronária [angioplastia coronária (ATC) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM)] ou tratamento clínico otimizado em pacientes com coronariopatia estabelecida e diabetes melito tipo 2 (DM2).

MÉTODOS Foi realizada análise combinada no nível dos pacientes de três ensaios clínicos randomizados. Pacientes com DM2 foram categorizados de acordo com os níveis de LDL-C 1 ano após a randomização. O desfecho primário foram eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM), considerando o composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal.

RESULTADOS Um total de 4.050 pacientes foi acompanhado por uma mediana de 3,9 anos após a avaliação índice em 1 ano. Os pacientes cujo LDL em 1 ano permaneceu ≥ 100 mg/dL apresentaram um risco cumulativo maior de ECCAM em 4 anos (17,2% vs. 13,3% vs. 13,1% para LDL-C entre 70 e < 100 mg/dL e LDL-C < 70 mg/dL, respectivamente; $p = 0,016$). Se comparados àqueles submetidos apenas ao tratamento clínico otimizado isolado, os pacientes submetidos a ATC apresentaram redução de ECCAM apenas se o LDL-C em 1 ano fosse < 70 mg/dL (razão de risco: 0,61; intervalo de confiança de 95%: 0,40 a 0,91; $p = 0,016$), enquanto a CRM esteve associada a uma melhora nos desfechos em todos os estratos de LDL-C em 1 ano. Entre pacientes com LDL-C ≥ 70 mg/dL em 1 ano, aqueles submetidos a CRM apresentaram taxas de ECCAM significativamente menores em comparação àqueles submetidos a ATC.

CONCLUSÕES Em pacientes com coronariopatia e DM2, níveis menores de LDL-C em 1 ano estiveram associados a melhora no desfecho de ECCAM a longo prazo naqueles elegíveis tanto para ATC quanto para CRM. Se comparada com o tratamento clínico otimizado isolado, a ATC esteve associada a redução de ECCAM apenas nos pacientes que apresentavam LDL-C < 70 mg/dL. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2197-207) © 2020 Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aCentro Cardíaco Peter Munk e Centro Cardíaco e de Acidente Vascular Encefálico Richard Lewar, University of Toronto, Toronto, Ontário, Canadá; ^bInstituto do Coração, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; ^cCentro de Dados Epidemiológicos, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA; ^dDivisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, University of British Columbia, Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá; ^eDivisão de Doenças Cardiovasculares, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, EUA; ^fCentro para Cuidado Cardiovascular Compreensivo, Faculdade de Medicina de St. Louis University, St. Louis, Missouri, EUA; ^gBoston, Massachusetts, EUA; ^hYale University e VA West Haven, West Haven, Connecticut, EUA; ⁱMayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ^jFaculdade de Medicina da Boston University, VA New England Healthcare System, VA Boston-Jamaica Plain Campus, Boston, Massachusetts, EUA; ^kFaculdade de Medicina Icahn no Monte Sinai, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; e ^lCentro Nacional de Investigações Cardiovasculares, Madrid, Espanha. P. Gabriel Steg, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo. Deepak L. Bhatt, MD, MPH, atuou como editor-chefe convidado neste artigo. Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições dos autores e com as diretrizes da agência norte-americana Food and Drug Administration, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite a [página de instruções do autor do JACC](#).

Manuscrito recebido em 20 de agosto de 2020; manuscrito revisado em 8 de setembro de 2020 e aceito em 9 de setembro de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ATC** = angioplastia coronária**AVE** = acidente vascular
encefálico**CRM** = cirurgia de
revascularização miocárdica**DM2** = diabetes melito tipo 2**ECCAM** = eventos cardíacos ou
cerebrovasculares adversos
maiores**IC** = intervalo de confiança**IM** = infarto do miocárdio**LDL-C** = colesterol de
lipoproteína de baixa densidade**não-HDL-c** = colesterol de
lipoproteína de não alta
densidade**RR** = razão de risco**TCO** = tratamento clínico
otimizado

Anormalidades lipídicas, incluindo altos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), estão comumente presentes em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2), especialmente naqueles com coronariopatia concomitante (1,2). Nesses pacientes, o fenótipo lipídico aterogênico é caracterizado por partículas de LDL pequenas e densas, em que partículas contendo apolipoproteína B contribuem para o desenvolvimento e a progressão mais rápidos da aterosclerose coronária (3). Diretrizes clínicas práticas atuais recomendam a redução agressiva dos níveis de LDL-C em pacientes com DM2, especialmente naqueles com coronariopatia estabelecida (4,5). Nessa população de alto risco alvo de prevenção secundária, altos níveis de LDL-C estão geralmente associados a maiores níveis de incidência de eventos cardiovasculares quando comparados a indivíduos com DM2 que não demonstraram coronariopatia (6).

Os princípios do manejo orientado por diretrizes de pacientes com coronariopatia e DM2 incluem mudanças profundas de estilo de vida, acompanhadas de prevenção secundária agressiva e multifacetada, frequentemente referida como tratamento clínico otimizado (TCO), além da escolha da estratégia de revascularização mais apropriada, se for o caso, de acordo com as preferências e condições clínicas do paciente e com as evidências atuais (7). Em pacientes com DM2 e coronariopatia estável que necessitam de revascularização coronária, a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) somada ao TCO comprovadamente reduz os índices de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM) em comparação ao TCO isolado (8) ou angioplastia coronária (ATC) mais TCO (9). Entretanto, atingir os níveis recomendados pelas diretrizes para o controle do colesterol, da glicemia e da pressão arterial é uma tarefa desafiadora nessa população, e devem ser feitos esforços nessa direção (10). Apesar dessas recomendações, pouco se sabe sobre o impacto da redução dos níveis de LDL-C nos anos após o procedimento de revascularização em pacientes com DM2. Este estudo combina dados de pacientes que participaram de três grandes ensaios clínicos randomizados sobre revascularização coronária. Nossos principais objetivos foram investigar a influência dos níveis de LDL-C no seguimento de 1 ano sobre a incidência de ECCAM a longo prazo após revascularização coronária em pacientes com DM2. Além disso, buscamos avaliar se houve um efeito gradativo do LDL-C obtido nos desfechos após 1 ano e se houve um possível efeito diferencial da redução do LDL-C de acordo com a estratégia de intervenção designada (por exemplo, revascularização com ATC, CRM, ou TCO isolado).

MÉTODOS

POPULAÇÃO DE PACIENTES. A presente análise combinou informações individuais de pacientes obtidas de três ensaios clínicos financiados pelo governo dos EUA: BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes/Investigação sobre Revascularização, Angioplastia, Derivação 2 Diabetes*) (8), COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation/Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Medicamentosa Agressiva*) (11) e FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multi-vessel Disease/Avaliação Futura de Revascularização em Pacientes com Diabetes Melito: Manejo Ideal da Doença Multiarterial*) (9). Os ensaios BARI-2D e FREEDOM incluíram apenas pacientes com coronariopatia e DM2, enquanto o COURAGE também incluiu pacientes sem DM2. Portanto, apenas pacientes com DM2 no ensaio COURAGE foram considerados nesta análise combinada (34% de toda a população do ensaio). Os pacientes com LDL-C <20 mg/dL e triglicérides >400 mg/dL tanto no início quanto após 1 ano foram excluídos da análise.

Os pacientes foram recrutados entre 1999 e 2010 e foram alocados para TCO vs. ATC + TCO (COURAGE), ATC + TCO vs. CRM + TCO (FREEDOM) e TCO vs. revascularização com ATC + TCO ou com CRM + TCO (BARI 2D). O alvo de LDL-C a ser atingido variou um pouco entre os ensaios; no BARI-2D, o alvo de LDL-C foi <100 mg/dL; no COURAGE, entre 60 e 85 mg/dL; e, no FREEDOM, <70 mg/dL (8,9,11). Essas recomendações estiveram de acordo com as diretrizes clínicas aplicáveis durante a realização desses ensaios (12,13). Em todos os ensaios, pelo menos 90% dos pacientes receberam prescrições de estatinas em 1 ano (10). Quanto ao controle de outros fatores de risco, todos os ensaios tiveram um alvo de pressão arterial de <130/80 mmHg e de hemoglobina glicada de <7%. Em 1 ano, pelo menos 80% dos pacientes em todos os três ensaios receberam prescrição com um betabloqueador e um inibidor do sistema renina-angiotensina, e mais de 90% dos pacientes tomavam aspirina (10). Dados anônimos foram extraídos de cada conjunto de dados, e o Centro de Dados Epidemiológicos da University of Pittsburgh Graduate School of Public Health os combinou em um único conjunto de dados no nível dos pacientes. Mais detalhes sobre o método de combinação foram publicados anteriormente (10,14). Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da University of Pittsburgh.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS. Pacientes dos três ensaios clínicos previamente mencionados foram categorizados de acordo com o seu nível de LDL-C obtido após o

primeiro ano de acompanhamento (<70 mg/dL; entre 70 e <100 mg/dL; e ≥100 mg/dL), e essa foi a variável independente primária para essa análise. Consequentemente, o “momento zero” para todas as análises do tempo até o evento neste relato foi o momento da avaliação em 1 ano, e foram incluídos neste estudo apenas os pacientes que sobreviveram e permaneceram no ensaio clínico para sua visita de acompanhamento em 1 ano. Características dos pacientes no início e em 1 ano foram comparadas entre os ensaios clínicos, com base nos níveis de LDL-C em 1 ano, utilizando o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e a estatística do qui-quadrado para variáveis categóricas.

O desfecho primário nesta análise foi a incidência composta de EACCM em 4 anos: mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio (IM) não fatal ou acidente vascular encefálico (AVE) não fatal. A revascularização subsequente também foi determinada como desfecho secundário. As taxas cumulativas de eventos em 4 anos foram comparadas utilizando estimativas de Kaplan-Meier, estatística de *log rank* e modelos de riscos proporcionais de Cox. Dois modelos de regressão foram criados: o primeiro foi ajustado para o ensaio clínico original (considerando que cada ensaio incluiu populações com diferentes perfis de risco e compararam intervenções diferentes), a estratégia de intervenção aleatoriamente designada e LDL-C basal. O segundo modelo também foi ajustado para outras variáveis basais que demonstraram ser clinicamente significativas para essa população (idade, sexo, região geográfica, índice de massa corporal, histórico de tabagismo, hipertensão, IM, disfunção renal, procedimento de revascularização anterior, presença de angina, uso de insulina e insuficiência cardíaca). Todos os desfechos do tipo tempo até o evento foram censurados 4 anos após a avaliação em 1 ano. Os pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano foram utilizados como o grupo de referência ao se calcular as razões de risco (RR) pelo nível de LDL-C em 1 ano. O efeito combinado da intervenção designada e dos níveis de LDL-C em 1 ano nos desfechos clínicos foi avaliado em análises de sobrevivência. A hipótese de proporcionalidade para os modelos de Cox foi avaliada em todas as análises utilizando testes de proporcionalidade com covariáveis dependentes do tempo.

Análises de sensibilidade foram realizadas de acordo com os níveis de colesterol não de lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C), definido como LDL-C + triglicérides/5 (mas apenas entre pacientes com triglicérides <350 mg/dL em que poderia ser utilizada a equação de Friedewald). Os estratos de não-HDL-C foram definidos como <100 mg/dL, entre 100 e <130 mg/dL e ≥130 mg/dL. As análises de sensibilidade também foram realizadas tratando os níveis de LDL-C em 1 ano como variável contínua, sem categorias predefinidas

de LDL-C. A inspeção visual do gráfico da suavização de dispersão estimada localmente (*locally estimated scatterplot smoothing*, LOESS) foi utilizada para indicar a adequação para modelar os ECCMA como uma função dos níveis contínuos de LDL-C em 1 ano. Foi utilizado um valor de p de 0,05 para determinar a significância estatística em todas as comparações. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa SAS versão 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, EUA).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS. Entre os 5.034 pacientes incluídos na coorte combinada derivada dos três ensaios clínicos (COURAGE, n = 766; BARI 2D, n = 2.368; FREEDOM, n = 1.900), 341 foram excluídos por terem triglicérides >400 mg/dL, 15 foram excluídos por ter LDL-C <20 mg/dL (basal ou em 1 ano) e 628 foram excluídos por não terem medições lipídicas disponíveis. Um total de 4.050 pacientes (80%) teve medições de LDL-C válidas no início pré-randomização e em 1 ano, e essa constitui a população do estudo (COURAGE, n = 637; BARI 2D, n = 2.044; FREEDOM, n = 1.369).

As variáveis basais pré-randomização de acordo com as categorias de LDL-C em 1 ano estão resumidas na [Tabela 1](#), juntamente com as variáveis selecionadas obtidas em 1 ano. A média de idade basal pré-randomização para toda a coorte foi 62,8 ± 8,8 anos, e 27,0% da amostra era do sexo feminino. A média de LDL-C em 1 ano em toda a população foi de 83,1 ± 29,1 mg/dL. Em 1 ano, 1.398 pacientes (34,5%) tinham níveis de LDL-C <70 mg/dL (média de LDL-C: 55,8 ± 10,3 mg/dL), 1.711 (42,2%) tinham LDL-C entre 70 e <100 mg/dL (média de LDL-C: 83,4 ± 8,3 mg/dL), e 941 (23,2%) tinham LDL-C ≥100 mg/dL (LDL-C médio: 123,0 ± 25,8 mg/dL). Um total de 1.348 (33,3%) pacientes foi alocado para o grupo TCO, 990 (24,4%), para o grupo CRM + TCO e 1.712 (42,3%), para o grupo ATC + TCO. A [Tabela 2](#) descreve os níveis de LDL-C basal pré-randomização e em 1 ano de acordo com a estratégia de intervenção designada. Não foi observada diferença nos valores médios de LDL-C obtidos em 1 ano nos três grupos de intervenção (p = 0,93).

TAXAS DE ECCAM DE ACORDO COM OS NÍVEIS DE LDL-C OBTIDOS EM 1 ANO.

O período mediano de seguimento na coorte combinada foi de 3,9 anos (Q1 a Q3: 3,0 a 4,0) após a avaliação de 1 ano [mediana de 4,6 (Q1 a Q3: 3,7 a 5,0) anos após a inclusão no ensaio clínico]. A [Figura 1](#) ilustra as curvas de Kaplan-Meier para as taxas de eventos após a avaliação de 1 ano em comparação com os níveis de referência de LDL-C obtidos em 1 ano. Os pacientes com LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano apresentaram maior risco cumulativo de ECCAM

TABELA 1 Características dos pacientes no início e em 1 ano de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano					
	Total (n=4.050)	LDL-C<70 (n=1.398)	70≤LDL-C<100 (n=1.711)	LDL-C≥100 (n=941)	Valor de p
Ensaio clínico					
BARI 2D - ESTRATO ATC	34,2 (1.385)	29,8 (417)	38,3 (656)	33,2 (312)	<0,0001
BARI 2D - ESTRATO CRM	16,3 (659)	15,8 (221)	16,7 (286)	16,2 (152)	
COURAGE	15,7 (637)	16,2 (227)	15,6 (267)	15,2 (143)	
FREEDOM	33,8 (1.369)	38,1 (533)	29,3 (502)	35,5 (334)	
Idade, anos	62,8 ± 8,8	63,9 ± 8,6	62,8 ± 8,9	61,1 ± 8,9	<0,0001
Sexo feminino	27,0 (1.093)	22,8 (319)	26,7 (456)	33,8 (318)	<0,0001
Raça					
Caucasiano	73,3 (2.970)	76,2 (1.065)	73,8 (1.263)	68,2 (642)	<0,0001
Negro	12,5 (508)	8,6 (120)	13,1 (224)	17,4 (164)	
Asiático	5,4 (218)	6,7 (93)	5,5 (94)	3,3 (31)	
Outro (não branco/negro/asiático)	8,7 (354)	8,6 (120)	7,6 (130)	11,1 (104)	
Etnia hispânica	19,6 (792)	16,6 (232)	18,8 (322)	25,3 (238)	<0,0001
País					
Estados Unidos	47,3 (1.916)	45,4 (635)	49,0 (839)	47,0 (442)	<0,0001
Canadá	20,0 (811)	24,8 (347)	19,0 (325)	14,8 (139)	
Outros (exceto Estados Unidos e Canadá)	32,7 (1.323)	29,8 (416)	32,0 (547)	38,3 (360)	
IMC basal, kg/m ²	30,9 ± 5,7	30,8 ± 5,5	30,8 ± 5,7	31,1 ± 6,0	0,4945
IMC em 1 ano, kg/m ²	30,9 ± 5,8	30,6 ± 5,6	30,9 ± 5,7	31,4 ± 6,3	0,0815
Tabagismo basal					
Nunca	36,3 (1.468)	34,8 (486)	34,9 (597)	41,0 (385)	0,0019
Anterior	49,9 (2.018)	52,6 (735)	50,5 (863)	44,7 (420)	
Atual	13,9 (562)	12,7 (177)	14,6 (250)	14,4 (135)	
Fumante atual em 1 ano	8,7 (352)	7,6 (106)	8,7 (147)	10,6 (99)	0,0004
Histórico de hipertensão	82,8 (3.325)	83,3 (1.155)	82,6 (1.399)	82,4 (771)	0,8225
Histórico de dislipidemia	76,6 (3.082)	71,1 (988)	77,9 (1.325)	82,2 (769)	<0,0001
Histórico de insuficiência cardíaca	12,7 (513)	13,9 (194)	11,7 (200)	12,7 (119)	0,1927
IM prévio	29,9 (1.199)	29,1 (404)	30,2 (510)	30,5 (285)	0,7336
Histórico de DAP	16,9 (684)	16,4 (229)	16,7 (286)	18,0 (169)	0,6048
Histórico de DPOC	5,4 (219)	4,9 (69)	5,4 (93)	6,1 (57)	0,4993
Histórico de disfunção renal	4,1 (166)	5,2 (72)	3,0 (51)	4,6 (43)	0,0076
ATC prévia	12,5 (504)	10,4 (145)	14,2 (242)	12,4 (117)	0,0065
CRM prévia	5,2 (211)	5,1 (71)	5,6 (96)	4,7 (44)	0,5630
Angina basal					
Sem angina	15,6 (631)	16,8 (235)	15,8 (271)	13,3 (125)	0,1157
Estável, CCS I/atípica	28,6 (1.159)	28,4 (397)	28,9 (494)	28,5 (268)	
Estável, CCS II	34,0 (1.377)	35,0 (489)	33,7 (576)	33,2 (312)	
Estável, CCS III	14,5 (586)	13,4 (187)	14,0 (240)	16,9 (159)	
CCS IV ou instável	7,3 (295)	6,4 (90)	7,5 (129)	8,1 (76)	
Sem angina em 1 ano	75,6 (3.046)	75,3 (1.048)	77,2 (1.315)	73,0 (683)	0,1513
Diabetes tratado com insulina	34,5 (1.399)	34,8 (486)	33,0 (564)	37,1 (349)	0,0995
HbA _{1c} basal, %	7,6 ± 1,6	7,4 ± 1,5	7,6 ± 1,6	7,9 ± 1,8	<0,0001
HbA _{1c} em 1 ano, %	7,2 ± 1,4	7,0 ± 1,3	7,2 ± 1,4	7,5 ± 1,6	<0,0001
TFGe basal, mL/min/m ²	79,0 ± 23,1	77,9 ± 23,1	79,8 ± 22,8	79,4 ± 23,6	0,0649
PA sistólica basal, mmHg	132,9 ± 19,8	132,4 ± 19,3	133,1 ± 19,6	133,3 ± 20,9	0,7840
PA sistólica em 1 ano, mmHg	129,9 ± 17,8	128,0 ± 16,7	129,9 ± 17,8	132,6 ± 18,9	<0,0001
PA diastólica basal, mmHg	75,0 ± 11,2	73,8 ± 10,9	75,1 ± 11,0	76,5 ± 11,8	<0,0001
PA diastólica em 1 ano, mmHg	73,4 ± 10,4	71,8 ± 9,8	73,4 ± 10,2	76,0 ± 11,1	<0,0001
LDL-C basal, mg/dL	98,0 ± 35,3	85,9 ± 31,7	99,9 ± 33,9	112,5 ± 36,8	<0,0001
LDL-C em 1 ano, mg/dL	83,1 ± 29,1	55,8 ± 10,3	83,4 ± 8,3	123,0 ± 25,8	<0,0001
HDL-C basal, mg/dL	40,6 ± 11,1	39,2 ± 10,7	41,1 ± 11,1	41,7 ± 11,3	<0,0001
HDL-C em 1 ano, mg/dL	41,7 ± 11,4	40,3 ± 11,0	41,9 ± 10,6	43,4 ± 12,9	<0,0001
Triglicérides basais, mg/dL	161,5 ± 76,7	159,0 ± 74,6	159,8 ± 77,1	168,3 ± 78,6	0,0076
Triglicérides em 1 ano, mg/dL	143,4 ± 69,3	137,6 ± 70,2	137,7 ± 65,4	162,5 ± 71,4	<0,0001

Continua na próxima página

TABELA 1 Continuação

	Total (n=4.050)	LDL-C<70 (n=1.398)	70≤LDL-C<100 (n=1.711)	LDL-C≥100 (n=941)	Valor de p
FEVE, %	60,8 ± 11,8	61,3 ± 11,7	60,5 ± 11,9	60,6 ± 11,5	0,1144
FEVE <50%	14,3 (568)	13,7 (188)	15,1 (254)	13,6 (126)	0,4492
Doença proximal DAE	26,9 (1.091)	29,5 (412)	24,4 (418)	27,7 (261)	0,0055
Presença de oclusão total	36,0 (1.455)	36,1 (504)	36,1 (617)	35,5 (334)	0,9455
Quantidade de vasos com lesão					
1	24,6 (998)	22,2 (310)	27,2 (465)	23,7 (223)	0,0056
2	30,3 (1.225)	30,9 (432)	30,6 (523)	28,7 (270)	
3	45,1 (1.826)	46,9 (655)	42,3 (723)	47,6 (448)	

Os valores são descritos por % (n) ou média ± desvio padrão (DP). Níveis de LDL-C em mg/dL.
 ATC = angioplastia coronária; BARI 2D = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes/Investigação sobre Revascularização, Angioplastia, Derivação 2 Diabetes; CCS = Canadian Cardiovascular Society; COURAGE = Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation/Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Medicamentosa Agressiva; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DAE = artéria descendente anterior esquerda; DAP = doença arterial periférica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FREEDOM = Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease/Avaliação Futura de Revascularização em Pacientes com Diabetes Melito: Manejo Ideal da Doença Multiarterial; HbA_{1c} = hemoglobina glicosilada; HDL-C = colesterol da lipoproteína de alta densidade; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; PA = pressão arterial; TGFe=taxa de filtração glomerular estimada.

em 4 anos se comparados àqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano e àqueles com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano (17,2% vs. 13,3% e 13,1%, respectivamente; p = 0,016).

Nas análises ajustadas para ensaio clínico, estratégia de intervenção e LDL-C basal, na comparação com pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano, as taxas de ECCAM foram maiores em pacientes com LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano [RR: 1,46; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,15 a 1,85; p = 0,002] e semelhantes naqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano (RR: 1,07; IC 95%: 0,86 a 1,32; p = 0,54) (Tabela 3). Foram observados resultados semelhantes no segundo modelo multivariado, que também incluiu fatores de risco basais importantes (Tabela 3). A Tabela Suplementar 1 apresenta as taxas cumulativas de eventos em cada estrato de LDL-C em 1 ano.

Na análise de sensibilidade, o nível de LDL-C em 1 ano foi tratado como variável contínua. Quando ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção e categoria de LDL-C basal, o risco de ECCAM aumentou 4% a cada aumento de 10 mg/dL no LDL-C em 1 ano dentro de qualquer período ao longo dos 4 anos de seguimento (RR: 1,04; IC 95%: 1,01 a 1,07; p = 0,017). Resultados semelhantes foram obtidos após ajuste para fatores de risco basais importantes (Tabela Suplementar 2). Em uma segunda análise de sensibilidade, os 3.894 pacientes com triglicéridesos ≤350 mg/dL (96% da população estudada) foram categorizadas de acordo com seus níveis de não-HDL-C, e os resultados foram semelhantes aos nossos resultados principais (Tabela Suplementar 3).

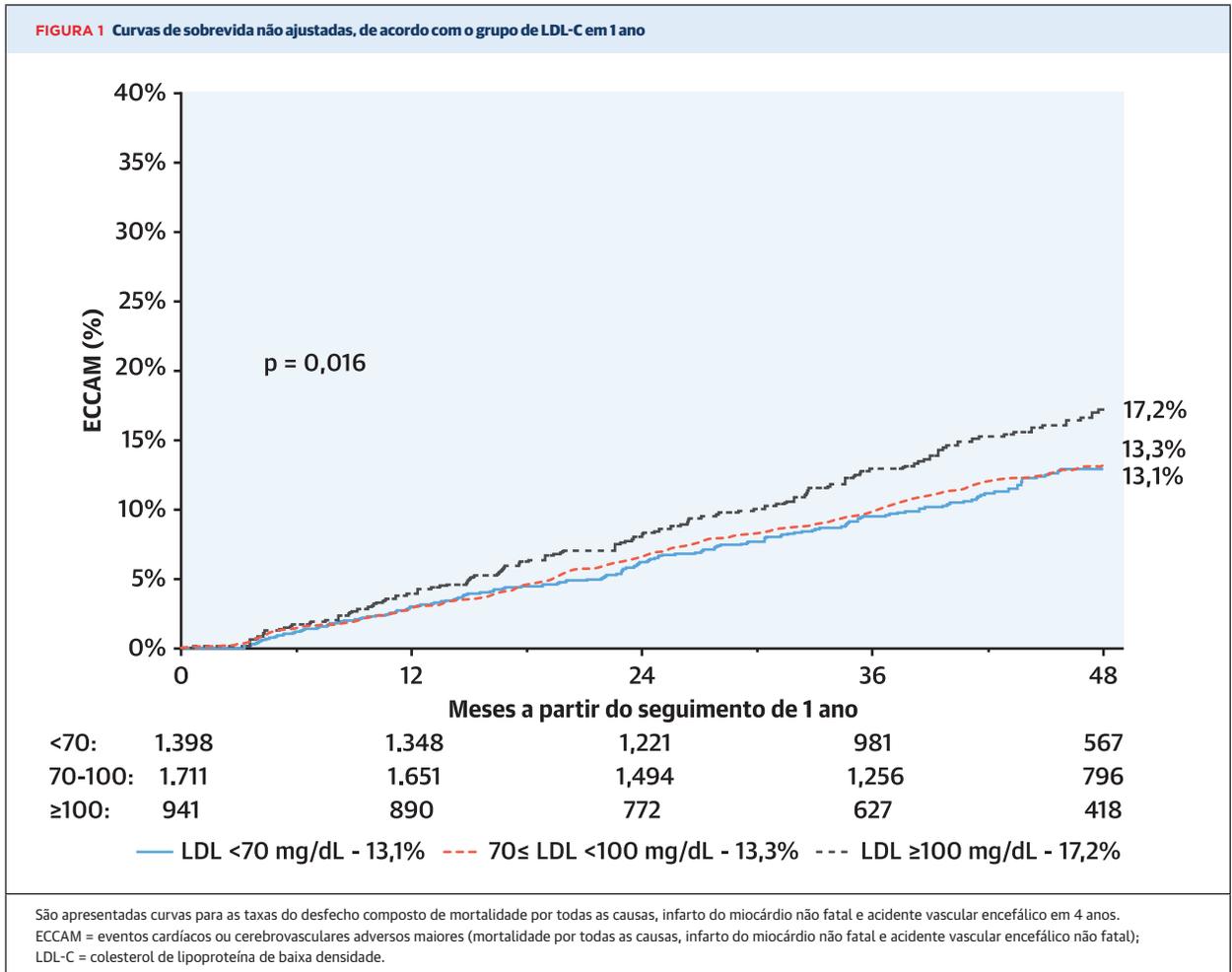
TAXAS DE ECCAM DE ACORDO COM A ESTRATÉGIA DE INTERVENÇÃO RANDOMIZADA E NÍVEIS DE LDL-C. A Ilustração Central apresenta o risco cumula-

tivo de ECCAM em 4 anos de acordo com o LDL-C obtido em 1 ano e a estratégia de intervenção designada. Comparada com TCO, a CRM esteve associada a níveis menores de ECCAM, independentemente do estrato de LDL-C em 1 ano (LDL-C <70 mg/dL em 1 ano, RR: 0,42; IC 95%: 0,24 a 0,73; p = 0,002; LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano, RR: 0,52; IC 95%: 0,33 a 0,84; p = 0,007; LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano, RR: 0,52; IC 95%: 0,30 a 0,92; p = 0,025). Ao se comparar ATC e TCO, os pacientes submetidos a ATC com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano apresentaram taxas menores de ECCAM (RR: 0,61; IC 95%: 0,40 a 0,91; p = 0,016), o que não foi observado com os níveis de colesterol entre 70 e <100 mg/dL (RR: 1,07; IC 95%: 0,76 a 1,50; p = 0,71) ou ≥100 mg/dL (RR: 0,99; IC 95%: 0,66 a 1,51; p = 0,98). Ao se comparar CRM com ATC, a CRM resultou em taxas significativamente menores de ECCAM naqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1 ano (RR: 0,49; IC 95%: 0,31 a 0,79; p = 0,003) e LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano (RR: 0,53; IC 95%: 0,30 a 0,91; p = 0,022), enquanto não foi observada

TABELA 2 Níveis de LDL-C basal e em 1 ano, de acordo com a estratégia de intervenção designada

Níveis de colesterol, mg/dL	Total (n = 4.050)	CRM (n = 990)	TCO (n = 1.348)	ATC + TCO (n = 1.712)	Valor de p
LDL-C médio basal	98,0 ± 35,3	96,6 ± 36,5	102,2 ± 35,4	95,5 ± 34,3	<0,0001
LDL-C basal					<0,0001
LDL-C <70	21,3 (861)	25,3 (250)	16,2 (218)	23,0 (393)	
70 ≤LDL-C <100	36,2 (1.466)	33,6 (333)	36,6 (494)	37,3 (639)	
LDL-C ≥100	42,5 (1.723)	41,1 (407)	47,2 (636)	39,7 (680)	
LDL-C médio em 1 ano	83,1 ± 29,1	82,8 ± 32,1	83,0 ± 26,5	83,3 ± 29,3	0,9298
LDL-C em 1 ano					0,0042
LDL-C <70	34,5 (1.398)	36,7 (363)	31,7 (427)	35,5 (608)	
70 ≤LDL-C <100	42,2 (1.711)	39,3 (389)	46,4 (626)	40,7 (696)	
LDL-C ≥100	23,2 (941)	24,0 (238)	21,9 (295)	23,8 (408)	

Os valores são descritos por média ± DP ou % (n).
TCO = tratamento clínico otimizado; demais abreviaturas conforme a Tabela 1.



diferença estatística em pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano (RR: 0,69; IC 95%: 0,42 a 1,13; $p = 0,141$) (Tabela 4). Os resultados foram semelhantes em uma análise de sensibilidade de acordo com os níveis de não-HDL-C (Tabela Suplementar 4).

TAXAS DE REVASCULARIZAÇÃO SUBSEQUENTE.

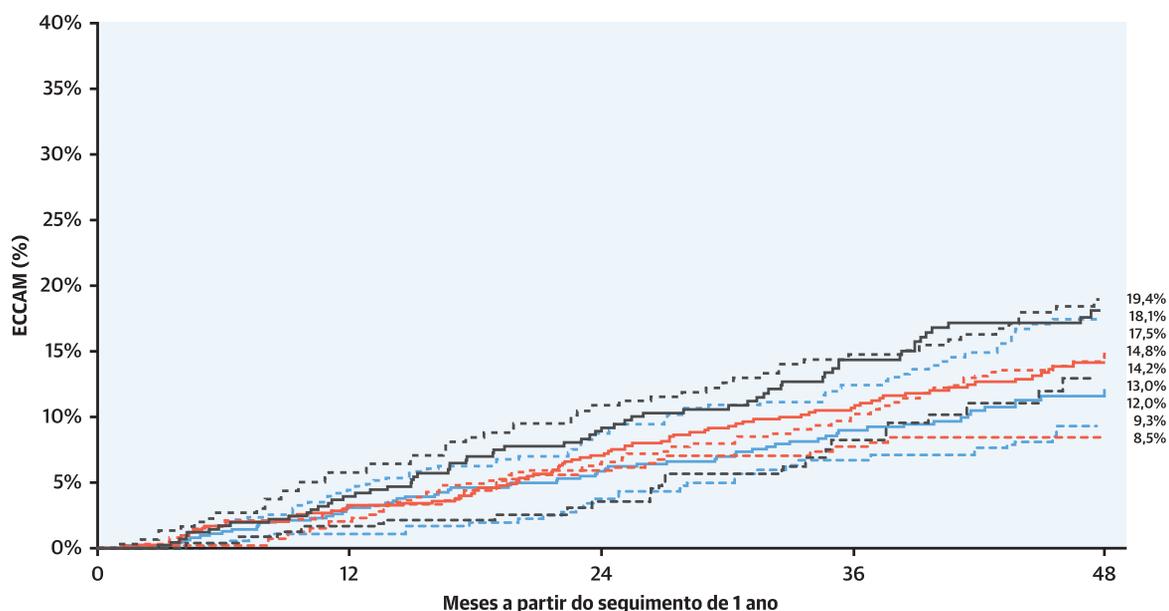
Nas análises ajustadas por ensaio clínico, estratégia de intervenção e LDL-C basal, não foram observadas diferenças nas taxas de revascularização subsequente se comparamos LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em 1

TABELA 3 RR para desfechos clínicos de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano

	70 ≤ LDL-C <100 mg/dL			LDL-C ≥100 mg/dL		
	RR	IC 95%	Valor de p	RR	IC 95%	Valor de p
Modelo ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção e LDL-C basal*						
ECCAM	1,07	0,86-1,32	0,54	1,46	1,15-1,85	0,002
Revasc	1,11	0,91-1,35	0,30	1,24	0,99-1,56	0,066
Modelo ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção, LDL-C basal e outros fatores prognósticos basais†						
ECCAM	1,10	0,89-1,36	0,40	1,52	1,19-1,93	<0,001
Revasc	1,11	0,91-1,35	0,31	1,24	0,98-1,57	0,068

*RR ajustada para ensaio clínico, estratégia de intervenção designada e LDL-C basal, de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano (grupo de referência: pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano). †RR totalmente ajustada, de acordo com os níveis de LDL-C em 1 ano (grupo de referência: pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano). Esse modelo foi ajustado para ensaio clínico, estratégia de intervenção designada, LDL-C basal e outras variáveis basais importantes (idade, sexo, região geográfica, índice de massa corporal, histórico de tabagismo, hipertensão, infarto do miocárdio, disfunção renal, procedimento de revascularização anterior, presença de angina, uso de insulina, insuficiência cardíaca).
ECCAM = eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal); IC = intervalo de confiança; Revasc = revascularização subsequente; RR = razão de risco; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Taxas de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores em 4 anos de acordo com os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade em 1 ano e com a estratégia de intervenção designada



Farkouh, M.E. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(19):2197-207.

Comparada com o TCO, a CRM esteve associada a menores taxas de ECCAM, independentemente do estrato de LDL-C em 1 ano. Comparando ATC com TCO, a ATC esteve associada a menores taxas de ECCAM apenas se o LDL-C em 1 ano era <70 mg/dL. Comparando CRM com ATC, a CRM resultou em níveis significativamente menores de ECCAM naqueles com LDL-C entre 70 e <100 mg/dL em um ano (razão de risco: 0,49; IC 95%: 0,31 a 0,79; p = 0,003) e LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano (razão de risco: 0,53; IC 95%: 0,30 a 0,91; p = 0,022), enquanto não foi observada diferença estatística em pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano. ATC ou A = angioplastia coronária; CRM ou C = cirurgia de revascularização miocárdica; ECCAM = eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal); LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TCO ou T = tratamento clínico otimizado isolado.

ano e LDL-C <70 mg/dL (RR: 1,11; IC 95%: 0,91 a 1,35; p = 0,30), enquanto foi observada uma tendência não significativa na comparação entre LDL-C ≥100 mg/dL em 1 ano com LDL-C <70 mg/dL (RR: 1,24; IC 95%: 0,99 a 1,56; p = 0,066). Foram observados resultados semelhantes no segundo modelo multivariado, que também incluiu fatores de risco basais importantes (Figura 2, Tabela 3).

Se comparada tanto com TCO quanto com ATC, a CRM esteve associada a menores taxas de revascularização subsequente em todos os estratos de LDL-C em 1 ano. Não houve diferença nas taxas de revascularização subsequente na comparação entre ATC e TCO em qualquer um dos estratos de LDL-C em um 1 ano (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Esta análise combinada de três grandes ensaios clínicos sobre revascularização financiados pelo governo dos EUA que analisaram pacientes com coronariopatia estável, que incluiu >4.000 pacientes com DM2, demons-

trou que pacientes com LDL-C ≥100 mg/dL após 1 ano do procedimento de revascularização apresentaram um aumento do risco de ECCAM. Os níveis de LDL-C tiveram uma influência diferencial nos desfechos cardiovasculares, dependendo da estratégia de revascularização. Se comparados àqueles submetidos a TCO isolado, pacientes randomizados para CRM tiveram taxas menores de ECCAM em qualquer nível de LDL-C em 1 ano, enquanto pacientes submetidos a ATC tiveram uma redução dos ECCAM apenas se os níveis de LDL-C em 1 ano estivessem <70 mg/dL. Isso reforça a necessidade de controle do LDL-C para aproveitar todos os benefícios do procedimento de revascularização, especialmente da ATC. Pacientes com níveis de LDL-C >70 mg/dL em 1 ano apresentaram taxas menores de ECCAM quando submetidos a CRM comparados aos submetidos a ATC, enquanto pacientes com LDL-C <70 mg/dL em 1 ano tiveram taxas semelhantes de ECCAM tanto com CRM quanto com ATC.

Nossos resultados estão de acordo com as recentemente publicadas *American Heart Association/American*

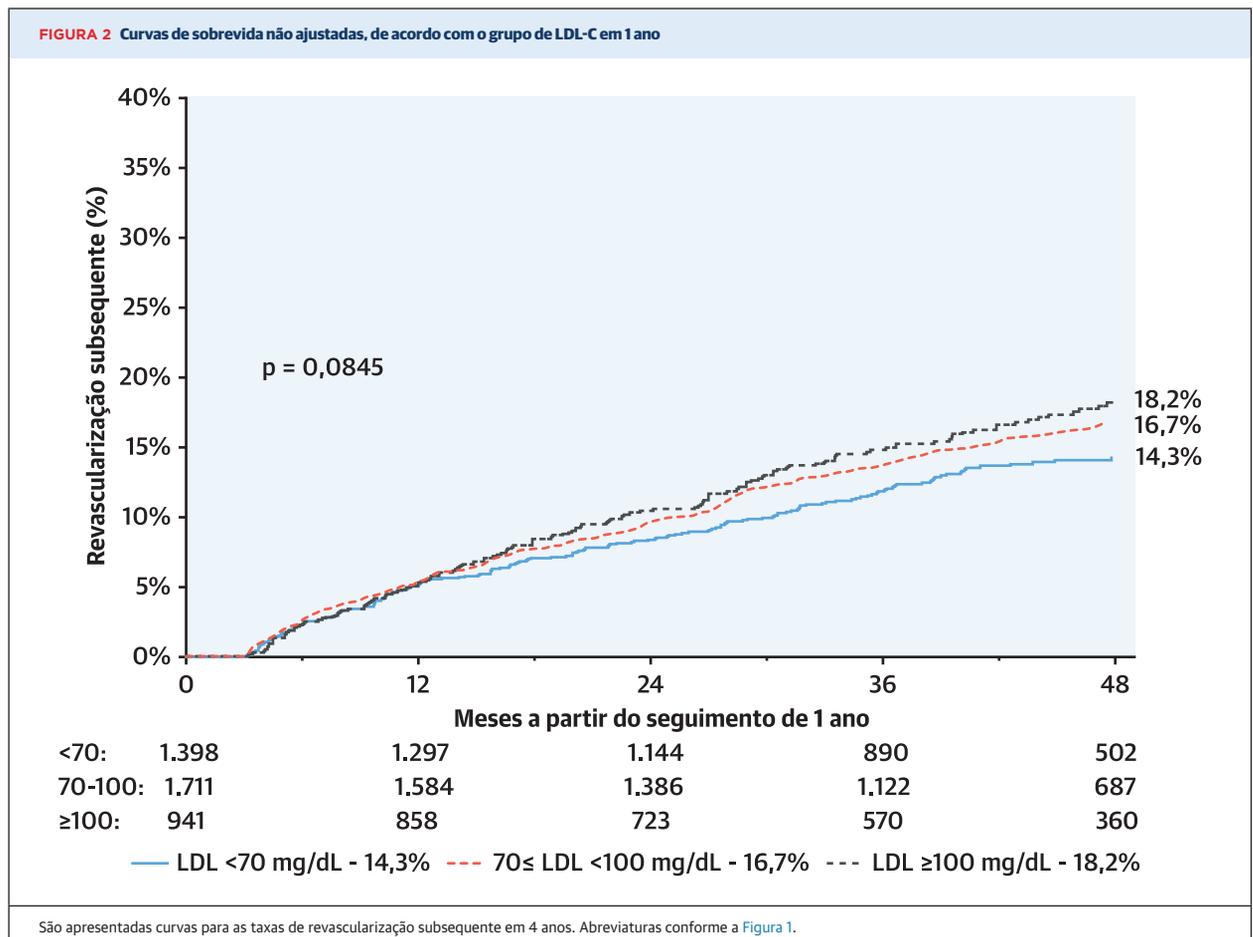
TABELA 4 RR ajustada por ensaio clínico para ECCAM e revascularização subsequente de acordo com a estratégia de intervenção designada e estratos de LDL-C em 1 ano

	LDL-C ≥ 100 mg/dL			70 \leq LDL-C < 100 mg/dL			LDL-C ≥ 100 mg/dL		
	RR	IC 95%	Valor de p	RR	IC 95%	Valor de p	RR	IC 95%	Valor de p
ECCAM									
CRM vs. TCO	0,42	0,24-0,73	0,002	0,52	0,33-0,84	0,007	0,52	0,30-0,92	0,025
ATC vs. TCO	0,61	0,40-0,91	0,016	1,07	0,76-1,50	0,71	0,99	0,66-1,51	0,98
CRM vs. ATC	0,69	0,42-1,13	0,141	0,49	0,31-0,79	0,003	0,53	0,30-0,91	0,022
Revasc									
CRM vs. TCO	0,43	0,24-0,77	0,005	0,25	0,14-0,42	$< 0,001$	0,36	0,19-0,70	0,003
ATC vs. TCO	0,80	0,56-1,14	0,220	0,85	0,63-1,15	0,29	1,07	0,72-1,58	0,75
CRM vs. ATC	0,54	0,32-0,91	0,022	0,29	0,17-0,48	$< 0,001$	0,34	0,18-0,63	$< 0,001$

Abreviaturas conforme as Tabelas 1 a 3.

College of Cardiology Guidelines on the Management of Blood Cholesterol (Diretrizes sobre o Gerenciamento do Colesterol no Sangue da American Heart Association e do American College of Cardiology), de 2018 (4). De acordo com essas diretrizes, nossa análise consistiu em uma combinação de pacientes de alto risco e de muito alto risco que deveriam receber prescrição de estatina de alta intensidade e outras terapias de redução de LDL-C

com um alvo de LDL-C de pelo menos 70 mg/dL. Isso é particularmente importante em pacientes submetidos a revascularização com ATC, pois não foi observado benefício no número de ECCAM nesses pacientes caso apresentassem níveis de LDL-C > 70 mg/dL em 1 ano. Em uma análise anterior realizada por Mancini et al. (14) com a mesma coorte de pacientes, a CRM, se comparada ao TCO e à ATC, esteve associada a uma redução das



taxas de ECCAM em pacientes com DM2. Na presente análise, expandimos esses achados e sugerimos que a superioridade da CRM sobre a ATC com relação aos ECCAM pode ser observada apenas em caso de LDL ≥ 70 mg/dL. Além da estratégia de revascularização, outras evidências também devem ser consideradas ao se decidir sobre o alvo ideal de LDL-C para um paciente específico, especialmente devido às preocupações recentemente relatadas de um aumento do risco de AVE hemorrágico em mulheres com LDL-C < 70 mg/dL (15), embora as taxas absolutas desse evento isolado sejam extremamente baixas e as estatinas estejam associadas a taxas menores de outros desfechos cardiovasculares, tais como AVE no geral e doença arterial periférica (5).

É importante observar que, em nosso estudo, se comparados aos pacientes com LDL-C < 70 mg/dL em 1 ano, apenas aqueles com LDL-C > 100 mg/dL em 1 ano apresentaram um aumento significativo do risco cardiovascular a longo prazo. Essa observação pode despertar o interesse em uma possível heterogeneidade com relação aos níveis lipídicos basais (ou em 1 ano, no caso do nosso estudo) e os benefícios cardiovasculares decorrentes de terapias hipolipemiantes. No ensaio clínico ODYSSEY-OUTCOMES, o alirocumabe, comparado ao placebo e com terapia com estatinas de alta intensidade, resultou em uma redução das taxas de eventos cardiovasculares a longo prazo entre pacientes com síndrome coronariana aguda recente. Esse benefício pareceu ser mais pronunciado no subgrupo de pacientes com níveis basais de LDL-C > 100 mg/dL (16). Da mesma forma, uma metanálise de 34 ensaios clínicos randomizados relatou reduções significativas na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular associada à terapia hipolipemiante apenas quando o LDL-C basal estava > 100 mg/dL (17). Reduções nas taxas de IM, de revascularização coronária e de ECCAM também foram mais pronunciadas nesses pacientes (17). Considerados em conjunto com os nossos resultados, esses estudos podem sugerir que o limite de 100 mg/dL de LDL-C pode ser um marcador de instabilidade de placa aterosclerótica coronária, o que requer investigações mais profundas (18).

Estudos anteriores investigaram o papel da redução do LDL-C no contexto da revascularização coronária. O LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*/Estudo de Prevenção com Intervenção Lescol) demonstrou o benefício da fluvastatina vs. placebo na redução dos eventos cardiovasculares a longo prazo entre pacientes submetidos a ATC eletiva (19). Mais recentemente, uma análise do estudo J-DESSERT (*Japan Drug-Eluting Stents Evaluation: a Randomized Trial*/Avaliação dos Stents Farmacológicos no Japão: um Ensaio Clínico Randomizado) demonstrou que pacientes submetidos a ATC que foram capazes de atingir os alvos do TMO na época do

procedimento apresentaram taxas-alvo menores de insuficiência arterial em 24 horas (7% vs. 10%; $p = 0,03$) (20). Em uma análise *post hoc* do estudo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery*/Estudo sobre a Sinergia Entre Intervenção Coronária Percutânea com TAXUS e Cirurgia Cardíaca), o uso de terapia com estatinas, comparado com terapia sem estatinas, esteve relacionado a taxas menores de ECCAM em 5 anos, seguindo após CRM (RR: 0,32; IC 95%: 0,23 a 0,45; $p < 0,001$) quanto após ATC (RR: 0,51; IC 95%: 0,36 a 0,72; $p < 0,001$) (21). A redução do LDL-C após o procedimento de revascularização esteve associada a taxas menores de eventos cardiovasculares em todos esses relatos, o que é consistente com nossas observações.

Outras evidências também apoiam a redução do LDL-C, especificamente no contexto pós-CRM. No estudo POST CABG (*Post Coronary Artery Bypass Graft/Pós-Angioplastia Coronária*), a redução do LDL-C a níveis < 100 mg/dL, comparada com o tratamento usual, resultou em uma redução na progressão da aterosclerose em enxertos de veia safena (27% vs. 39%; $p < 0,001$) e em revascularização de repetição (6,5% vs. 9,2%; $p = 0,03$), durante 4,3 anos de seguimento pós-operatório (22,23). Após um seguimento de 7,5 anos, os pacientes alocados para o grupo de menor LDL-C apresentaram uma redução no composto de morte cardiovascular, IM não fatal, AVE e revascularização de repetição (30,6% vs. 40,2%; $p = 0,001$) (24). Uma análise *post hoc* do estudo CASCADE (*Clopidogrel after Surgery for Coronary Artery Disease*/Clopidogrel após Cirurgia para Doença Arterial Coronariana) demonstrou que a patência do enxerto aos 12 meses pós-CRM foi maior em pacientes com LDL-C < 100 mg/dL em 1 ano, se comparada à dos pacientes com LDL-C > 100 mg/dL em 1 ano (96,5% vs. 83,3%; $p = 0,03$) (25). De acordo com uma declaração científica da *American Heart Association*, essas análises, além de evidências adicionais (26,27), justificam a recomendação para a prescrição rotineira de terapia com estatinas em pacientes pós-CRM (28). A CRM é capaz de tratar várias lesões, enquanto a ATC é uma intervenção focal, dirigida a uma lesão específica (29). Embora esse motivo possa justificar o efeito diferencial do controle do LDL-C em pacientes submetidos a CRM vs. ATC, nossos resultados não implicam ou apoiam um controle menos rigoroso do LDL-C em pacientes submetidos a CRM porque o controle do LDL-C está associado a taxas de menores de eventos cardiovasculares na população geral com DM2 e coronariopatia (5), incluindo aqueles submetidos a um procedimento de revascularização coronária.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Esta é uma análise combinada de três grandes ensaios clínicos que teve o objetivo

de avaliar os efeitos da redução do LDL-C em um grupo específico de pacientes (pacientes com DM2 alocados para uma estratégia de intervenção), e não de definir os limites de LDL-C na população geral. Embora os pacientes tenham sido randomizados para a estratégia de revascularização, eles não foram randomizados especificamente para CRM ou ATC (exceto no estudo FREEDOM) nem foram randomizados para diferentes alvos de LDL-C. Portanto, confundidores adicionais podem influenciar na associação dos desfechos cardiovasculares tanto com a escolha do procedimento de revascularização quanto com o nível de LDL-C. Isso foi parcialmente mitigado pela análise multivariada, mas dados sobre uma importante variável, a adesão ao tratamento prescrito, não estão disponíveis. As intervenções terapêuticas para reduzir o LDL-C durante o primeiro ano de acompanhamento (mudanças de estilo de vida, medicamentos e dosagens) não foram analisadas sistematicamente. Além disso, os eventos ocorridos no primeiro ano foram excluídos deste relato, e deve-se considerar a ocorrência de viés de tempo imortal. Por fim, a tecnologia médica evoluiu na última década. Avanços na ATC, tais como novas gerações de *stents* farmacológicos, exames por imagem intracoronários e orientação fisiológica invasiva, além de novos tratamentos clínicos para DM2 (por exemplo, inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose e receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1), também podem influenciar nesses achados, inclusive no potencial minimização relativa dos efeitos benéficos da redução lipídica agressiva.

CONCLUSÕES

Esta análise combinada de pacientes incluídos em três grandes ensaios clínicos randomizados que avaliaram a revascularização coronária em pacientes com DM2 esclarece a importância do controle do LDL-C no primeiro ano após o procedimento. Os pacientes com LDL-C ≥ 100 mg/dL em 1 ano apresentaram maiores taxas de ECCAM e revascularização subsequente, se comparados àqueles com LDL-C < 70 mg/dL. Além disso, a diminuição do LDL-C parece ser especialmente importante em pacientes com DM2 submetidos a ATC, porque, na comparação com TMO isolado, a redução nos ECCAM nesse grupo foi observada apenas nos pacientes que apresentavam níveis de LDL-C < 70 mg/dL em 1 ano. Portanto, o controle otimizado do LDL-C deve ser fundamental para se obterem desfechos ideais após a ATC, o que justifica mais estudos. Em contraste, a CRM foi superior ao TMO, independentemente do nível de LDL-C obtido, e superior à ATC se os níveis de LDL-C em 1 ano fossem > 70 mg/dL.

AGRADECIMENTOS

Os estudos BARI-2D e FREEDOM foram financiados pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute*. O estudo COURAGE foi financiado pelo *U.S. Department of Veterans Affairs* e pelo *Canadian Institutes of Health Research*.

RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA

Financiados por um subsídio de pesquisa das seguintes instituições: Gilead Science, National Heart, Lung, and Blood Institute, U.S. Department of Veterans Affairs, e Canadian Institutes of Health Research. O Dr. Farkouh recebeu subsídios de pesquisa das seguintes empresas: Amgen, Novo Nordisk e Novartis. O Dr. Mancini recebeu subsídios, honorários, Conselho Consultivo e honorários como palestrantes das empresas Sanofi, Amgen, Boehringer Ingelheim e Novo Nordisk; e atuou no Conselho Consultivo da Esperion. A Dr. Bittner tem contratos entre a University of Alabama em Birmingham e os seguintes patrocinadores: Amgen, como investigadora em análises farmacoepidemiológicas; AstraZeneca, como Coordenadora Nacional do estudo STRENGTH; Bayer, como investigadora principal do estudo COMPASS; DalCor, como Coordenadora Nacional do estudo DalGene; Esperion, como Coordenadora Nacional do estudo CLEAR Outcomes; Sanofi, como membro do comitê diretivo do estudo ODYSSEY OUTCOMES; The Medicines Company, como investigadora principal do estudo ORION IV; e Sanofi, por participar de Conselhos Consultivos para apresentar dados do estudo ODYSSEY OUTCOMES. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Michael E. Farkouh, Peter Munk Cardiac Centre and the Heart and Stroke Richard Lewar Centre, University of Toronto, 190 Elizabeth Street, RFE 3S-438, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada. E-mail: Michael.Farkouh@uhn.ca. Twitter: @drmikofarkouh, @lucascgodoy.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO: Em pacientes com DM2 submetidos a revascularização coronária, o controle dos níveis sanguíneos de LDL-C melhora o prognóstico, especialmente entre aqueles submetidos a ATC.

PANORAMA TRANSACIONAL: São necessários estudos adicionais para comparar as várias estratégias de redução dos níveis de LDL-C em pacientes com DM2 submetidos a revascularização.

REFERÊNCIAS

1. Bansilal S, Farkouh ME, Hueb W, et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J* 2012;164:591-9.
2. Pambianco G, Lombardero M, Bittner V, et al. Control of lipids at baseline in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Prev Cardiol* 2009;12:9-18.
3. Betteridge DJ. Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:278-90.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
5. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
6. Robinson JG, Stone NJ. Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk curve concept. *Am J Cardiol* 2006;98:1405-8.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
8. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
9. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
10. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1607-15.
11. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
12. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
14. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:985-95.
15. Rist PM, Buring JE, Ridker PM, Kase CS, Kurth T, Rexrode KM. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women. *Neurology* 2019;92:e2286-94.
16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
17. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
18. Navarese EP, Andreotti F, Raggi P, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol to predict the extent of cardiovascular benefit from lipid-lowering therapies: a review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:47-54.
19. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
20. Iijima R, Nakamura M, Matsuyama Y, et al. Effect of optimal medical therapy before procedures on outcomes in coronary patients treated with drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2016;118:790-6.
21. Iqbal J, Zhang Y-J, Holmes DR, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2015;131:1269-77.
22. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
23. Fuster V, Vorchheimer DA. Prevention of atherosclerosis in coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:212-3.
24. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG Investigators. *Circulation* 2000;102:157-65.
25. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1284-90; discussion 1290-1.
26. Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1938-43.
27. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016;37:3576-84.
28. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:927-64.
29. Boden WE, Mancini GB. CABG for complex CAD: when will evidence-based practice align with evidence-based medicine? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:56-8.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronária, revascularização coronária, diabetes, lipídios

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Níveis de LDL-colesterol influenciam a evolução clínica depois de intervenções em doença coronariana?

Dra. Natasha Soares Simões dos Santos¹, Dr. André Árpád Faludi²

INTRODUÇÃO

O risco de doença cardiovascular aterosclerótica em pacientes diabéticos é amplificado na presença de fatores concomitantes. A dislipidemia (DLP), manifestada nessa população por aumento dos níveis de triglicérides, baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) com maior proporção de partículas pequenas e densas, é uma importante condição clínica associada.¹

O tratamento clínico da DLP e do diabetes mellitus (DM) envolve desde mudança do estilo de vida até o tratamento medicamentoso otimizado.^{2,3} A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose determina o alvo de LDL-c a ser alcançado, de acordo com a estratificação de risco cardiovascular, sendo os pacientes classificados em risco muito alto, alto risco, intermediário e baixo risco.² Os pacientes diabéticos sem a presença de estratificadores de risco ou doença aterosclerótica subclínica apresentam risco ao menos intermediário, demonstrando o impacto dessa patologia na doença cardiovascular.² As metas de LDL-c serão definidas como: menor que 50 mg/dL para os pacientes de muito alto risco, menor que 70 mg/dL para os de alto risco e menor que 100 mg/dL para os de risco intermediário.²

Devido a alta prevalência de doença coronariana crônica nessa população, diversos estudos foram realizados na tentativa de definir a melhor estratégia de tratamento nos pacientes diabéticos, comparando as abordagens entre tratamento clínico otimizado (TCO), cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e angioplastia coronária (ATC).⁴⁻⁶

RESUMO

Em um interessante estudo, Farkouh⁷ e colaboradores avaliaram a influência do LDL-c na incidência de eventos cardiovasculares em três estudos randomizados: BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*)⁴, COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*)⁵ e FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multi-vessel Disease*).⁶

No estudo COURAGE⁵ foi avaliada a estratégia de TCO isolada em comparação ao TCO associada a ATC, incluindo também pacientes não diabéticos, diferentemente dos demais *trials*. O FREEDOM⁶, comparou TCO associada a ATC versus CRM associada ao TCO. O estudo BARI 2D⁴ avaliou TCO isolada versus revascularização (ATC ou CRM) associada ao TCO. O presente estudo avaliou a população de diabéticos desses três *trials*, investigando a influência dos níveis de LDL-c dosados após 1 ano de seguimento dos eventos cardiovasculares maiores (morte por todas as causas, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico não fatal).

Os pacientes eram agrupados de acordo com os níveis de LDL-c em < 70mg/dL, entre 70 a 100 mg/dL e ≥ 100 mg/dL. Fez-se o seguimento de 4.050 indivíduos, durante um período médio de 3,9 anos.

Os resultados demonstraram que pacientes com LDL-c ≥ 100 mg/dL apresentaram maior risco cumulativo de eventos quando comparado aos pacientes dos outros dois grupos, LDL-c entre 70 e 100mg/dL e LDL-c <70mg/dL (17.2% vs. 13.3% e 13.1%, respectivamente; p= 0.016).

¹ Assistente da Seção Médica de Dislipidemias e Diabetes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

² Chefe da Seção Médica de Dislipidemias e Diabetes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Em relação à estratégia de intervenção também ocorreu diferença entre os grupos avaliados quando estratificados pelos níveis de LDL-c. A CRM teve melhores resultados no desfecho primário quando comparada ao TCO, independentemente dos valores de LDL-c (LDL-c <70 mg/dL, OR: 0.42; 95% IC: 0.24 a 0.73; p = 0.002; LDL-c entre 70 e 100 mg/dL, OR: 0.52; 95% IC: 0.33 a 0.84; p = 0.007 e LDL-c ≥ 100 mg/dL, OR: 0.52; 95% IC: 0.30 a 0.92; p = 0.025). Ao analisar a ATC versus TCO, a abordagem percutânea demonstrou benefícios apenas em níveis de LDL-c <70 mg/dL (OR: 0.61; 95% IC: 0.40 a 0.91; p = 0.016), resultado não observado nos demais valores de LDL-c. Finalmente, ao analisar CRM e ATC, o procedimento cirúrgico se associou a diminuição do desfecho primário quando o LDL-c estava entre 70 e 100 mg/dL (OR: 0.49; 95% IC: 0.31 a 0.79; p = 0.003) e ≥ 100mg/dL (OR: 0.53; 95% IC: 0.30 a 0.91; p = 0.022), sem diferença para LDL-c <70 mg/dL (OR: 0.69; 95% IC: 0.42 a 1.13; p = 0.141).

IMPLICAÇÕES

O estudo apresenta algumas limitações, podendo-se destacar entre elas: os pacientes não eram randomi-

zados primariamente para atingir diferentes metas de LDL-c, a aderência ao tratamento medicamentoso não foi avaliada, os avanços na terapia medicamentosa e nos *stents* farmacológicos poderiam influenciar nos resultados obtidos nos dias atuais. A intervenção percutânea ter revelado benefícios apenas com LDL-c <70 mg/dL pode estar relacionada a essas limitações.

Outro achado interessante foi a intervenção cirúrgica revelar melhores resultados que o TCO independentemente do nível de LDL-c. Por outro lado, a intervenção percutânea apresentou resultados comparáveis à cirurgia apenas quando esses valores foram abaixo de 70 mg/dL.

O estudo reforça a importância do controle do LDL-c, visto que valores ≥ 100 mg/dL se associaram a maior incidência do desfecho primário comparado ao controle mais intensivo do LDL-c <70 mg/dL.

CONCLUSÃO

Os níveis de LDL-c sugerem ser uma variável importante na evolução clínica dos pacientes diabéticos submetidos a diferentes estratégias terapêuticas na doença arterial coronária.

REFERÊNCIAS

1. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Can J Diabetes* 2019; 2019 (1-8).
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143
4. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503-15.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
6. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367: 2375-84.
7. Farkouh ME, Godoy LC, Brooks MM, et al. Influence of LDL-Cholesterol Lowering on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Revascularization. *JACC*. 2020; 76(19):2197-2207.

ARTIGO ORIGINAL

Reserva linfática reduzida na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada



Giacomo Rossitto, MD,^{ab} Sheon Mary, PhD,^a Christine McAllister,^c Karla Bianca Neves, PhD,^a Laura Haddow, BSc (Hons),^a John Paul Rocchiccioli, MBChB,^d Ninian Nicholas Lang, MBChB, PhD,^a Clare Louise Murphy, MD,^e Rhian Merry Touyz, MBChB, PhD,^a Mark Colquhoun Petrie, MBChB,^{ad} Christian Delles, MD^a

RESUMO

CONTEXTO A disfunção microvascular desempenha uma função importante na patogênese da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). No entanto, ainda não foi investigado nenhum elo mecanicista entre microvasculatura sistêmica e congestão, uma característica central da síndrome.

OBJETIVOS Este estudo teve como objetivo investigar a troca de fluido capilar-interstício em ICFEP, incluindo a drenagem linfática e as forças osmóticas potenciais exercidas por qualquer excesso de Na⁺ no tecido hipertônico.

MÉTODOS Pacientes com ICFEP e indivíduos controle saudáveis com distribuição semelhante de idade e sexo (n = 16 por grupo) foram submetidos a: 1) uma biópsia cutânea para imuno-histoquímica vascular, expressão gênica e análises químicas (água, Na⁺ e K⁺); e 2) pletismografia de oclusão venosa para avaliar o coeficiente de filtração microvascular periférica (medindo o extravasamento de fluido capilar) e a pressão isovolumétrica (acima da qual a drenagem linfática não consegue compensar o extravasamento de fluido).

RESULTADOS Biópsias cutâneas em pacientes com ICFEP apresentaram rarefação de pequenos vasos sanguíneos e linfáticos (p = 0,003 e p = 0,012, respectivamente); linfáticos cutâneos residuais apresentaram diâmetro maior (p = 0,007) e menor expressão de diferenciação linfática e marcadores de função [LYVE-1 (receptor de hialuronano endotelial de vasos linfáticos 1): p < 0,05; PROX-1 (proteína *prospero homeobox* 1): p < 0,001] em comparação aos indivíduos controle. Em pacientes com ICFEP, o coeficiente de filtração microvascular foi menor [panturrilha: 3,30 (intervalo interquartil – IQR): 2,33 a 3,88] L × 100 mL de tecido⁻¹ × min⁻¹ × mmHg⁻¹ vs. 4,66 (IQR: 3,70 a 6,15) μL × 100 mL de tecido⁻¹ × min⁻¹ × mmHg⁻¹; p < 0,01; antebraço: 5,16 (IQR: 3,86 a 5,43) L × 100 mL de tecido⁻¹ × min⁻¹ × mmHg⁻¹ vs. 5,66 (IQR: 4,69 a 8,38) μL × 100 mL de tecido⁻¹ × min⁻¹ × mmHg⁻¹; p > 0,05), em consonância com a rarefação vascular sanguínea e a falta de qualquer excesso de Na⁺ em pele hipertônica observado, mas a drenagem linfática foi prejudicada (pressão isovolumétrica em pacientes com ICFEP vs. indivíduos controle: panturrilha 16 ± 4 mmHg vs. 22 ± 4 mmHg; p < 0,005; antebraço 17 ± 4 mmHg vs. 25 ± 5 mmHg; p < 0,001).

CONCLUSÕES Os vasos linfáticos periféricos em pacientes com ICFEP exibem alterações estruturais e moleculares e não conseguem compensar efetivamente o extravasamento de fluido e o acúmulo intersticial por drenagem proporcional. A reserva linfática reduzida pode representar um novo alvo terapêutico. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2817-29)

© 2020 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aInstituto de Ciências Cardiovasculares e Médicas, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; ^bDepartamento de Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova, Itália; ^cCentro de Pesquisa Clínica, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, Reino Unido; ^dDepartamento de Cardiologia, Golden Jubilee National Hospital, Clydebank, Reino Unido; e ^eDepartamento de Cardiologia, Royal Alexandra Hospital, Paisley, Reino Unido. Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos com humanos e com os regulamentos de bem-estar animal de suas respectivas instituições e com as diretrizes da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 23 de junho de 2020; manuscrito revisado em 2 de outubro de 2020 e aceito em 12 de outubro de 2020.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade (1). As tendências atuais de aumento de hospitalizações por IC são impulsionadas principalmente por IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), implicando um prognóstico de 1 ano quase tão ruim quanto em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (2-4).

A ICFEP é uma síndrome clínica intimamente associada a várias comorbidades cardiovasculares e fatores de risco, como hipertensão, obesidade, doença arterial coronariana, diabetes melito, fibrilação atrial e doença renal crônica (5). A noção de que essas comorbidades estão não apenas associadas à ICFEP, como também podem estar diretamente envolvidas em sua patogênese por meio de inflamação associada a comorbidade e disfunção microvascular coronariana (6) foi corroborada por um grande corpo de evidências *post-mortem*, não invasivas e invasivas (7-9). Além do leito vascular coronariano, os vasos periféricos também parecem disfuncionais (8). Em especial, foram relatadas como determinantes da intolerância ao exercício em pacientes com ICFEP: a reserva vasodilatadora sistêmica prejudicada e a baixa densidade capilar do músculo esquelético; e a baixa extração de O₂ periférico paralela à rarefação microvascular (4,10-12). Esses achados contestaram o paradigma de um distúrbio puramente cardíaco em favor de um fenômeno mais sistêmico (13). No entanto, ainda não foram investigados se e como uma microcirculação disfuncional poderia impactar diretamente a congestão, “o cerne da síndrome de IC” (5).

Nos últimos anos, a compreensão da homeostase dos fluidos corporais evoluiu devido à reavaliação do acúmulo de sódio (Na⁺) no tecido. Foi sugerido que esse fenômeno era independente de água (14) e que induzia uma expansão da rede linfática impulsionada por hipertonia para facilitar a drenagem local de Na⁺ (15). O excesso de Na⁺ no tecido foi encontrado na maioria das condições e dos fatores de risco associados à síndrome clínica de ICFEP (como idade avançada, hipertensão, diabetes e doença renal crônica) (16-18), mas sua natureza hipertônica e sua relevância funcional para homeostase de fluidos em ICFEP carece de demonstração.

Assim, o estudo HAPPIFY (*Heart Failure with Preserved ejection fraction: Pletismography for Interstitial Function and skin biopsy/Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: pletismografia para função intersticial e biópsia cutânea*) foi concebido para investigar a troca de fluido capilar-intersticial e testar a hipótese de que um efeito osmótico secundário a níveis altos de Na⁺ intersticial poderia impactar os microvasos e levar ao extravasamento de fluido excessivo e edema em pacientes com ICFEP.

MÉTODOS

PROTOCOLO E PARTICIPANTES DO ESTUDO.

Indivíduos com ICFEP estável, identificados em clínicas ambulatoriais de IC em Glasgow, no Reino Unido (n = 16), e voluntários de distribuição de idade e sexo semelhantes, sem histórico de doença cardiovascular ou renal, hipertensão ou diabetes [indivíduos controle saudável (CS); n = 16], foram recrutados entre agosto de 2017 e dezembro de 2018. O diagnóstico de ICFEP foi dado de acordo com a definição de diretriz da *European Society of Cardiology* de 2016: 1) sinais ou sintomas de IC; 2) peptídeo natriurético tipo B (BNP) elevado >35 pg/mL; 3) fração de ejeção ≥50%; e 4) evidência de doença cardíaca estrutural (crescimento atrial esquerdo ou hipertrofia ventricular esquerda) ou disfunção diastólica (19). Os critérios de exclusão foram histórico de evento cerebrovascular recente (<3 meses), infarto do miocárdio ou revascularização coronariana; doença valvar significativa; doença arterial coronariana instável; cardiomiopatia hipertrófica ou infiltrativa ou pericardite constrictiva; estágio de doença renal crônica >3; edema idiopático ou síndrome de vazamento capilar, mixedema ou obstrução linfática; inflamação sistêmica no momento da visita do estudo; malignidade ativa; qualquer estado hipercoagulável grave ou histórico de trombose venosa ou embolia sem anticoagulação contínua; e incapacidade.

A elegibilidade e as visitas principais foram conduzidas no período da manhã, em uma sala com temperatura controlada. Os participantes não consumiram caféina, álcool nem alimentos; não fumaram; e evitaram o uso de medicamentos vasoativos ou diuréticos por >4 horas antes das avaliações. Entre os procedimentos do estudo, estavam histórico e exame físico; hemograma completo, BNP, hemoglobina A1c e função renal, hepática e tireoidiana; razão albumina/creatinina urinária (amostra matinal); medição simultânea da pressão arterial (PA) braquial e da panturrilha; velocidade da onda pulsada; ecocardiografia; dilatação mediada por fluxo; pletismografia via extensômetro de oclusão venosa; e biópsia cutânea glútea por punção. Os participantes que não estavam usando anticoagulantes e que não tinham histórico de doença arterial ilíaca obstrutiva grave foram chamados para participar de um subestudo opcional, o qual envolvia uma excisão cirúrgica de grande porte de pele e tecido adiposo subcutâneo em torno do local da biópsia por punção para a dissecação de artérias de resistência e biologia molecular. Este estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque, e o protocolo foi aprovado pelo *West of Scotland Research Ethics Committee*

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BNP = peptídeo natriurético do tipo B
CS = controle saudável
DP = derme profunda
EDS = epiderme e derme superficial
IC = insuficiência cardíaca
ICFEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
K_f = coeficiente de filtração microvascular
PA = pressão arterial
P_i = pressão isovolumétrica
P_v = pressão venosa
PVC = pressão venosa central
VEGF = fator de crescimento endotelial vascular

3 (ref. 17/WS/0091) e *Greater Glasgow and Clyde NHS Research and Development* (ref. GN17CA152).

AMOSTRAS DE TECIDO. Todos os participantes (exceto um paciente, devido a anestesia ineficaz) foram submetidos a uma biópsia cutânea de punção de 4 mm em um quadrante superior externo do glúteo depois de receberem anestesia tópica com creme de lidocaína sem Na⁺ (LMX4, Ferndale Pharma Group, Ferndale, Michigan, EUA), conforme descrito (20). Metade da amostra de pele foi fixada em paraformaldeído 2% para histologia, e a outra metade foi imediatamente congelada e armazenada a -80 °C até a análise química.

Uma parte da pele das maiores biópsias obtidas de participantes elegíveis e que também consentiram com o subestudo foi imediatamente congelada para biologia molecular (7 pacientes com ICPEP e 10 indivíduos CS); o tecido restante foi usado para dissecar pequenas artérias de resistência para o teste funcional *ex vivo* de relaxamento dependente e independente do endotélio por eletromiografia.

ANÁLISE HISTOQUÍMICA DA PELE. Conforme relatado (20), as amostras de pele congeladas foram cortadas em uma camada superficial [incluindo a epiderme e derme superficial (EDS)] e uma camada de derme profunda (DP) dentro de uma câmara fria, para evitar a evaporação. O conteúdo de água nos tecidos foi estimado como peso úmido (Pu) – peso seco (Ps), determinado após a dessecação a 65 °C por >40 h até o peso estável. A medição de Na⁺ e K⁺ do tecido foi feita nas amostras secas digeridas com HNO₃ por fotometria de chama (410C, Sherwood Scientific, Cambridge, Reino Unido) e expressa como conteúdo absoluto (mmol/gPs) ou concentração (mmol/L, após normalização pela água do tecido).

IMAGEM MICROVASCULAR DA PELE. Seções de pele embebidas em parafina (5 µm de espessura), incluindo tanto a epiderme quanto a derme, foram coradas com anticorpo LYVE-1 (receptor de hialuronano endotelial de vaso linfático 1) anti-humano (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, EUA; 3 µg/mL, noturno, 4 °C; isotipo correspondente de imunoglobulina G de cabra como controle negativo) após a recuperação noturna do antígeno de baixa temperatura (Unitrieve; Innovex Biosciences, Richmond, Califórnia, EUA) e o bloqueio de sinal inespecífico. Foram usados o anticorpo secundário conjugado Alexa Fluor 488 (2 µg/mL; Invitrogen, Carlsbad, Califórnia, EUA) e a lectina de aglutinina I de *Ulex europaeus* (10 µg/mL; Vector Laboratories, Burlingame, Califórnia, EUA) para corar, respectivamente, vasos linfáticos LYVE-1⁺ e células endoteliais sanguíneas. Foram adquiridas imagens lado a lado de toda a linha epidérmica e da derme subpapilar com aumento de 20 vezes. A análise cegada e automatizada de imagem para

quantificação de microvasos na área dérmica de 600 µm a partir da junção epiderme–derme e que abrangia toda a extensão da biópsia foi realizada com o ImageJ, versão 1.52q (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA), a partir de critérios predefinidos de limiar homogêneo e da função “analisar partículas” (Figura Suplementar 1).

ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA DA PELE. O RNA foi extraído de biópsias cirúrgicas glúteas. Após a pré-amplificação (tecnologia TaqMan PreAmp, Applied Biosystems, Foster City, Califórnia, EUA) do DNA complementar alvo, foi usado um Custom TaqMan Array Card (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EUA) para realizar a expressão gênica quantitativa de marcadores ou fatores de crescimento e transcrição específicos para vasos sanguíneos ou linfáticos. Os níveis de expressão gênica foram comparados e apresentados como valores ΔCt, com β-actina como gene de referência.

PLETISMOGRAFIA E DINÂMICA DE FLUIDOS MICROVASCULARES. A pletismografia de extensômetro (EC6, Hokanson, Carmel, Indiana, EUA), que mede as alterações do volume do membro como mL/100 mL de tecido, foi usada para avaliar os seguintes aspectos do antebraço e da panturrilha: fluxo sanguíneo arterial, pressão venosa periférica (P_v) [como substituta da pressão venosa central (PVC)] e extravasamento líquido de fluido em direção ao interstício no aumento das pressões de oclusão venosa, conforme descrito anteriormente (21-25).

Em suma, os extensômetros foram posicionados no antebraço não dominante e na panturrilha ipsilateral e mantidos na altura do átrio direito. Foram colocados manguitos infláveis para oclusão venosa próximos aos extensômetros. A P_v foi determinada por meio do aumento gradual da pressão de oclusão, mantida até que fosse detectada qualquer alteração de volume do membro. O fluxo sanguíneo arterial foi determinado a partir da taxa de mudança no volume do membro após ciclos consecutivos de oclusão venosa súbita para 45 mmHg (E20 Rapid Cuff Inflator, D.E. Hokanson Inc., Bellevue, Washington, EUA), conforme descrito anteriormente (22). A resistência arterial ao fluxo foi calculada como: (PA média – P_v)/fluxo sanguíneo (24).

Para avaliar os parâmetros de filtração microvascular, usamos etapas de pressão de oclusão de 8 mmHg cumulativas, cada uma com duração de 3,5 min e começando no primeiro múltiplo que excedeu a P_v, até um máximo de 56 mmHg ou menos se a PA diastólica fosse menor. A pressão aplicada ao manguito e transmitida às veias induz sua distensão e seu preenchimento, com uma fase inicial curvilínea e um platô posterior (Figura Suplementar 2A). No entanto, acima de uma certa pressão de equilíbrio até a qual qualquer filtro

de fluido através da interface microvascular está sendo removido a uma taxa equivalente pela drenagem linfática, ocorre o acúmulo de fluido intersticial, que resulta em um aumento linear no volume do membro (Figura Suplementar 2B). Esse limite de pressão é chamado de pressão isovolumétrica (P_i). O curso de tempo (ou seja, inclinação) desse acúmulo de fluido intersticial foi calculado como a primeira derivada média do traçado pletismográfico de cada etapa de pressão hidrostática capilar (= pressão aplicada ao manguito), em porções desprovidas de artefatos de movimento e excluindo-se a fase de enchimento venoso (LabChart, ADInstruments, Sydney, Austrália); essas inclinações são proporcionais à pressão hidrostática por um coeficiente chamado coeficiente de filtração microvascular (K_f) ($\mu\text{L} \times 100 \text{ mL de tecido}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$) (Figura Suplementar 2C) (21). O coeficiente de filtração, bem como a pressão quando o extravasamento e a drenagem linfática se equilibram e o aumento líquido no volume do tecido é nulo (ou seja, a interceptação da associação linear com o eixo x; P_i), foram determinados para cada membro e cada participante, com alocação cegada de grupo, por regressão de mínimos quadrados (Prism, versão 8; GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA). Foram excluídos da análise membros com <3 pontos livres de artefatos de movimento para ajuste de regressão (21,26) ou com critérios de exclusão específicos para membros predefinidos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. O recrutamento foi interrompido após 16 dos 20 indivíduos inicialmente previstos por grupo, quando a análise interina demonstrou futilidade em relação à hipótese primária de um K_f mais alto em pacientes com ICPEP em comparação a indivíduos CS. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando Prism e SPSS versão 25 (IBM Corporation, Armonk, Nova Iorque, EUA). As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade de distribuição usando plotagem gráfica e teste de Kolmogorov-Smirnov. Foram usados testes paramétricos ou não paramétricos não pareados e não ajustados para a comparação de desfechos primários (microvasculares) e secundários entre os grupos. Foi usado o ajuste de mínimos quadrados para as regressões linear e não linear. O nível α foi estabelecido em 0,05, e todos os testes estatísticos foram bicaudais.

Há uma descrição detalhada dos métodos de estudo disponível no Apêndice Suplementar.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES E FUNÇÃO VASCULAR.

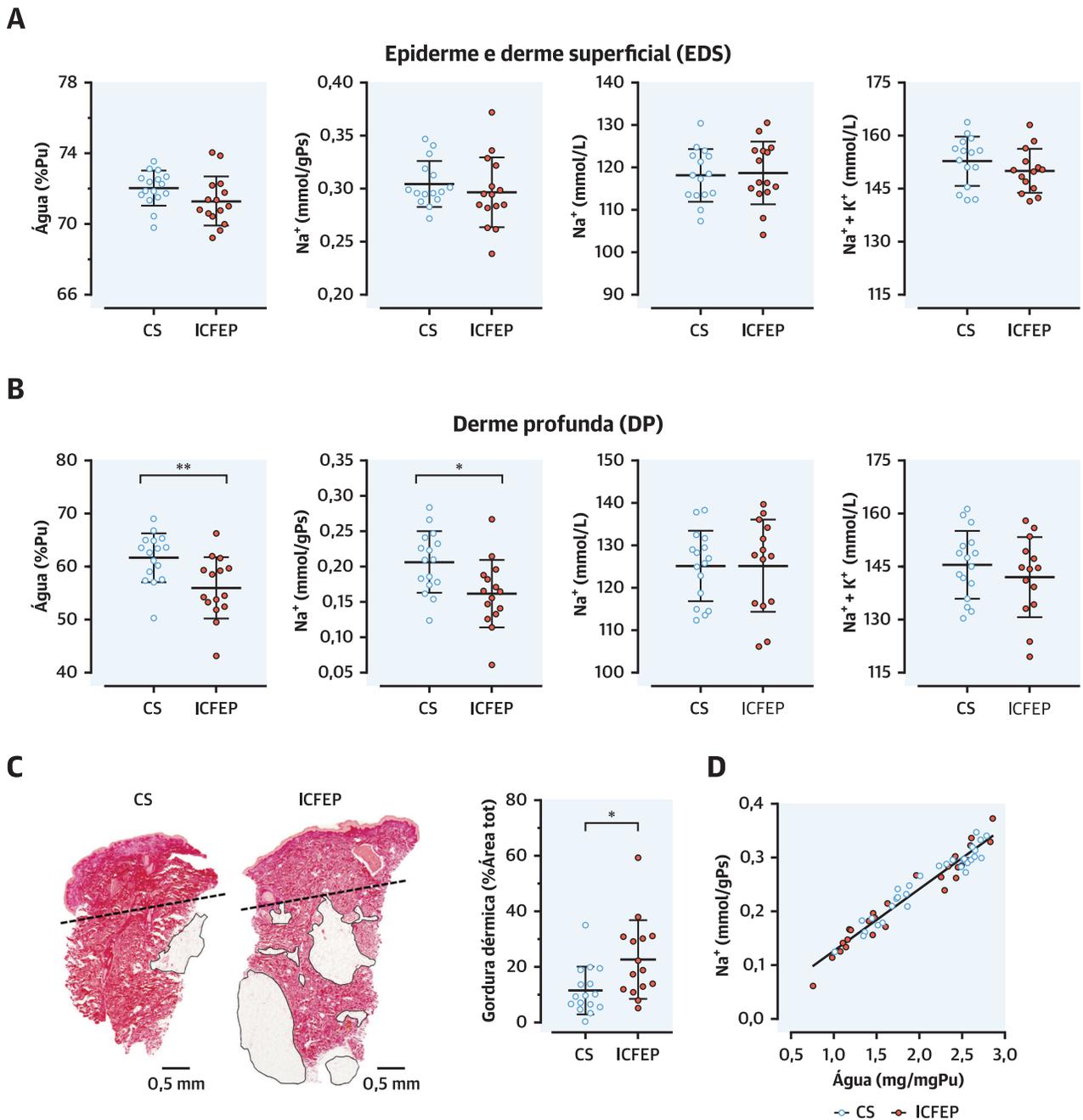
As características clínicas dos dois grupos

TABELA 1 Características do indivíduo			
	Indivíduos CS (n = 16)	Pacientes com ICPEP (n = 16)	Valor de p
Feminino	11 (69)	10 (63)	0,710
Idade, anos	68 ± 5	72 ± 6	0,060
IMC, kg/m ²	25,1 ± 2,9	33,9 ± 4,4	<0,001
Sobrepeso/obeso	8 (50)/1 (6)	4 (25)/12 (75)	<0,001
ASC, m ²	1,78 ± 0,21	2,00 ± 0,28	0,021
PAS, mmHg	130 ± 14	146 ± 21	0,017
PAD, mmHg	73 ± 8	71 ± 14	0,659
FC, batidas/min	60 ± 7	65 ± 16	0,256
Índice do volume atrial esquerdo, mL/m ²	23,3 ± 6,1	46,8 ± 12,8	<0,001
Índice da massa ventricular esquerda, g/m ²	84,3 ± 17,9	127,8 ± 26,6	<0,001
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	63,2 ± 3,5	60,8 ± 6,7	0,222
E/e'	8,0 ± 1,6	10,8 ± 2,9	0,001
Comorbidade			
Hipertensão	–	15 (94)	<0,001
Doença arterial coronariana	–	3 (20)	0,060
Fibrilação atrial	–	11 (69)	<0,001
Diabetes melito	–	7 (44)	0,003
Doença renal crônica	–	7 (44)	0,003
Tabagismo (atual/prévio)	0 (0)/2 (13)	3 (19)/7 (44)	0,011
Medicamento			
Inibidores da ECA/BRA	–	14 (88)	<0,001
BB	–	14 (88)	<0,001
BCC	–	3 (19)	0,069
Diurético (alça/tiazida)	–	15 (94)/1 (6)	<0,001
ARM	–	1 (6)	0,310
Nitratos de longa ação	–	2 (13)	0,144
Estatina	–	8 (50)	0,001
Digoxina	–	5 (31)	0,015
Aspirina	–	4 (25)	0,033
Anticoagulação	–	7 (44)	0,003
Na ⁺	140 (139-142)	140 (136-142)	0,361
K ⁺	4,5 (4,2-4,7)	4,2 (4,0-4,7)	0,224
Ureia, mmol/L	5,5 (4,7-6,0)	6,4 (5,9-9,8)	0,007
Creatinina, $\mu\text{mol/L}$	71 (59-84)	79 (67-90)	0,138
TGFe (CKD-EPI), mL/min/1,73 m ²	81,7 ± 11,0	70,9 ± 17,0	0,042
RAC urinário, mg/gCr	4,8 (3,2-6,1)	33,9 (10,7-87,4)	0,001
Hemoglobina, g/L	145 ± 8,8	133 ± 17	0,022
Hematócrito, %	44,1 ± 2,5	40,5 ± 4,7	0,013
Albumina, g/L	39,3 ± 3,1	37,8 ± 2,7	0,155
PNC, pg/mL	24 (16-32)	170 (93-320)	<0,001

Os valores são expressos como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). A doença renal crônica foi definida como TGFe <60 mL/min/1,73 m².
ARM = antagonista do receptor de mineralocorticoide; ASC = área de superfície corporal (Mosteller); BB = betabloqueador; BCC = bloqueadores de canal de cálcio; BNP = peptídeo natriurético tipo B; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CKD-EPI = *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica); CS = controle saudável; ECA = enzima conversora de angiotensina; E/e' = média da razão de velocidade septal e lateral; FC = frequência cardíaca; ICPEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IMC = índice de massa corporal; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; RAC = razão albumina/creatinina; TGFe = taxa de filtração glomerular estimada.

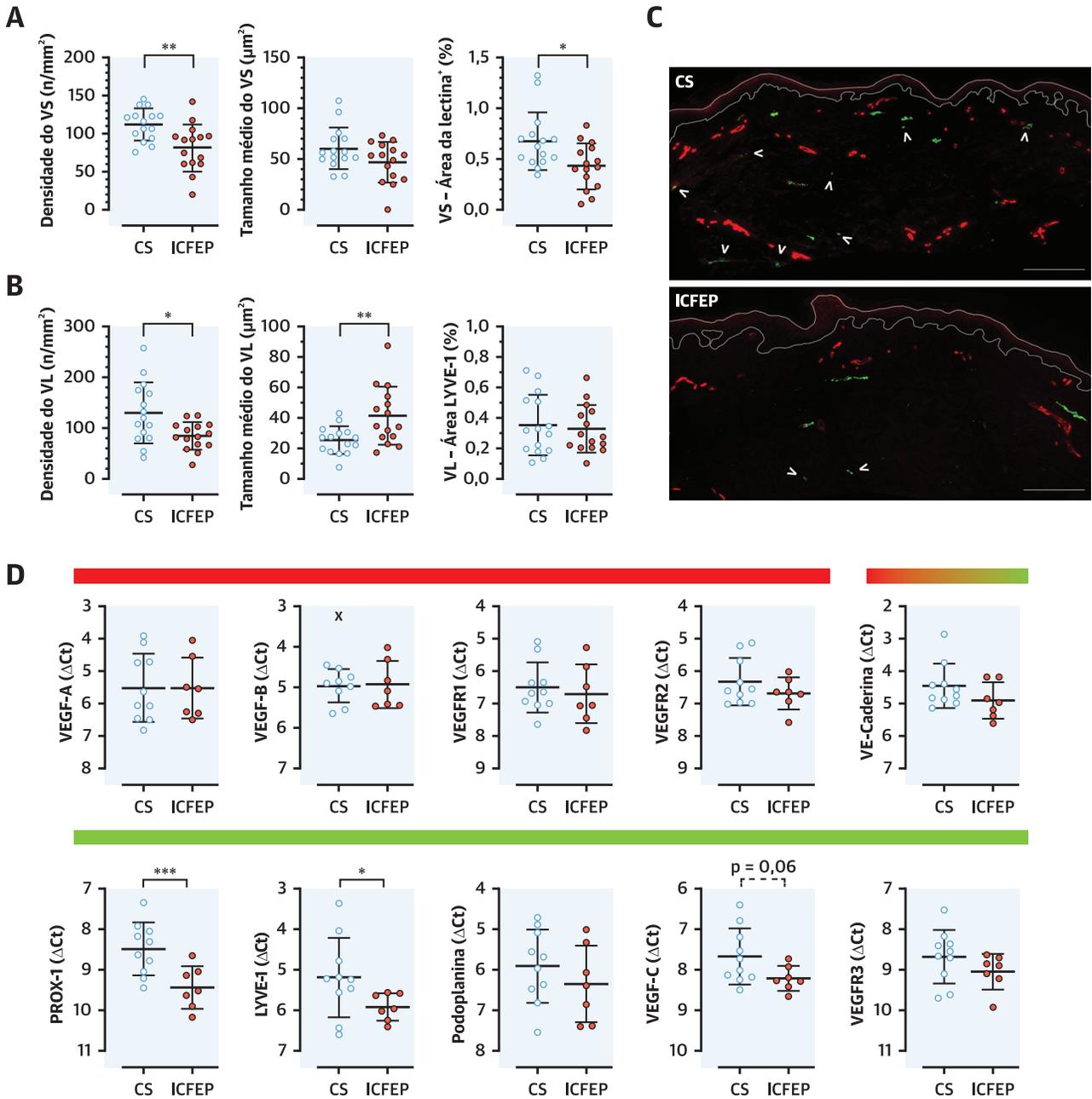
de estudo são apresentadas na Tabela 1. Pacientes com ICPEP e indivíduos CS apresentaram dados semelhantes quanto à distribuição por idade e sexo. Pacientes com ICPEP apresentaram características típicas, com alta prevalência de hipertensão, obesidade, fibrilação atrial paroxística ou permanente, hipertrofia ventricular esquerda e sinais de remodelação atrial ou disfunção diastólica (Tabela Suplementar 1), diabetes e doença

FIGURA 1 Análise química da pele



(A, B) Teor de água [% de peso úmido (Pu)], teor de Na^+ [mmol/g do peso seco (Ps) do tecido], concentração de Na^+ e concentração de $[\text{Na}^+ + \text{K}^+]$ (mmol/L de água de tecido) nas camadas externa [epiderme e derme superficial (EDS)] e interna [derme profunda (DP)] da biópsia da pele. (C) Seções de pele representativas de um sujeito de controle saudável (CS) e um paciente com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) (coloração com picrossírius vermelho). A **linha tracejada** identifica o plano de corte da separação de EDS e DP em todas as amostras do estudo, as barras de escala estão na parte inferior, e as **áreas circuladas em preto** representam a gordura dérmica, quantificada nas seções como % da área de biópsia, e foram mais abundantes em pacientes com ICFEP do que em indivíduos CS. (B) O excesso de gordura dérmica se iguala ao volume reduzido de distribuição de água e Na^+ , da mesma forma, seu conteúdo reduzido observado na DP de pacientes com ICFEP. Todos os dados nos painéis A-C são apresentados como média \pm desvio padrão; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. (D) Associação entre Na^+ e conteúdo de água, incluindo valores de EDS e DP; a inclinação da linha de regressão foi a mesma entre os grupos de estudo.

FIGURA 2 Anatomia microvascular da pele e expressão gênica



Anatomia microvascular da pele avaliada como densidade (número de vasos/ mm^2 de tecido), área transversal média dos vasos (tamanho médio; μm^2) e área total de cora* (expressa como porcentagem da área dérmica) dos vasos identificados na seção. **(A)** Os vasos sanguíneos (VSs) apresentaram uma redução em número e área total; **(B)** os vasos linfáticos (VLs) foram reduzidos em número, mas, em média, apresentaram tamanho maior em pacientes com ICFEP em comparação a indivíduos com CS. **(C)** Seções representativas, mostrando vasos sanguíneos [lectina* (vermelho)] e vasos linfáticos [LYVE-1 (receptor de hialuronano endotelial de vaso linfático 1) (verde)]; as pontas de seta indicaram pequenos vasos linfáticos terminais, reduzidos em ICFEP em comparação a indivíduos CS, e os vasos maiores pareciam não afetados. Barra de escala na parte inferior direita = 200 μm . **(D)** Expressões gênicas, apresentadas como ΔCt (quanto maior o valor, menor a expressão gênica; β -actina como gene de referência); as barras coloridas no topo indicam sangue (vermelho), linfático (verde) ou especificidade vascular mista; x = exclusão detectada automaticamente (ROUT = 1%) (GraphPad Prism). Todos os dados são apresentados como média \pm desvio padrão; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. PROX-1 = proteína *prospero homeobox 1*; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular; VEGFR = receptor do fator de crescimento endotelial vascular; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

TABELA 2 Dinâmica microvascular			
	Indivíduos CS (n = 16)	Pacientes com ICPEP (n = 16)	Valor de p
Antebraço			
Pressão arterial média, mmHg	92 ± 7	94 ± 12	0,529
Fluxo sanguíneo, mL × 100 mL de tecido ⁻¹ × min ⁻¹	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,9	0,992
Resistência periférica arterial, mmHg/mL × 100 mL de tecido ⁻¹ × min ⁻¹	50,1 ± 14,5	56,3 ± 29,5	0,459
Pressão venosa, mmHg	5 (4-6)	8 (7-10)	<0,001
Coefficiente de filtração (K _f), μL × 100 mL de tecido ⁻¹ × min ⁻¹ × mmHg ⁻¹	5,66 (4,69-8,38)	5,16 (3,86-5,43)	0,234
Pressão isovolumétrica, mmHg	25 ± 5	17 ± 4	<0,001
Panturrilha			
Pressão arterial média, mmHg	94 ± 8	96 ± 14	0,555
Fluxo sanguíneo, mL × 100 mL de tecido ⁻¹ × min ⁻¹	3,3 ± 1,6	3,6 ± 1,4	0,573
Resistência periférica arterial, mmHg/mL × 100 mL de tecido ⁻¹ × min ⁻¹	33,1 ± 15,4	29,3 ± 11,8	0,459
Pressão venosa, mmHg	5 (4-5)	7 (7-9)	<0,001
Coefficiente de filtração (K _f), μL × 100 mL de tecido ⁻¹ × min ⁻¹ × mmHg ⁻¹	4,66 (3,70-6,15)	3,30 (2,33-3,88)	0,008
Pressão isovolumétrica, mmHg	22 ± 4	16 ± 4	0,003
Os valores foram expressos como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). Abreviaturas conforme a Tabela 1.			

renal crônica. Em comparação aos indivíduos CS, eles apresentaram BNP, albuminúria e ureia plasmática mais altos e taxa de filtração glomerular estimada (TGF_e) e hematócrito mais baixos, mas albumina plasmática semelhante.

A avaliação clássica da função vascular periférica também revelou maior velocidade da onda pulsada carotídeo-femoral, como uma medida da rigidez das grandes artérias, e menor dilatação mediada pelo fluxo braquial, que foi acompanhada por menor hiperemia reativa pós-isquêmica (Tabela Suplementar 2, Figura Suplementar 3). De modo consistente, a vasodilatação *ex vivo* das artérias de resistência subcutâneas foi reduzida em pacientes com ICPEP em comparação a indivíduos CS (Figura Suplementar 4).

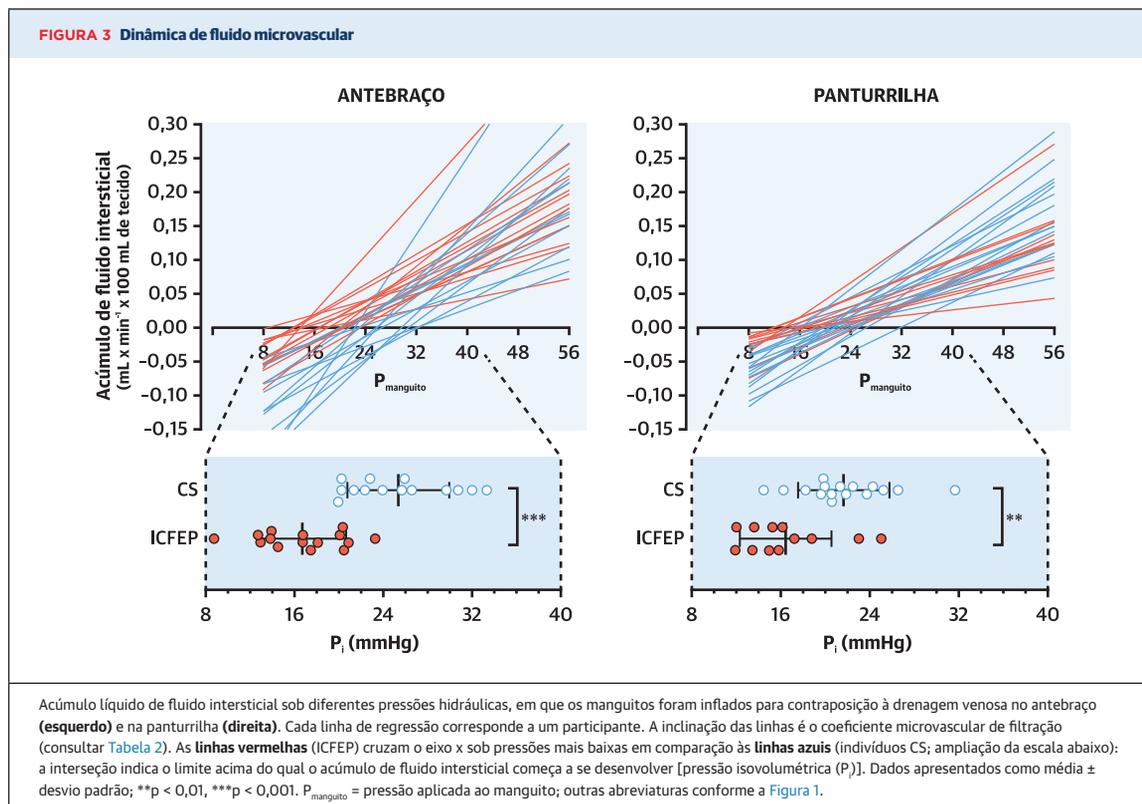
SAL DA PELE. A análise química das biópsias da pele glútea revelou que o conteúdo de água [% peso úmido (mg/mg peso seco) (não demonstrado)], a concentração de Na⁺ (mmol/L de água) e o conteúdo total de Na⁺ (mmol/gPu) na EDS foram semelhantes entre pacientes com ICPEP e indivíduos CS (Figura 1A). Na DP, o conteúdo de água e Na⁺ foi menor em pacientes com ICPEP do que indivíduos CS (Figura 1B), de acordo com a distribuição do índice de massa corporal e gordura dérmica (Figura 1C, Figura Suplementar 5), o que limita o volume de distribuição de água e de eletrólitos no tecido, deixando sua representação relativa geral inalterada. As concentrações de Na⁺ e (Na⁺ + K⁺) da DP (ou seja, após a normalização do conteúdo para água) foram semelhantes entre os grupos, como na EDS. A concentração de Na⁺ + K⁺ caiu consistentemente dentro de uma faixa fisiológica (140 a 155 mmol/L) (20) em ambas as camadas. De modo semelhante, a inclinação da linha de regressão para água da pele e conteúdo de Na⁺ não diferiu por grupo (p = 0,810) (Figura 1D) ou camada de tecido (EDS vs. DP, p = 0,922) (não demonstrado). Em

suma, não detectamos nenhum acúmulo de Na⁺ hipertônico e independente de água na pele de pacientes com ICPEP.

RAREFAÇÃO DO SANGUE DA PELE E DOS MICROVASOS LINFÁTICOS E EXPRESSÃO GÊNICA DIFERENCIAL. Microvasos sanguíneos.

Pacientes com ICPEP apresentaram rarefação dérmica de microvasos sanguíneos em comparação a indivíduos CS (p = 0,003) (Figuras 2A e 2C), independentemente da idade (correlação de Spearman com número de vasos: r = -0,141, p = 0,449). Nenhuma diferença significativa foi observada no tamanho dos vasos da pele ou na expressão gênica do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) e VEGF-B e seus receptores específicos para vasos sanguíneos [receptor 1 de VEGF (VEGFR1) e VEGFR2]; e a expressão da caderina endotelial vascular, presente tanto nos vasos sanguíneos quanto nos vasos linfáticos, também não foi diferente (Figura 2D).

Microvasos linfáticos. Os vasos linfáticos foram reduzidos em número de modo semelhante (p = 0,012), mas foram maiores (p = 0,007) em pacientes com ICPEP em comparação a indivíduos CS (Figuras 2B e 2C). Nem o número nem o tamanho vascular médio apresentaram associações significativas com a idade (r = -0,009, p = 0,963; e r = 0,307, p = 0,099, respectivamente). Em pacientes com ICPEP, a PROX-1 cutânea [proteína 1 *prospero homeobox*, um fator de transcrição específico de células endoteliais linfáticas (LEC) que impulsiona o desenvolvimento e manutenção dinâmica de vasos e válvulas linfáticos] (27,28) e LYVE-1 (um marcador de células endoteliais linfáticas expressas a partir da maioria dos vasos iniciais), mas não a podoplanina (uma glicoproteína geralmente expressa no endotélio dos vasos linfáticos acima de um certo diâmetro) (29), foram reduzidos em comparação a indivíduos CS. O



VEGF-C apresentou tendência semelhante ($p = 0,06$), mas a expressão de seu receptor linfático específico VEGFR3 (receptor 3 do VEGFR) não diferiu entre os grupos (Figura 2D). Em geral, foram detectadas alterações linfáticas cutâneas estruturais e moleculares em pacientes com IC-FEP.

DINÂMICA DO FLUIDO MICROVASCULAR: MICRO-FILTRAÇÃO E DEPURAÇÃO LINFÁTICA. Pacientes com IC-FEP apresentaram PA média do antebraço e panturrilha, fluxo sanguíneo do membro em repouso (normalizado para mililitros de tecido) e resistência arterial semelhante a indivíduos CS; na variância, a P_v de repouso dos pacientes foi maior, embora não com valores sugestivos de descompensação evidente (Tabela 2).

Por causa dos artefatos de movimento, três traçados de antebraço (um paciente com IC-FEP, dois indivíduos CS) e quatro traçados de panturrilha (três pacientes com IC-FEP, um indivíduo CS) foram excluídos da análise de microfiltração; um traçado de panturrilha adicional de um paciente com IC-FEP foi excluído de acordo com os critérios de exclusão específicos do procedimento (insuficiência venosa bilateral evidente). O extravasamento de fluido capilar líquido em direção ao interstício ($\text{mL} \times 100 \text{ mL de tecido}^{-1} \times \text{min}^{-1}$), induzido com P_v progressivamente mais alta por inflações escalonadas

de manguitos proximais, não foi maior em pacientes com IC-FEP em comparação a indivíduos CS como foi inicialmente previsto. Na verdade, a inclinação da linha de regressão entre o acúmulo de fluido intersticial e a pressão do manguito foi menor em pacientes com IC-FEP em comparação a indivíduos CS na panturrilha [K_f : 3,30 (IQR: 2,33 a 3,88)] $\mu\text{L} \times 100 \text{ mL de tecido}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$ vs. 4,66 (IQR: 3,70 a 6,15)] $\mu\text{L} \times 100 \text{ mL de tecido}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$; $p = 0,010$]; uma tendência não significativa semelhante foi observada no antebraço [5,16 (IQR: 3,86 a 5,43)] $\mu\text{L} \times 100 \text{ mL de tecido}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$ vs. 5,66 (IQR: 4,69 a 8,38)] $\mu\text{L} \times 100 \text{ mL de tecido}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$] (Tabela 2, Figura 3). No entanto, os pacientes com IC-FEP também apresentaram uma redução da P_i (panturrilha: $16 \pm 4 \text{ mmHg}$ vs. $22 \pm 4 \text{ mmHg}$; $p = 0,003$; antebraço: $17 \pm 4 \text{ mmHg}$ vs. $25 \pm 5 \text{ mmHg}$; $p < 0,001$): em nosso cenário experimental *in vivo*, o que reflete a pressão crítica até a qual a drenagem linfática pode compensar totalmente o extravasamento contínuo do fluido mesmo em P_v baixa, e não ocorre nenhum acúmulo líquido de fluido intersticial (ou seja, a interceptação das linhas com o eixo x) (Figura 3).

Em suma, a depuração do fluido intersticial falha precocemente em atender às demandas impostas pelo extravasamento capilar induzido pela pressão hidráulica (venosa) em IC-FEP.

DISCUSSÃO

Pela primeira vez na compreensão da ICPEP, nosso estudo HAPPIFY estendeu o conceito de disfunção microvascular ao sistema linfático. Apesar da ausência de excesso de Na^+ hipertônico tecidual para facilitar o edema, mostramos que os vasos linfáticos de pacientes com ICPEP apresentam alterações estruturais e moleculares na pele e não conseguem fazer a compensação eficaz do extravasamento de fluido e o acúmulo intersticial por drenagem comensurada. Juntamente com a evidência direta *ex vivo* de artérias de resistência subcutâneas pequenas disfuncionais primárias e a rarefação dos vasos sanguíneos da pele, como já descrito no miocárdio (9) e no músculo esquelético (11,13), esse comprometimento vascular funcional e estrutural corrobora ainda mais a natureza sistêmica da síndrome de ICPEP (13).

RAREFAÇÃO DE MICROVASOS. O comprometimento da vasodilatação é uma característica estabelecida de pacientes com ICPEP e contribui para a incapacidade de fazer exercícios (4). Em nosso estudo, isso foi confirmado não apenas por abordagens indiretas clássicas, como dilatação mediada por fluxo braquial e hiperemia reativa pós-isquêmica, como também pela primeira análise *ex vivo* do relaxamento dependente do endotélio vascular (via acetilcolina) e independente do endotélio (via sódio nitroprussiato) das artérias de resistência sistêmicas (Figuras Suplementares 3 e 4). Na análise *in vivo*, no entanto, qualquer resposta de fluxo hiperêmico é criticamente afetada também pelo número de efetores finais (ou seja, vasos), como demonstrado pela ruptura experimental da microvasculatura coronária em porcos (30). Em pacientes com ICPEP, a densidade microvascular coronariana reduzida encontrada nas amostras de autópsia (9) pode causar heterogeneidade patológica e incompatibilidade no suprimento e na demanda sanguínea (31), prejudicando, assim, a extração e o desempenho de O_2 do miocárdio. Da mesma forma, a capacidade de exercício com ICPEP fica ainda mais reduzida pela baixa extração periférica de O_2 e pela densidade capilar do músculo esquelético (10-12). Nesse ponto, por um lado, mostramos que a rarefação dos microvasos sanguíneos na ICPEP ocorre também na pele, que é, de longe, o maior órgão humano e fundamental na regulação da hemodinâmica corporal. Por outro lado, e em discordância com os paradigmas amplamente “arteriocêntricos” mencionados anteriormente, nossos achados levam a uma reconsideração da função da microvasculatura como um todo, para incluir outras funções além da homeostase da resistência vascular e outras estruturas além das artérias na patogênese da ICPEP.

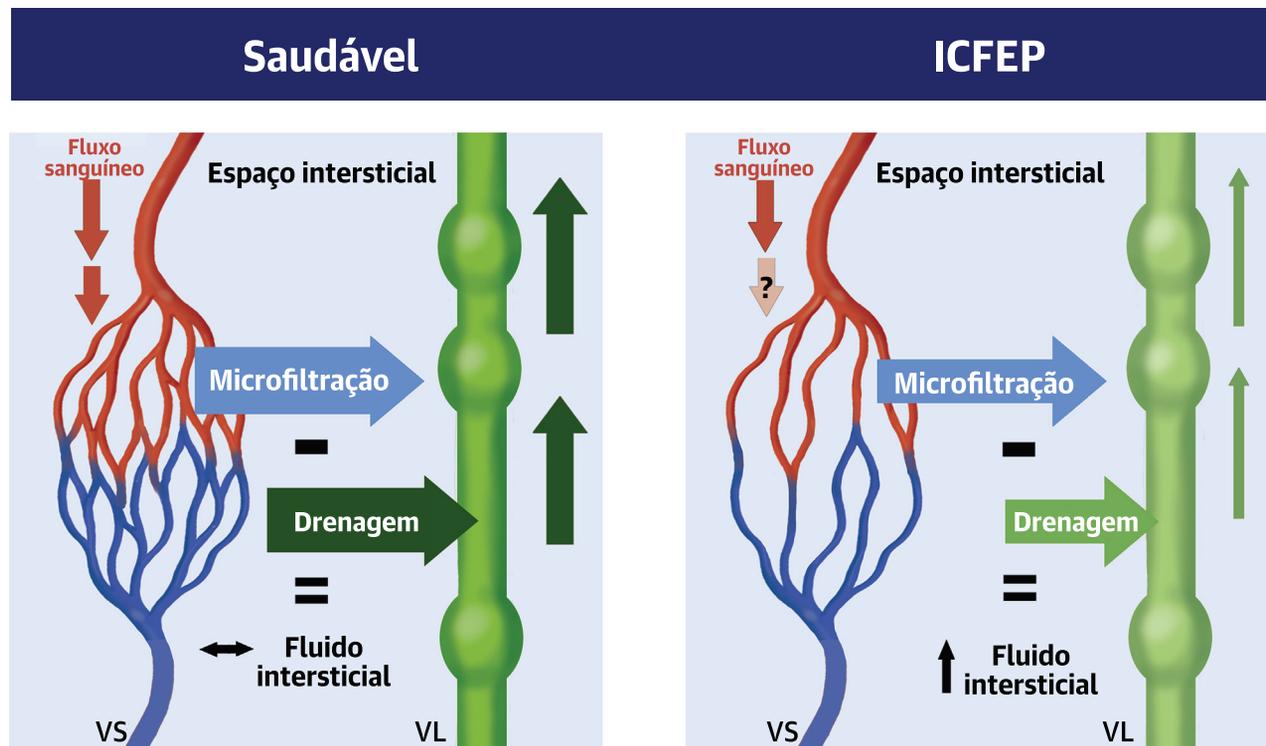
INTERSTÍCIO, MICROVASCULATURA E CONGESTÃO EM ICPEP. A congestão (ou seja, edema) é central para a síndrome de IC (5), mas, até onde sabemos, este estudo

é o primeiro a investigar a homeostase do fluido capilar-interstício fino em ICPEP.

Na última década, o excesso de Na^+ foi relatado na pele e no músculo esquelético de pacientes idosos hipertensos (16), pacientes diabéticos (17) e pacientes com doença renal crônica (18). Esse fenômeno foi originalmente descrito em roedores como independente de água (14) e capaz de estimular uma via de sinalização linfangiogênica para aumentar a drenagem do próprio Na^+ de tecido (15). Embora estivesse faltando uma demonstração direta em ICPEP, todas essas são comorbidades típicas de pacientes que apresentam a síndrome, e levantamos a hipótese de que o acúmulo de Na^+ hipertônico poderia arrastar o excesso de líquido para fora dos vasos, favorecendo o edema. Embora a concentração de Na^+ na pele de pacientes com ICPEP fosse alta quando comparada a uma coorte relatada anteriormente de indivíduos jovens e saudáveis (20) (dados nas Tabelas Suplementares 3 e 4 para referência), ela também foi acompanhada por maior teor de água e não foi diferente de indivíduos controle com distribuição de idade semelhante, provavelmente refletindo a falta de descompensação evidente de IC e edema em um local não dependente em nossa coorte de pacientes com ICPEP estável. O excesso de Na^+ e de conteúdo de água na pele de nossos participantes em comparação a jovens saudáveis é uma reminiscência da retenção isotônica de Na^+ dependente da idade, observada também em pacientes hipertensos sem complicações, refletindo a expansão do volume extracelular do tecido (20); como nessa coorte, a concentração idêntica ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) entre os grupos de estudo exclui qualquer excesso de Na^+ hipertônico. Consequentemente, e ao contrário de nossas expectativas iniciais, a taxa de acúmulo de fluido nos tecidos induzida pelo aumento das pressões hidráulicas (ou seja, K_f) não foi maior em pacientes com ICPEP em comparação a indivíduos CS. Em consonância com a dependência de K_f da superfície vascular disponível para a troca de fluidos e com a rarefação dos vasos sanguíneos observada na ICPEP, essa taxa foi, na verdade, menor. É possível que o fluxo sanguíneo em ICPEP, que foi semelhante aos indivíduos CS quando normalizado pelo volume do membro, tenha sido parcialmente desviado da troca de capilares para a derivação funcional (31); em outras condições caracterizadas por aumento no fluxo sanguíneo local (por exemplo, síndrome de taquicardia postural), o K_f estava elevado (24).

Diferentemente das preparações *ex vivo*, nossa abordagem pletismográfica *in vivo* foi responsável não apenas pelo extravasamento de fluido capilar regulado pelo equilíbrio de Starling-Landis, como também pela drenagem de fluido simultânea para fora do tecido. Na verdade, medições diretas contemporâneas das forças intersticiais hidráulicas e oncóticas revelaram que, sob

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Dinâmica de fluido microvascular e reserva linfática reduzida em ICPEP



Rossitto, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(24):2817-29.

Em indivíduos saudáveis, a filtração de fluido para fora do leito capilar da vasculatura sanguínea (VS) é equilibrada uniformemente pela drenagem de fluido proporcional pela vasculatura linfática (VL); como resultado, a quantidade fisiológica de fluido intersticial é preservada homeostaticamente. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICPEP), o extravasamento líquido de fluido tende a ser menor por causa da superfície vascular reduzida disponível para a troca de fluido (ou seja, rarefação capilar) e o possível desvio do fluxo sanguíneo para derivações arteriovenosas; entretanto, a drenagem pelo sistema linfático comprometido não é capaz de atender às demandas e facilita o acúmulo de fluido intersticial em pressões venosas mais baixas. Os defeitos anatômicos e funcionais (verde claro) poderiam explicar a redução da reserva linfática.

a maioria das condições, não há reabsorção sustentada de fluido intersticial na extremidade venosa dos leitos capilares; que o fluxo transvascular é geralmente unidirecional (do lúmen capilar ao interstício); e que essa drenagem, até 8 L/dia, é fornecida pelos linfáticos (32). Partindo do pressuposto de que a pressão osmótica da albumina ($\sigma\pi$) foi semelhante entre os grupos de estudo baseados em concentrações plasmáticas semelhantes, a pressão hidráulica de equilíbrio acima da qual o extravasamento líquido de fluidos começa a transbordar o interstício (ou seja, gerar edema) é determinada principalmente pela drenagem linfática. Nossos resultados mostraram que essa pressão (P_i) foi menor em pacientes com ICPEP em comparação a indivíduos CS em relação a braços e pernas. Uma P_i mais baixa e uma PVC mais alta (como é possível estimar pelos valores da P_v na Tabela 2) deixam os pacientes com ICPEP com uma faixa de pressões muito mais baixa que pode ser compensada por seus vasos linfáticos. Em outras palavras, elas

parecem ter reduzido a “reserva linfática” (Ilustração Central).

O SISTEMA LINFÁTICO. Os vasos linfáticos são organizados em uma série de unidades funcionais coordenadas, cada uma chamada linfangion, separadas por válvulas intraluminais unilaterais e capazes de realizar atividade de bombeamento espontâneo. Sua fisiologia apresenta semelhanças marcantes com a função cardíaca (como um ciclo sístole-diástole e uma contratilidade modulada por pré- e pós-carga), proporcionando uma notável plasticidade em resposta ao aumento das necessidades (33). A complexidade da maquinaria contrátil, função valvar e coordenação eletromecânica sugere que o comprometimento funcional, e não somente a separação anatômica tradicionalmente implicada na maioria dos distúrbios linfáticos secundários, também pode contribuir para a doença sempre que um desequilíbrio se desenvolver entre a filtração microvascular e a drenagem linfática. Na verdade, foi sugerido que todo “edema crônico

poderia ser considerado sinônimo de linfedema” (34), previsto como uma insuficiência linfática relativa ou uma reserva inadequada. Nossos resultados funcionais corroboram essa contenção em ICPEP.

As alterações morfológicas observadas nos linfáticos da pele, com rarefação de capilares terminais e vasos residuais maiores, bem como a redução da expressão gênica de fatores importantes para a linfangiogênese e a manutenção da integridade valvar e vascular (27,28), oferecem apenas pistas preliminares sobre o que sustenta o defeito funcional observado em ICPEP. Em particular, não conseguimos identificar de maneira conclusiva a causa e o efeito. Com base em nossos resultados, podemos apenas especular se um defeito constitutivo ou uma reserva funcional limitada do sistema linfático é um fator predisponente primário de uma síndrome clínica evidente quando ocorrem insultos adicionais (ou seja, inflamação crônica impulsionada por comorbidade ou PVC elevada) ou, vice-versa, um resultado de seus efeitos prejudiciais potencialmente aditivos de longo prazo (35,36). Este último (ou seja, uma consequência de comorbidades e de lesão de órgão-alvo com disfunção diastólica) estaria de acordo com as alterações morfológicas e a capacidade máxima de bombeamento linfático prejudicada relatada em pacientes com circulação de Fontan, nos quais o aumento crônico da PVC induziria a compensação inicial do pós-carga, mas falha em longo prazo (26). Por outro lado, um defeito predisposto subjacente lembraria os casos com linfedema secundário, nos quais alterações sistêmicas na drenagem linfática precedem o início clínico do linfedema e afetam também os membros contralaterais (37,38). A detecção do comprometimento linfático nos membros superiores, em que nem mesmo traços de edema foram detectados nos grupos em comparação às panturrilhas ou aos tornozelos de alguns de nossos pacientes com ICPEP, sugere uma natureza sistêmica do fenômeno, embora o envolvimento de outros leitos microvasculares específicos a órgãos ainda precise ser investigado.

Independentemente de considerações sobre “o que vem primeiro”, a capacidade reduzida do sistema linfático para prevenir ou minimizar o desenvolvimento de edema pode marcar a distinção clínica e prognóstica entre pacientes com comorbidade sem complicações e aqueles que se apresentam como ICPEP (3). Além disso, ao direcionar o edema e suas implicações disfuncionais e inflamatórias, com a melhoria da função linfática, é possível: melhorar a qualidade de vida, o desempenho muscular e a tolerância ao exercício; interromper ciclos inflamatórios viciosos; e reduzir a necessidade ou a dose de tratamento diurético para manter a descongestão sustentada. É importante observar que, embora rotineiramente impraticável em sua abordagem cirúrgica,

a drenagem do ducto torácico externo com sucesso na IC avançada já se mostrou uma promessa terapêutica como prova de conceito (39).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Além da já mencionada falta de demonstração de causalidade, o que justifica estudos adicionais dedicados, outras limitações merecem ser mencionadas. Indivíduos saudáveis foram escolhidos como indivíduos controle, e não houve a comparação de ICPEP com pacientes com comorbidade compatível; de modo semelhante, uma comparação entre pacientes com ICPEP com e sem obesidade (35) definiria melhor a especificidade de nossos achados. É importante observar que nenhuma das classes de medicamentos em uso no estudo, incluindo bloqueadores dos canais de cálcio (40), foi relatada como tendo afetado adversamente a função linfática *in vivo*. Para nossas conclusões, assumimos pressões osmóticas semelhantes de albumina (σ_{II}), que são críticas para a pressão isovolumétrica *ex vivo* (32), entre os grupos; como a medição precisa do vazamento de vasos sanguíneos para albumina (ou seja, σ) é incômoda e inviável em ambientes clínicos, a suposição foi baseada em concentrações plasmáticas de albumina semelhantes. Notavelmente, mesmo que o excesso de permeabilidade dos vasos sanguíneos em ICPEP fosse demonstrado, a compensação relativa fornecida pelos linfáticos continuaria sendo inadequada. Por fim, avaliamos vários parâmetros fisiológicos e não podemos excluir a presença de erro do tipo I; da mesma forma, nosso tamanho de amostra evitou a subfenotipagem da coorte de ICPEP.

CONCLUSÕES

Este estudo fornece a primeira descrição das alterações morfológicas e funcionais na vasculatura linfática em ICPEP, resultando na redução da depuração do fluido extravasado. Juntamente com a demonstração de uma densidade microvascular do sangue reduzida na pele, esses achados chamam atenção para uma microcirculação global e sistemicamente defeituosa. Essa definição se estende além da disfunção arterial tradicional e exige uma melhor compreensão do papel de artérias, veias, vasos linfáticos e sua relação mútua com a homeostase do fluido do tecido (e provavelmente inflamatória) na patogênese dessa doença sindrômica multifacetada.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a K. Brooksbank, A. Brown e à equipe do centro de pesquisa clínica pela coordenação da pesquisa; a J. Gamble e A. Montezano pelas contribuições metodológicas; a M. Beglan, H. Yu, S. Lacchini, A. Anagnostopoulou e Prof. N. Al-Attar pelo apoio em todas as análises *ex vivo*; às sedes de “Bearsden and Milngavie” e

“Glasgow West End” da University of the Third Age pela contribuição ativa para o recrutamento de voluntários; e, principalmente, a todos os nossos participantes.

DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Esse estudo recebeu apoio dos *British Heart Foundation Centre of Research Excellence Awards*, concedido aos Drs. Touyz, Delles, Petrie e Rossitto (RE/13/5/30177 e RE/18/6/34217+). A Dra. Touyz recebe apoio do *British Heart Foundation Chair Award* (CH/12/29762). Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO: Em pacientes com ICPEP, a disfunção microvascular sistêmica, incluindo a rarefação vascular, envolve os vasos capilares e linfáticos, reduzindo a reserva linfática e desregulando a homeostase do fluido intersticial vascular.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Uma compreensão melhor dos mecanismos estruturais e moleculares responsáveis pela redução da reserva linfática pode facilitar o desenvolvimento de intervenções farmacológicas que melhorem a drenagem do fluido intersticial em pacientes com drenagem do fluido de ICPEP.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-492.
2. Chang PP, Wruck LM, Shahar E, et al. Trends in hospitalizations and survival of acute decompensated heart failure in four US communities (2005-2014): ARIC study community surveillance. *Circulation* 2018;138:12-24.
3. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2349-56.
4. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138-47.
5. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res* 2019;124:1598-617.
6. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
7. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018;39:3439-50.
8. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Physiol* 2019;10:1347.
9. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:550-9.
10. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:265-74.
11. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H1364-70.
12. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:286-94.
13. Kitzman DW, Upadhye B, Vasu S. What the dead can teach the living: systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:522-4.
14. Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F1108-17.
15. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009;15:545-52.
16. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2013;61:635-40.
17. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:5.
18. Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1867-76.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
20. Rossitto G, Mary S, Chen JY, et al. Tissue sodium excess is not hypertonic and reflects extracellular volume expansion. *Nat Commun* 2020;11:4222.
21. Gamble J, Gartside IB, Christ F. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiol* 1993;464:407-22.
22. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:631-46.
23. Gamble J. Realisation of a technique for the non-invasive, clinical assessment of microvascular parameters in man; the KM factor. *Eur Surg Res* 2002;34:114-23.
24. Stewart JM. Microvascular filtration is increased in postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2003;107:2816-22.
25. Bauer A, Christ F, Gamble J. Can lymphatic drainage be measured non-invasively in human limbs, using plethysmography? *Clin Sci* 2004;106:627-33.
26. Mohanakumar S, Telinius N, Kelly B, et al. Morphology and function of the lymphatic vasculature in patients with a Fontan circulation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008074.
27. Srinivasan RS, Oliver G. Prox1 dosage controls the number of lymphatic endothelial cell progenitors and the formation of the lymphovenous valves. *Genes Dev* 2011;25:2187-97.
28. Cha B, Geng X, Mahamud MR, et al. Complementary Wnt sources regulate lymphatic vascular development via PROX1-dependent Wnt/beta-catenin signaling. *Cell Rep* 2018;25:571-84.
29. Henri O, Pouehe C, Houssari M, et al. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction. *Circulation* 2016;133:1484-97.

30. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129-32.
31. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *Eur Heart J* 2017;38:478-88.
32. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010;87:198-210.
33. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. *J Physiol* 2016;594:5749-68.
34. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest* 2014;124:915-21.
35. Escobedo N, Oliver G. The lymphatic vasculature: its role in adipose metabolism and obesity. *Cell Metab* 2017;26:598-609.
36. Scallan JP, Hill MA, Davis MJ. Lymphatic vascular integrity is disrupted in type 2 diabetes due to impaired nitric oxide signalling. *Cardiovasc Res* 2015;107:89-97.
37. Stanton AW, Modi S, Bennett Britton TM, et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:549-57.
38. Burnand KM, Glass DM, Mortimer PS, Peters AM. Lymphatic dysfunction in the apparently clinically normal contralateral limbs of patients with unilateral lower limb swelling. *Clin Nucl Med* 2012;37:9-13.
39. Witte MH, Dumont AE, Clauss RH, Rader B, Levine N, Breed ES. Lymph circulation in congestive heart failure: effect of external thoracic

duct drainage. *Circulation* 1969;39:723-33.

40. Telinius N, Mohanakumar S, Majgaard J, et al. Human lymphatic vessel contractile activity is inhibited in vitro but not in vivo by the calcium channel blocker nifedipine. *J Physiol* 2014;592:4697-714.

PALAVRAS-CHAVE edema, fração de ejeção preservada, insuficiência cardíaca, interstício, linfático, microcirculação, rarefação vascular

APÊNDICE Para acesso às seções de Métodos e Referências expandidas, bem como figuras e tabelas suplementares, confira a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Reserva linfática reduzida: uma nova estratégia para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Dr. Robinson Tadeu Munhoz*

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um grave problema de saúde pública, com prevalência entre 1% a 3% em países desenvolvidos, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade (1,2). No Brasil e em grande parte da América do Sul é uma das principais causas de internação hospitalar (3,4). A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) tem aumentado sua prevalência nos últimos anos, devido principalmente ao aumento da expectativa de vida.

Estes pacientes geralmente são mais idosos, do sexo feminino, e apresentam múltiplas comorbidades cardiovasculares (hipertensão arterial, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, hipertensão pulmonar), e não cardiovasculares (diabetes mellitus, doença renal crônica, anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras). A fisiopatologia é complexa e está associada a alterações estruturais do coração (disfunção diastólica), a alterações neuro-hormonais (disfunção autonômica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona), e a alterações a nível vascular com disfunção endotelial, inflamação sistêmica e aumento da rigidez dos vasos devido ao comprometimento da via do óxido nítrico, responsável pelo relaxamento do músculo liso (5).

Recentemente, várias evidências apontam que a disfunção microvascular tem um papel importante na fisiopatologia da ICFEP. A alta prevalência de comorbidades pode levar a um estado inflamatório sistêmico, disfunção endotelial e perivascular, que em última análise, convergem para fibrose miocárdica e enrijecimento vascular (6). Essas alterações podem se autoperpetuar,

criando um feedback positivo onde a hipóxia e citocinas inflamatórias liberadas localmente desencadeiam fibrose intersticial e hipertrofia (7). Identificar disfunção microvascular como causa e mecanismo desta condição abriu um campo para explorar alvos farmacológicos específicos como a via do óxido nítrico (NO), via do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), imunomoduladores ou receptores de adenosina, com o intuito de combater o comprometimento endotelial que está na origem desta síndrome (8).

RESUMO DO ARTIGO

Os autores do estudo HAPPIFY (*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Plethysmography for Interstitial Function and Skin Biopsy*) mostraram de forma muito elegante a relação entre disfunção microvascular e congestão na fisiopatologia da ICFEP.

Neste estudo, 16 pacientes com ICFEP (idade média, 72 anos) e 16 controles saudáveis (idade média, 68 anos) foram incluídos e submetidos a uma biópsia de pele para avaliar a imuno-histoquímica vascular, expressão gênica e análise química. Além disso, os participantes do estudo foram submetidos à pletismografia de oclusão venosa para medir o coeficiente de filtração microvascular periférica, para avaliar o extravasamento de fluido capilar e a pressão isovolumétrica.

Em pacientes com ICFEP, biópsias de pele indicaram rarefação de pequenos vasos sanguíneos ($P = 0,003$) e vasos linfáticos ($P = 0,012$). Os vasos linfáticos residuais da pele em pacientes com ICFEP comparados com indivíduos saudáveis apresentaram maior diâmetro

* Médico Assistente da Unidade de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração da FMUSP.

($P = 0,007$) e menor expressão de diferenciação linfática e marcadores de função (receptor 1 de hialuronano endotelial do vaso linfático, $P < 0,05$; proteína prospero homeobox 1, $P < 0,001$).

Pacientes com ICfEp comparados com indivíduos saudáveis tiveram menor coeficiente de filtração microvascular (panturrilha: 3,30; intervalo interquartil [IQR], 2,33-3,88 lx 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1 vs 4,66; IQR, 3,70-6,15 ml x 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1, respectivamente; $P < 0,01$; antebraço: 5,16; IQR, 3,86-5,43 lx 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1 vs 5,66 ; IQR, 4,69-8,38 ml x 100 ml de tecido - 1 x min - 1 x mm Hg - 1, respectivamente; $P > 0,05$). Comprometimento da drenagem linfática, conforme indicado por diferenças na pressão isovolumétrica, foi observado em participantes com ICfEp (panturrilha: ICfEp, 16 x 4 mm Hg; sem ICfEp, 22 x 4 mm Hg; $P < 0,005$; antebraço: ICfEp, 17 x 4 mm Hg; sem ICfEp, 25 x 5 mm Hg; $P < 0,001$).

A análise dos resultados mostrou um comprometimento do sistema linfático, com rarefação e maior

diâmetro dos vasos e menor drenagem linfática. Pode-se inferir que os vasos linfáticos periféricos podem não compensar o acúmulo intersticial e extravasamento de fluido na ICfEp (Reserva Linfática Reduzida). Essa alteração poderia explicar um dos mecanismos da fisiopatologia do edema crônico na ICfEp. Na evolução da doença devido a reserva linfática reduzida, o edema crônico resultante seria um linfedema.

CONCLUSÕES

Do ponto de vista prático, o conhecimento da existência da reserva linfática reduzida na ICfEp, oferece ao clínico uma nova estratégia para o tratamento desses pacientes. O tratamento do edema crônico deve ter um foco direcionado para a melhora da função linfática. Medidas para tratamento do linfedema crônico, como drenagem linfática, tratamento de processos inflamatórios e infecciosos, e consequentemente redução das doses de diuréticos podem oferecer melhor qualidade e expectativa de vida para os pacientes com ICfEp.

REFERÊNCIAS

1. Heidenreich, P. A. *et al.* Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart Fail.* 6, 606-619 (2013).
2. Ceia, F. *et al.* Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur. J. Heart Fail.* 4, 531-539 (2002).
3. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-56
4. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F., *et al.* Brazilian Registry of heart Failure-Clinical aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes *Arq. Bras. Cardiol* 2015;104(6):433-42.
5. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-15.
6. Crea, F., Bairey Merz, C. N., Beltrame, J. F., Kaski, J. C., Ogawa, H., Ong, P., *et al.* (2017). The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur. Heart J.* 38, 473-477.
7. Ohanyan, V., Sisakian, H., Peketi, P., Parikh, A., and Chilian, W. (2018). A chicken and egg conundrum: coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 314, H1262-H1263
8. Graziani, F., Varone, F., Crea, F., and Richeldi, L. (2018). Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis. *Eur. J. Heart Fail.* 20, 1385-1391.

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: TROMBOEMBOLISMO VENOSO

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC

Manejo antitrombótico do tromboembolismo venoso



Seminário Focado do JACC

Elizabeth Renner, PharmD, Geoffrey D. Barnes, MD, MSc

RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um grande peso para a saúde pública. O manejo da anticoagulação é a base do tratamento para a grande maioria dos pacientes. A introdução de quatro anticoagulantes orais diretos a partir de 2010 afetou significativamente a seleção de anticoagulantes para pacientes com TEV. O tratamento do TEV é composto por três fases: tratamento inicial (primeiros 5 a 21 dias), tratamento primário (primeiros 3 a 6 meses) e prevenção secundária (após os 3 a 6 meses iniciais). Atualmente, há estratégias de anticoagulação apenas oral disponíveis, que usam terapia com apixabana ou rivaroxabana e começam na fase inicial do tratamento. Além disso, a anticoagulação em baixas doses com apixabana ou rivaroxabana pode ser usada na fase de prevenção secundária nos pacientes apropriados. O uso de anticoagulantes orais diretos é atualmente defendido para diversos pacientes com TEV associado ao câncer. A seleção e o monitoramento adequados de anticoagulantes continuam sendo um elemento crítico do cuidado de alta qualidade a pacientes com TEV. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2142-54) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.

O tromboembolismo venoso (TEV) se dá quando um trombo se forma dentro de uma veia, geralmente nas extremidades inferiores. Interrupções na fisiologia venosa normal, como lesão vascular, estase venosa ou hipercoagulabilidade, aumentam o risco de desenvolver TEV. Quando um trombo se forma, ele pode se manter estacionário ou embolizar para os pulmões. Desse modo, o TEV abrange tanto a trombose venosa profunda (TVP) quanto a embolia pulmonar (EP).

O TEV é um diagnóstico comum, afetando cerca de 1 milhão de pessoas anualmente nos Estados Unidos (1). O risco de mortalidade varia amplamente, mas pode chegar a 10 a 30% em 1 mês para os pacientes de maior risco. Entre um quarto e metade dos pacientes continua apresentando sintomas debilitantes ou limitações funcionais após eventos de TEV, contribuindo para mais de US\$ 1,5 bilhão em custos médicos diretos anuais (2-6).

Em alguns pacientes, é possível identificar uma causa precipitante do evento de TEV (Tabela 1) (7,8). Considera-se que esses pacientes têm TEV “provocado”. Para muitos outros pacientes, não é possível identificar nenhum evento precipitante. Frequentemente, esses pacientes são classificados como portadores de TEV “não provocado” ou “idiopático”. Esses pacientes têm um alto risco de recorrência de TEV, que é estimado em 30% em 5 anos (9). Ainda assim, para a maioria dos pacientes, é provável que uma combinação de fatores de risco (tanto identificáveis quanto não identificáveis) contribua para eventos de TEV. Pacientes com eventos de TEV associados a fatores de risco reversíveis (por exemplo, uso de gesso ou imobilização recente e uso do hormônio estrogênio) têm um risco muito baixo de recorrência de TEV (<3 por 100 pacientes-ano), desde que o fator de risco precipitante seja resolvido (10). É importante des-



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Centro Cardiovascular Frankel, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA. O Dr. Barnes recebeu honorários de consultoria da Janssen, Pfizer/Bristol Myers Squibb, Portola e Acelis Connected Health; recebeu financiamento da Pfizer/Bristol Myers Squibb e Blue Cross Blue Shield of Michigan; e informou ser membro da diretoria do National Certification Board of Anticoagulation Providers, Anticoagulation Forum. A Dra. Renner informou não ter relações relevantes para o conteúdo deste artigo a serem declaradas. Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos com humanos e com os regulamentos de bem-estar animal de suas respectivas instituições e com as diretrizes da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite a [página de instruções aos autores do JACC](#).

Manuscrito recebido em 2 de abril de 2020; manuscrito revisado em 24 de julho de 2020 e aceito em 27 de julho de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AOD = anticoagulante oral direto
EP = embolia pulmonar
HBPM = heparina de baixo peso molecular
RNI = razão normalizada internacional
TC = tomografia computadorizada
TEV = tromboembolismo venoso
TIH = trombocitopenia induzida por heparina
TVP = trombose venosa profunda

tar que as diretrizes de TEV mais recentes da *European Society of Cardiology* fizeram a transição dos descritores “provocados” e “não provocados” para o uso dos termos de fatores de risco “principais”, “transitórios ou reversíveis” e “persistentes”. Da mesma forma, os descritores de fator de risco “transiente” e “persistente” são usados no documento *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism* (11).

A seleção da terapia antitrombótica é influenciada por uma série de fatores-chave (Ilustração Central), os quais incluem a presença de quaisquer fatores precipitantes, a fase de tratamento, as várias opções de anticoagulantes orais e algumas outras considerações importantes.

VISÃO GERAL DA ANTICOAGULAÇÃO EM TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A terapia de anticoagulação é a base do tratamento para a grande maioria dos pacientes com TEV. Porém, alguns pacientes apresentam risco suficientemente baixo de progressão ou recorrência, de forma que a terapia de anticoagulação pode não ser a recomendada. Entre esses pacientes, estão aqueles com TVP confinada às veias distais da perna (TVP distal isolada) e aqueles com EP subsegmentar sem complicações. Conforme as recomendações das diretrizes recentes, os pacientes com baixo risco de recorrência de TEV devem passar por ultrassom em série (TVP distal isolada) ou vigilância clínica em vez de terapia de anticoagulação. No entanto, alguns pacientes têm fatores de risco de progressão da TVP distal e, portanto, deve-se cogitar a anticoagulação em vez da vigilância clínica ou ultrassonográfica (Tabela 2) (7,11). A vigilância ultrassonográfica em série

DESTAQUES

- O TEV é uma das principais causas de morte e incapacidade cardiovasculares.
- A anticoagulação é a base do tratamento para o TEV.
- Esforços adicionais são necessários para aumentar o uso seguro da anticoagulação para o tratamento do TEV.

dos pacientes geralmente é realizada na primeira e na segunda semana após o diagnóstico. A anticoagulação geralmente é iniciada caso seja identificada alguma extensão do trombo.

A terapia de anticoagulação pode ser conceituada em três fases (Figura 1). Inicialmente, qualquer formação ativa de trombo deve ser interrompida por meio de anticoagulação rápida e intensiva (fase de “tratamento inicial”). Tradicionalmente, obtinha-se esse resultado usando heparina não fracionada intravenosa ou heparina de baixo peso molecular subcutânea (HBPM). Mais recentemente, duas estratégias de anticoagulação oral se mostraram eficazes nessa fase. Recomenda-se que todos os pacientes com TEV agudo passem por pelo menos 3 a 6 meses de anticoagulação na fase de “tratamento primário”. Esse é o período de maior risco de recorrência, quando os processos trombolíticos naturais do corpo estão recanalizando a veia e convertendo o trombo agudo em fibrina crônica. Por fim, muitos pacientes com risco de recorrência persistente vão se beneficiar com a “prevenção secundária” além dos 3 a 6 meses iniciais. Com a introdução dos anticoagulantes orais diretos (AODs), incluindo opções de baixas doses de apixabana e rivaroxabana, mais pacientes se tornam candidatos à terapia de prevenção secundária, pois o risco de recorrência supera o risco relativamente menor de sangramento grave relacionado ao anticoagulante. Deve-se observar que essas mesmas três fases foram anteriormente chamadas de fases “aguda”, “de longo prazo” e “estendida” em documentos de diretrizes prévias (7). No entanto, devido à confusão sobre “longo prazo” se referir aos 3 meses iniciais de terapia, as diretrizes mais recentes para o tratamento do tromboembolismo venoso, de 2020, da *American Society of Hematology* (*American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*) usam os termos *manejo inicial, tratamento primário e prevenção secundária* (11).

Independentemente da estratégia de anticoagulação selecionada, uma decisão-chave na fase inicial do tratamento é quanto ao melhor local do tratamento: em casa ou em um ambiente hospitalar. Atualmente, a in-

TABELA 1 Fatores de risco do tromboembolismo venoso (7,8)

Fator de risco transitório cirúrgico	Fator de risco transitório não cirúrgico	Fator de risco não transitório
Cirurgia	Terapia estrogênica	Câncer
Trauma	Gravidez	Idade avançada
	Lesão na perna	Obesidade
	Viagem aérea >8 h	Fragilidade e doença médica crônica
	Doença médica aguda	Tromboembolismo venoso prévio
		Trombofilia genética (por exemplo, deficiência de proteína C ou S)
		Trombofilia adquirida (por exemplo, síndrome do anticorpo antifosfolípide)
		Doença médica crônica (por exemplo, síndrome nefrótica, vasculite, doença inflamatória intestinal)

Alguns pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) associado ao câncer podem não apresentar risco de recorrência de TEV em longo prazo caso o câncer tenha sido curado com tratamento precoce.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Seleção de anticoagulante de tromboembolismo venoso e duração

Determinar a fase de tratamento

- Inicial (primeiros 5 a 21 dias)
- Primária (primeiros 3 a 6 meses)
- Secundária (acima de 3 a 6 meses)

Avaliar o risco de recorrência

- Fatores transitórios cirúrgicos → muito baixo
- Fatores transitórios não cirúrgicos → baixo
- Fatores persistentes → moderado
- Sem fatores identificáveis → moderado
- Câncer → alto
- Alto risco de trombofilia → alto

Rastrear o risco de sangramento

- Sangramento recente - Terapia antiplaquetária
- Anemia - Idade avançada
- Disfunção renal - Câncer

Opções de anticoagulante

Anticoagulante oral	Fase inicial: apenas oral?	Fase secundária: dose reduzida?	Dados de ECR de TEV associado ao câncer?
Apixabana	Sim	Sim	Sim
Dabigatrana	Não	Não	Não
Edoxabana	Não	Não	Sim
Rivaroxabana	Sim	Sim	Sim
AVK	Não	Não	Não

Duração da anticoagulação

	Fase inicial	Fase primária	Fase secundária
Risco de recorrência muito baixo ou baixo	Sim	Sim	Não
Risco de recorrência moderado	Sim	Sim	Considerar com base no risco de sangramento
Alto	Sim	Sim	Geralmente

Renner, E. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(18):2142-54.

Ao cogitar o anticoagulante mais apropriado e a duração do tratamento para pacientes com tromboembolismo venoso (TEV), os médicos devem determinar a fase do tratamento, avaliar o risco de recorrência de TEV e avaliar o risco de sangramento. Com base nessas informações, é possível selecionar uma estratégia de anticoagulação oral. A duração da terapia de anticoagulação é baseada no risco de recorrência de TEV e no risco de sangramento. AVK = antagonista da vitamina K (incluindo varfarina); ECR = ensaio clínico randomizado.

rodução de estratégias de anticoagulação apenas oral permite que o diagnóstico e o tratamento sejam feitos sem internação hospitalar. Para pacientes com TVP, isso pode ser feito no ambulatório, desde que estudos de ultrassom duplex estejam prontamente disponíveis. Para pacientes com EP, o diagnóstico geralmente é feito com o exame de tomografia computadorizada (TC) do serviço de emergência. Foram desenvolvidos vários protocolos para identificar pacientes de baixo risco para os quais o tratamento ambulatorial é razoável (12-14). Os médicos que cogitarem o tratamento domiciliar para TEV agudo devem garantir que os pacientes consigam obter medicamentos anticoagulantes sem que isso tenha uma grande carga de custos e que o seguimento clínico seja confiável e feito em um consultório de atenção primária ou com um profissional de saúde clínico de anticoagulação ou trombose.

MANEJO INICIAL E TRATAMENTO PRIMÁRIO COM ANTICOAGULAÇÃO

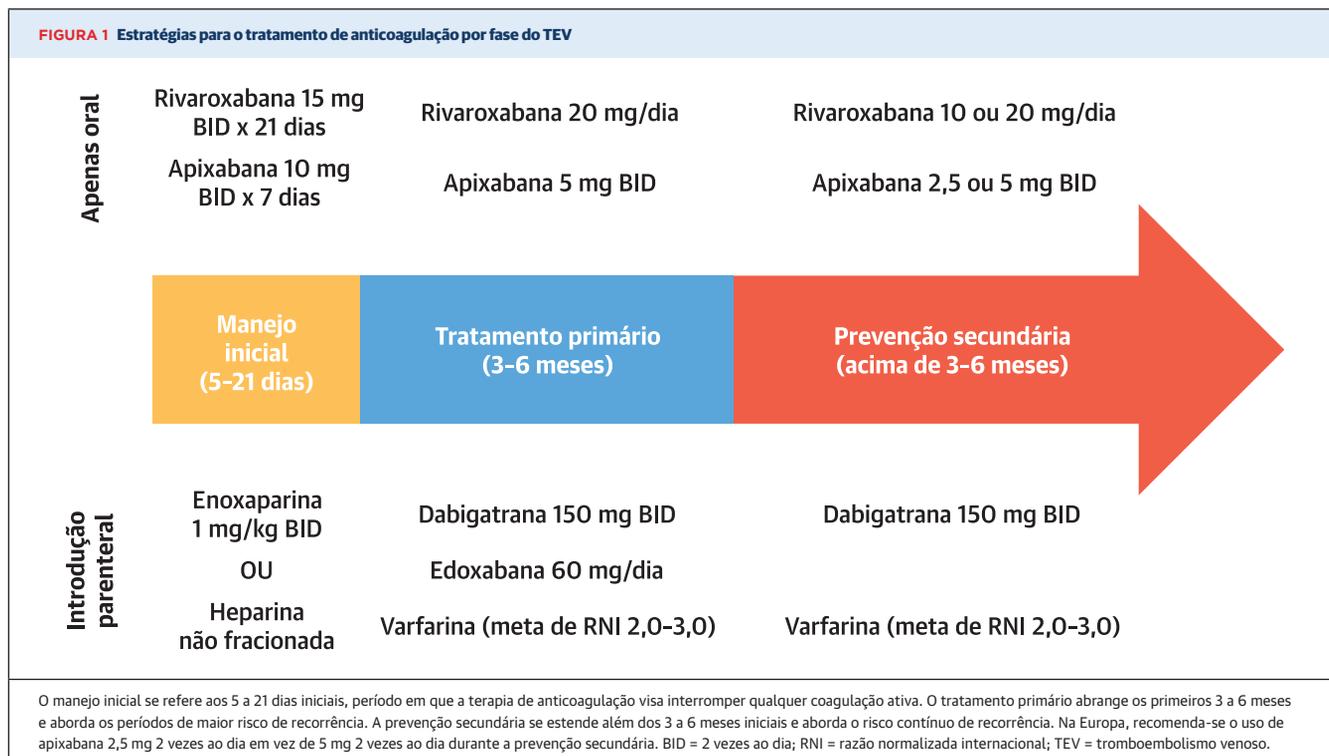
MANEJO INICIAL: OPÇÕES PARENTERAIS E ORAIS.

O manejo inicial de anticoagulação do TEV se refere aos primeiros 5 a 21 dias, quando é recomendado um regime mais intensivo de anticoagulação, consistindo

em terapia parenteral ou terapia oral em doses mais altas. Os pacientes tratados em ambiente de cuidados intensivos provavelmente receberão um anticoagulante parenteral, como a heparina. A heparina tem a vantagem de ser rapidamente eficaz. Além disso, ela é rapidamente eliminada da circulação após a interrupção do tratamento, o que a torna uma opção atraente para pacientes que possam necessitar de procedimentos invasivos ou cirurgias com urgência. Entre as desvantagens da

TABELA 2 Fatores de risco para progressão de TVP distal

D-dímero elevado
Trombose extensa Comprimento >5 cm Acometimento de várias veias Diâmetro máximo >7 mm
Proximidade às veias proximais (acima do joelho)
Nenhum fator de provocação reversível para TVP
Câncer ativo
Histórico prévio de TEV
Pessoa em internação
Devido ao maior risco de progressão da TVP associado aos fatores de risco listados aqui, a terapia de anticoagulação pode ser preferida em relação à série de ultrassons ou ao monitoramento clínico. TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda.

FIGURA 1 Estratégias para o tratamento de anticoagulação por fase do TEV

heparina, estão o risco de alergia ou intolerância, como trombocitopenia induzida por heparina (TIH), a necessidade de administração intravenosa, o monitoramento frequente e os ajustes de dose. O uso prolongado de heparina também é indesejável devido ao risco de efeitos colaterais, como osteoporose. Pacientes que requerem anticoagulação intravenosa, mas têm histórico de TIH, devem receber anticoagulantes não heparínicos, como argatrobana ou bivalirudina.

As HBPMs (por exemplo, enoxaparina) são administradas por via subcutânea, apresentam um risco menor de TIH, têm uma duração de ação mais longa que é adequada para administração 1 ou 2 vezes ao dia, não requerem monitoramento de rotina e podem ser usadas a longo prazo com pouca preocupação de ocorrência de osteoporose. Uma grande vantagem da HBPM sobre a heparina não fracionada é o nível de anticoagulação previsível quando administrada com base no peso corporal real do paciente. A HBPM é comumente usada em pacientes internados ou ambulatoriais que farão a transição para a seleção de anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrana, edoxabana) na fase de tratamento primário de anticoagulação. Uma quantidade crescente de intervencionistas se sente confortável para realizar intervenções nas artérias venosas e pulmonares com o uso da HBPM, a qual se torna uma opção cada vez mais usada por pacientes hospitalizados com TEV agudo.

Dois inibidores orais do fator Xa – apixabana e rivaroxabana – também podem ser usados na fase de manejo inicial sem a necessidade de tratamento parenteral. Essa estratégia exclusivamente oral é vantajosa para pacientes com forte desejo de evitar a terapia parenteral, especialmente aqueles que são candidatos adequados ao tratamento de TEV em casa. Os outros AODs (dabigatrana e edoxabana) requerem uma introdução de 5 a 10 dias com heparina ou HBPM antes do início da terapia oral. Deve-se ter em mente que, ao usar AODs para o tratamento de TEV, não se aplicam os ajustes de dose comumente usados na fibrilação atrial. As informações da prescrição devem ser consultadas cuidadosamente para se evitar a ocorrência de ajustes inadequados da dose.

TRATAMENTO PRIMÁRIO COM ANTICOAGULAÇÃO.

Após a fase de manejo inicial, começa a fase de tratamento primário de anticoagulação. Essa fase continua até 3 a 6 meses a partir da data do diagnóstico. Entre as opções para o tratamento primário com anticoagulação oral, estão varfarina e AODs, incluindo o inibidor direto da trombina dabigatrana e os inibidores do fator Xa apixabana, rivaroxabana e edoxabana (Tabela 3). Deve-se ter em mente que outros antagonistas da vitamina K, incluindo femprocumona e acenocumarol, são prescritos globalmente. As seções restantes desta revisão não incluirão esses antagonistas.

TABELA 3 Medicamentos anticoagulantes orais

Nome genérico	Marcas comuns	Mecanismo de ação	Dose e regime	Considerações para disfunção renal	Considerações para disfunção hepática	Outras considerações
Varfarina	Coumadin (fora do mercado), Jantoven	Antagonista da vitamina K	5 mg/dia para a maioria dos pacientes, ajustada para meta de RNI de 2,0-3,0	Nenhuma	Ter cuidado, especialmente em pacientes com elevações da linha de base na RNI	Cogitar reduzir a dose inicial para 2,5 mg para pacientes com idade avançada, fragilidade, disfunção de órgão-alvo avançada, várias comorbidades ou interação entre medicamentos que podem aumentar a exposição à varfarina.
Dabigatrana	Pradaxa	Inibidor direto da trombina	150 mg 2 vezes ao dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral	Evitar em CrCl ≤30 mL/min	Não estudada em pacientes com ALT >2x LMN	Pacientes em uso de inibidores da glicoproteína-p devem evitar dabigatrana se CrCl ≤50 mL/min. Pacientes em uso de indutores da glicoproteína-p devem evitar dabigatrana.
Rivaroxabana	Xarelto	Inibidor do fator Xa	15 mg 2 vezes ao dia por 7 dias, depois 20 mg 1 vez ao dia	Evitar em CrCl ≤15 mL/min	Evitar em <i>Childs-Pugh</i> Classe B-C	Administrar com comida. Evitar o uso em pacientes em uso de inibidores duplos fortes ou indutores de citocromo P (CYP) 3A4 e glicoproteína-p. Ter cuidado com pacientes em uso de inibidores duplos moderados de CYP 3A4 e glicoproteína-p se CrCl ≤80 mL/min.
Apixabana	Eliquis	Inibidor do fator Xa	10 mg 2 vezes ao dia por 7 dias, depois 5 mg 2 vezes ao dia	Não estudada em pacientes com CrS ≥2,5 mg/dL ou CrCl <25 mL/min	Evitar em <i>Childs-Pugh</i> Classe C	Reduzir a dose em 50% em pacientes em uso de inibidores duplos do CYP 3A4 e da glicoproteína-p. Evitar o uso em pacientes em uso de indutores duplos fortes de CYP 3A4 e glicoproteína-p.
Edoxabana	Savaysa, Lixiana	Inibidor do fator Xa	60 mg 1 vez ao dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral	Reduzir a dose para 30 mg 1 vez ao dia para CrCl 15-50 mL/min. Evitar em CrCl <15 mL/min	Evitar em <i>Childs-Pugh</i> Classe B-C	Reduzir a dose para 30 mg/dia para peso corporal ≤60 kg ou em pacientes em uso de inibidores da glicoproteína-p. Evitar o uso de indutores da glicoproteína-p.

Com base nas instruções de prescrição do rótulo de embalagem da *Food and Drug Administration*. Acessado em 25 de março de 2020.
ALT = alanina transaminase; CrCl = clearance de creatinina conforme calculado pela equação Cockcroft-Gault; CrS = creatinina sérica; LMN = limite máximo da normalidade.

Varfarina. A varfarina atua inibindo a vitamina K epóxido-redutase, que é responsável pela redução da vitamina K na forma usada na produção de fatores de coagulação ativos pelo fígado. A inibição dessa enzima resulta em uma deficiência funcional dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X). A varfarina tem um índice terapêutico estreito e alta variabilidade de dosagem entre pacientes. Dessa forma, o monitoramento terapêutico de medicamentos é fundamental para o uso seguro e eficaz. O parâmetro de monitoramento preferido para a varfarina é a razão normalizada internacional (RNI) com uma meta recomendada de 2,5 (intervalo terapêutico 2,0 a 3,0).

A varfarina tem meia-vida de eliminação longa, de 20 a 60 h, e os fatores de coagulação citados têm meia-vida que varia de 4 a 60 h. Isso resulta em um tempo prolongado de eficácia da varfarina de 5 a 10 dias. Além disso, a varfarina inibe as proteínas anticoagulantes naturais C e S. Com suas meias-vidas relativamente curtas, essas proteínas são inibidas cedo no curso do tratamento com varfarina, teoricamente induzindo um efeito protrombótico transitório durante os primeiros dias. Assim, a terapia anticoagulante parenteral deve ser mantida por pelo menos 5 dias e até que a RNI tenha atingido a faixa terapêutica.

Caso os pacientes tenham feito uso prévio de varfarina, eles devem começar com a mesma dose usada anteriormente e que resultou em uma RNI terapêutica. A maioria dos pacientes que nunca usaram varfarina deve iniciar com 5 mg por dia, com teste de RNI para orientar a dosagem subsequente. O teste de RNI deve ser feito com frequência (pelo menos semanalmente) até que um

valor estável seja alcançado. Quando possível, os ajustes de dose e as orientações de monitoramento devem vir de profissionais treinados em anticoagulação.

AODs. Atualmente, são quatro os AODs aprovados pela FDA para o tratamento de TVP e EP. Em ensaios clínicos relevantes a respeito de cada um (Tabela 4), eles foram comparados à terapia com varfarina em ponte com HBPM e considerados não inferiores (15-20). As taxas de sangramento maior também foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os AODs não têm o índice terapêutico estreito nem alta variabilidade de dosagem entre pacientes da varfarina e, portanto, oferecem aos pacientes a liberdade do monitoramento de medicamentos terapêuticos de rotina. Contudo, recomenda-se o monitoramento basal e periódico da função renal (21).

Quando usadas para o tratamento de TEV, a dabigatrana e a edoxabana requerem de 5 a 10 dias de início da terapia com medicamentos parenterais, o que não se sobrepõe nem “faz uma ponte” tal qual com a varfarina. A maioria dos pacientes faz uso de HBPM nos dias 1 a 5, depois para e inicia o uso de dabigatrana ou edoxabana no dia 6.

Como mencionado anteriormente, a apixabana e a rivaroxabana oferecem uma estratégia de tratamento de TEV apenas por via oral. Em uso de ambos esses inibidores orais do fator Xa, uma dose mais elevada é administrada durante as primeiras 1 a 3 semanas, durante a fase aguda do tratamento, antes que a dose padrão seja administrada durante o tratamento de longo prazo.

Seleção de medicamentos. A diretriz mais recente do *American College of Chest Physicians* e da *American*

TABELA 4 Visão geral dos ensaios clínicos de anticoagulação em tromboembolismo venoso

Ensaio clínico (Ref. nº) (Medicamento em estudo)	Pacientes incluídos	Desenho do ensaio	Duração do seguimento	N	Grupos de tratamento	TFT	Desfecho primário de eficácia	Taxa do desfecho primário	Taxa do sangramento maior
RE-COVER (15) (dabigatrana)	TVP proximal sintomática aguda ou EP	ECR de desenho duplo-cego e duplo-simulado	6 meses	2.564	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia. Após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. varfarina em dose ajustada em ponte parenteral com meta de RNI: 2,0-3,0	60%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 2,4% Varfarina: 2,1% HR: 1,10 (0,65-1,84)	Dabigatrana: 1,6% Varfarina: 1,9% HR: 0,82 (0,45-1,48)
RE-COVER II (16) (dabigatrana)	TVP proximal sintomática aguda ou EP	ECR duplo-cego e duplo-simulado	6 meses	2.568	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. varfarina em dose ajustada em ponte parenteral com meta de RNI: 2,0-3,0	57%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 2,3% Varfarina: 2,2% HR: 1,08 (0,64-1,8)	Dabigatrana: 1,2% Varfarina: 1,7% HR: 0,69 (0,36-1,32%)
EINSTEIN DVT (17) (rivaroxabana)	TVP proximal sintomática aguda sem EP	ECR aberto	3, 6 ou 12 meses	3.449	Rivaroxabana 15 mg 2 vezes ao dia x 21 dias, depois 20 mg/dia vs. varfarina em dose ajustada em ponte de enoxaparina com meta de RNI: 2,0-3,0	58%	TEV sintomático recorrente	Rivaroxabana: 2,1% Varfarina: 3,0% HR: 0,68 (0,44-1,04)	Rivaroxabana: 0,8% Varfarina: 1,2% HR: 0,65 (0,33-1,30)
EINSTEIN PE (18) (rivaroxabana)	EP sintomático agudo com ou sem TVP	ECR aberto	3, 6 ou 12 meses	4.832	Rivaroxabana 15 mg 2 vezes ao dia x 21 dias, seguida de 20 mg/dia vs. varfarina em dose ajustada em ponte de enoxaparina com meta de RNI: 2,0-3,0	63%	TEV sintomático recorrente	Rivaroxabana: 2,1% Varfarina: 1,8% HR: 1,12 (0,75-1,68)	Rivaroxabana: 1,1% Varfarina: 2,2% HR: 0,49 (0,31-0,79)
AMPLIFY (19) (apixabana)	TVP proximal sintomática aguda ou EP	ECR duplo-cego e duplo-simulado	6 meses	5.395	Apixabana 10 mg 2 vezes ao dia x 7 dias, seguida de 5 mg 2 vezes ao dia vs. varfarina em dose ajustada em ponte de enoxaparina com meta de RNI: 2,0-3,0	61%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Apixabana: 2,3% Varfarina: 2,7% HR: 0,84 (0,6-1,18)	Apixabana: 0,6% Varfarina: 1,8% HR: 0,31 (0,17-0,55)
Hokusai VTE (20) (edoxabana)	TVP aguda sintomática das veias poplíteas, femoral ou ilíaca ou EP sintomática aguda	ECR duplo-cego e duplo-simulado	3-12 meses	8.240	Edoxabana 60 mg/dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. varfarina em dose ajustada em ponte parenteral com meta de RNI: 2,0-3,0	64%	Composto de TEV sintomático recorrente ou morte relacionada a TEV	Edoxabana: 3,2% Varfarina: 3,5% HR: 0,89 (0,70-1,13)	Edoxabana: 1,4% Varfarina: 1,6% HR: 0,81 (0,59-1,21)

Valores em **negrito** são estatisticamente significativos.
ECR = ensaio clínico randomizado; EP = embolia pulmonar; HR = razão de risco (*hazard ratio*); RNI = razão normalizada internacional; TEV = tromboembolismo venoso; TFT = tempo na faixa terapêutica; TVP = trombose venosa profunda.

Society of Hematology nota uma preferência pelo tratamento com AOD em relação à varfarina, com base, principalmente, na percepção de maior conveniência para pacientes e profissionais de saúde (7,11). Deve-se ter em mente que há grupos de pacientes, incluindo aqueles com disfunção renal grave e aqueles que não têm uma cobertura de seguro adequada para medicamentos prescritos, para os quais a varfarina continua sendo o tratamento preferencial de longo prazo para TEV. A varfarina também é o medicamento escolhido para pacientes com condições específicas de alto risco trombótico, como a síndrome do anticorpo antifosfolípide triplo-positivo, devido aos dados do ensaio que indicam taxas mais altas de trombose arterial em pacientes de alto risco tratados com rivaroxabana em comparação àqueles tratados com varfarina (22). É menos claro se a varfarina deve ser preferida frente aos AODs para pacientes com síndrome de anticorpo antifosfolípide de baixo risco, como aqueles sem eventos trombóticos arteriais e apenas um ou dois anticorpos que são persistentemente positivos (23).

Muitos pacientes são candidatos a varfarina e AODs. Eles devem estar ativamente envolvidos nas decisões de tratamento. Foi demonstrado que o não envolvi-

mento dos pacientes nas decisões de tratamento afeta negativamente a adesão ao medicamento. Também foi demonstrado que altos custos com medicamentos e regimes de medicação complexos diminuem a adesão (24). Os pacientes devem ser questionados sobre suas motivações e preferências (Tabela 5).

Todos os pacientes sob anticoagulação terapêutica devem ser informados sobre as potenciais preocupações de segurança do tratamento. Os pacientes também devem ser envolvidos na orientação específica para diagnósticos e medicamentos para garantir a adesão ideal e os desfechos do tratamento. Pacientes em uso de varfarina requerem orientação extensiva devido à natureza dos fatores de estilo de vida em relação à estabilidade da RNI. A Tabela 6 inclui tópicos sugeridos de orientação para pacientes anticoagulados.

TEV COM CÂNCER. Como o risco de recorrência de TEV é significativamente maior em pacientes com câncer em comparação àqueles sem a doença, deve ser dada atenção especial aos pacientes que apresentam TEV associado ao câncer. Na era pré-AOD, os ensaios clínicos sobre essa população fizeram comparações entre monoterapia de HBPM e varfarina em ponte com HBPM. Os estudos CLOT (*Comparison of Low-Molecular-Weight versus Oral Anti-*

TABELA 5 Fatores que influenciam a seleção de anticoagulantes orais

Motivação/fator específicos ao paciente	Varfarina	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Evitar injeções			X	X	
Barreira de custo (pacientes do Medicare com teto de cobertura)	X				
Dose 1 vez por dia	X		X		X
Histórico de DRGE ou uso de IBP	X		X	X	X
Desejo de monitoramento próximo, incluindo pacientes com histórico de baixa adesão à medicação	X				
Periodicidade da dose, sem levar alimentos ou outros medicamentos em consideração	X	X		X	X
Nutrição inconsistente ou ruim, especialmente no que diz respeito à vitamina K		X	X	X	X

Pacientes com preferências ou fatores de saúde específicos podem se adequar melhor a anticoagulantes orais específicos.
DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; IBP = inibidor de bombas de prótons.

coagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer/Comparação de Baixo Peso Molecular versus Terapia Anticoagulante Oral para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso Recorrente em Pacientes com Câncer) (25) e CATCH (Comparison of Acute Treatments in Cancer Haemostasis/Comparação de Tratamentos Agudos em Hemostasia do Câncer) (26) compararam a eficácia do tratamento com HBPM com varfarina em pacientes com TEV associado ao câncer. Uma metanálise confirmou que o tratamento com HBPM oferece uma redução do risco relativo de 40% na recorrência de TEV em comparação à varfarina

em pacientes com TEV associado ao câncer (27). Além de considerar as diferenças de eficácia, os pacientes com intolerância a terapias orais, incluindo aqueles sob regimes de tratamento de câncer altamente emetogênicos, podem preferir uma opção parenteral.

Ensaio clínico mais recentes (Tabela 7) compararam a HBPM com AODs em TEV associado ao câncer (28-31). No estudo Hokusai VTE Cancer, a edoxabana iniciada após um período de uso de 5 a 10 dias de dalteparina foi comparada à dalteparina em monoterapia por um período de 6 a 12 meses. Os pacientes no braço da edoxabana apresentaram menos probabilidade

TABELA 6 Tópicos importantes para a orientação do paciente

Para pacientes que usam QUALQUER anticoagulante	Sinais e sintomas de agravamento ou trombose recorrente Sinais e sintomas de sangramento Potencial para sangramento menstrual mais intenso, se aplicável Prevenção de gravidez, se aplicável Duração esperada da terapia Importância de entrar em contato com o profissional de saúde de anticoagulação para mudanças de medicamentos ou de procedimentos ou cirurgias futuras Evitamento a medicamentos de venda livre que aumentam o risco de sangramento (AINHs) Evitamento de comportamentos que aumentam o risco de sangramento (uso excessivo de álcool, esportes de contato) O que fazer em caso de dose esquecida Quando procurar atendimento de emergência (em caso de traumatismo craniano ou sangramento grave)
Para pacientes em uso de qualquer AOD	Importância da adesão estrita à medicação
Para pacientes em uso de dabigatrana	Armazenamento no recipiente original, não em caixas de comprimidos As cápsulas não podem ser quebradas, abertas ou divididas
Para pacientes em uso de rivaroxabana	Passar de 15 mg 2 vezes ao dia para 20 mg 1 vez ao dia após 3 semanas Administrar com comida
Para pacientes em uso de apixabana	Passar de 10 mg 2 vezes ao dia para 5 mg 2 vezes ao dia após 1 semana
Para pacientes em uso de varfarina	Importância do monitoramento da RNI e do intervalo da meta Ingestão consistente de vitamina K na dieta Conhecimento das fontes de vitamina K, incluindo batidas nutricionais, suplementos e vitaminas Conscientização dos fatores de estilo de vida que afetam a RNI (exercícios, álcool, tabaco, estresse, doenças agudas e medicamentos interativos) Notificar o profissional de saúde de anticoagulação caso os comprimidos de varfarina pareçam apresentar cor ou forma diferentes em cada reposição do medicamento

AINH = anti-inflamatório não hormonal; AOD = anticoagulante oral direto; RNI = razão normalizada internacional.

TABELA 7 Ensaios clínicos randomizados do uso de anticoagulante oral em pacientes com câncer com tromboembolismo venoso

Ensaio clínico (Ref. nº) (Medicamento em estudo)	Pacientes incluídos	Desenho do ensaio	Duração do seguimento	N	Grupos de tratamento	Desfecho de eficácia	Taxa do desfecho de eficácia	Taxa do sangramento maior
Hokusai VTE Cancer (28) (edoxabana)	Pacientes com câncer ativo e TVP sintomática ou incidental poplíteia, femoral ou ilíaca ou VCI, EP sintomática ou incidental	ECR aberto	12 meses	1.050	Edoxabana 60 mg/dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, então 150 UI/kg	TEV recorrente (secundária)	Edoxabana: 7,9% Dalteparina: 11,3% HR: 0,71 (0,48-1,06)	Edoxabana: 6,9% Dalteparina: 4,0% HR: 1,77 (1,03-3,04)
SELECT-D (29) (rivaroxabana)	Pacientes com câncer ativo e TVP sintomática, EP sintomática ou EP incidental	ECR aberto	6 meses	406	Rivaroxabana 15 mg 2 vezes ao dia x 21 dias, depois 20 mg/dia vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, depois 150 UI/kg	TEV recorrente	Rivaroxabana: 4% Dalteparina: 11% HR: 0,43 (0,19-0,99)	Rivaroxabana: 6% Dalteparina: 4% HR: 1,83 (0,68-4,96)
ADAM VTE (30) (apixabana)	Pacientes com câncer ativo com TVP aguda (incluindo extremidade superior), EP, trombose da veia esplâncnica ou cerebral	ECR aberto	6 meses	300	Apixabana 10 mg 2 vezes ao dia x 7 dias, depois 5 mg 2 vezes ao dia vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, depois 150 UI/kg	Tromboembolismo venoso ou arterial (desfecho secundário)	Apixabana: 6% Dalteparina: 6% HR: 0,931 (0,43-2,02)	Apixabana: 0% Dalteparina: 1,4% HR: não estimável
Caravaggio (31) (apixabana)	Pacientes com câncer ativo ou recente e TVP ou EP aguda	ECR aberto	6 meses	1.155	Apixabana 10 mg 2 vezes ao dia x 7 dias, depois 5 mg 2 vezes ao dia vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, depois 150 UI/kg	TEV recorrente	Apixabana: 5,6% Dalteparina: 7,9% HR: 0,63 (0,37-1,07)	Apixabana: 3,8% Dalteparina: 4,0% HR: 0,82 (0,40-1,69)

Os valores em **negrito** são estatisticamente significativos.
ECR = ensaio clínico randomizado; EP = embolia pulmonar; HR = razão de risco (*hazard ratio*); TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda; VCI = veia cava inferior.

de ter TEV recorrente, mas mais probabilidade de ter um evento de sangramento maior em comparação aos pacientes no braço da dalteparina. O estudo piloto de SELECT-D (*Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism*/Pacientes com Câncer Selecionados sob Risco de Recorrência de Tromboembolismo Venoso) comparou uma abordagem de tratamento de TEV com rivaroxabana apenas oral à monoterapia com dalteparina e descobriu que os pacientes tratados com rivaroxabana tiveram menos TEVs recorrentes em 6 meses, mas tiveram taxas mais altas de sangramento, particularmente sangramento não grave clinicamente relevante (SNGCR). O ensaio clínico ADAM VTE (*Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy*/Apixabana e Dalteparina em Malignidade Ativa) foi relativamente pequeno e investigou o tratamento de VTE com apixabana vs. dalteparina, apresentando um risco menor de VTE recorrente no grupo apixabana ao longo de 6 meses de seguimento. Eventos de sangramento maior foram raros, e as taxas de SNGCR foram semelhantes entre os grupos. O ensaio clínico Caravaggio expandiu o ADAM VTE com um número maior de indivíduos e encontrou uma taxa numericamente menor de VTE recorrente no grupo apixabana, apresentando não inferioridade estatística para o braço de tratamento com dalteparina. Diferente dos outros ensaios clínicos mencionados neste parágrafo, não houve diferença no sangramento maior entre os braços de tratamento do estudo Caravaggio.

Os AODs parecem ser alternativas razoáveis à HBPM no tratamento de TEV associado ao câncer. As taxas de sangramento mais altas observadas entre os grupos tratados com AOD em estudos de TEV associados ao câncer são principalmente de origem gastrointestinal ou urinária. Uma metanálise dos ensaios clínicos

de ter TEV recorrente, mas mais probabilidade de ter um evento de sangramento maior em comparação aos pacientes no braço da dalteparina. O estudo piloto de SELECT-D descobriu que os eventos de sangramento são mais comuns entre os pacientes com malignidades gastrointestinais (32). Os pacientes com esses tipos de câncer e que necessitam de tratamento para TEV precisam passar por consideração especial, devido ao maior risco de sangramento no contexto da anticoagulação.

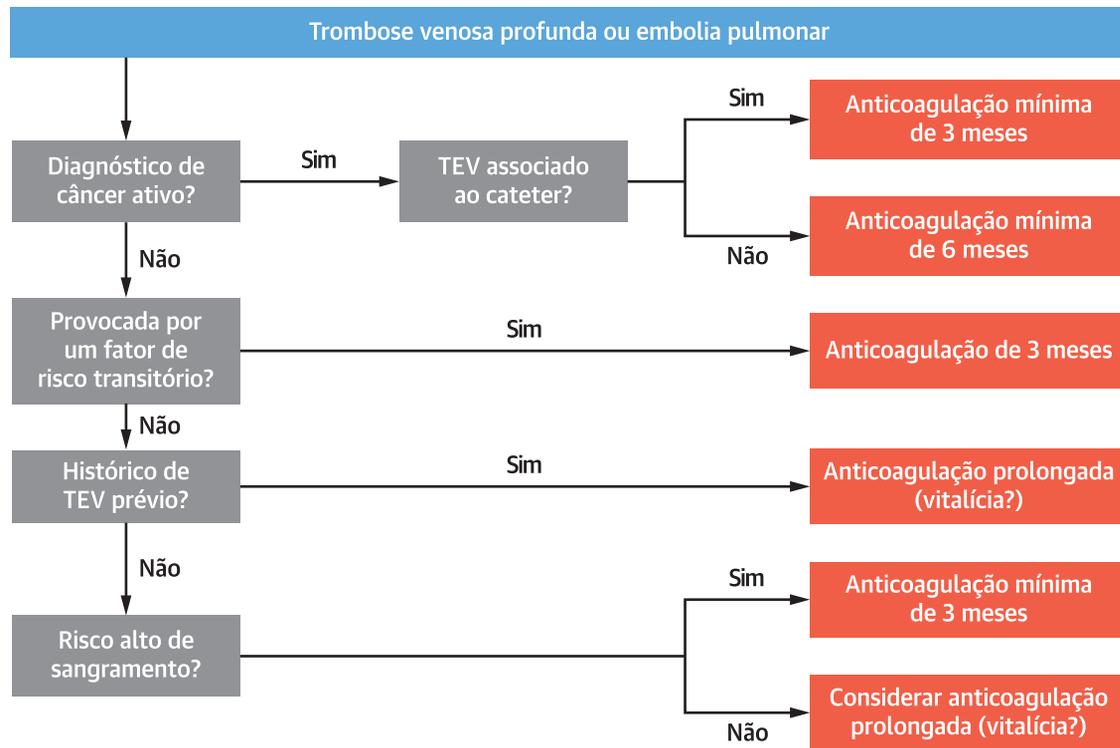
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE TEV

DURAÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO. A melhor forma de determinar a continuação ou não da anticoagulação após os 3 a 6 meses iniciais (fase de tratamento primário) a partir do diagnóstico se dá pela revisão do risco de TEV recorrente de um paciente individual, caso a terapia seja descontinuada, e seu risco de sangramento, caso a terapia seja prolongada. A Figura 2 representa uma árvore de decisão simplificada para determinar a duração do tratamento com base na diretriz mais recente do *American College of Chest Physicians* (7).

Há vários algoritmos de pontuação de risco para ajudar na quantificação do risco de recorrência de TEV, como o *Men Continue* e o escore HERS002, o *Vienna Risk Model* e o *DASH Prediction Score* (33-35). Esses escores de risco levam em consideração vários fatores específicos do paciente que podem aumentar o risco de recorrência de TEV, incluindo sexo masculino, D-dímero elevado, presença de síndrome pós-trombótica, obesidade, idade <50 anos no evento índice, localização do trombo (distal vs. proximal) e presença de fatores provocadores.

Pacientes com baixo risco de recorrência de TEV, especialmente aqueles com um primeiro TEV provocado por um fator de risco reversível, como cirurgia, viagens prolongadas ou imobilidade, ou presença de um medica-

FIGURA 2 Ferramenta de decisão para curso mais curto vs. mais longo de anticoagulação



Para pacientes com trombose venosa profunda de membros inferiores ou embolia pulmonar, a duração da terapia de anticoagulação pode ser norteada por três fatores principais. Aqueles com presença de câncer ativo devem receber um mínimo de 3 meses (se associado ao cateter) ou 6 meses (se não associado ao cateter) de anticoagulação. Aqueles com fatores de risco transitórios cirúrgicos ou não cirúrgicos devem receber apenas 3 meses de anticoagulação. Aqueles com alto risco de sangramento, o qual pode ser estimado por meio de vários escores ou abordagem gestáltica, devem receber apenas 3 meses de anticoagulação. Todos os outros devem ser cogitados para cursos prolongados de anticoagulação, acima de 3 a 6 meses. Os cursos prolongados de anticoagulação podem durar toda a vida, mas requerem uma reavaliação periódica de risco e benefício.

mento trombogênico (por exemplo, anticoncepcionais orais contendo estrogênio), geralmente não devem continuar a anticoagulação além dos 3 meses iniciais de terapia se o fator de risco puder ser removido. Pacientes sem um fator de provocação identificado para seus TEVs geralmente representam um desafio maior, porque seu risco de recorrência é incerto. Nesses pacientes, pode ser interessante quantificar o risco de sangramento sob anticoagulação. Os escores de risco de sangramento RIETE e VTE-BLEED (Tabela 8) foram testados em populações com TEV e em condições de uso e fatores de risco que estão prontamente disponíveis em um ambiente de atenção primária (36,37). É importante fazer a diferenciação entre preditores precoces e tardios de sangramento, bem como fatores modificáveis (por exemplo, medicamentos antiplaquetários simultâneos) e fatores não modificáveis (por exemplo, doença renal crônica). É importante saber que nenhum dos escores de risco de sangramento foi estudado em estudos prospectivos de tomada de decisão clínica (38).

SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE TEV.

Todos os anticoagulantes orais disponíveis foram usados com sucesso no tratamento primário de TEV e na prevenção secundária. Caso os pacientes mantenham a terapia além do período de tratamento primário, é razoável que eles continuem usando o mesmo anticoagulante. Caso os pacientes ou os profissionais de saúde estejam significativamente motivados para a transição para outro medicamento, isso também pode ser feito.

Varfarina. A varfarina tem sido usada na prevenção secundária de TEV há muitos anos. Embora regimes de baixa intensidade (com meta de RNI de 1,5 a 2,0) tenham sido estudados e tenham demonstrado maior redução do risco de TEV recorrente em comparação ao placebo, esses regimes permanecem inferiores à meta de RNI padrão (2,0 a 3,0). Portanto, se os pacientes optarem por continuar usando varfarina como prevenção secundária estendida de TEV, recomenda-se continuar com uma meta de RNI de 2,5 durante o tratamento.

TABELA 8 Escores de risco de sangramento RIETE e VTE-BLEED				
Escore RIETE (36)				
Condição	Pontos	Total de pontos	Risco de sangramento maior de 3 meses (%)	Nível de risco
Sangramento maior recente (<15 dias antes do TEV)	2	0	0,1	Baixo
Creatinina >1,2 mg/dL	1,5	1	1,4	Moderado
Anemia (Hgb <13 g/dL em homens ou <12 g/dL em mulheres)	1,5	1,5-2	2,2	
Câncer	1	2,5-3	4,4	
Embolia pulmonar clinicamente evidente	1	3,5-4	4,2	
Idade >75 anos	1	4,5-5	4,9	Alto
		5,5-6	11	
		>6	20	
Escore de risco VTE-BLEED (37)				
Condição	Pontos	Total de pontos	Risco de sangramento maior de 6 meses (%)	Nível de risco
Câncer ativo	2	0-1,5	1,4	Baixo
Clearance de creatinina 30-60 mL/min	1,5	≥2	2,8	Alto
Anemia (Hgb <13 g/dL em homens ou <12 g/dL em mulheres)	1,5			
Idade ≥60 anos	1,5			
Histórico de sangramento grave ou não grave clinicamente relevante	1,5			
Homem com hipertensão não controlada (PAS ≥140 mmHg)	1			

Hgb = hemoglobina; PAS = pressão arterial sistólica; TEV = tromboembolismo venoso.

AODs. Conforme mostrado na [Tabela 9](#), a dabigatrana é o único AOD disponível que foi estudado vs. um comparador ativo (varfarina) na prevenção secundária de TEV. Como em seu programa de ensaio clínico de tratamento de TEV inicial, a dabigatrana teve um desempenho tão bom quanto a varfarina na redução de TEV recorrente, além de taxas semelhantes de sangramento maior. A dabigatrana, rivaroxabana e apixabana foram estudadas em ensaios clínicos que mostraram sua eficácia comparativa vs. placebo no contexto da prevenção de TEV secundário em pacientes para os quais a descontinuação da anticoagulação estava sendo cogitada (17,39-41). Sem surpresa, todas as três foram superiores ao placebo na redução da taxa de TEV recorrente. As taxas de sangramento maior foram baixas o suficiente em todos os estudos a ponto de nenhuma diferença de risco ter sido observada entre os grupos.

Dois inibidores do fator Xa – rivaroxabana e apixabana – foram avaliados em estudos de prevenção secundária de TEV em doses menores do que as prescritas em seus estudos iniciais do tratamento de TEV. No EINSTEIN CHOICE, rivaroxabana 20 mg/dia (dose padrão) foi comparada com rivaroxabana 10 mg/dia (dose baixa) e aspirina 100 mg/dia. Ambas as doses de rivaroxabana reduziram o risco de TEV recorrente de maneira semelhante e em maior grau do que a aspirina. Não houve diferença encontrada na taxa de sangramento maior em nenhum grupo. No AMPLIFY-EXT, apixabana 5 mg 2 vezes ao dia (dose padrão) foi comparada a apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia (dose baixa) e a placebo. Ambos os grupos de apixabana tiveram taxas igualmente baixas de TEV recorrente e ambos foram superiores ao placebo. As taxas de sangramento maior foram numericamente mais baixas nos grupos de apixabana do que no grupo

placebo, embora não tenha sido considerada uma diferença estatisticamente significativa.

Devido a esses estudos de profilaxia secundária favoráveis, a apixabana e rivaroxabana são indicadas nos Estados Unidos para uso em suas doses mais baixas (2,5 mg 2 vezes ao dia e 10 mg/dia, respectivamente) após 6 meses de terapia nas doses padrão (5 mg 2 vezes ao dia e 20 mg/dia, respectivamente). Os AODs de baixa dose são uma boa opção para pacientes com eventos de TEV com cuja provocação é baixa (por exemplo, longa viagem de carro) ou pacientes com TEV não provocado e sem características de alto risco (por exemplo, câncer ativo, síndrome do anticorpo antifosfolípide). O uso de dosagem padrão (apixabana 5 mg 2 vezes ao dia, rivaroxabana 20 mg/dia) também é permitido, principalmente se houver preocupação sobre um alto risco contínuo de TEV. Na Europa, a rivaroxabana pode ser prescrita na dose padrão (20 mg/dia) ou na dose reduzida (10 mg/dia) após 6 meses, enquanto se recomenda que a apixabana tenha uma redução da dose (2,5 mg 2 vezes por dia) na profilaxia secundária.

Aspirina. Os ensaios clínicos WARFASA [*Warfarin and Aspirin/Varfarina e Aspirina* (42)] e ASPIRE [*Anticoagulation in ICH Survivors for Stroke Prevention and Recovery/Anticoagulação em Sobreviventes de Hemorragia Intracraniana para Prevenção e Recuperação de Acidente Vascular Cerebral* (43)] mostraram que, em pacientes que não estão mais anticoagulados após um TEV, aspirina 100 mg/dia pode fornecer alguma proteção contra eventos recorrentes. Embora a redução do risco relativo proporcionada pela aspirina (~30%) não chegue perto da apresentada pela anticoagulação terapêutica (~80 a 90%), o risco de sangramento maior é baixo e semelhante ao do placebo. Pode-se cogitar o uso de aspirina

TABELA 9 Ensaios clínicos randomizados de anticoagulantes orais na prevenção secundária

Ensaio clínico (Ref. nº) (Medicamento em estudo)	Pacientes incluídos	Delimitação	Duração do tratamento	N	Grupos de tratamento	TFT	Desfecho primário de eficácia	Taxa do desfecho primário	Taxa do sangramento maior
RE-MEDY (39) (dabigatrana)	Pacientes previamente inscritos no RE-COVER ou RE-COVER II com risco contínuo de TEV após 3-12 meses	ECR de desenho duplo-cego e duplo-simulado	6-36 meses	2.866	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia vs. varfarina em dose ajustada em busca de RNI: 2,0-3,0	65%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 1,8% Varfarina: 1,3% HR: 1,44 (0,78-2,64)	Dabigatrana: 0,9% Varfarina: 1,8% HR: 0,52 (0,27-1,02)
RE-SONATE (39) (dabigatrana)	Pacientes previamente no RE-COVER ou RE-COVER II sendo considerados para interrupção da terapia após 6-18 meses	ECR duplo-cego	6 meses	1.353	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia vs. placebo	n/a	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 0,4% Placebo: 5,6% HR: 0,08 (0,02-0,25)	Dabigatrana: 0,3% Placebo: 0% HR: não estimado
EINSTEIN-EXT (17) (rivaroxabana)	Pacientes em uso de varfarina 6 a 12 meses após um TEV (pode ter estado no programa EINSTEIN) ou rivaroxabana (todos do EINSTEIN)	ECR aberto	6 ou 12 meses	1.197	Rivaroxabana 20 mg/dia vs. placebo	n/a	TEV sintomático recorrente	Rivaroxabana: 1,3% Placebo: 7,1% HR: 0,18 (0,09-0,39)	Rivaroxabana: 0,7% Placebo: 0% HR: não estimado
AMPLIFY-EXT (40) (apixabana)	Pacientes em uso de apixabana que receberam tratamento de 6-12 meses após TEV	ECR duplo-cego e duplo-simulado	12 meses	2.486	Apixabana 5 mg 2 vezes ao dia, 2,5 mg 2 vezes ao dia ou placebo	n/a	TEV recorrente sintomático ou morte	Apixabana 5 mg 2 vezes ao dia: 4,2% Apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia: 3,8% Placebo: 11,6% Placebo HR: 0,33 (0,22-0,48) para 2,5 mg BID vs. placebo	Apixabana 5 mg 2 vezes ao dia: 0,1% Apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia: 0,2% Placebo: 0,05% HR: 0,25 (0,03-2,24) para apixabana 5 mg 2 vezes ao dia vs. placebo HR: 0,49 (0,09-2,64) para apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia vs. placebo
EINSTEIN (41) CHOICE (rivaroxabana)	Pacientes que faziam uso de anticoagulante 6-12 meses após um TEV	ECR duplo-cego	Até 12 meses	3.365	Rivaroxabana 20 mg/dia, 10 mg/dia ou aspirina 100 mg/dia	n/a	TEV fatal ou não fatal recorrente sintomático	Rivaroxabana 20 mg/dia: 1,5% Rivaroxabana 10 mg/dia: 1,2% Aspirina 100 mg/dia: 4,4% HR: 0,34 (0,20-0,59) para 20 mg/dia vs. aspirina HR: 0,26 (0,14-0,47) para 10 mg/dia vs. aspirina	Rivaroxabana 20 mg/dia: 0,5% Rivaroxabana 10 mg/dia: 0,4% Aspirina 100 mg/dia: 0,3% HR: 2,01 (0,50-8,04) para rivaroxabana 20 mg/dia vs. aspirina HR: 1,64 (0,39-6,84) para rivaroxabana 10 mg/dia vs. aspirina

Os valores em **negrito** são estatisticamente significativos.
ECR = ensaio clínico randomizado; HR = razão de risco (*hazard ratio*); RNI = razão normalizada internacional; TEV = tromboembolismo venoso; TFT = tempo na faixa terapêutica.

para a redução do risco de TEV recorrente em pacientes que optaram por não continuar a anticoagulação e que não apresentam alto risco de sangramento.

DESCONTINUAÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO. Embora alguns profissionais de saúde usem imagens (como ultrassonografia) ou exames de sangue (como D-dímero) para ajudar a determinar quando a descontinuação da anticoagulação é apropriada, as diretrizes de 2020 da *American Society of Hematology* não recomendam esses exames de rotina, dada a baixa certeza das evidências que corroboram seu uso (11). O uso das variáveis sexo e D-dímero para nortear a duração da anticoagulação em pacientes com TEV não provocado é corroborado pelas diretrizes de 2016 do *American College of Chest Physicians*. No entanto, o uso de terapia de baixa dose com AOD pode reduzir o número de pacientes com TEV não provocado para os quais se cogita a suspensão total da anticoagulação. Pacientes com interrupção da anticoagulação após TEV devem receber orientação a respeito do risco futuro de trombose. Os sinais e os sintomas do TEV devem ser revisados, e os pacientes devem ser informados sobre situações futuras que possam colocá-los em maior risco, incluindo viagens de longa distância,

imobilidade prolongada, cirurgias ou hospitalizações e uso de terapias hormonais, como estrogênios.

TEV ASSOCIADO A CATETER. Cateteres de demora continuam sendo uma causa comum de TEV provocado, especialmente nas extremidades superiores. Isso ocorre especialmente com cateteres centrais inseridos perifericamente (44). Quando uma TVP sintomática associada a cateter é identificada, deve ser iniciada uma terapia anticoagulante de 3 meses (45). Apesar das evidências de eficácia limitadas, a terapia com AOD pode ser cogitada nesse cenário clínico. A anticoagulação pode ser continuada além dos 3 meses em caso de impossibilidade de remoção do cateter. A remoção do cateter não é obrigatória se ele estiver bem posicionado, for necessário para terapia médica e estiver funcional.

TRABALHO FUTURO

Na última década, os AODs revolucionaram os cuidados aos pacientes com TEV. Devido ao rápido início de ação e aos regimes de dosagem estáveis, eles proporcionam um tratamento ambulatorial mais fácil do TEV. Ao mesmo tempo, eles geraram novas complexidades

para o manejo da anticoagulação. Entre elas, estão as diferentes doses e regimes para diferentes indicações (por exemplo, fibrilação atrial vs. TEV); as diferentes abordagens para o manejo periprocedimental; e a necessidade de entender as complexas interações entre medicamentos. Há esforços em andamento para otimizar a prescrição e o monitoramento seguros de anticoagulantes por meio de uma importante colaboração com farmacêuticos e enfermeiros especialistas em clínicas de anticoagulação.

Ao mesmo tempo, há novas classes de medicamentos antitrombóticos em desenvolvimento. Entre eles, estão os novos anticorpos diretos da trombina (46), os inibidores do fator XI e XII (47,48) e os antagonistas da selectina (49). O objetivo desses medicamentos antitrombóticos é prevenir a formação de trombos e, ao mesmo tempo, reduzir ainda mais o risco de sangramento. Devido a seus mecanismos de ação, é provável que suas eventuais indicações sejam mais limitadas em comparação aos AODs.

CONCLUSÕES

O TEV representa um grande peso para a saúde pública, especialmente para uma população em envelhecimento. Embora muitos pacientes tenham fatores de provocação identificáveis, reconhece-se cada vez mais a probabilidade de fatores não identificados contribuírem para o risco de TEV inicial e recorrente em um indivíduo. Na última década, os medicamentos AOD transformaram o tratamento agudo e a prevenção secundária de TEV com estratégias exclusivamente orais e doses reduzidas, respectivamente. Há terapias antitrombóticas adicionais em desenvolvimento atualmente, as quais oferecem esperança para tratamentos com menor risco de complicações hemorrágicas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Geoffrey D. Barnes, 2800 Plymouth Road, B14 G214, Ann Arbor, Michigan, EUA – 48109-2800. E-mail: gbarnes@umich.edu.

REFERÊNCIAS

- National Heart, Lung, and Blood Institute. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Rockville, MD: Office of the Surgeon General, 2008.
- Spyropoulos AC, Hurlley JS, Ciesla GN, de Lissovoy G. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest* 2002;122:108-14.
- Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Kurnicka K, et al. The post-pulmonary syndrome: results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2020;186:30-5.
- Sista AK, Miller LE, Kahn SR, Kline JA. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: systematic review with meta-analysis. *Vasc Med* 2017;22:37-43.
- Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536-44.
- Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2240-52.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
- Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1-7.
- Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2019;17:1144-52.
- Albertsen IE, Nielsen PB, Sogaard M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med* 2018;131:1067-74.e4.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
- Peacock FW, Coleman CI, Diercks DB, et al. Emergency department discharge of pulmonary embolus patients. *Acad Emerg Med* 2018;25:995-1003.
- Vanni S, Becattini C, Nazerian P, et al. Early discharge of patients with pulmonary embolism in daily clinical practice: a prospective observational study comparing clinical gestalt and clinical rules. *Thromb Res* 2018;167:37-43.
- Vinson DR, Mark DG, Chettipally UK, et al. Increasing safe outpatient management of emergency department patients with pulmonary embolism: a controlled pragmatic trial. *Ann Intern Med* 2018;169:855-65.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
- Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- Witt DM, Nieuwlaet R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-91.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71.
- Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAP5): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e426-36.
- Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304-14.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-86.
- Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism

- in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-9.
28. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
29. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
30. McBane R 2nd., Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-21.
31. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
32. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158-63.
33. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6.
34. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417-26.
35. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019-25.
36. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
37. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Validation of the VTE-BLEED score's long-term performance for major bleeding in patients with venous thromboembolism: from the COMMAND VTE registry. *J Thromb Haemost* 2020;18:624-32.
38. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood* 2020;135:724-34.
39. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
40. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
41. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22.
42. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
43. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
44. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:311-25.
45. Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med* 2015;128:722-38.
46. Weitz JI, Segers A, Raskob G, et al. Randomized phase 2 trial comparing JNJ-9375, a thrombin-directed antibody, with apixaban for prevention of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2019;17:2081-8.
47. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;117:1283-8.
48. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232-40.
49. Devata S, Angelini DE, Blackburn S, et al. Use of GMI-1271, an E-selectin antagonist, in healthy subjects and in 2 patients with calf vein thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:193-204.

PALAVRAS-CHAVE anticoagulação, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda

COMENTÁRIO EDITORIAL



Manejo antitrombótico do tromboembolismo venoso

Suelen Siqueira

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira síndrome cardiovascular mais comum no mundo, perdendo apenas para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Clinicamente pode se apresentar como embolia pulmonar (EP) ou trombose venosa profunda (TVP). (1,2) A EP tem uma incidência anual de 39 a 115 por 100.000 pessoas e TVP 53 a 162 por 100.000 pessoas. (1) Em seis países da Europa com uma população de 454.4 milhões de pessoas, mais de 370 000 mortes foram relacionadas a TEV. Dentre esses pacientes 34% apresentaram morte súbita no evento agudo. (3)

O tratamento já é bem estabelecido e consiste na anticoagulação plena desses pacientes. Estudos anteriores mostram benefício com o uso da heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) e warfarina. (1,2,4) Entretanto, nos últimos anos surgiram novos anticoagulantes orais e novos estudos conseguiram fornecer melhores opções de forma individualizada para cada paciente. Sendo assim, de extrema importância a revisão deste assunto para maior linearidade do tratamento dos pacientes acometidos.

RESUMO

Renner e colaboradores fizeram uma revisão do manejo do tratamento do tromboembolismo venoso (TEV). A primeira abordagem consiste na identificação do tipo de TEV que pode ter a classificação dos seus fatores de risco divididos entre "maior", "transitório ou reversível" e "persistente", segundo diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (1). Pacientes que não possuem causa reversível ligada ao evento trombótico, os idiopáticos, apresentam maior risco de recorrência do TEV de até 30% em 5 anos. Já aqueles com fator de risco identifi-

cável e passível de resolução, possuem um menor risco de recorrência.

Apesar da anticoagulação ser o tratamento principal do TEV, nem toda trombose significa início do anticoagulante. Paciente com TVP distal ou TEP subsegmentar com baixo risco de progressão ou recorrência, podem ter acompanhamento próximo (2-3 semanas) com ultrassonografia e vigilância clínica. Ao menor sinal de progressão da doença, o anticoagulante deve ser iniciado. Existem 3 fases para o tratamento com anticoagulante: inicial (5 a 21 dias), primário (3 a 6 meses) e secundário (3 a 6 meses). A escolha das opções terapêuticas depende da causa da trombose e a fase que o paciente se encontra.

No tratamento inicial temos opções parenterais e orais. A heparina não fracionada e de baixo peso molecular são preferíveis, em pacientes que estão internados sendo de alto risco, pois são efetivos mais rápidos e possuem uma meia-vida mais curta caso ocorra complicações. Estudos mostram que a rivaroxabana e apixabana também podem ser utilizados nos primeiros 5 a 21 dias com dose ajustada inicialmente. A maior vantagem dos medicamentos orais é a alta hospitalar precoce. (5,6)

Na fase de manutenção primária os anticoagulantes orais como warfarin, anticoagulantes orais diretos (DOACs), são as opções de escolha. A Sociedade Americana de Hematologia estimula o uso dos DOACs (rivaroxabana, apixabana, edoxabana, dabigatran) por melhor aderência e facilidade para paciente e prescritor. A warfarina continua sendo uma excelente droga, principalmente nos pacientes com insuficiência renal dialítica, mas necessita do ajuste do INR (2-3). Vale lembrar, que a warfarina também é a primeira opção de escolha nos casos de doenças com potencial trombogênico alto como síndrome do anticorpo fosfolípido. Antes do início da warfarina é fundamental a anticoagulação com HNF ou HBPM devido ao período trombótico causado

por inibição da proteína C e S. E se a escolha do DOAC for edoxabana e dabigatrana há necessidade do uso de heparina parenteral durante 5 a 10 dias.

Uma população especial que vem sendo muito estudada é o TEV em pacientes com câncer, pelo seu alto potencial de recorrência. Metanálise, com estudos anteriores que compararam uso de HBPM com warfarina em pacientes com câncer, mostrou redução do risco relativo de 40% no grupo do HBPM. (7) Estudos recentes que comparam DOACS e HBPM ou dalteparina não mostraram inferioridade e apresentaram maior risco de sangramento menor no grupo DOAC. A população que merece maior atenção é a dos pacientes com tumor gastrointestinal, pois os estudos mostraram maior risco de sangramento, sendo necessária uma avaliação individual. (8,9,10,11)

Na prevenção secundária, período de 3 a 6 meses após evento inicial, a escolha da continuação da anticoagulação depende dos fatores de risco associados e do risco de sangramento. Paciente com alto risco de recorrência devido a doença de base não modificável deve estender o período de tratamento para 6 meses. Existem alguns scores de risco para ajudar nessa análise que inclui fatores como sexo masculino, d-dímero elevado, síndrome pós-trombótica, obesidade, idade < 50 anos e localização do trombo como preditores de risco. Há também score de risco como RIETE e VTE-BLEED para analisar o risco de sangramento. Vale lembrar que nenhum dos scores de risco foram analisados em estudos prospectivos, devendo ser utilizado apenas para maior orientação do quadro. O único estudo comparativo com a warfarina para prevenção secundária foi o da dabigatrana. Os outros DOACS tiveram estudos comparativos com placebo. Em todos os DOACS se

mostraram capazes de reduzir recorrência de trombose com risco de sangramento para eventos menores. Dois *trials* mostraram algum benefício com o uso da aspirina nos pacientes que já não faziam mais anticoagulação e pode ter um poder de proteção. A redução de risco relativo é menor do que a terapia com anticoagulante, mas pode ser uma alternativa naqueles pacientes que não querem continuar com anticoagulação. (12,13)

IMPLICAÇÕES

A alta incidência do TEV e seu potencial de recorrência em diversos casos, faz com que se torne um problema para a sistema de saúde devido ao gasto ligado a internações que muitas vezes precisam ser feitas em ambiente de terapia intensiva, onde o custo é maior. Ideal sempre atualizarmos para crescer o uso de terapias mais efetivas e com boa aderência dos pacientes.

CONCLUSÃO

A anticoagulação plena está associada a menor mortalidade nos pacientes com TEV. (1,2,4) Estudos recentes mostram benefício no uso dos DOACS em diversos cenários com maior aderência medicamentosa dos pacientes. A melhor escolha do tipo e tempo de tratamento é baseada na classificação do evento entre provocado e não provocado por fatores de risco modificáveis. Importante ressaltar a importância do tratamento e profilaxia para a sobrevivência dos pacientes, pois o diagnóstico de TEV será cada vez mais comum com o envelhecimento da população e a maior incidência de doenças como câncer.

REFERÊNCIAS

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
2. Kearon C, Akle A, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149:315-52.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-764
4. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
7. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158-63.
8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615-24. 29.
9. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36: 2017-23.
10. McBane R 2nd., Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-21.
11. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382: 1599-607.
12. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366: 1959-67.
13. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367: 1979-87.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Avaliação e manejo de pacientes com angina estável: além do paradigma da isquemia



Revisão do Estado da Arte do JACC

Richard Ferraro, MD,^{a,*} Jacqueline M. Latina, MD,^{a,*} Abdulhamied Alfaddagh, MD,^a Erin D. Michos, MD, MHS,^a Michael J. Blaha, MD, MPH,^a Steven R. Jones, MD,^a Garima Sharma, MD,^a Jeffrey C. Trost, MD,^a William E. Boden, MD,^b William S. Weintraub, MD,^c João A.C. Lima MD, MBA,^a Roger S. Blumenthal, MD,^a Valentin Fuster, MD, PhD,^{d,e} Armin Arbab-Zadeh, MD, PhD, MPH^a

RESUMO

A coronariopatia é uma doença crônica e sistêmica com uma ampla variedade de sintomas, desfechos clínicos e gastos com saúde associados. Os eventos adversos da coronariopatia podem ser mitigados ou evitados com alterações no estilo de vida e nos fatores de risco, além de terapia médica. Essas medidas são eficazes no retardamento da progressão da doença aterosclerótica e na redução do risco de trombose no caso de rupturas de placa. Com o aumento da eficácia da prevenção e da terapia médica, o papel da revascularização da artéria coronária diminuiu e está amplamente restrito a subgrupos de pacientes com angina inaceitável, disfunção sistólica ventricular esquerda grave ou anatomia coronária de alto risco. Há uma necessidade urgente de alocar recursos de modo adequado para melhorar a prevenção. Neste artigo, revisamos as evidências científicas em apoio a terapia médica e revascularização para o manejo de pacientes com coronariopatia estável e discutimos as implicações para a avaliação de pacientes com angina estável e para políticas públicas. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2252-66) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.

A doença cardiovascular (DCV) continua sendo a causa mais frequente de morte e incapacidade nos Estados Unidos, com os gastos com saúde excedendo US\$ 3 trilhões por ano e estimados em US\$ 6 trilhões até 2027 (1). A coronariopatia (CP) é responsável pela maior parte das DCVs devido aos muitos testes, hospitalizações e terapias associados (2). Aproximadamente 5% da população dos Estados Unidos entre 25 e 64 anos de idade é submetida a testes de estresse todos os anos para a avaliação de suspeita de angina *pectoris* (3). Extrapolando esses dados para 220 milhões de estadunidenses com 25 anos ou mais, são

realizados bem mais de 10 milhões de testes de estresse anualmente apenas nos Estados Unidos, com custo de mais de US\$ 11 bilhões (4). A publicação recente dos resultados do ensaio clínico ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches/Estudo Internacional de Eficácia de Saúde Comparativa com Abordagens Médicas e Invasivas*) fez voltar as discussões sobre o manejo apropriado de pacientes com CP estável (5,6). O objetivo deste artigo é delinear princípios e evidências de apoio na avaliação contemporânea e manejo nesse importante grupo de pacientes.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Medicina, Divisão de Cardiologia, Faculdade de Medicina da Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, EUA; ^bVA New England Healthcare System, Faculdade de Medicina da Boston University, Boston, Massachusetts, EUA; ^c MedStar Heart & Vascular Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC, EUA; ^dDepartamento de Medicina, Divisão de Cardiologia, Mount Sinai Medical Center, Faculdade de Medicina Icahn no Mount Sinai Medical Center, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; e ^eCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Espanha. *Os Drs. Ferraro e Latina contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos com humanos e com os regulamentos de bem-estar animal de suas respectivas instituições e com as diretrizes da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite a [página de instruções aos autores do JACC](#).

Manuscrito recebido em 7 de agosto de 2020; manuscrito revisado em 24 de agosto de 2020 e aceito em 30 de agosto de 2020.

DESTAQUES

- Os resultados de grandes ensaios clínicos corroboram a terapia médica no lugar da revascularização como estratégia de manejo inicial para a maioria dos pacientes com cardiopatia isquêmica estável.
- Os dados disponíveis corroboram a revascularização apenas para subgrupos específicos de pacientes, em contraste com os padrões de prática prevalentes.
- São necessários mais esforços para fazer o alinhamento entre incentivos, alocação de recursos e expectativas dos pacientes com evidências para promover a aplicação de manejo médico e cuidados preventivos como a estratégia inicial para pacientes com CP estável.

A manifestação clínica mais comum da CP é a angina *pectoris*, e seu alívio é um componente vital no manejo de pacientes com CP. A angina estável é definida aqui como sintomas que podem ser atribuídos à isquemia miocárdica, como desconforto torácico, mas não têm a duração e a gravidade que se pode associar ao infarto agudo do miocárdio. A angina estável, portanto, geralmente é tratada ambulatorialmente. A gravidade e a frequência da angina em pacientes com CP estável registrados em ensaios clínicos e estudos observacionais estão listadas nas Tabelas 1 e 2. Os pacientes com angina grave ou inaceitável foram excluídos dos ensaios clínicos com frequência. No ensaio clínico COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*/Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Agressiva de Medicamentos), a maioria dos pacientes (dois terços) apresentava angina I ou II conforme a *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) e 21% com angina classe III (pacientes com classe IV foram excluídos) (7). O estudo FAME 2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2*/Reserva de Fluxo Fracionada vs. Angiografia para Avaliação Multiarterial 2) contou com pacientes de todas as classes da CCS, incluindo 7% dos pacientes com angina CCS IV (8). No ensaio clínico ISCHEMIA, 95,4% dos pacientes apresentavam angina CCS II ou menos grave, apesar de a maioria (86%) apresentar isquemia miocárdica induzível moderada ou grave (pacientes com angina inaceitável foram excluídos) (9).

O Questionário de Angina de Seattle (QAS) permite uma avaliação mais detalhada da frequência de angina relatada pelos pacientes, suas limitações físicas associadas e a qualidade de vida. O escore de frequência do QAS tem uma escala de 0 a 100, com 100 sendo o melhor (sem angina). O escore de frequência médio do QAS foi

de 68,5 no COURAGE e de 81,5 no ISCHEMIA na linha de base (Tabela 2). Embora a presença de angina tenha sido um pouco mais frequente em mulheres do que em homens no ISCHEMIA, a angina diária foi rara (<3%) entre mulheres e homens (10).

Como os critérios de entrada para os ensaios clínicos são geralmente rigorosos, os estudos observacionais podem fornecer uma avaliação mais realista da gravidade/frequência da angina na comunidade. Dos 5.558 pacientes entrevistados em seis clínicas de medicina geral para veteranos de guerra dos Estados Unidos, 83% relataram angina mínima ou leve (11). O estudo APPEAR (*Provider Evaluation of Angina Relief*/Avaliação do Provedor de Alívio da Angina) avaliou prospectivamente 25 clínicas de cardiologia ambulatorial dos Estados Unidos quanto à frequência de angina (12). O escore médio de frequência de angina do QAS de 1.257 pacientes com CP estável foi de 92, com apenas 7,6% relatando angina semanal ou diária. Destaca-se que 67% dos pacientes não apresentaram angina. Esses dados foram muito semelhantes a outra amostra ambulatorial obtida no estudo Heart & Soul (Tabela 2) (13). No estudo internacional CLARIFY (*Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients with Stable Coronary Artery Disease*/Registro Longitudinal Observacional Prospectivo de Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável), 80% de 20.291 pacientes não relataram angina (14). Em geral, os pacientes com CP estável não apresentam angina ou apresentam apenas angina leve, embora alguns apresentem sintomas graves ou frequentes com redução substancial da qualidade de vida.

METAS DE AVALIAÇÃO EM PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL

O risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAMs) é relativamente baixo na maioria dos pacientes sem histórico de CP e que apresentam dor torácica estável (15). Dessa forma, devem-se considerar com cuidado os riscos, os custos e a utilização posterior com testes. Dadas as preocupações com a segurança do paciente, os custos e as restrições de recursos, é melhor evitar testes desnecessários. As escolhas diagnósticas devem ser voltadas à orientação das opções de manejo disponíveis, que variam de um foco único na modificação dos fatores de risco, variando a intensidade da terapia médica, até a revascularização da artéria coronária. As metas de manejo em pacientes com CP estável se concentra: 1) na melhora da sobrevida sem eventos; e 2)

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CCS = *Canadian Cardiovascular Society*

CP = coronariopatia

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica

DCV = doença cardiovascular

ECAM = evento cardiovascular adverso maior

ICP = intervenção coronária percutânea

LDL = lipoproteína de baixa densidade

NCDR = *National Cardiovascular Data Registry*

PCK-9 = pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

QAS = Questionário de Angina de Seattle

RFF = reserva de fluxo fracionada

RM = ressonância magnética

SCA = síndrome coronariana aguda

TAPD = terapia antiplaquetária dupla

TC = tomografia computadorizada

TMO = tratamento medicamentoso otimizado

TABELA 1 Gravidade da angina basal por escore de angina da CCS em ensaios clínicos importantes selecionados

	BARI-2D*	COURAGE	FAME 2	ISCHEMIA
Sem angina	11,2	12,4	11,2	20,8
Classe I da CCS		29,8	20,3	28,2
Classe II da CCS	42,5	36,5	45,2	45,4
Classe III da CCS		21,1	16,3	4,6
Classe IV da CCS	8,6	0 (excluído)	7,0	0†

Os valores estão em %. Os dados foram obtidos nas respectivas publicações (7-9,49). *As classes I/II e III/IV de angina foram agrupadas. †Pacientes com angina inaceitável apesar do manejo médico foram excluídos do registro. BARI-2D = *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type-2 Diabetes* (Investigação de Revascularização de Angioplastia em Diabetes Tipo 2); CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; COURAGE = *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (Desfechos Clínicos Utilizando Revascularização e Avaliação Agressiva de Medicamentos); FAME 2 = *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multi-vessel Evaluation* (Reserva de Fluxo Fracionada vs. Angiografia para Avaliação Multiarterial); ISCHEMIA = *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches* (Estudo Internacional de Eficácia de Saúde Comparativa com Abordagens Médicas e Invasivas).

na melhoria sintomática (tanto na função física quanto na qualidade de vida). Um algoritmo simples pode dar a orientação adequada à seleção de opções diagnósticas e terapêuticas na maioria dos casos.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

A principal estratégia de manejo continua sendo a intervenção no estilo de vida e a prevenção farmacológica secundária intensiva que, juntas, são frequentemente chamadas de tratamento medicamentoso otimizado (TMO), com a inclusão de revascularização da artéria coronária se a terapia medicamentosa isolada for ineficaz. Pacientes com CP obtêm benefícios com exercícios regulares, uma dieta saudável, abstinência de tabaco ou uso excessivo de álcool e controle de lipídios séricos, hipertensão e glicemia (16). Fortes evidências corroboram a eficácia dessas intervenções para melhorar os desfechos e continuam sendo a base para o manejo de pacientes com CP (16).

A revascularização da artéria coronária pode ser realizada por intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com o intuito de melhorar os sintomas e, em pacientes selecionados, a sobrevida sem eventos. É difícil estimar o número de procedimentos de revascularização em pacientes com CP estável realizados todos os anos nos Estados Unidos porque muitos pacientes estão sendo encaminhados com indicação de *angina instável*; uma síndrome que é mal definida e, talvez, seja até mesmo um diagnóstico obsoleto (17). Em resposta a critérios de elegibilidade mais rígidos para realizar ICP em pacientes com angina estável, foi observado um aumento acentuado de encaminhamentos de ICP para angina

instável nos últimos anos, sugerindo que é preferencialmente diagnosticado no lugar de angina estável (“codificado”) para justificar o encaminhamento e reembolso para revascularização (18,19).

De acordo com estimativas da *American Heart Association*, foram realizados 954.000 procedimentos de ICP e 397.000 de CRM nos Estados Unidos em 2010 (20), sem incluir ICP ambulatorial. Ao se fazer uma análise das indicações do NCDR (*National Cardiovascular Data Registry*) (21), aproximadamente um terço dos procedimentos de revascularização está sendo realizado para infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnívelamento do segmento ST, para os quais há amplo consenso sobre o benefício da intervenção. As indicações para os dois terços restantes dos casos são para sintomas estáveis ou para “angina instável” sem evidência de infarto do miocárdio (21). Dessa forma, estão sendo realizados aproximadamente 900.000 procedimentos por ano de revascularização para indicações de não infarto do miocárdio, com o número de casos realizados em pacientes verdadeiramente estáveis sendo desconhecido devido às dificuldades de distinção entre angina instável e estável.

REVASCULARIZAÇÃO VS. TERAPIA MÉDICA PARA CONTROLE DE ANGINA

A maioria dos pacientes com CP estável apresenta desconforto torácico leve e não frequente ou nenhum sintoma (Tabela 2). Na maioria dos pacientes, os sintomas diminuirão ou até mesmo serão solucionados com terapia médica ou revascularização. Os dados do COURAGE em pacientes selecionados com CP estável considerados para revascularização revelaram melhora ao longo do tempo com altos escores de qualidade de vida durante o seguimento com TMO sozinho ou com ICP além da TMO (22). Embora pacientes designados para ICP tenham apresentado um pequeno benefício incremental em relação ao TMO, essa diferença desapareceu em 24 a 36 meses para a maioria dos domínios do QAS. O ISCHEMIA também confirmou uma melhora na frequência de angina com a estratégia invasiva em relação ao TMO, que foi mantida em 36 meses (QAS médio de 88,6 vs. 86,3) (23). O benefício da revascularização foi maior com angina mais frequente na linha basal do estudo (35% dos pacientes não apresentavam angina), especialmente com angina diária ou semanal (diferença de 5,3 pontos em 36 meses).

Uma advertência importante em ambos os ensaios clínicos, porém, é a alocação de tratamento não cego, que pode ter influenciado os resultados. O estudo ORBITA controlado por placebo (*Objective Randomised Blinded Investigation with Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina*/Investigação Cega Obj-

tiva e Randomizada com Tratamento Medicamentoso Otimizado de Angioplastia em Angina Estável) não encontrou diferenças significativas na gravidade da angina ou nas medidas de qualidade de vida em pacientes com CP uniarterial estável designados para TMO ou ICP (24), embora mais pacientes tenham passado para assintomáticos com a ICP (25). Uma análise do FAME 2 revelou uma redução de 77% na gravidade da angina em 30 dias após os pacientes serem informados de que não apresentavam doença limitadora de fluxo (26). Dessa forma, não está claro se a melhora sintomática com a revascularização observada no COURAGE e no ISCHEMIA ocorreu devido ao tratamento ou se pode ser pelo menos parcialmente atribuída a um efeito placebo. Pacientes com sintomas graves podem ter maior probabilidade de obter melhora dos sintomas com ICP, mas <10% dos pacientes apresentam angina CCS III ou IV, mesmo em populações selecionadas de ensaios clínicos, como ISCHEMIA ou BARI-2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type-2 Diabetes/Investigação de Revascularização de Angioplastia em Diabetes Tipo 2*) (Tabela 1). Os dados disponíveis confirmam as diretrizes de prática atuais, que recomendam que a revascularização seja reservada para os casos de angina inaceitável, apesar do TMO adequado (16).

ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A SOBREVIVÊNCIA SEM EVENTOS

CONCEITOS GERAIS. Para determinar o tratamento apropriado de pacientes com CP estável, é prudente revisar os mecanismos que levam a desfechos adversos para o paciente. A morte ou morbidade em pacientes com CP estável é causada por eventos coronários agudos e suas complicações posteriores (por exemplo, insuficiência cardíaca, arritmia) (27). A ruptura da placa aterosclerótica com subsequente trombose e oclusão parcial ou completa do lúmen é o mecanismo mais comum que leva à síndrome coronariana aguda (SCA) (27). Há um risco extremamente baixo de infarto do miocárdio ou de morte cardíaca em pacientes sem evidência de aterosclerose coronariana por imagem, mesmo na presença de sintomas suspeitos de angina (28). Na ausência de doença aterosclerótica coronariana, podem ocorrer dissecação da artéria coronária, espasmo ou embolia, mas esses eventos são incomuns.

Por outro lado, o risco de eventos adversos tem correlação com a extensão anatômica da doença arterial coronariana (29). Embora a maioria das placas ateroscleróticas permaneça estável e não leve a eventos coronários agudos, quanto mais placas estiverem presentes, maior será o risco de ocorrerem rupturas das placas e maior será a probabilidade de ocorrerem trombose

TABELA 2 Frequência de angina e limitação física associada em ensaios clínicos e estudos observacionais				
	HEART & SOUL	COURAGE	ISCHEMIA	APPEAR
Sem angina	61,9%	22,0%	35,5%	67,3%
Mensalmente	27,3%	Sem dados	44,3%	25,1%
Diariamente/semanalmente	10,9%	Sem dados	20,3%	7,6%
Escore de frequência do QAS	89,1	68,5	81,5	91,6
Limitação física do QAS	76,9	66,0	79,4	71,6

Os dados foram obtidos nas respectivas publicações (12,13,22,23). Os dados de grupos de tratamento em estudos clínicos foram calculados como média. Observe que a diferença para a Tabela 1 em relação aos pacientes sem angina no ensaio clínico ISCHEMIA ocorre devido à metodologia diferente de obtenção de dados.
APPEAR = *Provider Evaluation of Angina Relief* (Avaliação do Provedor de Alívio da Angina);
QAS = Questionário de Angina de Seattle; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

arterial e evento clínico (27). Dessa forma, a carga aterosclerótica coronariana é o principal determinante de risco (30). Além disso, a aterosclerose com progressão rápida e um meio hemostático favorável aumentam o risco de infarto do miocárdio e de morte (27). Na maioria dos pacientes, a convergência de fatores pró-trombóticos aumenta a probabilidade da ocorrência de eventos (27). Muitos desses fatores que aumentam a probabilidade de uma trombose (por exemplo, diabetes melito, hiperlipidemia, hipertensão arterial, obesidade) podem ser modificados e ter seus efeitos mitigados por terapias médicas ou por alterações no estilo de vida.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO OTIMIZADO PARA MELHORAR A SOBREVIVÊNCIA SEM EVENTOS.

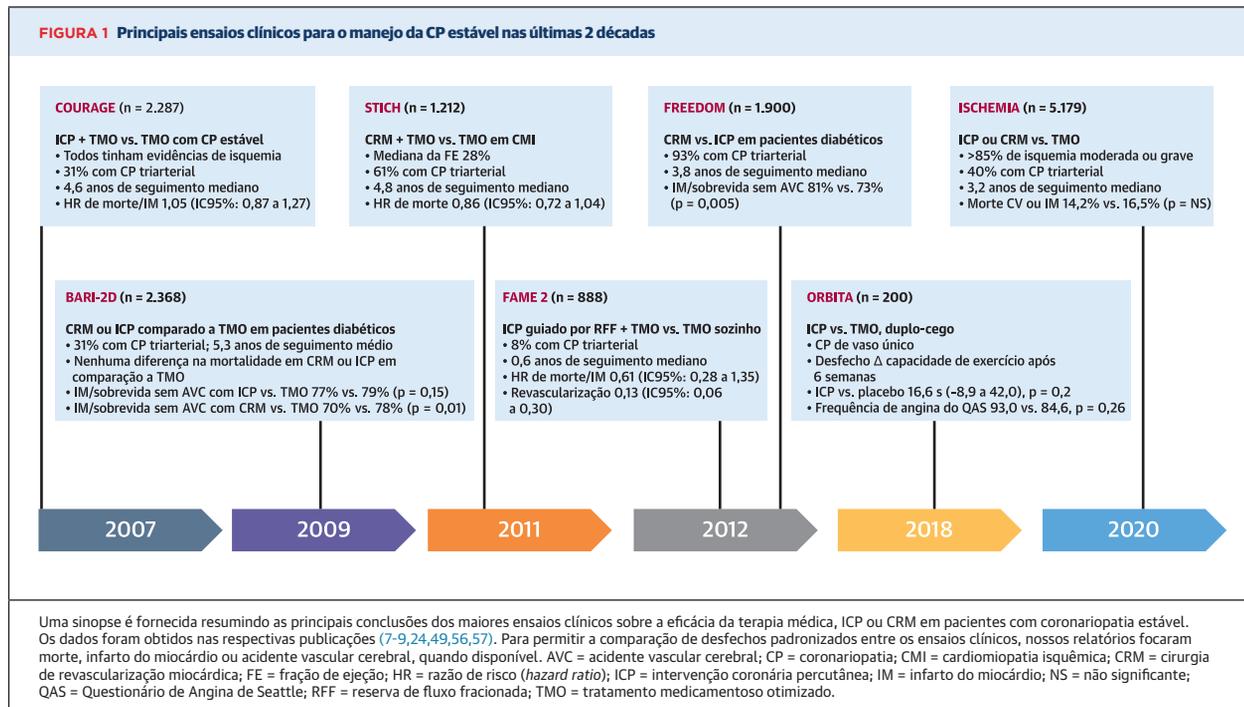
O tratamento adequado da CP é feito por meio de uma abordagem sistêmica que visa estabilizar o processo da doença aterosclerótica e modificar a resposta biológica ao estímulo da trombose. Uma visão geral dos ensaios clínicos sobre terapia médica para a prevenção secundária em pacientes com CP é apresentada na Tabela 3. Entre os fatores que têm impacto substancial na morbidade e mortalidade em pacientes com CP, estão: terapia hipolipemiante, terapia antitrombótica, controle da pressão arterial e de diabetes, cessação do tabagismo, dietas melhores e maior consciência dos efeitos prejudiciais do sedentarismo (31-33). Além disso, mesmo pequenas mudanças no controle dos fatores de risco ou uma melhor adesão à medicação têm um grande impacto no desfecho do paciente (34,35).

A diretriz de 2018 da *American Heart Association/American College of Cardiology Cholesterol* para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clínica recomenda estatina tolerada ao máximo para uma meta de redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) $\geq 50\%$ (36). A diretriz ainda recomenda cogitar fortemente a ezetimiba para complementar a estatina de alta intensidade para pacientes com CP conhecida com LDL persistentemente ≥ 70 mg/dL, e que, para os pacientes com LDL ≥ 70 mg/dL, apesar

TABELA 3 Terapia médica para prevenção de morte, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio em pacientes com coronariopatia			
Medicamento	Estudo/primeiro autor, ano (Ref. nº)	Desfecho	Razão de risco (IC95%)
Terapia antiplaquetária única			
Aspirina	ISIS 2, 1988 (90)	Morte vascular	0,77 (0,7-0,85)*
Aspirina	<i>Antithrombotic Trialists Collaboration</i> , 2009 (91)	Morte CP Evento coronário maior AVC	0,87 (0,78-0,98) 0,80 (0,73-0,88) 0,81 (0,71-0,92)
Aspirina	Udell et al., metanálise, 2015 (92)	Morte CV, IM ou AVC Morte CV Morte por todas as causas	0,78 (0,67-0,90) 0,85 (0,74-0,98) 0,92 (0,83-1,03)
Aspirina	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,80 (0,73-0,87)
Clopidogrel	CAPRIE, 1996 (94)	AVC, IM ou morte por todas as causas	0,93 (0,86-1,01)
Terapia antitrombótica avançada			
Clopidogrel + ASA	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,79 (0,68-0,92)
Clopidogrel + ASA para 30 m	DAPT Study, 2014 (52)	Morte, IM ou AVC Morte por todas as causas	0,71 (0,59-0,85) 1,36 (1,00-1,85)
Ticagrelor + ASA	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,68 (0,58-0,82)
Ticagrelor 60 mg 2 vezes ao dia + ASA	PEGASUS-TIMI 54 (37)	Morte CV, IM ou AVC Morte por CP, IM, AVC Morte por todas as causas	0,84 (0,74-0,95) 0,83 (0,73-0,94) 0,89 (0,76-1,04)
Prasugrel + ASA	Fanaroff et al., metanálise, 2017 (93)	Morte por todas as causas	0,74 (0,60-0,91)
Rivaroxabana em baixa dose + ASA	COMPASS (95)	IM, AVC ou morte CV Morte por todas as causas	0,74 (0,65-0,86) 0,77 (0,65-0,90)
BRA/Inibidores da ECA			
Ramipril	HOPE, 2000 (96)	IM, AVC, morte CV Mortalidade por todas as causas	0,78 (0,70-0,86) 0,84 (0,75-0,95)
Trandolapril	PEACE, 2004 (97)	IM, CRM, ICP, morte CV Morte por todas as causas	0,96 (0,88-1,06) 0,89 (0,76-1,04)
Perindopril	EUROPA, 2003 (98)	IM, parada cardiorrespiratória, morte CV Morte por todas as causas	0,80 (0,71-0,91) 0,89 (0,77-1,02)
Telmisartan	TRANSCEND, 2008 (99)	IM Morte por todas as causas	0,79 (0,62-1,01) 1,05 (0,91-1,22)
Betabloqueadores			
Betabloqueadores após IM	FAST-MI, 2016 (100)	Morte por todas as causas aos 30 dias Morte por todas as causas ao 1 ano Morte por todas as causas aos 5 anos	0,46 (0,26-0,82) 0,77 (0,46-1,30) 1,19 (0,65-2,18)
Medicações hipolipemiantes			
Sinvastatina	4S, 1994 (101)	Morte por todas as causas	0,70 (0,58-0,85)
Pravastatina	LIPID, 1998 (102)	Morte por CP Morte por todas as causas	0,76 (0,65-0,78) 0,78 (0,69-0,87)
Pravastatina	CARE, 1996 (103)	Morte por CV ou IM não fatal Morte por CP	0,76 (0,64-0,91) 0,80 (0,61-1,05)
Atorvastatina	MIRACL, 2001 (104)	IM não fatal Morte	0,90 (0,69-1,16) 0,94 (0,67-1,31)
Ezetimiba com Sinvastatina	IMPROVE-IT, 2015 (105)	IM Morte por qualquer causa	0,87 (0,80-0,95) 0,99 (0,91-1,07)
Evolocumab	FOURIER, 2017 (106)	IM Morte por todas as causas	0,73 (0,65-0,82) 1,04 (0,91-1,19)
Alirocumabe após SCA	ODYSSEY, 2018 (107)	Morte, IM ou AVC Morte por qualquer coisa	0,86 (0,79-0,93) 0,85 (0,73-0,98)
Icosapent etil	REDUCE-IT, 2019 (41)	IM fatal ou não fatal Morte CV Morte por todas as causas	0,69 (0,58-0,81) 0,80 (0,66-0,98) 0,87 (0,74-1,02)
* Razão de chance. ASA = aspirina; AVC = acidente vascular cerebral; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CP = coronariopatia; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; CV = cardiovascular; ECA = enzima conversora de angiotensina; ECAM = evento cardiovascular adverso maior comprometendo a morte cardiovascular, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; IC = intervalo de confiança; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; SCA = síndrome coronariana aguda; TAPD = terapia antiplaquetária dupla.			

dessas medidas, pode ser cogitado o uso do inibidor pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9). Além da terapia antiplaquetária, geralmente iniciada com aspirina, os pacientes selecionados se beneficiam da terapia antiplaquetária dupla (TAPD) ou rivaroxabana em baixa dose mais aspirina em baixa dose após SCA (37,38). Para pacientes com diabetes melito, os tratamentos com inibidores do cotransportador 2 de sódio/glicose e agonistas do receptor do peptídeo

semelhante ao glucagon 1 foram associados a desfechos melhores e agora são recomendados como tratamento de primeira linha no manejo de diabetes para fins de prevenção de DCV (39,40). Recentemente, foi descoberto que a adição de icosapent etil reduz o ECAM em pacientes com triglicerídeos elevados em um contexto de tratamento padrão para DCV (41,42). Por fim, o tratamento anti-inflamatório se mostra promissor como uma nova terapia de prevenção secundária (43,44).



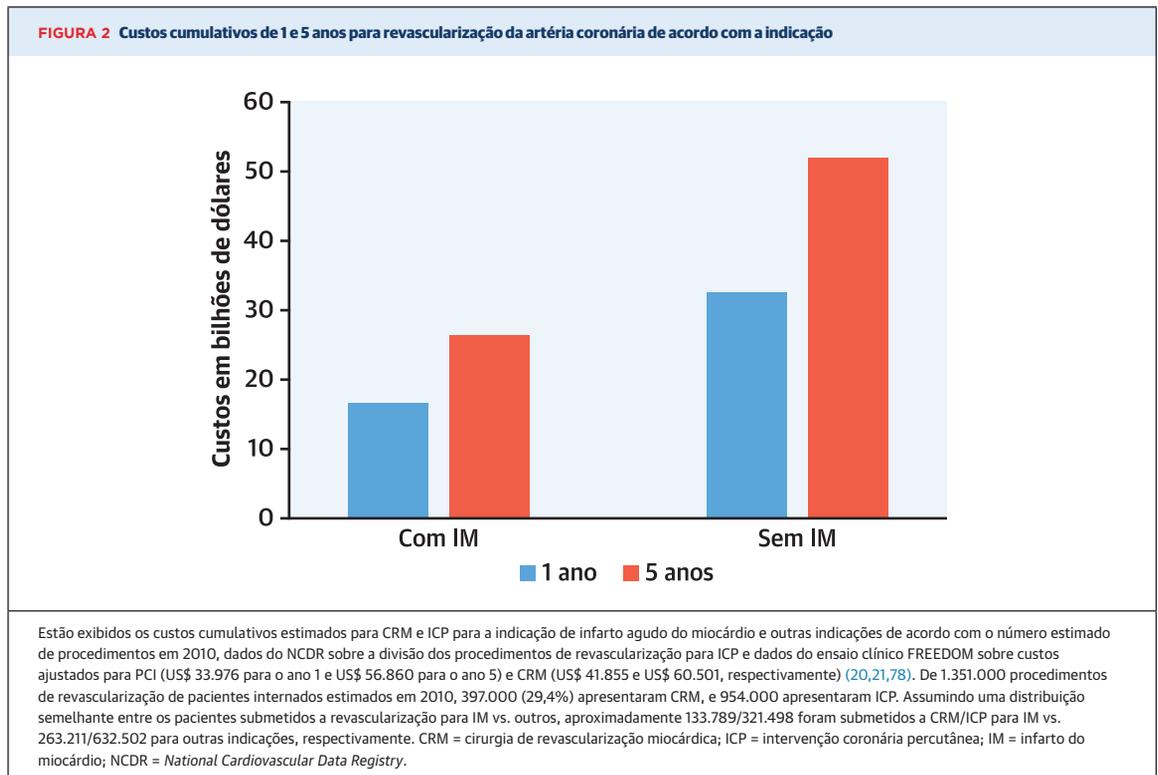
REVASCULARIZAÇÃO VS. TERAPIA MÉDICA PARA MELHORAR A SOBREVIDA SEM EVENTOS.

Uma visão geral dos principais ensaios clínicos recentes que abordam o desfecho do paciente após TMO, ICP ou CRM é apresentada na Figura 1. A base conceitual para o benefício da revascularização em pacientes com CP estável tem sido associada à suposição de que a redução da isquemia miocárdica e a melhora da perfusão miocárdica levam a um melhor desfecho clínico (45). A evidência direta do benefício da revascularização em pacientes com CP estável existe para o uso de CRM em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, CP triarterial, CP biarterial, incluindo a artéria coronária descendente anterior esquerda proximal, bem como em pacientes com diminuição da fração de ejeção ou diabetes e CP multiarterial (16). As diretrizes de prática também corroboram (recomendação de classe IIa) a CRM para pacientes com doença multiarterial e isquemia miocárdica extensa em testes provocativos, embora existam evidências de suporte predominantemente oriundas de análises observacionais retrospectivas (16). A maioria dos estudos comparando CRM a terapia médica é da década de 1980, com a terapia médica não incluindo componentes contemporâneos essenciais, como terapia antiplaquetária ou hipolipemiante agressiva, os quais demonstraram melhorar a sobrevida em pacientes com CP (46).

Ainda não se compreendem bem os mecanismos pelos quais a CRM leva a melhores desfechos em pa-

cientes selecionados com características de alto risco em comparação com a terapia médica (45). As análises do ensaio clínico STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*/Tratamento Cirúrgico para Insuficiência Cardíaca Isquêmica) não encontraram diferenças na insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* ou nas classificações de angina da CCS entre os pacientes designados para CRM vs. terapia médica em 48 meses de seguimento, o que sugere que uma melhor perfusão miocárdica com revascularização cirúrgica pode não ser um fator importante para explicar a diferença no desfecho do paciente (47). Vários estudos demonstraram que a ICP está associada à redução da carga isquêmica em pacientes com CP estável sem afetar a mortalidade ou o risco de infarto do miocárdio, demonstrando que a redução da isquemia miocárdica induzível pode não ser um fator para melhorar a sobrevida do paciente (48). Dessa forma, nem a melhora da função miocárdica pela restauração do fluxo sanguíneo epicárdico nem a redução da isquemia miocárdica pela revascularização da artéria coronária foram implicadas na sobrevida estendida em pacientes com CP estável.

A redução do risco de infarto do miocárdio foi observada com CRM (49), mas não com ICP vs. terapia médica (48). Em uma metanálise atualizada, incluindo dados do ISCHEMIA, o risco relativo de infarto do miocárdio com ICP vs. TMO foi de 0,93 [intervalo de confiança de 95% (IC): 0,83 a 1,03] com risco de infarto do miocárdio espontâneo e relacionado ao pro-



cedimento compensando um ao outro (50). No entanto, mais pacientes designados para revascularização de rotina usando ICP recebem TAPD, que está associada a 22% de redução do risco de infarto do miocárdio em pacientes com CP ou perfil de risco semelhante em uma metanálise (51). Em pacientes de alto risco com CP (por exemplo, histórico de ICP), foi observada uma redução de 53% do risco de infarto do miocárdio (52). Uma análise do TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*/Ensaio Clínico para Avaliar a Melhoria nos Desfechos Terapêuticos pela Otimização da Inibição de Plaquetas com Prasugrel-Trombólise no Infarto do Miocárdio 38) em 12.844 pacientes com SCA e ICP revelou uma terapia antitrombótica mais potente associada a menos infartos do miocárdio espontâneos [razão de risco (HR): 0,80; IC95%: 0,67 a 0,95], principalmente na fase posterior do estudo (53). Dados do PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54*/Prevenção de Eventos Cardiovasculares em Pacientes com Ataque Cardíaco Prévio Usando Ticagrelor Comparado ao Placebo em um Contexto de Aspirina-Trombólise no Infarto do Miocárdio 54) confirmaram o benefício da

redução do risco de infarto do miocárdio com TAPD em pacientes com e sem ICP (54). Está claro, portanto, que o tratamento antitrombótico mais potente está associado a um menor risco de infarto do miocárdio e que a alocação desigual desse tratamento, como no caso de ensaios clínicos de ICP vs. TMO, cria um viés contra o TMO para o desfecho de infarto do miocárdio espontâneo. A função da revascularização na prevenção do infarto do miocárdio espontâneo continua sendo um ponto de discussão ativo e de investigações futuras.

Em contraste com a ICP, a CRM não aborda estenoses focais, mas fornece novos condutos sem doença aterosclerótica. Especulamos que a CRM, contornando a circulação arterial coronariana proximal altamente enferma com condutos arteriais resistentes à aterosclerose (artérias mamárias internas ou radiais), reduz o risco de trombose vascular e infarto do miocárdio posteriores (45,55). Essa teoria é consistente com nossa compreensão do risco de CP e talvez explique por que a CRM leva a melhores desfechos do paciente em comparação com a ICP (56).

O tratamento sistêmico com TMO de pacientes com CP tem evoluído rapidamente e agora inclui a aplicação de altas doses de estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK-9, icosapent etil, TAPD, antagonistas de aldosterona em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda severamente reduzida, anticoagulação em

baixa dose, inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2 e agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1, além de tratamento emergente com anti-inflamatório. Tem sido difícil replicar o benefício da CRM observado na década de 1980 em ensaios clínicos compostos por pacientes tratados com terapias médicas contemporâneas. O ensaio clínico BARI-2D não encontrou um benefício de mortalidade com CRM sobre TMO em pacientes com CP multiarterial e diabetes melito (49). O ensaio clínico STICH falhou em demonstrar redução significativa da mortalidade com CRM sobre TMO em sua análise de desfecho especificado em pacientes com CP grave e função sistólica ventricular esquerda severamente reduzida (57). Embora uma mortalidade 10% menor tenha sido observada com CRM após 10 anos (58), o STICH não usou terapia médica, a qual, desde então, demonstrou reduzir o risco de mortalidade ou infarto do miocárdio nessa população (por exemplo, antagonistas da aldosterona, TAPD ou terapia lipídica avançada).

O ENSAIO CLÍNICO ISCHEMIA. Recentemente, foram publicados os resultados do maior ensaio clínico randomizado controlado em pacientes com CP estável (9). O ISCHEMIA, um estudo multicêntrico com 5.179 pacientes com doença cardíaca isquêmica estável e isquemia moderada a grave em teste de estresse, teve como objetivo determinar se uma estratégia invasiva de TMO mais cateterismo cardíaco e revascularização coronária (se viável) vs. uma estratégia conservadora de TMO sozinho, com a revascularização reservada para falha do tratamento, levou a um melhor prognóstico aos participantes, com um desfecho primário de infarto do miocárdio, morte cardiovascular, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou parada cardiorrespiratória ressuscitada (9).

O ISCHEMIA não revelou nenhuma diferença significativa (HR de 0,93; IC95%: 0,80 a 1,08) para o desfecho do estudo principal. Nenhuma diferença significativa foi observada para os desfechos secundários de morte cardiovascular ou morte por todas as causas, infarto do miocárdio, parada cardiorrespiratória ou acidente vascular cerebral. As taxas de hospitalização por angina instável foram menores com a revascularização de rotina, mas maiores para hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os achados mais notáveis foram os de infarto do miocárdio. As curvas de incidência cumulativa revelaram um risco inicial de aumento do infarto do miocárdio com revascularização de rotina, o que foi compensado por um benefício tardio. Consequentemente, as taxas de infarto do miocárdio periprocedimento foram quase três vezes maiores com a revascularização de rotina, mas o risco de infartos do miocárdio espontâneos foi 33%

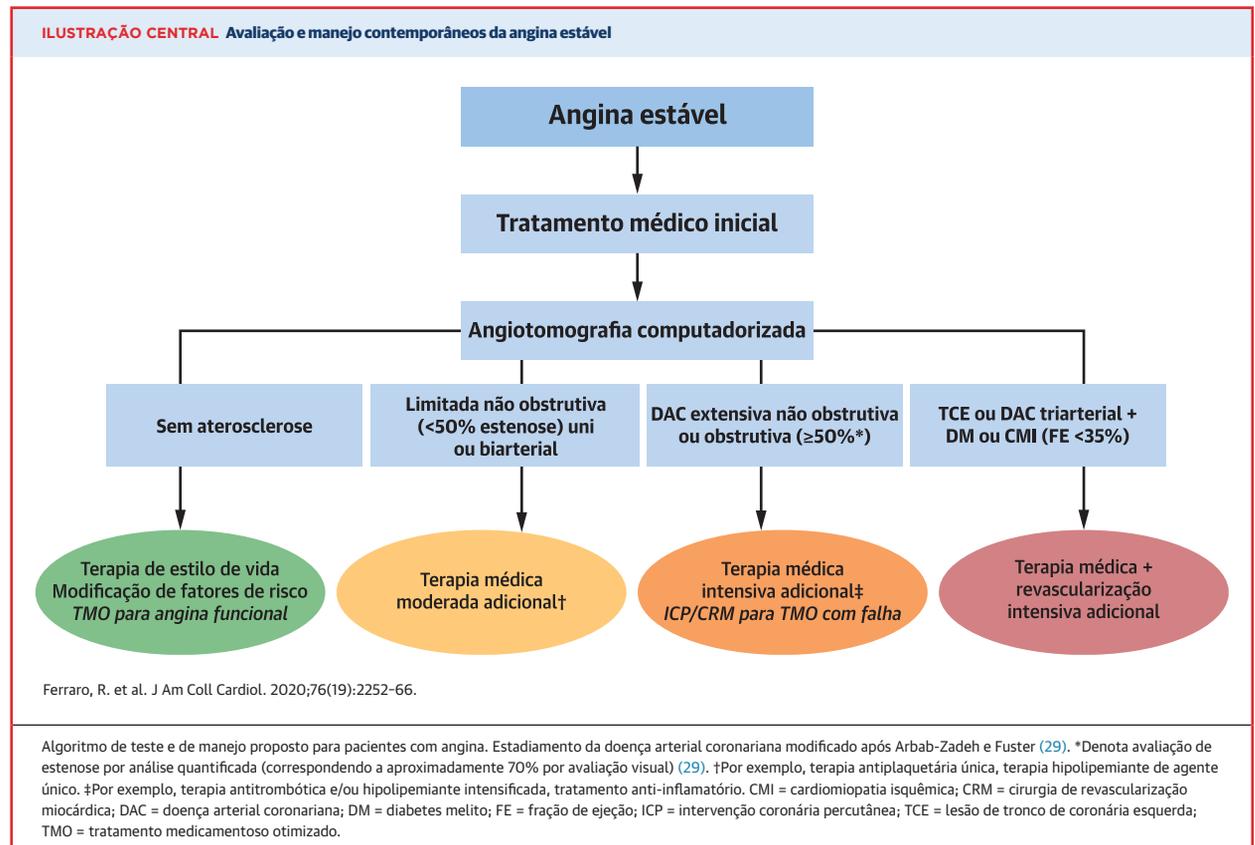
TABELA 4 Desfecho do paciente entre pacientes submetidos a ACT vs. teste funcional para avaliação de dor torácica estável em estudos clínicos

	PROMISE	SCOT-HEART	Registro dinamarquês
Tamanho da amostra, n	10.003	4.146	86.705
Seguimento mediano, meses	25	58	43
IM não fatal, HR TC (IC95%)	0,77 (0,48-1,23)*	0,60 (0,41-0,87)	0,71 (0,61-0,82)
Morte ou IM, HR TC (IC95%)	0,88 (0,67-1,15)	0,59 (0,41-0,84)†	0,87 (0,81-0,94)

Os dados foram obtidos nas respectivas publicações e análises agrupadas (15,83-85). *Indica a razão de chances em oposição à razão de risco, que não foi fornecida. †Indica morte relacionada à coronariopatia em vez de morte por todas as causas.
ACT = angiotomografia computadorizada; HR = razão de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança; IM = infarto do miocárdio; PROMISE = *Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain* (Estudo Prospectivo de Imagem Multicêntrica para Avaliação da Dor Torácica); SCOT-HEART = *Scottish Computed Tomography of the Heart* (Tomografia Computadorizada Escocesa do Coração); TC = tomografia computadorizada.

menor. A interpretação desses achados é dificultada pela alocação desigual de TAPD entre os participantes. Aproximadamente um quarto dos pacientes no braço conservador vs. metade no braço invasivo receberam TAPD aos 12 meses (24% vs. 30% na última visita do estudo). O fato de 26% das revascularizações terem sido realizadas com CRM provavelmente contribuiu ainda mais para a menor incidência de infarto do miocárdio no seguimento (49). Por fim, os critérios para infarto do miocárdio periprocedimento do ISCHEMIA foram alinhados aos padrões da *Society of Cardiovascular Angiography and Interventions*, que são muito mais rigorosos do que os propostos no documento de consenso da Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio (59). O uso de uma definição alternativa de infarto do miocárdio periprocedimento no ISCHEMIA foi associado a uma taxa de infarto do miocárdio cumulativa de 5 anos significativamente menor na estratégia conservadora vs. invasiva [12,7% vs. 15,4% (IC95% para diferença: 0,3% a 5,1%)], apesar da alocação desigual de TAPD que favoreceu a estratégia invasiva (9).

O seguimento médio no ISCHEMIA foi um pouco mais curto do que em outros ensaios clínicos comparáveis, como o COURAGE, STICH ou FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*/Avaliação de Revascularização Futura em Pacientes com Diabetes Melito: Manejo Ideal da Doença Multiarterial), o que pode limitar a sua interpretação. Por outro lado, não houve separação da sobrevida cumulativa após 5 anos e, com um seguimento mais longo, uma diferença seria inesperada (48). No COURAGE, não foi encontrada nenhuma diferença na mortalidade entre os braços em 10 anos (60). Outras limitações do ISCHEMIA são seus rigorosos critérios de entrada, o que dificultou o alcance de seus objetivos originais de registro. No SPARC (*Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in Coronary Artery Disease*/Estudo da Perfunção Miocárdica e Funções de Imagem da Anatomia



Coronária na Doença Arterial Coronariana), apenas 8% apresentavam anormalidades moderadas ou graves no teste de estresse nuclear (61). Dessa forma, a maioria dos pacientes com angina estável apresenta características de risco mais baixas e carga isquêmica menor do que os participantes do ISCHEMIA, sugerindo que a melhora dos sintomas com a revascularização de rotina pode ser menos evidente na população mais ampla de pacientes com CP estável.

Apesar dessas limitações, o ensaio clínico ISCHEMIA deu uma grande contribuição à literatura ao esclarecer a função da isquemia induzível para o manejo clínico e demonstrou que, mesmo em pacientes de alto risco com CP estável, uma estratégia de rotina invasiva vs. conservadora não está associada à melhora da sobrevivência sem eventos. O ISCHEMIA também confirmou que uma estratégia invasiva não reduz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Em análises de subgrupos pré-especificadas, nenhum dos critérios atualmente considerados de “alto risco” (como doença multiarterial, acometimento da artéria descendente anterior esquerda proximal ou isquemia induzível grave) foi associado com melhor desfecho do paciente nos braços invasivo vs. conservador. A falta de desfecho prognós-

tico da gravidade da isquemia no ISCHEMIA também foi observada no COURAGE (60,62). Por outro lado, os pacientes com aterosclerose extensa (por exemplo, acometimento triarterial) apresentavam maior risco de ECAM em comparação àqueles com CP uniarterial, confirmando que a impulsora dos eventos é a carga aterosclerótica, e não a isquemia (29,60,62). Em um ensaio clínico complementar do ISCHEMIA de estudo prospectivo de pacientes com doença renal grave, uma estratégia de revascularização de rotina foi associada a uma maior incidência de acidente vascular cerebral do que a estratégia conservadora (HR: 3,76; IC95%: 1,52 a 9,32) e com uma maior incidência de morte ou início de diálise (HR: 1,48; IC95%: 1,04 a 2,11) (63).

RISCOS E CUSTOS DA TERAPIA MÉDICA E DA REVASCULARIZAÇÃO

A terapia médica em si não é livre de riscos e pode levar a uma ampla variedade de efeitos adversos, incluindo insuficiência renal, hepatotoxicidade, complicações hemorrágicas, anafilaxia, anormalidades hematológicas, entre outros. Com a seleção cuidadosa do paciente, porém, o benefício da terapia medicamentosa

para CP supera o risco e leva a melhores desfechos do paciente. Os custos da terapia médica são consideráveis. Os custos médios anuais com medicamentos para pacientes com CP estável presentes no registro REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health/Redução de Aterotrombose para Saúde Contínua*) ultrapassaram US\$ 2.500, com a terapia hipolipemiante sendo responsável pela maior parte do valor (64). Desde a publicação do REACH, os custos com terapia médica aumentaram juntamente com novos tratamentos, em especial após a introdução de inibidores de PCSK-9 (65). À medida que novos tratamentos continuam a surgir, incluindo aqueles que fornecem grandes benefícios, pode-se esperar que esses custos continuem a aumentar caso não haja mudanças estruturais significativas no sistema de atenção à saúde dos Estados Unidos.

Os riscos associados à revascularização são consideráveis. Complicações após ICP para todas as indicações, exceto infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, foram observadas em 4,5% de 787.980 pacientes com base em dados autorrelatados no NCDR (21). Além disso, um adicional de 2% apresentou sangramento ou complicações vasculares que requerem tratamento (21). Em uma amostra validada de um consórcio multicêntrico dos Estados Unidos, 10,7% de 64.335 pacientes apresentaram insuficiência renal aguda, complicações vasculares, sangramento gastrointestinal ou ECAM após ICP usando um cateter de 6 French (66). Desde então, o acesso radial e o uso de cateteres ainda menores levaram a taxas reduzidas de eventos adversos; 7,1% vs. 8,8% com acesso femoral em uma metanálise (67).

Em ensaios clínicos, porém, nem sempre são captadas complicações como insuficiência renal, lesão vascular ou sangramento. Complicações específicas após ICP eletiva foram investigadas em 440 pacientes em hospitais privados e públicos no Brasil, revelando uma taxa de complicações de 22% (68). Entre as complicações após a ICP, a significância dos infartos do miocárdio periprocedimento continua controversa. Em 1.949 pacientes submetidos a ICP eletiva na Mayo Clinic, 19,6% apresentaram aumento da troponina pós-procedimento, indicando lesão aguda do miocárdio (69). Embora a elevação da troponina tenha sido um preditor independente de mortalidade em longo prazo, muitos estudos subsequentes questionaram o significado clínico de um pequeno aumento da troponina após a ICP (70,71), e o limiar para lesão miocárdica pós-procedimento clinicamente significativa ainda é fortemente debatido. Como resultado, os estudos estão usando critérios muito diferentes para definir o infarto do miocárdio periprocedimento, levando a incidências que variam em 400% ou mais (72). A Definição Universal de Infarto do Miocárdio requer

tanto um biomarcador quanto um eletrocardiograma ou uma evidência de imagem de infarto do miocárdio após revascularização (59). No entanto, dados de biomarcadores, exames de imagem e até mesmo eletrocardiogramas não são obtidos rotineiramente, o que leva à subnotificação. Por meio de ressonância magnética (RM), foram encontradas evidências de lesão miocárdica irreversível em 28% dos pacientes após ICP eletiva (73). Talvez ainda mais preocupante seja a incidência de infartos cerebrais silenciosos agudos pós-procedimento, os quais raramente são investigados, mas podem ser detectados por RM. Uma metanálise de exames de RM do cérebro pré- e pós-ICP revelou evidências de infartos cerebrais silenciosos em 14% dos pacientes (média de 10 estudos) (74). Pacientes submetidos a CRM revelam infartos cerebrais em 25% dos casos (média de nove estudos) (74). Mesmo se não associados a um acidente vascular cerebral clínico evidente, os infartos cerebrais silenciosos estão associados a declínio cognitivo e depressão (75).

Os recursos consumidos pela revascularização também são substanciais. O custo hospitalar médio entre 833.344 pacientes nos Estados Unidos foi de US\$ 23.211 para ICP, que aumentou para US\$ 37.524 para 9,3% dos pacientes que apresentaram readmissão não planejada dentro de 30 dias (76). Dados agrupados de 11 estudos realizados nos Estados Unidos revelaram que o custo médio para a CRM era de US\$ 61.445 (77). Mesmo usando os dados conservadores do ensaio clínico FREEDOM publicado em 2012, o custo anual estimado para revascularização ficou em US\$ 30 bilhões para aproximadamente 900.000 revascularizações realizadas nos Estados Unidos por ano para angina estável ou “instável” (78) (Figura 2). Os custos de revascularização representaram mais de 50% das despesas anuais de hospitalização no registro REACH (64). Uma estratégia de proceder rotineiramente com ICP em pacientes com CP estável é mais cara do que uma abordagem focada no TMO (79). Portanto, os riscos e despesas associados à ICP e à CRM devem ser comparados a seus benefícios ao cogitar as opções de manejo em pacientes com CP estável.

A SIGNIFICÂNCIA DA DOENÇA NÃO OBSTRUTIVA

Por décadas, o foco para avaliação e tratamento de pacientes com dor torácica estável tem sido a CP obstrutiva. Porém, dados da angiografia coronária invasiva e não invasiva têm demonstrado que a CP não obstrutiva, quando extensa, pode estar associada ao risco de infarto do miocárdio e morte cardíaca semelhante à doença obstrutiva, consistente com o conceito de um *continuum* de risco de aterosclerose (29,80,81).

No ensaio clínico PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*/Estudo Prospectivo de Imagem Multicêntrica para Avaliação da Dor Torácica), a maioria das mortes cardiovasculares ou dos infartos do miocárdio (67%) ocorreu em pacientes com um teste de estresse normal na linha de base do estudo, descobrindo-se que a maioria apresentou doença aterosclerótica não obstrutiva por tomografia computadorizada (TC) (82). Isso sugere que, ao confiarmos nos resultados do teste de esforço, perdemos a oportunidade de implementar medidas preventivas abrangentes na maioria dos pacientes que apresentam dor torácica estável. O ensaio clínico SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the Heart*/Tomografia Computadorizada Escocesa do Coração) revelou um risco 41% (IC95%: 0,41 a 0,84) menor de morte relacionada à doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio (2,3% vs. 3,9%) em pacientes atribuídos a uma estratégia funcional anatômica vs. tradicional (83). Isso foi atribuído à detecção de aterosclerose coronária não obstrutiva e ao início da terapia preventiva dirigida (por exemplo, estatinas). Portanto, a capacidade de detecção não invasiva da doença aterosclerótica não obstrutiva pela TC deve ser considerada uma oportunidade importante para iniciar a prevenção mais precoce no processo da doença, uma estratégia comprovadamente eficaz na redução de eventos adversos (29).

IMPLICAÇÕES PARA A AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL

Os três objetivos centrais na avaliação de pacientes com angina estável são: 1) estabelecer a gravidade dos sintomas; 2) confirmar a presença e a extensão da CP; e 3) identificar características de alto risco que podem justificar revascularização. A maioria dos pacientes com CP não apresenta angina ou apresenta apenas angina leve, que pode ser controlada com medicamentos. No entanto, alguns pacientes, principalmente aqueles que são fisicamente muito ativos, podem obter benefícios sintomáticos consideráveis com a revascularização. Um histórico cuidadoso geralmente é suficiente para estabelecer o padrão e a gravidade dos sintomas. Embora pareça tentador obter testes de exercícios para verificar os sintomas, nem a ausência nem a presença de sintomas indúziu têm probabilidade de mudar o manejo, o qual se baseia no relato do paciente sobre os sintomas durante as atividades de vida diária.

A melhor avaliação da presença e da extensão da doença arterial coronariana se dá por meio não invasivo por angiotomografia computadorizada, devido à sua capacidade de detectar doença aterosclerótica obstrutiva e não obstrutiva. Em comparação direta

com a avaliação tradicional usando testes de estresse, a TC demonstrou produzir estratificação de risco superior devido à sua capacidade de diferenciar o risco em pacientes de acordo com a presença e extensão da doença aterosclerótica coronariana (82). É importante ressaltar que o manejo guiado por TC está associado a melhores desfechos dos pacientes em comparação à abordagem tradicional que usa testes funcionais (84). A Tabela 4 revela menor risco de morte ou infarto do miocárdio não fatal nos ensaios clínicos PROMISE e SCOT-HEART e em um grande registro dinamarquês (15,83-85). Embora os resultados individuais do PROMISE não tenham sido estatisticamente significativos, provavelmente devido ao poder estatístico insuficiente, as análises agrupadas revelaram uma redução de 31% nas chances de infarto do miocárdio com TC vs. teste tradicional (84).

Um desafio que permanece na avaliação de pacientes com angina estável é determinar a necessidade/adequação da revascularização para melhorar a sobrevida sem ECAM. Embora as diretrizes de prática clínica ainda listem certas características anatômicas (por exemplo, lesão de tronco de coronária esquerda, doença triarterial ou CP multiarterial incluindo a artéria coronária descendente anterior esquerda proximal) como critérios de alto risco, o ensaio clínico ISCHEMIA sugere que apenas a lesão de tronco de coronária esquerda permanece incontestável (embora não testada neste ensaio clínico) na indução de revascularização nesse contexto. O requisito mínimo para a avaliação de pacientes com angina estável, portanto, é a exclusão da lesão de tronco de coronária esquerda, que pode ser realizada, como na ISCHEMIA, por meio da angiotomografia computadorizada.

No cenário de equilíbrio para desfechos duros, pesquisas futuras podem abordar diretamente o impacto do manejo guiado por TC e cogitar mais fortemente as complicações do procedimento na análise de desfecho de estratégias de manejo conservadoras e invasivas. Muitas outras características da placa aterosclerótica podem ser obtidas por TC, as quais foram associadas a um risco maior de eventos adversos (por exemplo, placa de baixa densidade, remodelação externa), embora nenhuma tenha sido validada prospectivamente para guiar o manejo de modo eficaz. Estudos futuros podem delinear se alguns desses recursos geram valor incremental para a identificação de pacientes que podem se beneficiar de intervenções avançadas.

O manejo guiado por reserva de fluxo fracionada (RFF) tem sido usado em um subconjunto de pacientes com CP estável com alegações de custo-efetividade e melhor desfecho do paciente (86,87). Conceitualmente, o ensaio clínico ISCHEMIA, pelo menos parcialmente, invalida o conceito de tratamento guiado por RFF, pois é

baseado na ideia de tratar lesões indutoras de isquemia. De fato, o estudo FAME 2 não encontrou risco reduzido de morte ou infarto do miocárdio entre pacientes com CP estável designados para revascularização guiada por RFF vs. manejo médico, apesar de favorecer o braço de RFF ao alocar TAPD em uma proporção muito maior vs. TMO e estabelecer critérios restritivos para infartos do miocárdio periprocedimento (8,88). Além disso, a economia de custos e os benefícios de desfecho aparentes com o manejo guiado por RFF relatados em estudos observacionais carecem de verdadeiros grupos de controle sem RFF ou revascularização (87). As avaliações de RFF invasiva e não invasiva são caras e, no momento, ainda não apresentam evidências conclusivas de melhora no desfecho do paciente em comparação ao TMO. Juntamente com as restrições de custo, o uso da RFF deve ser restrito às poucas situações em que os sintomas não podem ser controlados por medicamentos e em que uma lesão culpada não possa ser identificada.

Um algoritmo de avaliação e manejo simplificado para pacientes com angina estável é apresentado na [Ilustração Central](#). A maioria dos pacientes precisará de um único teste e de nenhuma revascularização. O teste de estresse pode ser cogitado nos casos em que o manejo for afetado (por exemplo, incerteza da origem ou da gravidade dos sintomas), embora um histórico cuidadoso deva estabelecer as características dos sintomas na maioria dos casos. O teste funcional também pode ser útil em pacientes de baixo risco ou em casos com TC de baixa qualidade de imagem (por exemplo, no cenário de calcificação da artéria coronária muito grave ou artefatos de movimento).

Os pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda significativa ($\geq 50\%$ de estenose) foram excluídos do registro em ensaios clínicos recentes com uma estratégia de tratamento conservadora e, portanto, podem ser identificados por angiogramia computadorizada e considerados para revascularização. Além disso, os estudos BARI-2D e FREEDOM corroboram a CRM em pacientes diabéticos com CP extensiva (por exemplo, acometimento triarterial) (49,56,89). Pacientes com CP multiarterial e disfunção sistólica ventricular esquerda grave (fração de ejeção $< 35\%$) podem ser considerados para CRM com base no ensaio clínico STICH (58). A decisão de realizar a revascularização na maioria dos pacientes com CP estável, porém, deve ser orientada pelos sintomas.

RESUMO E CONCLUSÕES

O melhor tratamento da coronariopatia se dá por meio de uma abordagem abrangente, que visa deter a doença aterosclerótica e reduzir o risco de trombose. Infelizmente, nosso sucesso na modificação ideal dos

fatores de risco em pacientes com CP estável permanece baixo: apenas 41% dos pacientes atingiram todos os objetivos básicos no recente ensaio clínico ISCHEMIA, com taxas de sucesso provavelmente ainda mais baixas fora do contexto de um ensaio clínico rigoroso. Um foco maior no alcance das metas de prevenção em pacientes com CP terá um grande impacto no desfecho do paciente e nas taxas de hospitalização, e mais recursos e incentivos devem ser alocados para melhorar a prevenção secundária.

O ensaio clínico ISCHEMIA sugere que mesmo pacientes de alto risco selecionados com carga isquêmica extensa não obtêm benefícios com a revascularização, exceto angina inaceitável, apesar da TMO. Como o ISCHEMIA excluiu pacientes com angina inaceitável, insuficiência cardíaca avançada e aqueles com lesão de tronco de coronária esquerda desprotegida, nossa avaliação pode ser direcionada para identificar esses pacientes para cogitar a revascularização juntamente com uma estratégia inicial de TMO.

A aterosclerose é uma doença sistêmica da circulação arterial, com áreas focais de manifestação mais grave. Do ponto de vista de exames de imagem, o paradigma do teste de isquemia pode ter chegado ao fim. Evidências recentes dos estudos COURAGE, PROMISE, SCOT-HEART e ISCHEMIA demonstraram que o teste funcional para isquemia miocárdica induzível é inferior à avaliação anatômica para estratificação de risco e manejo de pacientes com suspeita de CP ou CP conhecida. De modo consistente a um grande corpo de evidências, o risco de CP é mediado pela extensão da carga da doença aterosclerótica e não pela extensão da isquemia induzível. Dado que 55% dos pacientes apresentavam CP não obstrutiva por TC no PROMISE, que foi associada a 77% das mortes cardiovasculares e infartos do miocárdio no seguimento, há uma imensa oportunidade de impactar a doença em um estágio inicial em uma grande população de pacientes com CP oculta.

Por fim, para permitir um foco maior na prevenção, nosso sistema de saúde deve ajustar suas estruturas de reembolso e incentivar a prevenção. Os sistemas de atenção à saúde começaram a fazer a transição para a atenção à saúde baseada em valor e pagam aos prestadores por serviços vinculados ao melhor desfecho para o paciente. Essas iniciativas precisam ser fortalecidas para corroborar nossa transição de um foco em procedimentos para a prevenção, a qual é necessária para diminuir a carga das DCV no mundo inteiro no século 21.

RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA

O Dr. Blaha recebeu financiamento da Amgen Foundation; e faz parte do conselho consultivo da Amgen,

Sanofi, Regeneron, Novartis, Novo Nordisk, Bayer, Akcea e Kowa. O Dr. Arbab-Zadeh recebeu financiamento da Canon Medical Systems. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Armin A. Zadeh, Department of Medicine, Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 North Wolfe Street, Halsted 562, Baltimore, Maryland, EUA – 21287-0025. E-mail: azadeh1@jhmi.edu. Twitter: @Armin_Zadeh.

REFERÊNCIAS

- Sisko AM, Keehan SP, Poisal JA, et al. National health expenditure projections, 2018-27: Economic and demographic trends drive spending and enrollment growth. *Health Aff (Millwood)* 2019;38:491-501.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-596.
- Kini V, McCarthy FH, Dayoub E, et al. Cardiac stress test trends among US patients younger than 65 years, 2005-2012. *JAMA Cardiol* 2016;1:1038-42.
- Kempf J, Buysman E, Brixner D. Health resource utilization and direct costs associated with angina for patients with coronary artery disease in a US managed care setting. *Am Health Drug Benefits* 2011;4:353-61.
- Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2020;382:1468-70.
- Leucker TM, Schulman SP, Gerstenblith G. Stable ischemic heart disease: how to keep it that way. *J Clin Invest* 2020;130:1055-7.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
- Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:773-86.
- Spertus JA, Jones P, McDonnell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43-9.
- Kureshi F, Shafiq A, Arnold SV, et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: Insights from the angina prevalence and provider evaluation of angina relief (APPEAR) study. *Clin Cardiol* 2017;40:6-10.
- Beatty AL, Spertus JA, Whooley MA. Frequency of angina pectoris and secondary events in patients with stable coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2014;114:997-1002.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: Data from the international observational CLARIFY registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-9.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-164.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452-7.
- Wadhwa RK, Sukul D, Secemsky EA, et al. Temporal trends in unstable angina diagnosis codes for outpatient percutaneous coronary interventions. *JAMA Intern Med* 2018;179:259-61.
- McNeely CA, Brown DL. Gaming, upcoding, fraud, and the stubborn persistence of unstable angina. *JAMA Intern Med* 2018;179:261-3.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447-54.
- Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI registry of the national cardiovascular data registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2017-31.
- Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359:677-87.
- Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408-19.
- Al-Lameh R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40.
- Al-Lameh R, Howard JP, Shun-Shin MJ, et al. Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio as predictors of the placebo-controlled response to percutaneous coronary intervention in stable single-vessel coronary artery disease. *Circulation* 2018;138:1780-92.
- Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, Al-Lameh R, Francis DP. Faith healing' and 'subtraction anxiety' in unblinded trials of procedures: lessons from DEFER and FAME-2 for end points in the ISCHEMIA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004665.
- Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147-56.
- Habib PJ, Green J, Butterfield RC, et al. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:112-20.
- Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2467-78.
- Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the vulnerable plaque—transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:846-55.
- Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation: endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
- Maron DJ, Mancini GBJ, Hartigan PM, et al. Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2297-305.
- Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, et al. Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: the BARI 2D trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:765-73.
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:789-801.
- SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.

37. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
38. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
39. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
41. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
42. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Reduction in first and total ischemic events with icosapent ethyl across baseline triglyceride tertiles. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1159-61.
43. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
44. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
45. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:964-76.
46. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
47. Mark DB, Knight JD, Velazquez EJ, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:392-9.
48. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40.
49. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
50. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2020;142:841-57.
51. Squizzato A, Bellésini M, Takeda A, Middeldorp S, Donadini MP. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD005158.
52. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
53. Scirica BM, Bergmark BA, Morrow DA, et al. Nonculprit lesion myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1095-106.
54. Furtado RHM, Nicolau JC, Magnani G, et al. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2020;41:1625-32.
55. Arbab-Zadeh A, Fuster V. From detecting the vulnerable plaque to managing the vulnerable patient. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1582-93.
56. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
57. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
58. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20.
59. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
60. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GB, et al. Effect of coronary anatomy and myocardial ischemia on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005079.
61. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:462-74.
62. Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial: coronary anatomy versus ischemia. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:195-201.
63. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:1608-18.
64. Mahoney EM, Wang K, Cohen DJ, et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:38-45.
65. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: Insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:1369-74.
66. Grossman PM, Gurm HS, McNamara R, et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better. *J Am Coll Cardiol Interv* 2009;2:636-44.
67. Ferrante G, Rao SV, Juni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:1419-34.
68. Ferreira RM, de Souza E Silva NA, Salis LHA. Complications after elective percutaneous coronary interventions: a comparison between public and private hospitals. *Indian Heart J* 2018;70:32-6.
69. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1765-70.
70. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001;104:642-7.
71. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:477-86.
72. Idris H, Lo S, Shugman IM, et al. Varying definitions for periprocedural myocardial infarction alter event rates and prognostic implications. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001086.
73. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111:1027-32.
74. Indja B, Woldendorp K, Vallety MP, Grieve SM. Silent brain infarcts following cardiac procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010920.
75. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
76. Kwok CS, Rao SV, Potts JE, et al. Burden of 30-day readmissions after percutaneous coronary intervention in 833,344 patients in the United States: predictors, causes, and cost: insights from the nationwide readmission database. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018;11:665-74.
77. Nicholson G, Gandra SR, Halbert RJ, Richhariya A, Nordyke RJ. Patient-level costs of major cardiovascular conditions: a review of the international literature. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016;8:495-506.
78. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: Results from the FREEDOM trial. *Circulation* 2013;127:820-31.
79. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:12-20.
80. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:1754-63.
81. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, et al. Prognostic value of non-obstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282-91.
82. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: Insights from the PROMISE trial (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation* 2017;135:2320-32.

83. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-33.
84. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004419.
85. Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1761-70.
86. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
87. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010;122:2545-50.
88. Arbab-Zadeh A. Fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention is not a valid concept. *Circulation* 2014;129:1871-8.
89. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with coronary disease—a moving target amid evolving therapies? *N Engl J Med* 2009;360:2570-2.
90. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
91. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
92. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9.
93. Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT, et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;241:87-96.
94. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
95. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
96. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
97. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
98. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
99. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
100. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
101. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
102. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
103. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
104. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
105. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
106. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
107. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

PALAVRAS-CHAVE aterosclerose, coronariopatia, doença arterial coronariana, doença cardíaca isquêmica estável, síndrome isquêmica

COMENTÁRIO EDITORIAL



Doença arterial coronária estável: de volta ao futuro

Prof. Dr. Antonio de Padua Mansur*

A doença isquêmica do coração é a principal causa de morte na população brasileira (1). O principal mecanismo etiopatogênico é o processo da aterosclerose e está diretamente relacionado com o número e intensidade dos principais fatores de risco, a saber: idade, sexo masculino, antecedentes familiares para a doença aterosclerótica coronária (DAC), diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo. Quanto maior o número e a intensidade desses fatores de risco maior a extensão da doença aterosclerótica e, conseqüentemente, a morbimortalidade por DAC. Essa doença é insidiosa, inicia-se na primeira década de vida e, comumente, os sintomas iniciam-se a partir da sexta década de vida. A angina de peito é o principal sintoma, porém a maioria dos indivíduos com DAC é assintomática e estudos observacionais mostraram que a ausência de angina pode ocorrer em até 80% dos pacientes. Quando sintomáticos, a maioria encontra-se na classe funcional I e II da Canadian Cardiovascular Society (CCS), isto é, os pacientes não têm significativo comprometimento funcional para as suas atividades físicas habituais. Portanto, uma fração muito pequena de pacientes encontra-se em CCS III e IV. Essa pequena parcela pode se beneficiar de um procedimento de revascularização do miocárdio, percutâneo ou cirúrgico, quando refratários ao tratamento medicamentoso otimizado (TMO). A prevenção primária e secundária, pelo controle dos principais fatores de risco, é o ponto alto e inquestionável do tratamento da DAC que tem como principais objetivos a redução dos sintomas, da progressão da lesão aterosclerótica e dos eventos cardiovasculares (2,3). Observamos, desde a década de 80, uma progressiva e significativa melhora no diagnóstico, no tratamento medicamentoso e nos procedimentos de revascularização do miocárdio. Da mesma forma, uma série de estudos randomizados foram realizados para se certificar dos benefícios dos medicamentos e dos pro-

cedimentos de revascularização e, esses estudos, foram as bases das várias diretrizes para orientar o adequado manuseio dos pacientes com DAC.

Esta edição do *Journal of American College of Cardiology* em português publicou um envolvente artigo de revisão por Ferraro e colaboradores sobre avaliação e manuseio dos pacientes com angina estável (4). Os autores, com base nos estudos randomizados mais recentes, destacaram alguns aspectos importantes. Primeiro, a eficácia cada vez maior do tratamento medicamentoso e da necessidade cada vez menor dos procedimentos de revascularização ficando esses últimos, em especial a revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM), limitados a pacientes com angina CCS III e IV, lesão de tronco de coronária esquerda (TCE), disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e DAC multiarterial em pacientes diabéticos. Mesmo assim, após os resultados do estudo ISCHEMIA (5), somente a lesão de TCE e os pacientes com angina III e IV apesar do TMO teriam a indicação inquestionável de revascularização do miocárdio. Segundo destaque é o mesmo risco de morte dos pacientes submetidos a procedimentos de revascularização (percutânea ou CRM) quando comparados ao TMO resultado esse observado nos estudos BARI-2D (6), COURAGE (7) e STICH (8), fortalecendo a estratégia inicial pelo TMO. Terceiro, é a importância de seguir as medicações e as metas preconizadas pelas diretrizes para o controle dos principais fatores de risco associadas à alimentação e atividade física adequadas na redução da morbimortalidade. Quarto, os autores sugerem um algoritmo simples e objetivo para o diagnóstico e manuseio da angina estável. Em resumo, os autores orientam inicialmente o TMO seguido da tomografia computadorizada das artérias coronárias (TCAC) e o posterior tratamento adicional, se necessário, dependerá dos resultados observados na TCAC, por exemplo, a indicação da revascularização do miocárdio nos pacientes com lesão de TCE \geq 50%. Essa sugestão da escolha refe-

* Professor Associado da FMUSP; Médico Assistente do InCor-HC.FMUSP.

rencial da TCAC sobre um teste funcional foi amparada principalmente pela capacidade da TCAC de ser o melhor exame complementar não invasivo para detectar a presença e a extensão da DAC. Estudo de metanálise que incluiu dois grandes estudos (PROMISE, SCOT-HEART) mostrou uma redução de 31% na chance de ter um infarto do miocárdio nos pacientes submetidos à TCAC comparada aos testes funcionais, mas não se observou redução da mortalidade por todas as causas e a TCAC associou-se a maior número de procedimentos de revascularização (9). Porém, a sugestão da aplicação desse algoritmo no manuseio da DAC é ainda controversa, em especial para os países em desenvolvimento que apesar da DAC ser a principal causa de morte na população os recursos são escassos como observado no Brasil. Do ponto de vista prático, a importância da TCAC é no diagnóstico de lesão de TCE e para excluir a presença de DAC nos indivíduos com sintomas e exames funcionais duvidosos. Contudo, a incidência da lesão de TCE \geq 50% é baixa na população com DAC e esta incidência aumenta progressivamente nos pacientes com mais sintomas e isquemia miocárdica em testes funcionais. Porém, não existem estudos de análise de prevalência de lesão de TCE \geq 50% para os diferentes graus de angina e de extensão de isquemia miocárdica. No estudo ISCHEMIA, 5% dos pacientes de alto risco com isquemia de moderada a importante extensão tinham lesão de TCE \geq 50%. Da mesma forma,

muitos desses pacientes de alto risco, com teste funcionais mostrando extensa isquemia, são preferencialmente submetidos ao cateterismo cardíaco, sendo, portanto, na maioria das vezes desnecessário a realização da TCAC nesse grupo de pacientes. Portanto, é muito discutível do ponto de vista de custo e benefício o uso da TCAC para o diagnóstico rotineiro de lesão de TCE \geq 50% ou mesmo o uso populacional da TCAC para o diagnóstico da DAC. Apesar das melhorias técnicas do procedimento, não sabemos também o impacto da radiação pelo uso generalizado da TCAC na incidência de câncer e do uso de contrastes, em especial na população mais idosa, onde é alta a prevalência de DAC.

Em conclusão, o diagnóstico de DAC é realizado por uma anamnese detalhada com o uso da TCAC ou de testes funcionais como possíveis exames complementares e o tratamento é eminentemente clínico com mudanças no estilo de vida e uso de medicações comprovadamente eficazes na redução da morbimortalidade por DAC e, segundo os estudos mais recentes, com resultados semelhantes aos procedimentos de revascularização, exceto, atualmente, nos indivíduos com lesão de TCE \geq 50% e angina CCS III e IV refratária ao tratamento medicamentoso. No futuro, o desenvolvimento de novas medicações fortalecerá ainda mais o tratamento clínico com consequente redução dos procedimentos de intervenção cirúrgico e percutâneo.

REFERÊNCIAS

1. Mansur AP, Favarato D. Trends in Mortality Rate from Cardiovascular Disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:20-5.
2. Mansur AP. Prevenção primária das doenças cardiovasculares. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2019. 288p.
3. Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med.* 2014;127:807-12.
4. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, Michos ED, Blaha MJ, Jones SR, Sharma G, Trost JC, Boden WE, Weintraub WS, Lima JAC, Blumenthal RS, Fuster V, Arbab-Zadeh A. Evaluation and Management of Patients With Stable Angina: Beyond the Ischemia Paradigm: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2252-66.
5. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1395-1407.
6. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-15.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
8. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1607-16.
9. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, et al. Clinical Outcomes After Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e004419.

O PRESENTE E O FUTURO

AVANÇOS HISTÓRICOS EM PERSPECTIVA DO JACC

Uma experiência de 5 décadas com dissecação da aorta tipo A



Avanços Históricos em Perspectiva do JACC

Yuanjia Zhu, MD,^a Bharathi Lingala, PHD,^a Michael Baiocchi, PHD,^b Jacqueline J. Tao, BS,^c Veronica Toro Arana, BS,^c Jason W. Khoo, BA,^c Kiah M. Williams, BA,^c Abd Al-Rahman Traboulsi, BS,^c Hilary C. Hammond, MMS, PA-C,^a Anson M. Lee, MD,^a William Hiesinger, MD,^a Jack Boyd, MD,^a Philip E. Oyer, MD, PHD,^a Edward B. Stinson, MD,^a Bruce A. Reitz, MD,^a R. Scott Mitchell, MD,^a D. Craig Miller, MD,^a Michael P. Fischbein, MD, PHD,^a Y. Joseph Woo, MD^a

RESUMO

A classificação de Stanford para dissecação da aorta foi descrita em 1970. A classificação propunha que a dissecação da aorta tipo A deveria ser submetida a reparo cirúrgico imediato, enquanto a dissecação da aorta tipo B poderia ser tratada clinicamente. Desde então, as ferramentas diagnósticas e o manejo da dissecação aguda da aorta tipo A (DAATA) passaram por melhorias substanciais. Este artigo avaliou as mudanças históricas no reparo de DAATA na Universidade de Stanford desde o estabelecimento da classificação de dissecação da aorta 50 anos atrás. As abordagens cirúrgicas nos segmentos proximal e distal da aorta, os métodos de perfusão cerebral e as estratégias de canulação foram revisados. Análises adicionais com pacientes submetidos a reparo de DAATA na universidade no período de 1967 a dezembro de 2019 foram realizadas para melhor ilustrar a experiência de Stanford no manejo de DAATA. Embora a complexidade técnica tenha aumentado ao longo do tempo, a sobrevida pós-operatória continuou melhorando. Uma investigação mais aprofundada é necessária para delinear os fatores associados aos melhores desfechos observados neste estudo. (J Am Coll Cardiol 2020;76:1703-13) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.

A dissecação da aorta tipo A é uma doença devastadora que requer uma abordagem multidisciplinar e coordenada para um rápido diagnóstico e início do tratamento. A reconstrução cirúrgica de aneurismas e dissecações da aorta tem sido um aspecto importante do programa da Universidade de Stanford. A classificação de Stanford para dissecação da aorta foi descrita pela primeira vez em 1970, sendo ainda utilizada no mundo todo (1). A dissecação da aorta tipo A está associada a alta mortalidade caso não seja feita intervenção imediata com reparo cirúrgico (1). Essa classificação foi uma descoberta importante que abriu caminho para

as estratégias de tratamento da dissecação da aorta nas décadas seguintes.

Embora a realização de intervenção cirúrgica imediata tenha aumentado significativamente a taxa de sobrevida após a dissecação aguda da aorta tipo A (DAATA), a mortalidade operatória permaneceu alta (1). De acordo com estudos contemporâneos, foi relatada uma mortalidade hospitalar de 22% na última década (2,3). Embora os sintomas da doença não tenham mudado ao longo do tempo, várias ferramentas diagnósticas evoluíram drasticamente (4,5). Além disso, com o recente aprimoramento das técnicas cirúrgicas



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Cirurgia Cardiorrástica, Stanford University, Stanford, Califórnia, EUA; ^bDepartamento de Saúde Populacional e Epidemiologia, Stanford University, Stanford, Califórnia, EUA; e ^cFaculdade de Medicina, Stanford University, Stanford, Califórnia, EUA. Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências financiadoras dos setores privados, comerciais e sem fins lucrativos. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite a página de [instruções aos autores do JACC](#).

Manuscrito recebido em 1 de julho de 2020; manuscrito revisado em 20 de julho de 2020 e aceito em 28 de julho de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AVC = acidente vascular cerebral
DAATA = dissecação aguda da aorta tipo A
ETE = ecocardiograma transesofágico
FET = *frozen elephant trunk*
HPPCT = hipotermia profunda com parada circulatória total
OR = *odds ratio* (razão de chances)
PCAS = perfusão cerebral anterógrada seletiva
PCR = perfusão cerebral retrógrada
PEIP = ponderação estabilizada pelo inverso da probabilidade

e dos métodos de proteção cerebral, alguns estudos defendem uma abordagem cirúrgica mais agressiva, estendendo o reparo definitivo à raiz e ao arco da aorta, com ou sem o reparo da aorta descendente (6,7).

Neste artigo, objetivamos avaliar o histórico de reparo de DAATA na Universidade de Stanford desde o estabelecimento da classificação de dissecação da aorta 50 anos atrás. Foram incluídos no estudo pacientes que chegaram à nossa instituição com DAATA e que foram submetidos a reparo cirúrgico no período de 1967 a dezembro de 2019, a fim de investigar as mudanças nas estratégias de manejo e nos desfechos cirúrgicos. Foi obtida aprovação do Conselho de Revisão Institucional da Universidade de Stanford.

**ANTES DA CLASSIFICAÇÃO DE STANFORD
PARA DISSECAÇÃO DA AORTA**

No início do século 20, o diagnóstico de dissecação da aorta era mais comumente feito *post mortem* (8). Vários estudos observacionais verificaram a acuidade e o mau prognóstico da DAATA (8,9). Pacientes não submetidos a intervenção cirúrgica apresentavam sobrevida drasticamente pior em comparação àqueles submetidos a tratamento cirúrgico (10). O primeiro tratamento cirúrgico bem-sucedido de dissecação da aorta foi relatado em 1955 (11). Posteriormente, De Bakey et al. (10) classificaram a dissecação da aorta em três tipos: a tipo I engloba as aortas torácicas descendente e ascendente; a tipo II é restrita à aorta ascendente; e a tipo III envolve o arco aórtico distal e a aorta torácica descendente. As abordagens cirúrgicas utilizadas para o reparo da dissecação da aorta ascendente relatadas originalmente por De Bakey et al. (10) e por outro estudo da época (12) incluíam fenestração da aorta descendente, aortorrafia e obliteração por sutura do falso lúmen, seguidas por reanastomose primária da aorta. Essas técnicas de reparo estavam associadas a alta mortalidade (13,14), e a interposição de enxerto raramente era utilizada (10).

O PERÍODO INICIAL

A classificação de Stanford descreveu as diferenças entre as dissecações da aorta tipo A e B (1). Esse sistema não apenas simplificou a classificação, agrupando as dissecações da aorta tipo I e II em dissecação da aorta tipo A de Stanford, como, mais significativamente, propôs as opções terapêuticas preferenciais para as dissecações da aorta tipo A e B (1). A remoção da ruptura intimal, seguida pela substituição do enxerto, é considerada

DESTAQUES

- Pacientes com dissecação aguda da aorta tipo A pela classificação de Stanford devem ser submetidos a reparo cirúrgico imediato.
- Apesar da complexidade técnica, os desfechos clínicos após o reparo cirúrgico de DAATA melhoraram ao longo do tempo.
- Pesquisas adicionais são necessárias para definir subconjuntos de pacientes que se beneficiariam de manejo cirúrgico agressivo ou conservador.

o tratamento padrão-ouro para a dissecação da aorta tipo A (9,15). De 1963 a 1992, a mortalidade cirúrgica precoce após o reparo da DAATA era de $26 \pm 3\%$ (16).

Para obter detalhes operatórios do período inicial, revisamos de forma retrospectiva 201 pacientes que foram submetidos a reparo cirúrgico de DAATA no período de 1 de janeiro de 1967 a 31 de dezembro de 1999. Dados contínuos são expressos como média \pm desvio padrão (DP), a menos que indicado de outra forma. Dados categóricos são apresentados como porcentagens. A idade média de apresentação foi de $58,3 \pm 16$ anos, e 67 (33,3%) eram mulheres. Os tempos médios de clampamento e circulação extracorpórea foram de $96,8 \pm 55,4$ min e $185,6 \pm 73,9$ min, respectivamente, os quais foram comparáveis aos nossos resultados iniciais (16). Do subconjunto de pacientes com dados de perfusão intraoperatória, descobrimos que a hipotermia profunda com parada circulatória total (HPPCT) [23 (62,2%)] foi a abordagem de proteção cerebral mais comumente usada no período inicial, seguida pela perfusão cerebral retrógrada (PCR) [11 (29,7%)] e pela perfusão cerebral anterógrada seletiva (PCAS) [2 (5,4%)]. A temperatura da bexiga mais baixa foi $21,1 \pm 5^\circ\text{C}$, o que reflete o uso de HPPCT. A substituição da valva aórtica foi um procedimento comum [70 (37,6%)], e a maioria dos pacientes [45 (67,2%)] recebeu uma válvula mecânica. As substituições total e parcial do arco e a substituição do tubo valvulado foram realizadas em 2 (1,1%), 49 (26,6%) e 45 (22,7%) pacientes, respectivamente. As taxas de mortalidade em 30 dias e 1 ano na coorte do período inicial foram de 18,9% e 24,4%, respectivamente.

Além da substituição aberta da aorta para DAATA, o primeiro implante de endoprótese endovascular aórtica nos Estados Unidos foi realizado na Universidade de Stanford em 1992 (17). Essa tecnologia de reparo aórtico endovascular foi posteriormente aplicada a dissecações agudas da aorta (18), influenciando significativamente a prática no campo da cirurgia cardiovascular nas décadas seguintes.

TABELA 1 Coorte de 2000 a 2019 antes e após a ponderação

	Variáveis basais			Após PEIP		
	2000-2009 (n = 282)	2010-2019 (n = 524)	DMP	2000-2009 (n = 282,3)	2010-2019 (n = 523,7)	DMP
Idade, anos	58,5 ± 14,4 [59,4 (48,1-69,3)]	60,7 ± 13,9 [61,2 (51,1-71,6)]	0,16	59,7 ± 14,2 [61,1 (49,3-71,4)]	59,9 ± 14,0 [60,1 (50,0-70,2)]	0,015
Sexo feminino	78 (27,7)	177 (33,8)	-0,13	83 (29,5)	163 (31,3)	-0,040
IMC, kg/m ²	28,3 ± 6,3 [27,4 (23,9-31,4)]	29,1 ± 6,0 [28,4 (25,1-32,5)]	0,14	28,2 ± 6,3 [27,4 (23,8-31,5)]	29,2 ± 6,0 [28,4 (25,1-32,6)]	0,16
Raça						
Caucasiana	144 (51,2)	284 (54,7)		145 (51,9)	286 (55,3)	
Afro-americana	18 (6,4)	45 (8,7)		18 (6,6)	43 (8,3)	
Asiática	19 (6,8)	80 (15,4)		20 (7,4)	80 (15,4)	
Outra	18 (6,8)	71 (13,7)		16 (5,9)	71 (13,8)	
Desconhecida	81 (28,8)	39 (7,5)		79 (28,3)	37 (7,3)	
Hipertensão	179 (68,1)	369 (76,2)	0,18	194 (74,2)	358 (73,7)	-0,011
Hiperlipidemia	61 (23,2)	153 (31,6)	0,19	65 (25,1)	148 (30,5)	0,12
Diabetes	13 (4,9)	41 (8,5)	0,14	19 (7,4)	34 (7,2)	-0,0072
DAC	23 (8,8)	29 (6,0)	-0,11	17 (6,5)	32 (6,8)	0,011
Insuficiência cardíaca	21 (8,0)	76 (15,7)	0,24	32 (12,4)	62 (12,9)	0,015
Diálise	24 (9,1)	35 (7,2)	-0,069	23 (8,8)	36 (7,5)	-0,049
DPOC	10 (3,8)	23 (4,8)	0,047	8 (3,3)	20 (4,2)	0,045
AVC	18 (6,8)	44 (9,1)	0,083	22 (8,5)	40 (8,3)	-0,0049
Síndrome de Marfan	4 (1,5)	3 (0,6)	-0,088	2 (0,88)	4 (0,83)	-0,0050
Síndrome de Loays-Dietz	0 (0)	1 (0,2)	0,064	0 (0)	1 (0,3)	0,074
Valva aórtica bicúspide	5 (1,9)	5 (1,0)	-0,072	4 (1,8)	5 (1,2)	-0,045
Regurgitação aórtica	72 (27,8)	171 (36,7)	0,19	71 (27,4)	167 (35,9)	0,18
Traço	8 (11,1)	40 (23,4)		8 (11,3)	39 (23,7)	
Leve	24 (33,3)	44 (25,7)		22 (32,2)	42 (25,4)	
Moderado	17 (23,6)	45 (26,3)		17 (24,5)	43 (26,2)	
Grave	23 (31,9)	42 (24,6)		22 (32,0)	41 (24,8)	
Apresentação de sintomas						
IM	4 (1,4)	16 (3,1)	0,11	8 (2,9)	13 (2,5)	-0,020
AVC	24 (8,5)	61 (11,6)	0,10	31 (11,0)	55 (10,6)	-0,012
Choque	20 (7,1)	52 (9,9)	0,10	26 (9,4)	47 (9,0)	-0,011
Má perfusão	50 (17,7)	97 (18,5)	0,020	54 (19,2)	96 (18,5)	-0,018
Dor	169 (59,9)	351 (67,0)	0,15	184 (65,4)	338 (64,7)	-0,015
Nenhum	8 (2,8)	15 (2,9)	0,0015	6 (2,4)	14 (2,8)	0,027

Os valores são expressos em média ± DP [mediana (intervalo interquartil)] ou n (%). Diferenças limitadas nas comorbidades existiam antes da ponderação. Ponderação ajustada adequadamente para as diferenças basais das variáveis usadas para o cálculo da ponderação e de outras características dos pacientes.
AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença arterial coronariana; DMP = diferença média padronizada; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; PEIP = ponderação estabilizada pelo inverso da probabilidade.

OS PERÍODOS MÉDIO E MODERNO

Desde a publicação da classificação de Stanford para dissecação da aorta em 1970, as ferramentas diagnósticas e o manejo de DAATA passaram por evoluções substanciais. Para avaliar as mudanças nas estratégias de manejo e nos desfechos após o reparo de DAATA na universidade ao longo dos anos, realizamos as seguintes análises. De 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2009 (período médio) e de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019 (período moderno), pacientes submetidos a reparo cirúrgico de DAATA (n = 282 e 524 para os períodos médio e moderno, respectivamente) foram identificados por meio de revisão retrospectiva de prontuários utilizando uma coorte de pacientes com códigos da Classificação Internacional de Doenças - 9^a ou 10^a Revisão pertinentes à dissecação da aorta e códigos da *Current Procedural Terminology* (terminologia

para codificação de procedimentos médicos criada nos EUA) relacionados ao reparo da aorta torácica. Pacientes submetidos a qualquer reparo da aorta torácica ascendente foram identificados de acordo com bases de dados históricos dos respectivos departamentos. A mortalidade foi atualizada através de informações obtidas no prontuário eletrônico, no *Social Security Death Index* (índice de mortalidade da previdência social dos EUA) e por contato direto com o paciente através do programa de monitoramento. Não é de surpreender que a sobrevida após o reparo da DAATA tenha melhorado nos períodos intermediário e moderno em comparação ao período inicial ([Figura Suplementar 1](#)).

Um dos principais desafios em comparar de forma significativa os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico durante períodos diferentes é como contabilizar efetivamente as mudanças na composição dos pacientes. Empregamos a metodologia de ponderação estabilizada

TABELA 2 Desfechos pós-operatórios após a ponderação			
	2000-2009 (n = 282,3)	2010-2019 (n = 523,7)	Valor de p
Tempo de internação hospitalar, dias	14,2 ± 12,2 [10,0 (7,0-18,0)]	14,0 ± 14,7 [10,0 (7,0-16,0)]	0,80
BBIA	7 (2,7)	16 (3,2)	0,71
ECMO	2 (0,7)	15 (3,0)	0,038
AVC	36 (12,9)	81 (15,8)	0,29
IM	24 (8,7)	25 (4,9)	0,035
Traqueostomia	9 (3,3)	40 (7,8)	0,012
Diálise	26 (9,5)	50 (9,6)	0,95
Paraplegia	8 (3,0)	8 (1,6)	0,19
Isquemia intestinal	10 (3,9)	21 (4,2)	0,85
Isquemia de membro	6 (2,3)	27 (5,3)	0,039
Reoperação por hemorragia ou tamponamento cardíaco	33 (12,1)	83 (16,1)	0,13
Pneumonia	67 (24,2)	123 (23,8)	0,90
Infecção do trato urinário	22 (7,9)	59 (11,4)	0,12
Septicemia	28 (10,1)	69 (13,4)	0,17
Infecção profunda da ferida esternal	2 (0,8)	8 (1,6)	0,34
Endocardite	2 (1,1)	0 (0,2)	0,092
Implante de marca-passo	18 (6,5)	35 (6,8)	0,85
Implante de CDI	7 (2,5)	5 (1,1)	0,12
Transfusão pós-operatória	184 (80,8)	391 (78,9)	0,57
Concentrado de glóbulos vermelhos, U	4,5 ± 7,8 [2,0 (0-6,0)]	3,9 ± 6,8 [2,0 (1,0-4,0)]	0,39
Plaquetas, U	0,8 ± 2,4 [0 (0-1,0)]	1,3 ± 2,4 [1,0 (0-1,0)]	0,051
Plasma fresco congelado, U	2,5 ± 6,7 [0 (0-2,0)]	1,9 ± 3,9 [1,0 (0-2,0)]	0,22
Crioprecipitado, U	1,8 ± 7,0 [0 (0-0)]	1,0 ± 1,8 [1,0 (0-1,0)]	0,15

Os valores são expressos em média ± DP [mediana (intervalo interquartil)] ou n (%).
BBIA = bomba de balão intra-aórtico; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation (oxigenação por membrana extracorpórea); outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

pele inverso da probabilidade (PEIP), que nos permitiu comparar pacientes com características pré-operatórias semelhantes em diferentes períodos. Um modelo de regressão logística não parcimonioso foi utilizado para pacientes submetidos a reparo cirúrgico nos períodos médio e moderno, a fim de equilibrar as características pré-operatórias e reduzir as diferenças na combinação de casos entre os dois períodos. As variáveis utilizadas para o cálculo do escore de propensão são listadas no [Apêndice Suplementar A](#). Dados ausentes para essas variáveis foram imputados com a probabilidade média de cada variável dentro do grupo de tratamento, e um indicador de observação de ausência para cada variável foi criado. A PEIP foi, então, utilizada para estimar o efeito médio do tratamento:

$$\text{ponderação estabilizada} = \frac{ZPr(Z=1)}{PS} + \frac{(1-Z)Pr(Z=0)}{1-PS}$$

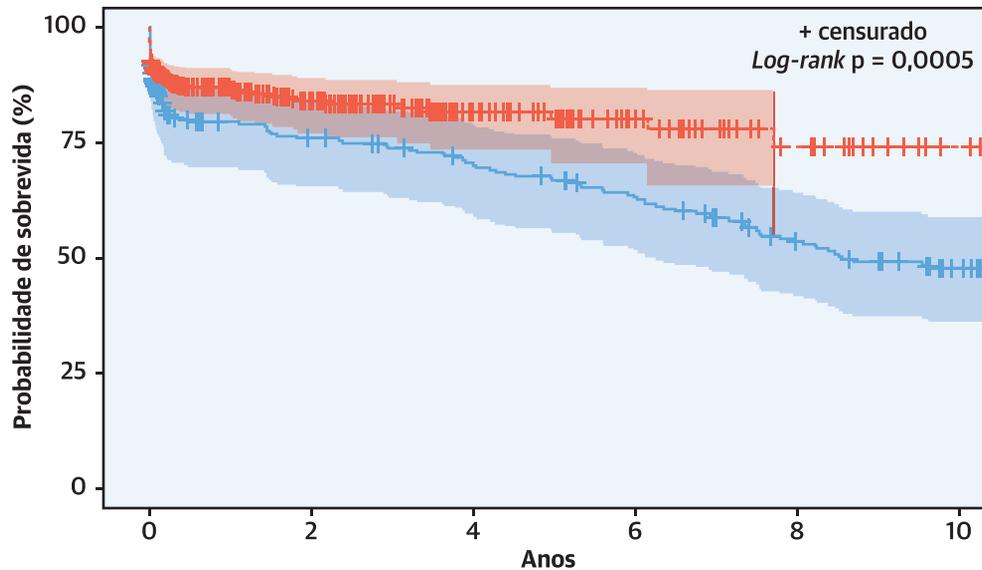
em que Z representa o período (Z = 1 para o período moderno e Z = 0 para o período médio) e Pr(Z = 1) e Pr(Z = 0) denotam a probabilidade marginal do respectivo período na amostra geral (19,20). Finalmente, o equilíbrio entre os grupos de comparação, obtido pelo desenho de ponderação, foi avaliado com a abordagem de diferenças médias padronizadas. Uma diferença média padronizada <0,10 representa um equilíbrio aceitável

(21,22). Para controlar a variação por entrada de dados imputados, foi realizada uma análise de sensibilidade, restrita aos 747 pacientes que possuíam todas as variáveis características pré-operatórias disponíveis nos períodos médio (n = 263) e moderno (n = 484).

Para avaliar a sobrevida de longo prazo, foram realizadas análises de sobrevida de Kaplan-Meier. As diferenças de sobrevida foram determinadas pelo teste de *log-rank*. A incidência cumulativa da reoperação aórtica foi analisada usando o modelo de risco competitivo, sendo a morte um evento de censura. As diferenças na incidência cumulativa de reoperação foram determinadas pelo teste de Gray (23). Nos demais casos, as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher, e as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t* de Student. Um valor de p <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

DADOS DEMOGRÁFICOS E DESFECHOS. Os dados demográficos basais, as comorbidades e os sintomas dos pacientes antes e após a ponderação são apresentados na Tabela 1. Todas as variáveis utilizadas para o cálculo dos pesos foram adequadamente equilibradas após a aplicação da PEIP, exceto para índice de massa corporal e hiperlipidemia (Tabela 1, Tabela Suplementar 1). Os desfechos pós-operatórios foram semelhantes entre os dois períodos (Tabela 2, Tabela Suplementar 2), e a so-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Análises de sobrevida de Kaplan-Meier após a aplicação da ponderação estabilizada pelo inverso da probabilidade comparando pacientes submetidos a cirurgia em 2000 a 2009 vs. 2010 a 2019



—	2000-2009	282,3	156,2	148,3	141,5	132,5	125,5	115,2	103,1	90,5	82,0	70,1
- - -	2010-2019	523,7	219,7	166,1	117,9	83,4	63,3	40,5	27,6	18,9	9,0	2,3

Zhu, Y. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(14):1703-13.

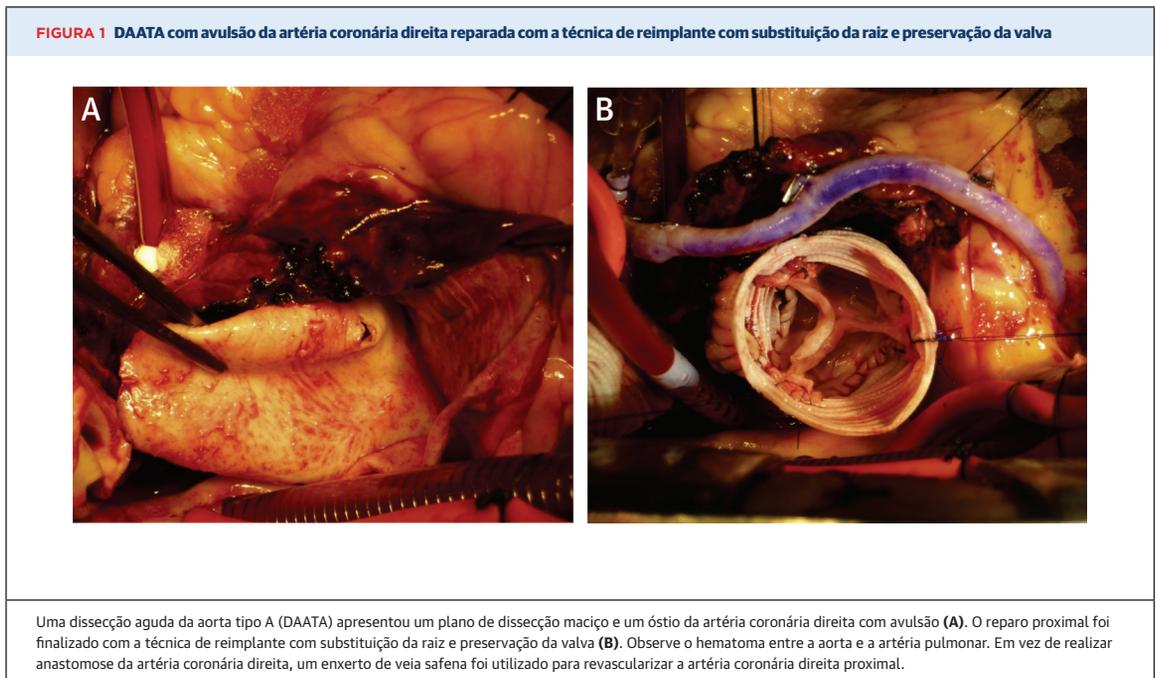
Pacientes submetidos a reparo da dissecção aguda da aorta tipo A (DAATA) no período de 2010 a 2019 demonstraram sobrevida superior em comparação aos pacientes submetidos no período de 2000 a 2009 ($p = 0,0005$). **Área sombreada** = intervalo de confiança de 95%.

brevia foi superior no período moderno em comparação ao período médio. O desequilíbrio das duas variáveis mencionadas anteriormente provavelmente não prejudicará nossas conclusões, dada a direção das diferenças. Para o ajuste de todas as variáveis com uma diferença média padronizada $>0,10$, foi gerado um modelo de riscos proporcionais de Cox utilizando os pesos da PEIP ajustados para essas variáveis (24,25). A razão de risco da mortalidade geral no período médio em comparação ao período moderno foi de 1,5 ($p = 0,026$). Os tempos médios de acompanhamento de pacientes submetidos a reparo nos períodos médio e moderno foram de $5,4 \pm 5,6$ anos e $1,7 \pm 2,3$ anos, respectivamente. Os pacientes do período moderno demonstraram uma sobrevida significativamente superior em comparação aos do período médio antes da ponderação ($p = 0,013$) (Figura Suplementar) e após a aplicação da PEIP ($p = 0,0005$) (Ilustração Central, Figura Suplementar 3). As taxas de mortalidade em 30 dias e 1 ano foram de 12,6% vs. 9,4% ($p = 0,16$) e 18,1% vs. 11,8% ($p = 0,014$) nos períodos médio e moderno, respectivamente.

Acreditamos que a melhora na sobrevida observada neste estudo é reflexo de uma evolução multifacetada do diagnóstico e manejo da doença em nossa instituição.

Desde o reconhecimento da DAATA, há um número crescente de evidências publicadas que reconhecem a gravidade da doença (26,27). O aumento do conhecimento sobre DAATA por parte dos médicos sem dúvida reduziu o número de diagnósticos tardios ou incorretos (28). As ferramentas diagnósticas utilizadas para DAATA também evoluíram desde a eletrocardiografia realizada à beira do leito e a radiografia de tórax até a ecocardiografia e a tomografia computadorizada (31,32). Atualmente, a tomografia computadorizada é a ferramenta diagnóstica de primeira linha em caso de suspeita de dissecção da aorta (4,33), e nós utilizamos o ecocardiograma transesofágico (ETE) de forma rotineira na sala cirúrgica para confirmar a presença de DAATA antes de iniciar a cirurgia.

REPARO PROXIMAL E REOPERAÇÃO. A extensão do reparo proximal da aorta mudou ao longo do tempo. A abordagem utilizada em Stanford para a valva e raiz aórticas durante o período inicial era conservadora, com ressuspensão das comissuras, reparo do seio nasal e enxertos aórticos supracoronarianos. Como vários grupos têm defendido a utilização de uma abordagem agressiva da raiz da aorta (34-36), passamos a realizar



um número maior de substituições da raiz, como substituição da raiz com preservação da valva (Figure 1) e substituição do tubo valvulado (Tabela 3) (10).

Além disso, observamos uma diminuição na incidência cumulativa de 30 dias de reoperações na raiz da aorta, na aorta ascendente e no arco aórtico no período moderno em comparação ao período médio ($p = 0,049$) (Figura 2). Especulamos que essa mudança nas incidências de reoperação precoce da aorta se deva ao aumento da adoção de técnicas de substituição da raiz e do arco no momento do reparo da DAATA. Estudos anteriores demonstraram que o reparo limitado da raiz em comparação à substituição total estava associado ao aumento do risco de reoperação tardia (6,37) e que uma abordagem agressiva no arco e na aorta descendente poderia fornecer vantagens, como remodelação aórtica (38). No entanto, dada a maior complexidade ao se adicionar uma cirurgia da raiz ou do arco, deve-se fornecer uma abordagem individualizada com base na condição geral do paciente, patologia aórtica e preferência do cirurgião (39). A inferência deve ser feita com cuidado, dada a falta de dados de longo prazo de reoperações nesta coorte.

REPARO DO ARCO E REOPERAÇÃO DISTAL DA AORTA. O manejo do arco aórtico no contexto da DAATA também tem sido constantemente debatido (40-43). A substituição do arco esteve historicamente associada a alta mortalidade (44), e os esforços iniciais para ressecar a ruptura intimal primária no arco tinham

limitações (45). Embora a anastomose distal com clampeamento possa ser realizada rapidamente, sem parada circulatória, a integridade técnica do procedimento é questionável. Desde o avanço nas tecnologias de proteção cerebral, a anastomose distal com clampeamento desapareceu da nossa prática no início do século 21. Nosso objetivo é remover o máximo possível do tecido ressecado. A atual abordagem padrão em Stanford é a substituição parcial agressiva do arco para pacientes com dissecação estendida ao arco, com o propósito de diminuir a taxa de reoperação do arco aórtico. Na verdade, a incidência não ajustada de reoperação em 1 ano, de 2000 a 2019, na raiz da aorta, na aorta ascendente e no arco aórtico para pacientes submetidos a substituição parcial do arco (1,9%) foi significativamente menor do que naqueles submetidos apenas à substituição da aorta ascendente (8,7%) ($p = 0,026$). Nos períodos moderno e intermediário, também observamos um aumento em cirurgias do arco, definidas como qualquer intervenção no arco da aorta proximal ou substituição total do arco [453 (87,2%) vs. 219 (79,5%); $p = 0,0041$] e *frozen elephant trunk* (FET) [17 (3,4%) vs. 0 (0%); $p = 0,0026$] (Tabela 3, Tabela Suplementar 3). O aumento no uso de FET está provavelmente associado à teoria de que esse procedimento pode reduzir a taxa de reoperação tardia e fornecer uma base para a colocação futura da endoprótese, caso necessário (46,47). No entanto, não observamos diferenças nas incidências de reoperação da aorta torácica descendente em 30 dias e 1 ano (1,9% vs. 2,6%; $p = 0,65$ e 2,3% vs. 3,8%; $p = 0,43$) entre os

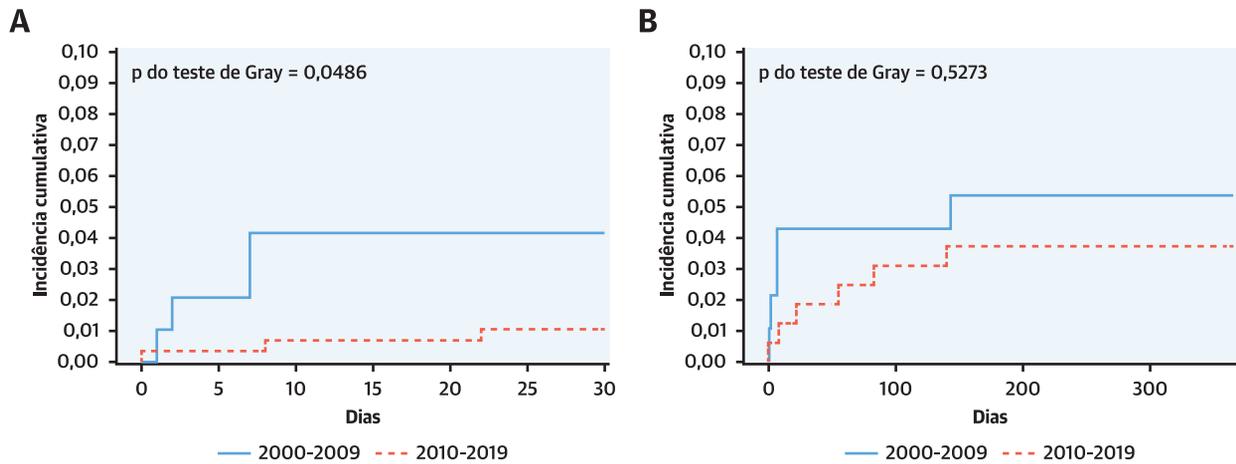
TABELA 3 Detalhes operatórios após a ponderação

	2000-2009 (n=282,3)	2010-2019 (n=523,7)	Valor de p
Detalhes da perfusão			
Tempo de clampamento da aorta, min	120,2±54,0 [108,0 (77,0-154,0)]	131,5±60,0 [122,0 (85,0-168,0)]	0,010
Tempo de circulação extracorpórea, min	203,9±69,9 [190,0 (156,0-244,0)]	228,4±164,3 [200,0 (158,0-258,0)]	0,0042
Tempo de parada circulatória, min	31,9±14,0 [30,0 (23,0-37,0)]	38,1±104,1 [27,0 (21,0-35,0)]	0,22
Abordagem de proteção cerebral			<0,0001
Proteção cerebral anterógrada	122 (57,3)	340 (75,1)	
Proteção cerebral retrógrada	18 (8,9)	83 (18,3)	
Proteção cerebral retrógrada e anterógrada	0 (0)	4 (1,0)	
Hipotermia isolada	72 (33,8)	23 (5,3)	
Estratégia de canulação arterial			
Direto na aorta	12 (4,4)	109 (20,8)	< 0,0001
Femoral	152 (54,0)	75 (14,4)	<0,0001
Axilar	129 (46,0)	297 (56,8)	0,0032
Inominada	5 (1,8)	48 (9,3)	< 0,0001
Outra	9 (3,3)	5 (1,0)	0,018
Temperatura mais baixa da bexiga, °C	21,7±4,5 [21,0 (18,4-23,5)]	25,1±3,4 [25,6 (22,4-28,0)]	<0,0001
Transfusão intraoperatória			
Concentrado de glóbulos vermelhos, U	4,8±5,0 [4,0 (2,0-7,0)]	2,2 ± 3,9 [1,0 (0-3,0)]	<0,0001
Plaquetas, U	2,8±1,9 [2,0 (2,0-4,0)]	2,1 ± 1,6 [2,0 (1,0-3,0)]	<0,0001
Plasma fresco congelado, U	8,3±5,2 [8,0 (5,0-11,0)]	4,3 ± 4,3 [3,0 (1,0-6,0)]	<0,0001
Crioprecipitado, U	8,0±8,1 [10,0 (0-10,0)]	2,7 ± 4,7 [2,0 (1,0-3,0)]	<0,0001
Achados intraoperatórios			
Ruptura	17 (7,2)	30 (6,0)	0,53
Local da ruptura intimal primária			0,025
Raiz	21 (22,3)	40 (15,1)	
Junção sinotubular	7 (8,2)	27 (10,1)	
Aorta ascendente	43 (45,1)	119 (44,3)	
Arco aórtico	6 (6,4)	51 (19)	
Aorta torácica descendente	5 (5,3)	12 (4,8)	
Outra	12 (12,8)	18 (6,7)	
Detalhes do procedimento			
Abordagem operatória			0,0026
Aberta	236 (97,6)	481 (93,5)	
Híbrida	0 (0)	24 (4,7)	
TEVAR ascendente	5 (2,4)	9 (1,8)	
Substituição da valva aórtica	62 (23,4)	146 (28,4)	0,13
Mecânica	38 (67,7)	69 (48,1)	0,00010
Bioprótese	6 (10,6)	59 (41,1)	
Freestyle	12 (21,7)	15 (10,8)	
Tubo valvulado	52 (18,7)	131 (25,1)	0,04
Yacoub	13 (4,6)	7 (1,3)	0,73
Substituição da raiz com preservação da valva	1 (0,40)	9 (1,8)	0,091
Cirurgia do arco	219 (79,5)	453 (87,2)	0,0041
Substituição parcial do arco	204 (73,9)	405 (78,3)	0,17
Substituição total do arco	15 (6,0)	47 (9,3)	0,11
Elephant trunk	8 (3,0)	16 (3,3)	0,84
Frozen elephant trunk	0 (0)	17 (3,4)	0,0026
Revascularização miocárdica com enxerto	20 (7,5)	28 (5,6)	0,30

Os valores são expressos em média ± DP [mediana (intervalo interquartil)] ou n (%).
TEVAR = thoracic endovascular aortic repair (reparo endovascular da aorta torácica).

períodos médio e moderno. As incidências cumulativas em 30 dias e 1 ano correspondentes também foram semelhantes entre as duas décadas (Figura Suplementar 4). Ensaios futuros com dados de longo prazo são necessários para entender a relação entre a extensão do reparo do arco aórtico e os desfechos tardios.

Para entender melhor as diferenças de desfecho em pacientes submetidos a substituição parcial e total do arco, identificamos, para esta subanálise, pacientes submetidos a reparo da DAATA no período de 2000 a 2019 com substituição parcial (n = 592) ou total (n = 62) do arco. A SIPW foi realizada utilizando as

FIGURA 2 Incidência cumulativa de reoperação da raiz da aorta, da aorta ascendente e do arco aórtico em 30 dias e 1 ano

(A) 30 dias; (B) 1 ano. Após a implementação do modelo de risco competitivo com ponderação estabilizada pelo inverso da probabilidade, a incidência cumulativa em 30 dias da reoperação da raiz da aorta, da aorta ascendente e do arco foi menor para aqueles submetidos a cirurgia índice no período de 2010 a 2019 do que no período de 2000 a 2009 ($p = 0,049$). No entanto, a incidência cumulativa em 1 ano da reoperação da aorta foi semelhante entre as duas décadas ($p = 0,53$).

mesmas variáveis descritas anteriormente para o cálculo do escore de propensão (Tabela Suplementar 4). Não identificamos nenhuma diferença no uso de tubo valvulado [14 (22,9%) vs. 144 (24,4%); $p = 0,79$], de substituição da raiz com preservação da valva [0 (0%) vs. 8 (1,5%); $p = 0,34$] e de procedimento FET [2 (4,5%) vs. 13 (2,2%); $p = 0,27$] entre os grupos de substituição total e parcial do arco, respectivamente. O procedimento FET foi realizado através da implantação anterógrada da endoprótese e, em caso de substituição total do arco, a endoprótese foi anastomosada ao enxerto no arco distal de forma terminoterminal. Não houve diferença nos desfechos pós-operatórios (Tabela Suplementar 5). A sobrevida após as substituições total e parcial do arco também foi semelhante entre os dois grupos ($p = 0,27$) (Figura Suplementar 5). Por fim, as incidências cumulativas de reoperação aórtica da aorta torácica descendente em 30 dias, 1 ano e 5 anos após substituição total e parcial do arco foram de 0% vs. 1,8% ($p = 0,38$), 0% vs. 3,2% ($p = 0,23$) e 1,7% vs. 4,7% ($p = 0,36$), respectivamente. Embora nenhuma diferença tenha sido observada na reoperação aórtica e na sobrevida, esses achados estão de acordo com os resultados de estudos anteriores (42,43). Certamente, dados de longo prazo são necessários para responder a essa pergunta de forma adequada. No entanto, a realização da substituição total do arco em pacientes com maior benefício na teoria é lógica (48). É necessário um ensaio clínico prospectivo randomizado adequado para identificar os

subconjuntos de pacientes específicos que mais se beneficiariam de uma abordagem terapêutica agressiva.

PROTEÇÃO CEREBRAL E ESTRATÉGIAS DE CANULAÇÃO. A tecnologia de proteção cerebral também evoluiu com o tempo (49). O desenvolvimento de tecnologias avançadas de perfusão cerebral nos permitiu realizar operações extensas no arco de forma segura. Observamos um aumento no uso de métodos avançados de perfusão cerebral (Tabela 3), o que reflete melhor o nosso aumento de cirurgias mais agressivas do arco no momento da operação índice. No entanto, a estratégia de proteção cerebral ideal permanece controversa. Estudos anteriores demonstraram a vantagem da PCAS sobre a PCR e a HPPCT em termos de mortalidade e desfechos neurológicos (49-52), embora a PCR também seja uma estratégia de proteção cerebral fácil, segura e eficaz (53). Realizamos modelos de regressão logística para investigar o impacto das metodologias de proteção cerebral. HPPCT comparada à RCP [odds ratio (OR): 1,9 e 0,8] e PCAS comparada à PCR (OR: 1,2 e 0,8) não foram fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias ($p = 0,48$) e acidente vascular cerebral (AVC) pós-operatório ($p = 0,80$), respectivamente. Embora nossa avaliação aproximada não tenha indicado qualquer diferença na mortalidade em 30 dias e no AVC pós-operatório após a realização de PCAS, PCR ou HPPCT para reparo de DAATA, uma análise mais abrangente é necessária para investigar por completo o efeito do tratamento de cada metodologia de proteção cerebral.

A canulação arterial para o reparo de DAATA é outro tópico controverso. Na história de nosso centro, esse procedimento foi obtido via canulação periférica através da artéria femoral comum. A canulação direta da aorta foi recentemente sugerida como outra estratégia de canulação segura e eficaz (54,55). Também aumentamos o número de canulações diretas da aorta no período moderno (Tabela 3), com a utilização do ETE para confirmar o acesso do fio ao lúmen verdadeiro da aorta torácica descendente proximal antes de iniciar a circulação extracorpórea. No geral, a estratégia de canulação é parcialmente afetada pela extensão do reparo que está sendo realizado, mas também pode ser influenciada pelas preferências do cirurgião. De fato, cada estratégia de canulação tem suas vantagens e desvantagens. Por exemplo, a canulação axilar direita permite o início quase instantâneo da PCAS, mas o acesso pode ser demorado, enquanto a canulação direta da aorta permite um estabelecimento rápido e fácil da circulação extracorpórea (56). A canulação da artéria femoral pode ser estabelecida rapidamente, mas está associada a piores desfechos clínicos em relação à pressurização do lúmen falso (48,57-59). Da mesma forma, modelos de regressão logística ajustados foram utilizados para avaliar o efeito das estratégias de canulação arterial. Canulação direta da aorta (OR: 0,9; p = 0,84; e OR: 0,8; p = 0,77), canulação femoral (OR: 1,3; p = 0,54; e OR: 1,6; p = 0,15), canulação axilar (OR: 0,9; p = 0,72; e OR: 1,0; p = 0,99) e outros sítios de canulação (OR: 1,1; p = 0,83; e OR: 1,6; p = 0,31) não foram considerados preditores independentes de mortalidade em 30 dias ou AVC pós-operatório, respectivamente. Embora essa avaliação inicial das estratégias de canulação não tenha demonstrado nenhuma diferença na mortalidade em 30 dias e no AVC pós-operatório e nossos achados sejam consistentes com os resultados publicados anteriormente (56), uma avaliação mais criteriosa e completa é necessária para melhor estudar a estratégia de canulação mais eficaz para o reparo de DAATA.

SISTEMA DE CUIDADOS

Demonstramos anteriormente as vantagens de encaminhar pacientes com DAATA para hospitais de alto volume e que a operação imediata para aqueles com má perfusão está associada a resultados satisfatórios (60-62). Como um centro de referência terciário, a prática na Universidade de Stanford sempre foi a realização imediata de cirurgia para reconstituir o fluxo no lúmen verdadeiro (1,16,48). Os pacientes encaminhados por/ com suspeita de DAATA são diretamente encaminhados

para o nosso bloco cirúrgico ou sala híbrida. Assim que o paciente chega na sala de cirurgia, nossa equipe de anestesia cardíaca induz o paciente e realiza um exame completo de ETE para confirmar o diagnóstico de DAATA. Acreditamos que esse protocolo, além de agilizar o processo, reduziu de forma significativa os atrasos no tratamento dessa população de pacientes de alto risco.

Nos últimos anos, também defendemos o uso de salas de operação híbridas, conforme evidenciado pelo aumento de nossa abordagem híbrida para o reparo de DAATA no período moderno [24 (4,7%)] em comparação ao período médio [0 (0%)]. Os casos incluíram intervenção endovascular, como reparo endovascular da aorta torácica e implante de stent na artéria distal logo após ou antes da realização de reparo aberto de DAATA. No mínimo, essa abordagem permitiria a realização de aortograma completo, uma importante ferramenta diagnóstica para essa população de pacientes de alto risco. Embora evidências adicionais sejam necessárias para identificar se certos pacientes se beneficiariam de intervenção endovascular preliminar, investigações mais aprofundadas são necessárias para delinear o impacto dessa abordagem e identificar a população-alvo que requer intervenções híbridas agressivas.

CONCLUSÕES

Desde a publicação da classificação de Stanford para dissecação da aorta em 1970, as ferramentas diagnósticas e o manejo de DAATA passaram por evoluções substanciais. Nesta revisão da história natural da experiência de 50 anos de Stanford em reparo de DAATA, demonstramos que a complexidade técnica aumentou com o reparo mais extenso, envolvendo os segmentos proximal e distal da aorta. A sobrevivência de longo prazo após o reparo da DAATA aumentou com o tempo, e a incidência de curto prazo de reoperação proximal da aorta diminuiu ao longo das décadas. É necessária uma investigação mais aprofundada para delinear os fatores associados à melhora nos desfechos observada nesta revisão, e os formuladores de políticas devem reavaliar as infraestruturas e a viabilidade para otimizar os cuidados para a população de pacientes de alto risco e promover uma regionalização racional.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Y. Joseph Woo, 300 Pasteur Drive, Falk Cardiovascular Research Center. Department of Cardiothoracic Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305. E-mail: joswoo@stanford.edu. Twitter: [@yuanjiazhu](https://twitter.com/yuanjiazhu).

REFERÊNCIAS

1. Daily P, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 1970;10:237-47.
2. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, et al. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:112-22.
3. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, et al. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the international registry of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:350-8.
4. Ince H, Nienaber CA. Diagnosis and management of patients with aortic dissection. *Heart* 2007;93:266-70.
5. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation* 2018;137:1846-60.
6. Chiu P, Trojan J, Tsou S, Goldstone AB, Woo YJ, Fischbein MP. Limited root repair in acute type A aortic dissection is safe but results in increased risk of reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1-7.
7. Kazui T, Yamashita K, Washiyama N, et al. Impact of an aggressive surgical approach on surgical outcome in type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1844-7.
8. Hirst AE, Johns VJ, Kime SW. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* 1958;37:217-79.
9. Crawford ES. The diagnosis and management of aortic dissection. *JAMA* 1990;264:2537-41.
10. DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, Morris GC Jr., Crawford ES, Beall AC Jr. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:130-49.
11. DeBakey ME, Cooley DA, Creech O Jr. Surgical considerations of dissecting aneurysm of the aorta. *Ann Surg* 1955;142:586-610.
12. Hufnagel CA, Conrad PW. Dissecting aneurysms of the ascending aorta: direct approach to repair. *Surgery* 1962;51:84-9.
13. Austen WG, DeSantis RW. Surgical treatment of dissecting aneurysm of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1965;272:1314-7.
14. Lindsay J Jr., Hurst JW. Clinical features and prognosis in dissecting aneurysm of the aorta: A reappraisal. *Circulation* 1967;35:880-8.
15. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:27-129.
16. Fann JJ, Smith JA, Miller DC, et al. Surgical management of aortic dissection during a 30-year period. *Circulation* 1995;92:113-21.
17. Woo YJ, Reitz BA. One hundred years of history at stanford university: thoracic and cardiovascular surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2015;27:388-97.
18. Dake MD, Kato N, Mitchell RS, et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med* 1999;340:1546-52.
19. Cole SR, Hernán MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2008;168:656-64.
20. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;34:3661-79.
21. Silber JH, Rosenbaum PR, Trudeau ME, et al. Multivariate matching and bias reduction in the surgical outcomes study. *Med Care* 2001;39:1048-64.
22. Normand SLT, Landrum MB, Guadagnoli E, et al. Validating recommendations for coronary angiography following an acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol* 2001;54:387-98.
23. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;1141-54.
24. Rubin DB. The use of matched sampling and regression adjustment to remove bias in observational studies. *Biometrics* 1973;29:185-203.
25. Rubin DB, Thomas N. Combining propensity score matching with additional adjustments for prognostic covariates. *J Am Stat Assoc* 2000;95:573-85.
26. Meszaros I, Morocz J, Szilvi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000;117:1271-8.
27. Hagan P, Nienaber C, Isselbacher E, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897-903.
28. Orihashi K. Acute Type A aortic dissection: for further improvement of outcomes. *Ann Vasc Dis* 2012;5:310-20.
29. Gregorio MC, Baumgartner FJ, Omari BO. The presenting chest roentgenogram in acute type A aortic dissection: a multidisciplinary study. *Am Surg* 2002;68:6-10.
30. Chua M, Ibrahim I, Neo X, Sorokin V, Shen L, Ooi SB. Acute aortic dissection in the ED: risk factors and predictors for missed diagnosis. *Am J Emerg Med* 2012;30:1622-6.
31. Adachi H, Kyo S, Takamoto S, Kimura S, Yokote Y, Omoto R. Early diagnosis and surgical intervention of acute aortic dissection by transesophageal color flow mapping. *Circulation* 1990;82:IV19-23.
32. Kyo S, Takamoto S, Omoto R, et al. Intraoperative echocardiography for diagnosis and treatment of aortic dissection. Utility of color flow mapping for surgical decision making in acute stage. *Herz* 1992;17:377-89.
33. Small JH, Dixon AK, Coulten RA, Flower CDR, Housden BA. Fast CT for aortic dissection. *Br J Radiol* 1996;69:900-5.
34. Massimo CG, Presenti LF, Marranci P, et al. Extended and total aortic resection in the surgical treatment of acute type A aortic dissection: experience with 54 patients. *Ann Thorac Surg* 1988;46:420-4.
35. Halstead JC, Spielvogel D, Meier DM, et al. Composite aortic root replacement in acute type A dissection: time to rethink the indications? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:626-32.
36. Kouchoukos NT, Karp RB, Blackstone EH, Kirklin JW, Pacifico AD, Zorn GL. Replacement of the ascending aorta and aortic valve with a composite graft. *Ann Surg* 1980;192:403-13.
37. Rylski B, Bavaria JE, Beyersdorf F, et al. Type A aortic dissection in Marfan syndrome: extent of initial surgery determines long-term outcome. *Circulation* 2014;129:1381-6.
38. Preventza O, Olive JK, Liao JL, et al. Acute type I aortic dissection with or without antegrade stent delivery: mid-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:1273-81.
39. Qiu J, Wu J, Xie E, et al. Surgical management and outcomes of aortic root in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2019 Nov 26 [E-pub ahead of print].
40. Wang H, Wagner M, Benrashid E, et al. Outcomes of reoperation after acute type A aortic dissection: Implications for index repair strategy. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006376.
41. Di Eusanio M, Berretta P, Cefarelli M, et al. Total arch replacement versus more conservative management in type A acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2015;100:88-94.
42. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, McCarthy PM, Loop FD, Cosgrove DM. Long-term effectiveness of operations for ascending aortic dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:946-64.
43. Trivedi D, Navid F, Balzer JR, et al. Aggressive aortic arch and carotid replacement strategy for type A aortic dissection improves neurologic outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016;101:896-903.
44. Uchida N, Ishihara H, Shibamura H, Kyo Y, Ozawa M. Midterm results of extensive primary repair of the thoracic aorta by means of total arch replacement with open stent graft placement for an acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:862-7.
45. Kato M, Kuratani T, Kaneko M, Kyo S, Ohnishi K. The results of total arch graft implantation with open stent-graft placement for type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:531-40.
46. Cooley DA, Mahaffey DE, DeBakey ME. Total excision of the aortic arch for aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1955;101:667-72.
47. Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, et al. Prosthetic replacement of the aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:1051-63.
48. Chiu P, Miller DC. Evolution of surgical therapy for Stanford acute type A aortic dissection. *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5:275-95.
49. Lai DT, Robbins RC, Mitchell RS, et al. Does profound hypothermic circulatory arrest improve survival in patients with acute type A aortic dissection? *Circulation* 2002;106:1218-28.
50. Misfeld M, Leontyev S, Borger MA, et al. What is the best strategy for brain protection in patients undergoing aortic arch surgery? A single center experience of 636 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1502-8.
51. Halkos ME, Kerendi F, Myung R, Kilgo P,

- Puskas JD, Chen EP. Selective antegrade cerebral perfusion via right axillary artery cannulation reduces morbidity and mortality after proximal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1081-9.
52. Wiedemann D, Kocher A, Dorfmeister M, et al. Effect of cerebral protection strategy on outcome of patients with Stanford type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:647-55.
53. Kang M-Y, Hsieh S-R, Tsai H-W, et al. Effect of retrograde cerebral protection strategy on outcome of patients with stanford type A aortic dissection. *Acta Cardiol Sin* 2018;34:328-36.
54. Kamiya H, Kallenbach K, Halmer D, et al. Comparison of ascending aorta versus femoral artery cannulation for acute aortic dissection type A. *Circulation* 2009;120 Suppl 11:S282-6.
55. Frederick JR, Yang E, Trubelja A, et al. Ascending aortic cannulation in acute type a dissection repair. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1808-11.
56. Kreibich M, Chen Z, Rylski B, et al. Outcome after aortic, axillary, or femoral cannulation for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:27-34.
57. Shimokawa T, Takanashi S, Ozawa N, Itoh T. Management of intraoperative malperfusion syndrome using femoral artery cannulation for repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1619-24.
58. Etz CD, von Aspern K, da Rocha E, et al. Impact of perfusion strategy on outcome after repair for acute type a aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2014;97:78-85.
59. Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, et al. Does the arterial cannulation site for circulatory arrest influence stroke risk? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1274-84.
60. Chiu P, Tsou S, Goldstone AB, Louie M, Woo YJ, Fischbein MP. Immediate operation for acute type A aortic dissection complicated by visceral or peripheral malperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:18-24.
61. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Interfacility transfer of medicare beneficiaries with acute type A aortic dissection and regionalization of care in the United States. *Circulation* 2019;140:1239-50.
62. Miller DC. Aortic valve-sparing surgery: yes, but not for every patient and select the center very carefully. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1848-50.

PALAVRAS-CHAVE disseção da aorta, revisão histórica, desfechos, classificação de Stanford, tipo A

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Dissecção de aorta: exemplo de modelo de desenvolvimento histórico do manejo que faz diferença nos resultados do tratamento

Renato A. K. Kalil*

INTRODUÇÃO

Neste artigo, que inaugura a série de marcos históricos da Cardiologia pelo JACC, está apresentada a experiência de um dos centros de referência no tratamento da dissecção aguda da aorta, a Universidade de Stanford. (1)

A evolução do tratamento e o progresso nos resultados tiveram importantes contribuições deste e de outros centros internacionais. Nas últimas duas décadas, teve papel importante também, entre outros eventos, o Simpósio Bianual de Aorta de Nova Iorque, onde os dados tem sido consolidados e discutidos, contribuindo decisivamente para a padronização da cirurgia da dissecção aguda da aorta e redução da mortalidade.

SUMÁRIO DO ARTIGO

A primeira contribuição de Stanford foi a classificação das dissecções agudas em Tipos A e B, juntando no Tipo A os Tipos I e II da prévia classificação de DeBakey (1). Teve o objetivo prático de indicar a conduta imediata. Naquelas dissecções que envolvem a aorta ascendente (Tipo A), a intervenção deve ser imediata, enquanto nas demais, sem envolvimento dela (Tipo B), somente se deveria intervir no caso de haver complicações maiores ou de risco.

Além da classificação, os autores destacam alguns conhecimentos adquiridos e que contribuíram para melhoria dos resultados, como citamos a seguir.

No primeiro atendimento, “a melhor conscientização dos médicos”, ou seja, o alerta para o diagnóstico pre-

coce e o encaminhamento rápido, ao lado da disponibilidade mais recente de exames de imagem precisos, como o ecocardiograma e a tomografia computadorizada, ambos realizados, ou à beira do leito ou expeditamente em poucos minutos, possibilitam o encaminhamento seguro do tratamento. Esta habilidade evita a dispersão de outras investigações, que agravariam o prognóstico pelo retardo. Podemos acrescentar aqui o melhor tratamento clínico inicial, com a manutenção de hipotensão controlada, alívio da dor, monitorização completa dos parâmetros vitais e observação das comorbidades, como de extrema importância no manejo pré-intervenção.

Já na tática cirúrgica e técnicas operatórias, os autores citam a evolução para ressecção mais agressiva da parte envolvida do arco aórtico, seja com reparo de hemiarco ou com substituição completa do mesmo, como fatores associados a menos complicações pós-operatórias e reintervenções. Citam a recuperação da “raiz” da aorta, com troca valvar ou com preservação da valva aórtica, de acordo com a condição geral do caso, da patologia da lesão encontrada e da preferência do cirurgião, como fator decisivo para melhor desempenho pós-operatório. Estas técnicas, que são de domínio dos cirurgiões treinados e da sua prática rotineira, se empregadas na dissecção podem contribuir para maior sobrevida imediata e tardia.

Ainda na tática cirúrgica, a escolha do sítio de canulação (2) para estabelecer a circulação extracorpórea tem grande influência no resultado. A canulação da artéria femoral cedeu espaço, na rotina, para o acesso da artéria axilar ou subclávia, eventualmente da artéria carótida ou mesmo a canulação direta da aorta ascen-

* Professor Titular de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Professor Emérito do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

dente e indução de hipotermia profunda e parada circulatória. Proteção cerebral durante a parada circulatória hipotérmica é hoje melhor entendida, obtendo-se bons resultados em níveis menos intensos de hipotermia, como a 24 – 28°C, podendo associar perfusão de baixo fluxo anterógrada ou retrógrada.

Entre as medidas em que o centro de Stanford progrediu e recomenda está o que chamou de “system of care”, algo a se tentar espelhar em outros países, que compreende estabelecer um centro terciário de referência para receber os pacientes da região com suspeita de dissecação aguda da aorta, para seu tratamento imediato. No caso de Stanford, o paciente é levado diretamente à sala de cirurgia ou à sala híbrida, onde é feita a indução anestésica e a confirmação diagnóstica por ecocardiograma transesofágico, procedendo-se de imediato à correção cirúrgica. A sala híbrida permite a complementação diagnóstica por imagens e complementação terapêutica por tratamento endovascular (3) da aorta descendente e outros ramos arteriais. Protocolo complexo, mas viável como exemplo para outros centros.

IMPLICAÇÕES PARA PAÍSES DE LÍNGUA PORTUGUESA

A adoção das medidas citadas de diagnóstico e tratamento resultaram em redução significativa da mortalidade em 30 dias e em 1 ano p.o., bem como na redução do número de reintervenções sobre a aorta.

Os centros do Brasil e dos países de língua portuguesa tem acompanhado esses progressos e viram, da mesma forma, a queda no risco cirúrgico e a melhor sobrevida tardia, pela aplicação dos princípios advindos dessas experiências (4, 5).

Muitos centros de referência em cirurgia cardiovascular adotam estas condutas ou variantes delas, de acordo com as condições locais. Por outro lado, exceto pelo direcionamento imediato a uma sala híbrida e complementação diagnóstica nessa própria sala, as demais medidas são de conhecimento e possível aplicação, sendo realmente praticadas nos hospitais que dispõem de equipes de cirurgia cardiovascular. As técnicas e táticas cirúrgicas são familiares aos grupos cirúrgicos e os médicos-residentes terminam seu treinamento tendo contato com muitos casos de dissecação aórtica.

Entretanto, muitas vezes essas habilidades estão isoladas e subutilizadas na prática diária. A adoção de um sistema de atendimento que envolva os setores de emergência, diagnóstico por imagem, intensivistas, anesthesiologistas, cirurgiões e toda a equipe de saúde, alertas para a possibilidade de diagnóstico célere e tratamento, certamente pode contribuir para salvar muitos desses pacientes em nossos países.

CONCLUSÕES

Este artigo-marco resume os principais progressos no diagnóstico e manejo da dissecação aguda da aorta tipo A na Universidade de Stanford. A agilidade e precisão associadas a progressos nas habilidades táticas e técnicas, ao lado da integração das equipes em todo um sistema de cuidados, contribuiu para a redução da mortalidade imediata, das complicações a médio prazo e para a maior sobrevida tardia. A experiência deste centro, como as de outros líderes na área de cirurgia da aorta, contribui para o melhor entendimento dessa grave afecção e a disseminação do conhecimento em nível internacional tem influenciado no treinamento e na melhoria dos resultados em outros países.

REFERÊNCIAS

1. Zhu Y, Lingala B, Baiocchi M, Tao JJ, Toro Arana V, Khoo JW, Williams KM, Traboulsi AA, Hammond HC, Lee AM, Hiesinger W, Boyd J, Oyer PE, Stinson EB, Reitz BA, Mitchell RS, Miller DC, Fischbein MP, Woo YJ. Type A **Aortic Dissection**-Experience Over 5 Decades: **JACC** Historical Breakthroughs in Perspective. **J Am Coll Cardiol**. 2020 ;76:1703-1713.
2. Daily P, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissections. **Ann Thorac Surg** 1970; 10: 237-47
3. Fabri, HA; Cunha CRS, Carizzi, DMP. Abordagem supraclavicular da artéria subclávia direita para estabelecimento de circulação extracorpórea nas doenças da aorta **Braz J Cardiovasc Surg** 2002; 17: 201-7
4. Dias RR, Duncan JA, Vianna DS, Faria LB, Fernandes F, Ramirez FJ, Mady C, Jatene FB. Surgical treatment of complex aneurysms and thoracic aortic dissections with the Frozen Elephant Trunk technique. **Braz J Cardiovasc Surg** 2015; 30: 205 - 10
5. Pereira AH. Hematoma intramural e úlcera penetrante da aorta: incertezas e controvérsias. **Jornal Vascular Brasileiro** 2019;18 elocation e20180119. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180119>
6. Prieto D, Antunes MJ. Acute aortic dissection. **Rev Port Cardiol**. 2005 Apr;24(4):583-604.