

PRINCIPAIS GENES ENVOLVIDOS NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Jéssica Martins de Oliveira

Biomédica – FITL/AEMS

Catarina Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP;
Pós-Doutorado – Weill Medical College of Cornell University;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) trata-se de uma doença genética autossômica dominante que afeta duas pessoas em cada mil nascimentos vivos, é uma das maiores causas de morte súbita (MS) em indivíduos na faixa etária ao redor de 30 anos. Caracterizada por hipertrofia ventricular, com manifestações desde assintomáticas até as representações graves, esta doença é a mais freqüente, sendo que o tipo de mutação detectada tem influência no prognóstico. Há pelo menos 30 genes causadores da CMH, mas somente 11 têm sido confirmados. Dentre estes, os genes causadores mais frequentes da CMH são *MYH7*, *MBPC3* e *TNNT2*. A principal característica anatômica é a hipertrofia do ventrículo esquerdo ou do septo interventricular com presença de fibrose miocárdica, desarranjo da fibra muscular cardíaca, artérias coronárias anormais com paredes espessadas e fibrose perivascular. Exames de ressonância magnética de imagem são capazes de identificar tais anomalias morfológicas. A função diastólica é a principal irregularidade analisada. A CMH apresenta risco de morte súbita de 1% que podem ser reduzidos com o uso de fármacos anti-arrítmicos e com o uso de cardiodesfibrilador implantável. Apesar de não haver cura, existe a possibilidade de realizar o tratamento farmacológico para amenizar os sintomas e cirurgia para redução de futuras complicações e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: ventrículo esquerdo; morte súbita; MYH7; MYBPC3; TNNT2.

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) corresponde ao aumento da massa do miocárdio, remodelação ventricular e hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) devido ao movimento sistólico anterior da válvula mitral e ao contato mitral-septal, com obstrução da via de saída do VE. Isto ocorre em cerca de 70% dos casos em repouso ou com provocação fisiológica (MARON et al., 2006).

Pacientes com esta patologia apresentam aumento ou preservação da função sistólica e prejuízo parcial da diástole devido à hipertrofia, desordem dos cardiomiócitos e fibrose intersticial (GEISTERFERLOWRANCE et al., 1990).

No Brasil, os casos de CMH relacionados a mutações de proteínas sarcoméricas representam cerca de 60% (MARSIGLIA; PEREIRA, 2014).

Pacientes com inúmeras mutações são diagnosticados precocemente e

desenvolvem hipertrofia com maior evidência do que indivíduos com apenas uma mutação mesmo sem fatores de risco convencionais, o que sugere que quanto maior o número de genes afetados, mais grave é a CMH (VAN DER MERWE et al., 2008).

Dentre os principais genes envolvidos no desenvolvimento da CMH incluem-se o da cadeia pesada da β -miosina (*MYH7*), proteína C de ligação à miosina (*MYBPC3*) e troponina T cardíaca (*TNNT2*) (BITTENCOURT; MOURILHE; ABANESI, 2010).

Normalmente, diagnostica-se a CMH durante a infância e em jovens, porém alguns casos, somente na faixa etária adulta, por meio de análises de eletrocardiograma, ecocardiograma de rotina e ressonância magnética de imagem. Este último fornece diagnóstico preciso da hipertrofia do VE (CASSELI et al., 2014).

Em indivíduos que apresentam histórico familiar, é conveniente que se faça rastreamento dessa patologia na fase da adolescência. Os testes de imagem devem ser repetidos anualmente durante a juventude, e a cada 5 anos, após 35 anos de idade, uma vez que a hipertrofia pode ter início tardio (VALENTE et al., 2013).

O aprimoramento dos testes de imagem para avaliação ventricular e diagnóstico genético contribui para melhor identificação da doença em fases pré-clínicas e clínicas (MCKENNA et al., 1997). Um estudo de meta-análise mostra que a taxa de sobrevivência vem aumentando ao longo do tempo (LIU et al., 2017).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é descrever o envolvimento de mutações dos genes *MYH7*, *MYBPC3* e *TNNT2* para o desenvolvimento da CMH.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo de pesquisa descritiva baseou-se em pesquisa bibliográfica em artigos científicos de origem nacional e internacional, indexados em plataformas de pesquisa, como Scielo, Lilacs e PubMed. Priorizaram-se artigos recentes (2010-2019), porém não se excluíram os mais antigos de relevância. Para tanto, utilizaram-se os descritores miosina cardiomiopatia hipertrófica, proteína C de ligação à miosina cardiomiopatia hipertrófica, troponina T cardiomiopatia hipertrófica, ventrículo esquerdo cardiomiopatia hipertrófica, estrutura sarcomérica, entre outros.

4 CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA (CMH)

A CMH é a doença genética cardiovascular mais frequente e uma das maiores causas de morte súbita (MS) em jovens atletas na faixa etária ao redor de 30 anos (HO; SEIDMAN, 2006). Apresenta herança autossômica dominante, com prevalência de cerca de 1:500 nascidos vivos (CHARRON et al., 2004), afeta ambos os sexos, diferentes etnias e inúmeras regiões geográficas ao redor do mundo; se expressa na adolescência, embora possa ocorrer de modo precoce ou tardio (ELLIOTT; MCKENNA, 2004). Tem grande variabilidade inter e intra-familiar, com manifestações clínicas que variam desde assintomáticas à insuficiência cardíaca, acidente vascular e MS (GERSH et al., 2011).

A CMH se correlaciona com alterações gênicas de pelo menos 30 proteínas do músculo cardíaco, porém somente 11 genes têm sido confirmados (KONNO et al., 2010). Grande parte das mutações está em genes codificadores de proteínas sarcoméricas, o que caracteriza a patologia como doença do sarcômero. Algumas dessas mutações possuem grandes evidências de patogenicidade e outras apresentam evidências inferiores (MARON; MARON; SEMSARIAN, 2012).

As mutações nas cadeias leves da miosina em pacientes com CMH afetam a fosforilação ou processo de ligação do Ca^{2+} (FLAVIGNY et al., 1998). A fosforilação da cadeia leve reguladora tem como função a regulação do músculo cardíaco, além disso, a fosforilação juntamente com a ligação de Ca^{2+} é indispensável à função cardíaca, tendo indícios de que a cadeia leve reguladora regula a contração do músculo liso, mas seu papel não é bem definido na contração do músculo estriado (SZCZESNA et al., 2001).

A linha M e o disco Z emergem como fundamentais centros de sinalização celular (GAUTEL, 2008), as proteínas do disco Z se envolvem na regulação da resposta hipertrófica, envolvendo a regulação do fator nuclear das células T ativadas (HOSHIJIMA, 2006). O reconhecimento de mutações nas proteínas do disco Z nos indivíduos com CMH enfatiza o papel do sarcômero na mudança das vias de sinalização hipertrófica (HAYASHI et al., 2004).

O complexo troponina e tropomiosina compõem o interruptor sensível ao Ca^{2+} e regula a concentração das fibras do músculo cardíaco. Há descrição de inúmeras mutações na tropomiosina, na troponina inibidora (cTNI) e na troponina ligante a tropomiosina (cTnT) (WEISBERG; WINEGRAD, 1996).

Indivíduos afetados apresentam morfologia ventricular irregular, que pode ser obstrutiva ou não, focal ou difusa e concêntrica ou assimétrica (XU et al., 2010). A principal característica anatômica é a hipertrofia do VE ou do septo interventricular com presença significativa de fibrose miocárdica, desarranjo da fibra muscular cardíaca, artérias coronárias anormais com paredes espessadas e fibrose perivascular (MCLEOD et al., 2009). A função diastólica é a principal irregularidade analisada na CMH (KATO et al., 2007).

A hipertrofia ventricular esquerda pode se desenvolver até os 17 anos de vida e quadro clínico completo aos 18 anos. Nos idosos representa 26%, sendo que boa parte exibem também obstrução (ARTEAGA et al., 2005).

Histologicamente, a patologia se caracteriza por desarranjo dos miócitos cardíacos, hipertrofia e fibrose intersticial do miocárdio, e o sarcômero modificado é substituído por adicionais (GERSH et al., 2011).

A progressão da hipertrofia miocárdica pode ser amenizada pela suspensão da realização de atividades físicas, esportes competitivos e qualquer atividade que envolva altas intensidades para diminuir os riscos de MS (PELLICCIA et al., 2005). Outra maneira de prevenção é a implantação do cardioversor-desfibrilador implantável, que demonstra grande eficácia para a prevenção de MS (MARON et al., 2007).

4.1 Bases Moleculares dos Principais Genes Envolvidos na CMH

Análises genéticas mostram que 70% dos casos de CMH são devido a mutações nos genes *MYH7*, *MYBPC3*, e *TNNT2* (LANDSTROM; ACKERMAN, 2010).

A Tabela 1 apresenta as localizações gênicas, frequências e número de mutações de cada gene (BITTENCOURT; MOURILHE; ABANESI, 2010, MARON, 2002).

Tabela 1. Genes mais frequentes responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica.

Gene	Cromossomo	Frequência (%)	Nº de mutações
<i>MYH7</i>	14q1	35-50	> 50
<i>MYBPC3</i>	11q11	15-20	> 15
<i>TNNT2</i>	1q3	15-20	> 20

Fonte: Adaptado de BITTENCOURT; MOURILHE; ABANESI, 2010.

Alterações estruturais na proteína MYH7 causam grave hipertrofia no VE e início precoce da doença (AHMAD; SEIDMAN; SEIDMAN, 2005); na MYBPC3

causam hipertrofia de penetrância incompleta, maioria com início tardio, de mau/bom prognóstico e as na troponina T cardíaca podem apresentar cardiomiopatia com moderada hipertrofia ou até mesmo manter a morfologia normal do coração (FREY et al., 2000). Os pacientes que apresentam essas anomalias sofrem risco de arritmia ventricular e MS (WATKINS; MCKENNA, 2005; FREY et al., 2000).

Os sarcômeros constituídos de proteína produzida pelo gene mutado apresentam redução de contratilidade, logo necessitam trabalhar mais para suportar maiores cargas (LONGERI et al., 2013).

4.1.1 *MYH7*

A β -miosina cardíaca é a isoforma mais importante do ventrículo e 40% dos casos relatados de hipertrofia do VE são causados por desregulações neste gene, e tem penetrância completa em pacientes jovens (VARNARA et al., 2001; MARON, 1998).

Cerca de 75% de relatos de casos são por mutações nos primeiros éxons codificantes do domínio regulador e motor da cabeça da miosina (WATKINS et al., 1992). Ao incorporar no sarcômero, interferem com a proteína nativa, e agem como um polipeptídeo tóxico com efeito dominante negativo (CHRISTIAANS et al., 2010; OLSSON et al., 2004). Essa incorporação leva à desregulação das funções e desordens miofibrilares (MONTEIRO et al., 2007).

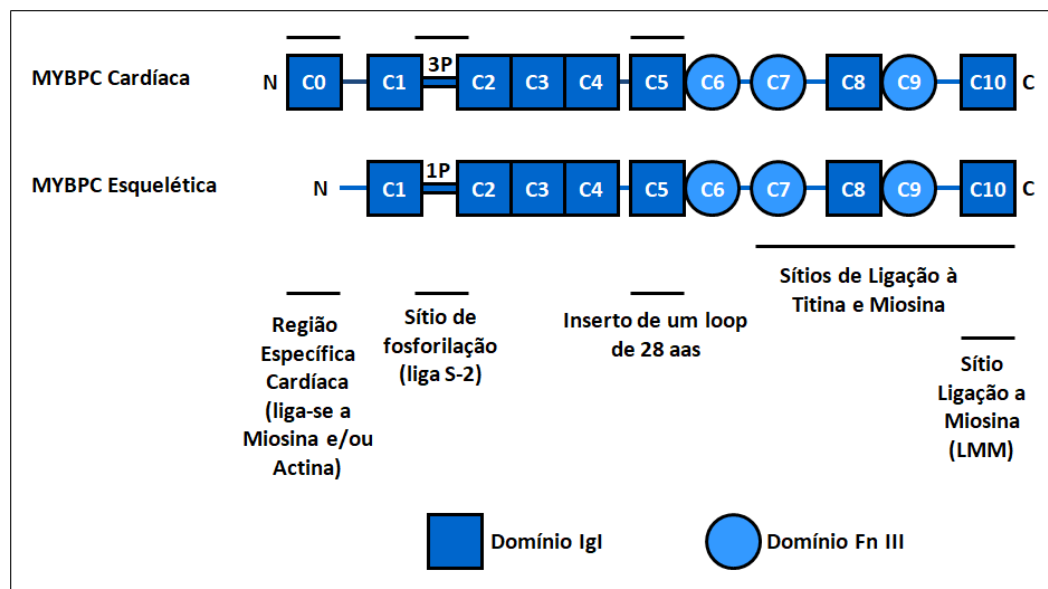
As mutações descritas no gene *MYH7* são missense e de deleção. As primeiras estão presentes na superfície de interação à actina, próximo ao sítio de ligação do ATP, ou na cauda α -helicoidal ao redor da interface da cadeia leve com a pesada. As mesmas podem ocasionar fenótipos clínicos semelhantes ou diferentes (RAYMENT et al., 1995). As mutações R403Q e R719W se associam à hipertrofia grave, insuficiência cardíaca e tem predisposição à MS, enquanto as mutações P513C, L908V e G256E levam à hipertrofia de forma menos grave (ROBERTS; SIGWART, 2001; SEIDMAN, SEIDMAN, 2001).

4.1.2 *MYBPC3*

A MyBPC está localizada nos 2/3 centrais da região de formação das pontes cruzadas (zona C) da banda A (BENNETT et al., 1986; CRAIG; OFFER, 1976) e está distribuída em 7-9 bandas transversas (dependendo do tipo de fibra) com um espaçamento axial de 43 nm (DENNIS et al., 1984).

A sequência de aminoácidos da isoforma cardíaca da proteína C apresenta três regiões específicas e distintas da isoforma esquelética, (i) contém um domínio N-terminal Ig adicional denominado C0 (zero) de 101 resíduos (FREIBURG; GAUTEL, 1996); (ii) sítios específicos de fosforilação para proteína quinase dependente de AMP cíclico, que corresponde a um trecho de 9 resíduos entre os domínios C1 e C2 (GAUTEL et al., 1995) e (iii) uma alça de 28 resíduos, ricos em prolina/carregados, inserida no domínio C5 (YASUDA et al., 1995). A Figura 1 apresenta as representações esquemáticas de ambas isoformas.

Figura 1. Representação esquemática das isoformas cardíaca e esquelética da MYBPC.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A MyBPC atua na regulação da contração muscular (GAUTEL et al., 1995; VENEMA; KUO, 1993) e na montagem da banda A (SCHULTHEISS et al., 1990). Mutações no gene da isoforma cardíaca desta proteína têm sido identificadas em pacientes com CMH. Muitas das mutações são preditas a gerar uma forma truncada com rompimento da região C-terminal (FLASHMAN et al., 2004) ou uma estrutura aberrante de C10 (CARRIER et al., 1997; WATKINS et al., 1995). Mutações estruturalmente silenciosas no domínio regulatório, segmento entre C1 e C2, também causam CMH (GRUEN; GAUTEL, 1999).

Os indivíduos que apresentam mutações no gene *MYBPC3* podem constituir uma normalidade no exame físico, mas com alterações na repolarização no eletrocardiograma, e no ecocardiograma podem apresentar hipertrofia septal, com

espessura de 24 mm, sem obstrução, com ventrículo sem dilatação e grave disfunção na diástole (ORTIZ et al., 2009). Por apresentar início tardio, a prevalência pode estar subestimada (ST. MARTIN; EPSTEIN, 1998).

4.1.3 *TNNT2*

O gene *TNNT2* é constituído por 17 éxons que se estendem e originam inúmeras isoformas por utilizar éxons alternativos, uma das quais a *TNNT2*, a cardíaca. Esta é assimétrica com as porções N- e C-terminais com dimensões diferentes. A terminação amino se liga a TNC e TNI enquanto a C-terminal se interage com tropomiosina. Na ausência de Ca^{2+} , o complexo tropomiosina-troponina esconde o sítio de interação actina-cabeça da miosina nas fibras de actina e não ocorre contração muscular. O Ca^{2+} liberado pelo retículo sarcoplasmático devido ao impulso nervoso se liga à TNC, ocorre uma mudança conformacional no complexo tropomiosina-troponina que faz com que o sítio de interação actina-cabeça da miosina fique exposto e ocorre contração muscular (NELSON; COX, 2019).

As mutações nesse gene respondem a 20% dos casos da CMH (FORISSIER et al., 1996). A apresentação clínica se caracteriza com hipertrofia, leve ou moderada, penetrância incompleta, prognóstico ruim e elevada incidência de morte súbita em jovens e adultos (WATKINS et al., 1995).

4.2 Manifestações Clínicas da CMH

Metade dos pacientes diagnosticados é assintomática. Os demais são sintomáticos, porém podem ser diagnósticos incidentalmente ou ao efetuar o teste familiar por ter parentes com o histórico da patologia (WORDSWORTH et al., 2010).

Os indivíduos que apresentam manifestações clínicas podem ter complicações graves, como disritmia com alto risco de MS, em qualquer faixa etária da vida (MARON et al., 2003; GIETZEN, 2002). Os fatores que contribuem para esse risco é o aumento da parede miocárdica, indivíduos com históricos de MS em familiares e paradas cardíacas (SPIRITO et al., 2000).

Aproximadamente 30% dos pacientes afetados queixam-se de precordialgia (ELLIOTT et al., 1996), 25% referem-se a apresentarem ao menos uma ocorrência de síncope e 20% relatam episódios de pré-síncope (COTIGA et al., 2006).

Os processos patológicos da CMH levam à insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e deterioração valvar devido ao remodelamento cardíaco e

redução da sístole e diástole (TIAN et al., 2013; BARNES et al., 2007).

A patologia pode apresentar um caráter obstrutivo, levando a complicações como dispneia, taquiarritmias no ventrículo, acidente vascular cerebral, disfunção sistólica, fibrose com remodelagem no VE e tromboembolismo sistêmico com junção à fibrilação auricular (MARON, 2003; OLIVOTTO et al., 2001; ELLIOTT et al., 2000).

4.3 Diagnóstico Laboratorial

A realização do rastreio genético ou clínico nos pacientes auxiliam na compreensão da fisiopatologia da doença, caracterizando da melhor forma o fenótipo da CMH, bem como analisar a resposta ao tratamento e buscar meios para evitar que o desenvolvimento da doença ocorra (CHRISTIAANS et al., 2009; RICHARD et al., 2006).

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por testes de imagem, como a ecocardiografia bidimensional. É também indispensável o uso da ressonância magnética cardíaca, a qual apresenta papel importante para clarificar o diagnóstico e o fenótipo da doença (ADABAG; KUSKOWSKI; MARON, 2006).

O ecocardiograma com doppler identifica mudanças na função diastólica nos indivíduos que apresentam a mutação sem manifestação do fenótipo da hipertrofia (NAGUEH et al., 2003).

A ressonância magnética de imagem cardiovascular permite avaliação com alta precisão na parede do VE, ventrículo direito, função ventricular, características do tecido miocárdio, detalhamento da morfologia cardíaca e regiões com hipertrofias (RICKERS et al., 2005). Pode-se identificar os locais segmentares e focais de hipertrofia no VE que não são vistas de modo confiável no ecocardiograma no ápice, na parede anterolateral e septo posterior (MOON et al., 2004).

A tomografia computadorizada (TC) cardíaca proporciona um delineamento do miocárdio e mede com precisão a espessura da parede cardíaca, a fração de ejeção da massa e o volume do VE que estão relacionadas com os achados da ressonância magnética. A TC também permite análises das artérias e válvulas cardíacas, sendo recomendada na CMH quando apresentarem contra indicações para ecocardiografia e ressonância magnética (ELLIOTT et al., 2014).

A ecocardiografia transtorácica é útil para a avaliação de casos suspeitos, pacientes que apresentam alterações sintomáticas cardiovasculares ou casos de eventos agudos. Estudos ecocardiográficos são importantes para o diagnóstico da

hipertrofia no VE, auxilia no estabelecimento da etiologia e extensão da hipertrofia e escolha de terapia correta (KLUES; SCHIFFERS; MARON, 1995).

Nos casos assintomáticos, considera-se realizar o teste de eletrocardiograma, ecocardiograma e constantes avaliações clínicas para o acompanhamento da evolução da doença (ANDERSEN et al., 2009).

Os pacientes que apresentam CMH podem apresentar sintomas como desconforto torácico atribuído à doença arterial coronariana e favorecer a isquemia secundária, por isso é importante a realização do exame de angiografia para se avaliar a árvore coronariana (VALLEJO et al., 2005; SORAJJA et al., 2003).

4.4 Tratamento

Para a realização do tratamento da doença requer uma compreensão da história e fisiopatologia da CMH, mesmo os doentes assintomáticos é importante que os fatores que podem contribuir para a doença sejam tratados com recomendações médicas (REDBERG et al., 2009).

Nos pacientes sintomáticos há algumas opções terapêuticas farmacológicas para aliviar os sintomas de palpitações, dispneia e desconforto torácico que podem refletir a obstrução no VE, disritmia, redução da oxigenação no miocárdio e comprometer o relaxamento diastólico do VE, por isso são utilizados beta-bloqueadores, pois contém eficácia no tratamento farmacológico e reduzem os sintomas (SPIRITO et al., 1997).

Podem ser utilizados antagonistas dos receptores de angiotensina II (LIM, 2001), antagonistas de aldosterona (TSYBOULEVA et al., 2004), inibidores do TGF- β e estatinas (BAUERSACHS, 2007). As estatinas apresentam evidências de limitar a carga de estresse oxidativo no coração (MARIAN, 2009).

O cardioversor-desfibrilador implantável é eficiente ao tratamento dos portadores da doença, pois cessa taquiarritmias ventriculares fatais e atua como prevenção de MS nos pacientes com alto risco de arritmia ventricular (ZIPE et al., 2006).

Tratamentos mais invasivos têm mostrado grande eficácia por melhorar a qualidade de vida dos pacientes com obstrução. As opções cirúrgicas também são muito utilizadas para tratar os casos graves de CMH. Aos pacientes que queiram evitar o tratamento cirúrgico há a opção menos invasiva de ablação septal com álcool que já é utilizada há alguns anos, com vantagens de ser um procedimento

que possa ser repetido quando não houver reduções da obstrução (OMMEN; SHAH; TAJIK, 2008). Esse método consiste em necrose do miocárdio com hipertrofia através da inserção de álcool na artéria septal responsável pela irrigação (NOSEWORTHY et al., 2009).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços diagnósticos e de tratamentos para a CMH têm demonstrado melhor qualidade de vida aos pacientes. Os testes moleculares além de diagnosticarem os casos duvidosos, auxiliam na avaliação de parentescos de primeiro grau. Os exames de imagem como a ressonância magnética, eletrocardiograma e ecocardiograma têm sido muito utilizados e mostram eficácia quanto às análises da espessura e morfologia cardíaca.

O aconselhamento genético pode auxiliar as famílias com pacientes portadores da CMH e em alguns casos acompanhar se o paciente pode desenvolver a doença ou acalmar o indivíduo quando ele não for portador da patologia.

Um tratamento definitivo é o de edição genômica nos embriões, como o método de CRISPR/Cas9.

REFERÊNCIAS

ADABAG, A.; KUSKOWSKI, M.; MARON, B. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. v. 98, p. 1507-11, 2006.

AHMAD, F.; SEIDMAN, J.G.; SEIDMAN, C.E. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* v. 6, p. 185–216, 2005.

ARTEAGA, E. et al. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. v. 149, p. 1099-1105, 2005.

BARNES, J. et al. HMG CoA reductase inhibition and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy: a randomized placebo-controlled pilot study. *Eur. J. Clin. Invest.* v. 37, p. 852–859, 2007.

BITTENCOURT, M.; MOURILHE-ROCHA, R.; ABANESI, F. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Bras Cardiol.* v. 23(1), p. 17-24, 2010.

CARRIER, L. et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding

protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. v. 80, p. 427-434, 1997.

CHARRON, P. et al. Prenatal molecular diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: report of the first case. *Prenat Diagn* v. 24, p. 701-703, 2004.

CHRISTIAANS, I. et al. Ventricular fibrillation in MYH7-related hypertrophic cardiomyopathy before onset of ventricular hypertrophy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. v. 6, p. 1366-9, 2009.

CHRISTIAANS, I. et al. Founder mutations in hypertrophic cardiomyopathy patients in the Netherlands. *Netherlands Heart Journal*. v. 18, p. 248-254, 2010.

ELLIOT, P. M.; D'CRUZ, L.; MCKENNA, W. J. Late-onset hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation in the cardiac troponin gene. v. 341, p. 1855-1856, 1999.

ELLIOT, P. et al. 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. *Eur Heart J*. v. 35 (39), p. 2733-2779, 2014.

ELLIOT, P. et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *Journal of the American College of Cardiology*. v. 36, p. 2212-8, 2000.

ELLIOTT, P. et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. *Eur Heart J*. v. 87, p. 649-657, 1996.

ELLIOTT, P.; MCKENNA, W. Hypertrophic cardiomyopathy. v. 363, p. 1881-1891, 2004.

FLAVIGNY, J. et al. Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2) associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Med*. v. 76, p. 208-214, 1998.

FORISSIER, J. et al. Codon 102 of the cardiac troponin T gene is a putative hot spot for mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. v. 94, p. 3069-3073, 1996.

FREY, N. et al. Transgenic rat hearts expressing a human cardiac troponin T deletion reveal diastolic dysfunction and ventricular arrhythmias. *Cardiovasc. Res*. v. 47, p. 254-264, 2000.

GAUTEL, M. The sarcomere and the nucleus: functional links to hypertrophy, atrophy and sarcopenia. *Adv Exp Med Biol*. v. 642, p. 176-191, 2008.

GAUTEL, M. et al. Phosphorylation switches specific for the cardiac isoform of myosin binding protein-C: a modulator of cardiac contraction. v. 14, p. 1952-1960, 1995.

GEISTERFERLOWRANCE, A. et al. A molecular-basis for familial hypertrophic cardiomyopathy - a b-cardiac myosin heavy-chain gene missense mutation. Cell. v. 62, p. 999-1006, 1990.

GERSH, B. et al. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. v. 124, p. 2761-2796, 2011.

GIETZEN, F. Role of Transcoronary Ablation of Septal Hypertrophy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy, New York Heart Association Functional Class III or IV, and Outflow Obstruction Only Under Provocable Conditions. Circulation. v. 106, p. 454-9, 2002.

HAYASHI, T. et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. v. 44, p. 2192-2201, 2004.

HO, C. Y. Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. v. 122, p. 2430-2440, 2010.

KATO, T. S. et al. Heterogeneity of regional systolic function detected by tissue Doppler imaging is linked to impaired global left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy. v. 94, p. 1302-1306, 2007.

KLUES, H.; SCHIFFERS, A.; MARON, B. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. Journal of the American College of Cardiology. v. 26, p. 1699-708, 1995.

KONNO, T. et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. v. 25, p. 205-209, 2010.

LANDSTROM, A. P.; ACKERMAN, M. J. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, v.122, p. 2441-2449, 2010.

LIM, D.; et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. v. 103, p. 789-791, 2001.

LONGERI, M. Myosin-binding protein C DNA variants in Domestic Cats and their association with hypertrophic cardiomyopathy. v.27, p. 275-285, 2013.

LIU, Q. et al. Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. v. 7, p. 11957, 2017.

MARIAN, A. J. Experimental therapies in hypertrophic cardiomyopathy. J. Cardiovasc. Transl. v. 2, p. 483–492, 2009.

MARON, B. J. Sudden death in young athletes. The New England journal of medicine. v. 11, p. 1064-75, 2003.

MARON, B. J. et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. v. 41, p. 974, 2003.

MARON, B. J.; MARON, M. S. Hypertrophic cardiomyopathy. v. 381, p. 242-255, 2013.

MARON, B. J. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. v. 42, p. 1687-713, 2003.

MARON, B. J. et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. v. 98, p. 1460-1471, 1998.

MARON, B. J. et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. JAMA : the journal of the American Medical Association. v. 298, p. 405-12, 2007.

MARON, B. J. et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA v. 276, p. 199–204, 1996.

MARON, B. J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA v. 287, p. 1308–1320, 2002.

MARON, M. et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation. v. 114, p. 2232-2239, 2006.

MARSIGLIA, J.; PEREIRA, A. Hypertrophic Cardiomyopathy: How do Mutations Lead to Disease. Arq Bras Cardiol. v. 102, p. 295–304, 2014.

MCKENNA, W. et al. Experience of clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adults members of affected families. Heart. v. 77, p. 130-132, 1997.

MCLEOD, C. J. et al. Histologic characterization of hypertrophic cardiomyopathy with and without myofilament mutations. *Am. Heart J.* v. 158, p. 799–805, 2009.

MOON, J. et al. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart.* v. 90, p. 645–649, 2004.

NAGUEH, S. et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation.* v. 108, p. 395-398, 2003.

NELSON, D.; COX, M.; *Princípios de Bioquímica de Lehninger.* v. 7, p. 179-184, 2019.

NOSEWORTHY, P. et al. Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* v. 104, p. 128-32, 2009.

OLIVOTTO, I. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. v. 104, p. 2517-24, 2001.

OLSSON, M. et al. Morphological and functional alterations in ventricular myocytes from male transgenic mice with hypertrophic cardiomyopathy. v. 94, p. 201-7, 2004.

OMMEN, S.; SHAH, P.; TAJIK, A. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: past, present and future. v. 94, p. 1276-81, 2008.

ORTIZ, M. et al. A homozygous MYBPC3 gene mutation associated with a severe phenotype and a high risk of sudden death in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* v. 62, p. 572-575, 2009.

PELLICCIA, A. et al. Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* v. 26, p. 1422-1445, 2005.

RAYMENT, I. et al. Structural interpretation of the mutations in the beta-cardiac myosin that have been implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* v. 92, p. 3864, 1995.

REDBERG, R. et al. ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease) developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Journal of the American College of Cardiology*. v. 54, p. 1364-405, 2009.

RICHARD, P. et al. The genetic bases of cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. v. 48, p. 79-89, 2006.

RICKERS, C. et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. v. 112, p. 855–861, 2005.

ROBERTS, R; SIGWART, U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part I. *Circulation* v. 104 p. 16, 2001.

SORAJJA, P. et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. v. 108, p. 2342-8, 2003.

SPIRITO, P. et al. Magnitude of Left Ventricular Hypertrophic and Risk of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. v. 342, p. 1778-1785, 2000.

SPIRITO, P. et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. v. 336, p. 775-85, 1997.

SZCZESNA, D. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy mutations in the regulatory light chains of myosin affect their structure, Ca²⁺ binding, and phosphorylation. *J Biol Chem*. v. 276, p. 7086-7092, 2001.

TIAN, T. et al. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. v. 59, p. 199-205, 2013.

TSYBOULEVA, N. et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. v. 109, p. 1284–1291, 2004.

VALENTE, A. et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet*. v. 6, p. 230–237, 2013.

VALLEJO, E. et al. Myocardial perfusion SPECT imaging in patients with myocardial bridging. *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. v. 12, p. 318-23, 2005.

VAN DER MERWE, L. et al. Genetic variation in angiotensin-converting enzyme-2 gene is associated with extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Genet.* v. 124, p. 57-61, 2008.

VARNARA, A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation.* v. 104, p. 1380-1384, 2001.

WATKINS, H.; MCKENNA, W. J. The prognostic impact of septal myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 46, p. 477-479, 2005.

WATKINS, H. et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. v. 332, p. 1058-1064, 1995.

WATKINS, H. et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* v. 326, p. 1108-1114, 1992.

WEISBERG, A.; WINEGRAD, A. Alteration of myosin cross bridges by phosphorylation of myosin-binding protein C in cardiac muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* v. 93, p. 8999-9003, 1996.

WORDSWORTH, S. et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *European Heart Journal.* v. 31, p. 926-935, 2010.

XU; Q. et al. Malignant and benign mutations in familial cardiomyopathies: insights into mutations linked to complex cardiovascular phenotypes. *Journal of molecular and cellular cardiology.* v. 48, p. 899-909, 2010.

ZIPE, D. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* v. 8, p. 746-837, 2006.