

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Artigo de revisão bibliográfica

**Cardiomiopatia Hipertrófica: Miectomia e ablação septal
com álcool no tratamento da obstrução ventricular
esquerda.**

José António dos Santos Neves

Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Dr. Paulo Alexandre Neto Palma

Co-Orientadora: Dra. Patrícia Fernandes Dias de Madureira
Rodrigues

Porto, 2014

José António dos Santos Neves

Cardiomiopatia Hipertrófica: Miectomia e ablação septal com álcool no tratamento da obstrução ventricular esquerda.

Dissertação de Candidatura ao grau de

Mestre em Medicina

Submetida ao

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Orientador – Dr. Paulo Alexandre Neto Palma

Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia e Professor Convidado no ICBAS

Afiliação – Centro Hospitalar do Porto

Co-Orientadora – Dra. Patrícia Fernandes Dias de Madureira Rodrigues

Interna complementar de 5º ano de Cardiologia

Afiliação – Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Palma pela disponibilidade e apoio fornecido durante estes últimos meses.

À Dra. Patrícia Rodrigues pela disponibilidade, paciência e por todo o material que me forneceu durante a elaboração da dissertação.

À minha família e amigos, pela paciência demonstrada, o meu muito obrigado.

Índice

I.	Resumo.....	5
II.	Abstract.....	6
III.	Objetivos.....	6
IV.	Métodos.....	7
V.	Definição, Prevalência e Diagnóstico Diferencial da Cardiomiopatia Hipertrófica.....	7
VI.	História Natural.....	8
VII.	Diagnóstico.....	9
VIII.	Tratamento.....	10
	VIII.1. Tratamento farmacológico.....	10
	VIII.2. Opções terapêuticas para Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva (CMHO) sintomática após terapêutica médica otimizada.....	11
	VIII.2.1. Miectomia Septal.....	12
	VIII.2.1.1. Contexto Histórico.....	12
	VIII.2.1.2. Vantagens e Desvantagens.....	13
	VIII.2.2. Ablação septal com álcool.....	14
	VIII.2.2.1. Contexto Histórico.....	14
	VIII.2.2.2. Vantagens e Desvantagens.....	14
	VIII.2.3. Pacemaker DDD.....	16
	VIII.2.4. Cardioversor- Desfibrilhador Implantável (CDI).....	16
IX.	Discussão.....	17
X.	Conclusão.....	19
XI.	Referências Bibliográficas.....	19

I. Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH), uma doença cardíaca de etiologia genética com distribuição mundial, que pode desencadear insuficiência cardíaca, disritmias e morte súbita.

Durante mais de 50 anos, a miectomia septal foi admitida como o tratamento preferencial nos casos de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) sintomática apesar da terapêutica médica. Esta técnica, quando efetuada em centros experientes apresenta uma taxa de mortalidade muito baixa e é eficaz no alívio sintomático, proporciona melhor qualidade de vida e está associada a um aumento de esperança média de vida nestes doentes.

Há mais de 20 anos, desenvolveu-se uma técnica percutânea que consiste na ablação septal com álcool (ASA), obtendo resultados satisfatórios no alívio sintomático, diminuição do gradiente intraventricular associado à obstrução do trato de saída do VE, e aumento da capacidade de exercício. No entanto, esta técnica, para além de estar restringida a doentes com anatomia coronária favorável, foi associada desde cedo a uma taxa de complicações, superior à observada com a miectomia, levando a uma maior incidência de implantações de pacemakers permanentes ou de cardiodesfibriladores implantáveis para e a maior necessidade de re-intervenção.

Atualmente, a miectomia permanece como o tratamento não-farmacológico de primeira linha para doentes com CMHO, sendo que a técnica percutânea deve ser reservada para doentes que não são bons candidatos cirúrgicos. No entanto, ainda não foi realizado nenhum ensaio clínico randomizado que comparasse as duas técnicas.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva, tratamento, miectomia, ablação septal com álcool, hipertrofia ventricular esquerda, pacemaker.

II. Abstract

Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM), a genetic heart disease with global distribution, can lead to cardiac heart failure, arrhythmias and sudden death.

For more than 50 years, septal myectomy was considered the preferential treatment in cases of drug-refractory symptomatic obstructive hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOOCM). When performed in experienced centers, it yields a very low rate of adverse effects and associated mortality, and is very effective in relieving symptoms, increasing the quality of life and improving the overall survival of these patients.

More than 20 years ago, a percutaneous technique using alcohol septal ablation (ASA) was developed, also achieving satisfactory results in terms of symptomatic relief, reduction of the intraventricular gradients associated with left ventricular outflow tract obstruction, and increasing exercise capacity. However, in addition to the fact that this technique is limited to patients with a favourable coronary anatomy, it has also been associated with a higher rate of procedure-related complications, when compared to septal myectomy, leading to a more frequent need of permanent pacemakers or implanted cardioverter-defibrillators and to more re-interventions.

Today, septal myectomy remains the first-line non-pharmacological treatment for HOOCM and the percutaneous intervention should be left for patients who aren't good surgical candidates. However, no randomized control trial was ever performed comparing directly both techniques.

Key-words

Obstructive hypertrophic cardiomyopathy, treatment, miectomy, alcohol septal ablation, left ventricle hypertrophy, pacemaker.

III. Objetivos

Esta revisão bibliográfica teve como objetivo abordar o tema da cardiomiopatia hipertrófica – nomeadamente no que concerne a sua fisiopatologia, epidemiologia,

apresentação clínica, diagnóstico e tratamento - com especial enfoque nos dois tratamentos não farmacológicos de eleição para a obstrução do ventrículo esquerdo: a miectomia e a ablação septal com álcool.

IV. Métodos

Para realizar esta revisão, foram selecionados artigos publicados até 31 de Dezembro de 2013 na base de dados PubMed, com as seguintes palavras-chave: ["hypertrophic cardiomyopathy", "treatment", "myectomy", "alcohol septal ablation"].

V. Definição, Prevalência e Diagnóstico Diferencial da Cardiomiopatia Hipertrófica

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é a patologia cardíaca de etiologia genética mais comum, com tendência a aparecer entre a 2^a e a 4^a década de vida, apresentando uma prevalência de 1:500 em idade adulta, com uma distribuição global(1-3).

Esta patologia, estudada desde o século XIX, foi categorizada apenas em 1958 por um patologista Inglês chamado Robert Teare(4) e caracteriza-se por hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) inexplicada, associada a ventrículos não dilatados, na ausência de outra patologia cardíaca ou sistémica que fosse capaz de produzir hipertrofia desta magnitude.(2, 5, 6) Clinicamente, a CMH é reconhecida pela espessura máxima da parede do VE ≥ 15 mmHg, baseada na imagem ecocardiográfica(7), embora a ressonância magnética cardíaca seja cada vez mais usada.(8) O diagnóstico diferencial da CMH é importante, e deve ter em conta outras condições que cursam com hipertrofia do VE (HVE), como doença hipertensiva, patologia valvular e a remodelagem cardíaca fisiológica associadas à prática de exercício físico intenso.(9, 10) Para além disso, na prática clínica, é importante distinguir estas entidades de outras patologias que se associam a espessamento das paredes ventriculares, mas não propriamente a hipertrofia, como por exemplo as doenças infiltrativas.

No âmbito genético, a CMH é uma patologia causada por mutações autossómicas dominantes, embora hajam variantes, em genes que codificam componentes de proteínas do sarcómero e os miofilamentos constituintes,(11-14) com mais de 1400 mutações já identificadas entre pelo menos 8 genes.(7)

Geralmente, a hipertrofia ventricular esquerda da CMH é assimétrica, com maior atingimento septal, embora também estejam descritas outras variantes, nomeadamente de hipertrofia apical e médio-ventricular.(7)

VI. História Natural

A CMH é uma doença heterogénea com diferentes apresentações e prognóstico variável, podendo manifestar-se em qualquer faixa etária, desde a infância à idade avançada.(6, 15-17) A maioria dos indivíduos afetados tem uma vida normal, sem qualquer manifestação, mas as complicações associadas à CMH podem ser graves e resultar em quadros de insuficiência cardíaca, disritmias e morte prematura.(15-19)

Fisiopatologicamente, a CMH é extremamente complexa e consiste em múltiplas anomalias interrelacionadas que conferem um prognóstico difícil de prever e que se correlacionam com a sintomatologia apresentada por cada indivíduo. No curso da doença é possível desenvolverem-se gradientes dinâmicos no trato de saída do VE, disfunção diastólica, regurgitação mitral, ocorrência de movimento anterior sistólico da válvula mitral (que pode também causar obstrução no trato de saída do VE), isquemia miocárdica e arritmias.(6, 20, 21)

Efetivamente, a CMH pode ter um carácter obstrutivo ou não, sendo que o primeiro está associado a um pior prognóstico e que geralmente leva a complicações, como taquiarritmias ventriculares (que estão associadas ao risco de morte súbita), insuficiência cardíaca (caracterizada por dispneia progressiva com ou sem disfunção sistólica), remodelagem do VE devido a fibrose, assim como fibrilhação auricular associada a risco acrescido de tromboembolismo sistémico.(16, 18, 22, 23)

Cerca de um terço dos indivíduos com CMH apresenta obstrução em condições basais (em repouso), definida por gradiente intraventricular ≥ 30 mmHg. Outro terço desenvolve obstrução quando fisiologicamente provocada (com gradiente < 30 mmHg em repouso e ≥ 30 mmHg em exercício) e apenas um terço dos indivíduos apresenta a forma não obstrutiva desta patologia (< 30 mmHg em repouso e com exercício). Gradientes elevados (≥ 50 mmHg), seja em descanso ou despoletados pelo exercício, são a indicação convencional para intervenção invasiva no caso de falha de tratamento médico.(7)

VII. Diagnóstico

O diagnóstico clínico é feito convencionalmente com exames de imagem cardíaca. Atualmente o exame mais comumente utilizado é a ecocardiografia bidimensional (com estudo Doppler), embora cada vez mais se utilize a ressonância magnética cardíaca.

A ecocardiografia transtorácica (ETT) deve ser realizada na avaliação inicial de todos os indivíduos com suspeita de CMH, assim como durante o *follow-up*, principalmente quando há uma alteração nos sintomas cardiovasculares ou quando ocorre um evento agudo. Os estudos ecocardiográficos são essenciais para o diagnóstico de HVE, assim como para ajudar a estabelecer a etiologia e a extensão da hipertrofia, dar informações prognósticas e orientar melhor as escolhas terapêuticas.(6, 20, 21, 24-26)

Avanços recentes na ressonância magnética cardíaca (RMC) tornaram este exame num dos mais realizados no âmbito do diagnóstico de CMH, já que fornece uma resolução espacial superior, com forte contraste entre o sangue e o miocárdio, possibilitando maior eficiência tanto na identificação, como na análise da distribuição e extensão da hipertrofia do VE e da eventual fibrose miocárdica. O principal papel da RMC nos pacientes com CMH é, assim, clarificar o diagnóstico e o fenótipo, fornecendo ainda algumas informações relevantes para o prognóstico.(6, 27, 28)

Os testes genéticos são atualmente utilizados sobretudo na identificação de familiares afetados em famílias já com diagnóstico de CMH, embora também possam ser úteis no diagnóstico, sobretudo quando a apresentação não é muito típica.(7) O rastreio clínico ou genético de todos os familiares em primeiro grau de pacientes com CMH é importante para identificar indivíduos com a patologia ainda não diagnosticados.(29) Atendendo ao grande número de mutações conhecidas, se o caso índice não apresentar nenhuma das mutações frequentemente testadas, não podemos concluir que não tenha CMH hereditária, pelo que o teste genético só tem implicações quando positivo. Por outro lado em indivíduos com mutações patológicas que não manifestam a doença, é importante efetuar eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, assim como avaliações clínicas regulares, dependendo o intervalo do resultado das avaliações, da idade e da evolução clínica do paciente.(30-33)

O eletrocardiograma deve ser realizado nos indivíduos doentes e nos seus familiares, podendo ajudar a aumentar a suspeita de CMH em familiares que não manifestam ainda HVE em testes imagiológicos.(34, 35)

A monitorização eletrocardiográfica em ambulatório com dispositivo Holter para deteção de taquiarritmias ventriculares tem um papel importante na estratificação do risco em pacientes com CMH sintomáticos ou assintomáticos, já que, episódios de taquicardia ventricular não sustentada identificam indivíduos com risco significativamente superior de morte súbita subsequente.(6, 15, 36)

A prova de esforço também pode ser útil para a estratificação do risco nestes pacientes, uma vez que permite avaliar a capacidade funcional e identificar indivíduos que desenvolvem gradientes intraventriculares apenas com o esforço ou que apresentam respostas tensionais anormais ou disritmias quando submetidos a exercício, o que pode indicar maior risco de morte súbita.(6, 15, 37-39)

Por outro lado, o desconforto torácico é um dos sintomas mais comuns em pacientes com CMH e uma das questões mais importantes neste âmbito é perceber se este sintoma é atribuível ou não à presença de doença arterial coronária (DAC) concomitante. A presença de DAC em pacientes com CMH pode alterar desfavoravelmente o prognóstico destes, pelo que poderão ser potenciais candidatos a revascularização. Por outro lado, a CMH por si só favorece a ocorrência de isquemia secundária ou por “supply-demand mismatch”. A angiografia coronária é um dos exames mais utilizado neste contexto para avaliar a árvore coronária.(40-42)

VIII. Tratamento

O tratamento da CMH requer uma minuciosa compreensão da fisiopatologia e história natural da doença, tendo em conta as particularidades do doente.

Para além disso, mesmo em doentes assintomáticos, é importante que as comorbilidades que podem contribuir para doença cardíaca, como hipertensão e diabetes, sejam tratadas de acordo com as recomendações existentes.(43)

VIII.1. Tratamento farmacológico

Em pacientes sintomáticos existem várias opções terapêuticas sendo que o tratamento de primeira linha é o farmacológico.

O principal objetivo do tratamento farmacológico é o alívio sintomático, nomeadamente, da dispneia, palpitações e desconforto torácico, que podem refletir

mecanismos fisiopatológicos como obstrução do trato de saída do VE, redução do suprimento de oxigênio ao miocárdio, regurgitação mitral assim como comprometimento do relaxamento diastólico do VE ou disritmias.(6, 15, 44)

Os beta-bloqueadores são o pilar do tratamento farmacológico e os agentes de primeira linha, devido ao seu efeito inotrópico negativo(7) e à capacidade de atenuar taquicardias de causa adrenérgica. Estes efeitos melhoram o balanço oferta-demanda de oxigênio ao miocárdio e, conseqüentemente, reduzem a isquemia miocárdica.

Em doentes que não toleram os beta-bloqueadores ou que têm sintomas que não respondem a este tratamento, os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos como o verapamil podem fornecer alívio sintomático eficaz.(45, 46)

Para além disso, em doentes que se mantêm sintomáticos sob beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, pode adicionar-se disopiramida, um agente antiarrítmico com efeito inotrópico negativo.

Os diuréticos são outra classe farmacológica utilizada para alívio sintomático em doentes com CMH e congestão pulmonar, mas por norma devem ser utilizados apenas em doentes com o tipo não obstrutivo desta patologia.(7)

VIII.2 Opções terapêuticas para Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva (CMHO) sintomática após terapêutica médica otimizada

Os tratamentos invasivos têm melhorado a qualidade de vida de pacientes com sintomas atribuíveis à obstrução do trato de saída do VE, apesar de tratamento médico otimizado.

Opções cirúrgicas têm sido usadas nas últimas 5 décadas, no entanto, em casos de pacientes que não são candidatos cirúrgicos ou que desejam evitar o tratamento cirúrgico, têm-se implementado outras estratégias, como é o caso da ablação septal com álcool (ASA) percutânea, que é já usada há cerca de 20 anos.(47, 48)

Especificamente, os doentes têm que ter sintomas atribuíveis à obstrução, refratários ao tratamento farmacológico ótimo e tem que ser demonstrado que a obstrução é causada pela aposição da válvula mitral com o septo hipertrofiado.(47) É consensualmente aceite que são necessários gradientes máximos instantâneos de pelo menos 50mmHg em descanso ou provocados fisiologicamente, com sintomas refratários ao tratamento médico, para haver indicação para tratamento invasivo.(15)

No geral, os estudos sugerem que o sucesso técnico é atingido em 90% a 95% dos doentes que são submetidos a cirurgia de miectomia septal, em menor percentagem nos que se submetem à ablação septal com álcool e apenas numa minoria de doentes que são submetidos a tratamento com pacemaker.(49-52) No entanto, comparativamente com a miectomia septal em que o músculo hipertrofiado é visualizado e ressecado, o sucesso da ablação septal percutânea é dependente da anatomia das artérias septais, que podem não suprir a área hipertrofiada em 20% a 25% dos pacientes.(53, 54)

VIII.2.1 Miectomia Septal

VIII.2.1.1 Contexto Histórico

Quando a miectomia cirúrgica foi introduzida em meados da década de 1960, foi considerada uma técnica revolucionária e sobreviveu nos últimos 50 anos como uma das opções mais viáveis no tratamento da CMHO, principalmente em centros especializados nos EUA e no Canadá(55-64).

O primeiro procedimento cirúrgico proposto para o alívio da obstrução do trato de saída do VE (Cirurgia de Morrow)(65) envolvia uma incisão simples na base do septo ventricular, com uma ressecção de uma pequena porção de tecido miocárdico (2 a 5 gramas), resultando no alargamento do trato de saída do VE e reduzindo as forças de Venturi que promovem o contacto sistólico entre a válvula mitral e o septo hipertrofiado, resultando numa diminuição do gradiente intraventricular instantâneo(66, 67).

Mais recentemente, vários cirurgiões modificaram o procedimento cirúrgico, tornando-o mais extenso, permitindo uma mais completa reconstrução do trato de saída do VE, o que pode ser necessário em alguns doentes(55, 68-71), e eliminando também a regurgitação mitral causada pelo movimento anterior sistólico desta válvula(60).

Com o tempo, várias abordagens foram tentadas para aceder ao tecido septal com o objetivo de diminuir as complicações durante a cirurgia ou após: abordagem a partir da aorta, do ventrículo esquerdo, do ventrículo direito e aurícula esquerda, mas na atualidade a abordagem de eleição continua a ser a transaórtica(60).

VIII.2.1.2 Vantagens e Desvantagens

Dados de vários estudos em todo o Mundo substanciam que a miectomia septal resulta numa imediata eliminação da obstrução mecânica do trato de saída do VE e regurgitação mitral, com normalização da pressão intraventricular esquerda(56, 59, 63, 66-70, 72, 73). Doentes submetidos a miectomia experienciam uma maior longevidade, comparável com a população geral e superior à dos pacientes que não realizaram cirurgia(57). Desde a introdução desta técnica na Mayo Clinic(57), milhares de doentes já foram submetidos a esta cirurgia, obtendo-se uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 2,1%(60), com uma taxa de sobrevivência associada de 98%, 96% e 83% aos 1, 5 e 10 anos após a intervenção. A taxa de sobrevivência relacionada apenas com mortalidade associada à CMH é de 99%, 98% e 95% aos 1, 5 e 10 anos, respetivamente(56, 57).

A cirurgia, possibilitando a visualização direta de todas as estruturas cardíacas, permite a identificação e correção de anomalias associadas à válvula mitral, músculos papilares e septo interventricular. A cirurgia altera o curso clínico natural da doença, não deixando cicatriz intraseptal, nem tecido fibroso potencialmente arritmogénico (16). Verifica-se uma taxa de re-intervenção muito baixa, não requer geralmente implantação de pacemaker e reduz consideravelmente o risco de morte súbita(74). As desvantagens desta técnica residem na necessidade de cirurgião experiente, o que por vezes envolve deslocação a centros mais especializados e no facto de requerer toracotomia, bypass cardiopulmonar, período de hospitalização de 5 a 7 dias, assim como um período bastante superior de recuperação(74), quando comparado com a ASA.

Risco cirúrgico

Nos primeiros anos, a miectomia cirúrgica estava associada a uma taxa de mortalidade intra-operatória de $\geq 5\%$ (75-77), no entanto, nos últimos 15 anos, devido à melhoria das técnicas cirúrgicas, técnicas de preservação cardíaca e introdução da ecocardiografia intra-operatória, a taxa de mortalidade baixou para menos de 1%, aproximando-se de zero em alguns centros mais experientes(55-57, 69, 70). Em contraste, a mortalidade associada ao procedimento de ablação septal com álcool é atualmente superior a 1,5%(78, 79).

VIII.2.2 Ablação septal com álcool (ASA)

VIII.2.2.1 Contexto Histórico

Apesar da eficácia da miectomia cirúrgica, procurou-se encontrar um tratamento alternativo que fosse menos invasivo, nomeadamente para os doentes de elevado risco cirúrgico (6, 15).

Em 1995, o Dr. Ulrich Sigwart introduziu um método terapêutico percutâneo que consistia em introduzir 2 a 4 cm³ de álcool a 96% num ramo perfurante da artéria coronária descendente anterior esquerda com um cateter de angioplastia coronária, induzindo assim um enfarte localizado na porção basal do septo, no ponto de contato com o folheto anterior da válvula mitral(16, 80, 81). A correta seleção da artéria septal é confirmada através da administração de contraste na artéria, com balão insuflado, e a área de miocárdio irrigado pode ser controlada por ecocardiografia de contraste. Se a artéria selecionada irrigar a região do miocárdio pretendida, pode depois proceder-se à injeção de álcool intra-arterial. Geralmente é colocado um pacemaker provisório antes de se proceder à ASA, pelo risco elevado de bloqueio auriculoventricular de alto grau avançado durante o procedimento.

Após a intervenção, verifica-se uma diminuição imediata do gradiente intraventricular, mas apenas ao fim de alguns meses se observa o resultado final desta técnica, que implica um período de remodelagem septal, podendo verificar-se mais tardiamente uma resolução da obstrução ou um alargamento do trato de saída do VE, com atenuação também do movimento anterior sistólico da válvula mitral, embora possa permanecer um gradiente residual(82-84).

No período imediatamente após a intervenção, a monitorização do ritmo é fundamental, podendo ser necessária implantação de pacemaker definitivo se persistir um bloqueio auriculoventricular de alto grau.

Nos últimos 15 anos, o uso desta técnica tem vindo a crescer, principalmente em alguns centros europeus. (79, 85-89).

VIII.2.2.2 Vantagens e desvantagens

A ASA não sendo uma técnica cirúrgica, mas sim percutânea, evita todo o desconforto e eventuais complicações associadas ao bypass cardiopulmonar ou à toracotomia e, como não se trata de uma técnica invasiva, o período de hospitalização pode ser bastante curto.

Existem já vários estudos observacionais sobre a ASA e pode verificar-se que esta técnica leva, de facto, a uma redução do gradiente de saída do VE; porém, verifica-se, a manutenção de um gradiente residual de cerca de 20 a 25 mmHg comparado com os 0 a 10 mmHg obtidos pela miectomia(82, 90-92). O bloqueio auriculoventricular é uma complicação comum, existindo ainda a probabilidade de paragem cardíaca durante este procedimento, e pode ser necessária a implantação de pacemaker permanente em cerca de 5% a 33% dos pacientes(78, 85, 93, 94), ou de cardiodesfibrilhador implantável para prevenção também de taquidisritmias e morte súbita(95, 96). A taxa de mortalidade durante o procedimento não é insignificante e frequentemente tem que se repetir a intervenção, que pode mesmo ser ineficaz em pacientes com gradientes muito elevados(74). Estudos comparativos, como o de ten Cate et al(97), concluíram que a taxa de sobrevivência é quatro vezes inferior num paciente submetido a ASA, em comparação à miectomia, com uma taxa de eventos anuais relacionados com a intervenção de 4,4%(97, 98).

Por outro lado, outra preocupação relativamente à ASA é a problemática da necrose subsequente a esta, que acarreta um potencial arritmogénico a longo prazo, já que predispõe os doentes a eventos de taquiarritmias ventriculares potencialmente letais, aumentando assim o risco de morte súbita e a necessidade de colocação de cardiodesfibrilhadores implantáveis pós-procedimento(54, 87-89, 99-102).

Vários autores sugeriram que a cicatriz deixada por esta intervenção não tinha implicação arritmogénica já que era induzida quimicamente(79);contudo os estudos morfológicos através de ressonância magnética comprovaram que o enfarte provocado é bastante extenso e de carácter transmural, compreendendo cerca de 10% do tecido muscular do VE e cerca de 30% do septo, com um padrão histopatológico típico de enfarte e necrose(101, 103), o que acarreta um potencial arritmogénico. Também neste aspecto a miectomia tem melhor prognóstico, não deixando cicatriz miocárdica(54), o que explica as diferentes taxas de incidência de arritmias a longo prazo entre uma e outra técnica (raras na miectomia)(6, 55-57, 59).

Apesar destas desvantagens do uso da ASA, esta é uma técnica em crescendo, sendo que, desde a sua introdução, já foi mais utilizada do que a miectomia ao longo de 50 anos(61, 87-89), o que consequentemente leva a concluir que os critérios de seleção de pacientes não são tão exigentes como os aplicados aos candidatos a miectomia, sendo realizada em pacientes bastante mais jovens, talvez até prematuramente(74). No entanto, devido à maior probabilidade de anomalias de condução, taquiarritmias ventriculares, risco de morte súbita e à dependência da anatomia coronária que implica,

de acordo com a American College of Cardiology e a European Society of Cardiology, a técnica de ablação percutânea é mais apropriada como alternativa à miectomia em pacientes selecionados que não são bons candidatos cirúrgicos, mas não como tratamento de primeira linha na abordagem à CMHO sintomática refratária a terapêutica médica otimizada(55-57, 59-62, 74, 90, 97, 104).

VIII.2.3 Pacemaker DDD

A implantação de um pacemaker de dupla câmara foi proposta como um tratamento alternativo para doentes com CMH obstrutiva sintomática.(105-107) Fazer pacing no ápex do ventrículo direito mantendo a sincronia auriculoventricular resulta numa diminuição do gradiente de saída do VE e melhoria dos sintomas num subgrupo de pacientes. Embora o mecanismo pelo qual o pacemaker provoca esta melhoria ainda seja desconhecido, esta diminuição do gradiente pode ser causada pela alteração do timing da contração septal e algum grau de dissincronia interventricular, mas pode também refletir remodelagem a longo prazo.(105) Embora houvesse algum entusiasmo inicial com a utilização do pacemaker de dupla câmara como tratamento primário de pacientes com CMH obstrutiva, ensaios clínicos mais recentes demonstraram que existem benefícios a longo prazo apenas numa minoria de doentes, enquanto a maior parte da melhoria clínica nestes doentes parecia dever-se a efeito placebo.(108-110) No conjunto de ensaios clínicos que avaliaram este método de tratamento houve uma redução modesta de cerca de 25% a 40% do gradiente intraventricular.

VIII.2.4 Cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI)

No âmbito de controlar o risco de morte súbita, o CDI mostrou ser o único meio eficaz tanto na prevenção de morte súbita em doentes com CMH(96).

A seleção de pacientes para implantação deste dispositivo como medida de prevenção primária é uma decisão clínica muito difícil, que deve ter em conta a individualidade de cada paciente, o contexto familiar, a frequência de morte súbita em pacientes com CMH, a morbidade cumulativa de viver com um CDI, assim como vários marcadores de risco como: história prévia pessoal de fibrilhação ventricular e taquicardia ventricular, história familiar de morte súbita, história de síncope, taquicardia ventricular não sustentada, espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo e resposta tensional anormal com exercício.(7)

As complicações do aparelho são bastante mais comuns em crianças e adultos jovens, do que nas outras faixas etárias(96, 111).

IX. Discussão

Desde o primeiro relato de utilização da ASA, este procedimento tem sido cada vez mais aceite na comunidade cardiovascular, sendo que o seu uso ultrapassou largamente o uso da miectomia nas últimas duas décadas.

Com esta técnica verifica-se, de facto, uma diminuição do gradiente intraventricular ou no trato de saída do VE, assim como uma melhoria na classe funcional dos pacientes, sem o incómodo e grau de invasibilidade da toracotomia e bypass cardiopulmonar exigido pela técnica cirúrgica, o que pode tornar a hospitalização destes doentes mais curta. Por outro lado, apesar da ASA associar um maior risco de morte súbita e necessidade de pacemaker, tem obtido resultados relativamente satisfatórios relativamente ao alívio sintomático, gradiente intraventricular e taxa de mortalidade associada ao procedimento a curto e médio prazo. No entanto, está dependente da anatomia coronária e os seus resultados a longo prazo ainda não foram devidamente avaliados. Os estudos da aplicação da radiofrequência à técnica ablativa mostram-nos que algumas das barreiras inerentes à técnica percutânea poderão eventualmente ser suplantados de modo a que esta opção seja cada vez mais viável para um subgrupo maior de doentes.

A miectomia cirúrgica, por sua vez, tem a vantagem de, tanto em relação ao gradiente intraventricular, como à classe de NYHA e sintomatologia, obter resultados razoavelmente melhores, com uma taxa de re-intervenção quase nula quando comparada aos 5,5% da ASA. Para além disso, causa menos perturbações da condução que justifiquem a implantação de pacemakers permanentes após o procedimento e associa-se a menor risco de morte súbita do que a ASA.

Adicionalmente, a cirurgia tem a vantagem de possibilitar a abordagem da válvula mitral ou do trato de saída do VE, se necessário.

Ao longo dos anos vários estudos observacionais têm sido realizados no sentido de comparar estas duas técnicas, embora os resultados sejam por vezes contraditórios. Num estudo observacional publicado por Sorajja P. et al(112), em que 177 doentes sujeitos a ASA foram comparados com outros 177 indivíduos (de acordo com idade, comorbilidades, classe NYHA e gradiente intraventricular) previamente sujeitos a

miectomia, verificou-se uma redução do gradiente intraventricular para 5-15 mmHg, valores comparáveis com os obtidos por miectomia, assim como uma longevidade e taxa de sobrevivência satisfatória sem evidência de risco aumentado de morte súbita. No entanto, a maioria dos estudos obtiveram resultados bastante diferentes, como é o caso do estudo de Ralph-Edwards et al(92), em que uma comparação retrospectiva entre as duas técnicas é efetuada e, ainda que os indivíduos sujeitos a ASA tivessem em média menor idade, classe NYHA inferior e menor grau de obstrução, foram obtidos resultados mais satisfatórios no subgrupo de pacientes sujeitos a miectomia, com um gradiente intraventricular final em repouso de 5 mmHg vs 15 mmHg e em esforço de 14 mmHg vs 42 mmHg.

Outro estudo, uma meta-análise de Alam, et al(78), envolvendo 42 estudos publicados com um total de 2959 doentes submetidos a ASA, reportou que esta intervenção resulta numa diminuição significativa do gradiente intraventricular e na dispneia, que se refletiu numa maior capacidade de exercício físico, apesar da associação desta técnica a um maior risco de morte súbita e necessidade de pacemaker.

Para além disso, os resultados a longo prazo da ASA ainda não foram devidamente avaliados.

É ainda de sublinhar que nenhum ensaio clínico randomizado comparou estas técnicas; no entanto, a maioria dos estudos observacionais aponta para uma maior probabilidade de morte súbita na técnica percutânea, devido ao enfarte do miocárdio que é provocado e de forma nem sempre bem controlada e ao tecido potencialmente arritmogénico que daí advém, sendo que risco de morte súbita é bastante baixo na miectomia. Por outro lado, embora a ASA seja uma técnica bastante mais confortável para o doente, a longo prazo associa-se a mais complicações, mais eventos cardíacos, maior probabilidade de necessitar pacemaker permanente ou de re-intervenção, para além de poder apresentar uma limitação anatómica, já que numa percentagem bastante elevada de indivíduos (cerca de 20 a 25%), os ramos perfurantes das artérias coronárias septais não suprem o território que se pretende reduzir.

Face a esta problemática, surgiu recentemente a possibilidade de se aplicar a técnica de radiofrequência com electrocatéter endocavitário para se obter um enfarte localizado e tratar a obstrução, sem a limitação da vertente anatómica das artérias coronárias, diminuindo assim também o risco de dissecção coronária.

Num estudo publicado em 2011 por Lawrenz T. et al(113), efetuado na Alemanha com 19 pacientes, os resultados obtidos no follow-up de 6 meses indicaram que esta

técnica parece ser segura e eficaz na redução do gradiente intraventricular, obtendo uma redução dos gradientes de 60% em repouso e 62% após provocação, assim como uma melhoria significativa na sintomatologia; contudo surgiram algumas complicações durante o procedimento e todos os pacientes permaneceram com pacemaker no follow-up de 6 meses. Para além disso, permaneceu a dúvida de qual a melhor abordagem para este tipo de técnica (ventrículo direito ou ventrículo esquerdo), que constitui também um desafio técnico, sobretudo quanto à estabilização dos electrocatéteres.

X. Conclusão

Tanto a ASA como a miectomia parecem proporcionar alívio da obstrução e da sintomatologia da CMHO, contribuindo para um melhor prognóstico destes pacientes.

Com base nos estudos realizados até ao momento, a miectomia permanece como o tratamento não-farmacológico de primeira linha para doentes com CMHO, sendo que a técnica percutânea deve ser reservada para doentes que não são bons candidatos cirúrgicos devido à idade, co-morbilidades ou outros fatores. Nestes doentes, sobretudo nos idosos com alto risco cirúrgico, a ASA pode ser mais atrativa, quando realizada por operadores experientes, possibilitando melhoria da qualidade de vida e alívio sintomático, sendo que a maior eficácia e durabilidade que se obteria com a miectomia perde alguma importância relativa. Os estudos da aplicação da radiofrequência à técnica ablativa, mostram-nos que algumas das barreiras inerentes à técnica percutânea poderão eventualmente ser suplantadas de modo a que esta opção seja cada vez mais viável para um subgrupo maior de doentes.

No entanto, importa realçar que, para conseguir comparar com rigor a técnica cirúrgica com a percutânea, necessitaríamos de ensaios clínicos randomizados, que ainda não foram realizados até à data.

XI. Referências bibliográficas

Uncategorized References

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. The American journal of medicine. 2004;116(1):63-5.

2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
3. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *The American journal of medicine*. 2004;116(1):14-8.
4. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *British heart journal*. 1958;20(1):1-8.
5. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *The American journal of cardiology*. 1979;43(6):1242-4.
6. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(10):1308-20.
7. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):e783-831.
8. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, Gibson CM, Olivetto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):220-8.
9. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;91(5):1596-601.
10. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*. 2006;114(15):1633-44.
11. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104(4):557-67.
12. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):201-11.
13. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(1):104-10.
14. Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annual review of genomics and human genetics*. 2005;6:185-216.
15. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, 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*. 2003;42(9):1687-713.
16. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114(3):216-25.
17. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2003;348(4):295-303.
18. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2212-8.
19. Gietzen FH. Role of Transcatheter 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*. 2002;106(4):454-9.

20. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Progress in cardiovascular diseases*. 1985;28(1):1-83.
21. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995;92(7):1680-92.
22. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *The New England journal of medicine*. 2003;349(11):1064-75.
23. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(21):2517-24.
24. Adabag AS, Kuskowski MA, Maron BJ. Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2006;98(11):1507-11.
25. Soor GS, Luk A, Ahn E, Abraham JR, Woo A, Ralph-Edwards A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: current understanding and treatment objectives. *Journal of clinical pathology*. 2009;62(3):226-35.
26. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(7):1699-708.
27. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232-9.
28. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *The American journal of cardiology*. 1981;48(3):418-28.
29. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 1998;338(18):1248-57.
30. Christiaans I, Lekanne dit Deprez RH, van Langen IM, Wilde AA. Ventricular fibrillation in MYH7-related hypertrophic cardiomyopathy before onset of ventricular hypertrophy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(9):1366-9.
31. Christiaans I, Birnie E, van Langen IM, van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van den Berg MP, et al. The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosin-binding protein C gene mutation carriers: focus on predictive screening. *European heart journal*. 2010;31(7):842-8.
32. Michels M, Soliman OI, Phefferkorn J, Hoedemaekers YM, Kofflard MJ, Dooijes D, et al. Disease penetrance and risk stratification for sudden cardiac death in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers. *European heart journal*. 2009;30(21):2593-8.
33. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, Sorensen KM, Jensen M, Larsen LA, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Human mutation*. 2009;30(3):363-70.
34. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *The New England journal of medicine*. 1998;339(6):364-9.
35. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(6):1590-5.
36. Panza JA, Maron BJ. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. *The American journal of cardiology*. 1989;63(17):1258-65.
37. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, McKenna WJ. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(9):2987-91.

38. Olivetto I, Maron BJ, Monteregegi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(7):2044-51.
39. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, Manganelli F, Storto G, Losi MA, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(2):278-84.
40. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Berger PB, Tajik AJ. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(19):2342-8.
41. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):216-35.
42. Vallejo E, Morales M, Sanchez I, Sanchez G, Alburez JC, Bialostozky D. Myocardial perfusion SPECT imaging in patients with myocardial bridging. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2005;12(3):318-23.
43. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC, Jr., Havas S, 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*. 2009;54(14):1364-405.
44. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 1997;336(11):775-85.
45. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*. 1979;60(6):1208-13.
46. Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, Clarke P, Fletcher A, Krikler S, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(7):1672-9.
47. Ommen SR, Shah PM, Tajik AJ. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: past, present and future. *Heart*. 2008;94(10):1276-81.
48. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346(8969):211-4.
49. Erwin JP, 3rd, Nishimura RA, Lloyd MA, Tajik AJ. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000. *Mayo Clinic proceedings*. 2000;75(2):173-80.
50. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, Ribeiro A, Ryden L. Long-term effects of dual chamber pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy without outflow tract obstruction at rest. *European heart journal*. 1997;18(4):636-42.
51. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(1):191-6.
52. Slade AK, Sadoul N, Shapiro L, Chojnowska L, Simon JP, Saumarez RC, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience. *Heart*. 1996;75(1):44-9.

53. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(2):131-9.
54. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Araoz PA, Glockner JF, Breen JF, et al. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(3):350-7.
55. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Gersh BJ, et al. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(10):2044-53.
56. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;111(16):2033-41.
57. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):470-6.
58. Maron BJ, Ommen SR, Nishimura RA, Dearani JA. Myths about surgical myectomy: rumors of its death have been greatly exaggerated. *The American journal of cardiology*. 2008;101(6):887-9.
59. Maron BJ. Surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alive and quite well. *Circulation*. 2005;111(16):2016-8.
60. Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK. Surgery insight: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy--the Mayo Clinic experience. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2007;4(9):503-12.
61. Yacoub MH. Surgical versus alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the pendulum swings. *Circulation*. 2005;112(4):450-2.
62. Nishimura RA, Ommen SR. Septal reduction therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and sudden death: what statistics cannot tell you. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2010;3(2):91-3.
63. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, Anderson BJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients: results of surgical treatment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;112(6):1589-97; discussion 97-9.
64. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;85(1):127-33.
65. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975;52(1):88-102.
66. Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(2):620-32.
67. Spirito P, Maron BJ, Rosing DR. Morphologic determinants of hemodynamic state after ventricular septal myotomy-myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: M mode and two-dimensional echocardiographic assessment. *Circulation*. 1984;70(6):984-95.
68. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;127(2):481-9.
69. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. 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(9 Suppl):II122-7.

70. Dorge H, Schmitto JD, Liakopoulos OJ, Walther S, Schondube FA. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy after failure or contraindication of septal ablation or with combined surgical procedures. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2004;52(6):344-8.
71. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation*. 1998;98(23):2505-8.
72. Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP, Jr., Byrd BF, 3rd, Drinkwater DC, Jr., Christian KG, et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;69(6):1732-5; discussion 5-6.
73. ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation*. 1994;90(4):1781-5.
74. Maron BJ. Controversies in cardiovascular medicine. Surgical myectomy remains the primary treatment option for severely symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;116(2):196-206; discussion
75. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy--long-term results after surgical therapy. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1999;47(4):213-8.
76. Maron BJ, Merrill WH, Freier PA, Kent KM, Epstein SE, Morrow AG. Long-term clinical course and symptomatic status of patients after operation for hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation*. 1978;57(6):1205-13.
77. Shah PM, Adelman AG, Wigle ED, Gobel FL, Burchell HB, Hardarson T, et al. The natural (and unnatural) history of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation research*. 1974;35(2):suppl II:179-95.
78. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *Journal of interventional cardiology*. 2006;19(4):319-27.
79. Knight CJ. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92(9):1339-44.
80. Faber L, Seggewiss H, Ziemssen P, Gleichmann U. 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. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 1999;47(4):462-6.
81. Veselka J, Lawrenz T, Stellbrink C, Zemanek D, Branny M, Januska J, et al. Low incidence of procedure-related major adverse cardiac events after alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(11):1415-21.
82. van der Lee C, ten Cate FJ, Geleijnse ML, Kofflard MJ, Pedone C, van Herwerden LA, et al. Percutaneous versus surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and enlarged anterior mitral valve leaflets. *Circulation*. 2005;112(4):482-8.
83. van Dockum WG, Beek AM, ten Cate FJ, ten Berg JM, Bondarenko O, Gotte MJ, et al. Early onset and progression of left ventricular remodeling after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;111(19):2503-8.
84. Henein MY, O'Sullivan CA, Ramzy IS, Sigwart U, Gibson DG. Electromechanical left ventricular behavior after nonsurgical septal reduction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(4):1117-22.
85. Hess OM. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy: fact or fiction? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(5):880-1.
86. Hess OM, Sigwart U. New treatment strategies for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol ablation of the septum: the new gold standard? *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(10):2054-5.

87. Kimmelstiel CD, Maron BJ. Role of percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109(4):452-6.
88. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2000;355(9202):425-6.
89. Spirito P, Maron BJ. Perspectives on the role of new treatment strategies in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(4):1071-5.
90. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, Murday A, Brecker SJ, Hamid MS, et al. Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *European heart journal*. 2002;23(20):1617-24.
91. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Kapadia SR, Sitges M, Rubin DN, et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):1994-2000.
92. Ralph-Edwards A, Woo A, McCrindle BW, Shapero JL, Schwartz L, Rakowski H, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(2):351-8.
93. Seggewiss H. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation: a new treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *European heart journal*. 2000;21(9):704-7.
94. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Asher CR, Popovic ZB, Greenberg NL, et al. Conduction system abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy following septal reduction interventions. *The American journal of cardiology*. 2004;93(2):171-5.
95. Cuoco FA, Spencer WH, 3rd, Fernandes VL, Nielsen CD, Nagueh S, Sturdivant JL, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden death after alcohol septal ablation of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1718-23.
96. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;298(4):405-12.
97. ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, Theuns DA, de Jong PL, Geleijnse ML, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circulation Heart failure*. 2010;3(3):362-9.
98. Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA. Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *European heart journal*. 2011;32(9):1055-8.
99. van Dockum WG, ten Cate FJ, ten Berg JM, Beek AM, Twisk JW, Vos J, et al. Myocardial infarction after percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: evaluation by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(1):27-34.
100. Hori Y, Ueda M, Nakayama T, Saegusa N, Uehara M, Lee K, et al. Occurrence of de novo sustained monomorphic ventricular tachycardia induced after percutaneous transluminal alcohol septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2007;119(3):403-7.
101. Raute-Kreinsen U. Morphology of necrosis and repair after transcatheter ethanol ablation of septal hypertrophy. *Pathology, research and practice*. 2003;199(3):121-7.
102. Boltwood CM, Jr., Chien W, Ports T. Ventricular tachycardia complicating alcohol septal ablation. *The New England journal of medicine*. 2004;351(18):1914-5.
103. Arrazaghi AA, Butany JW, Williams WG, Wigle DE, Rakowski H. Myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy after failed alcohol septal ablation: clinicopathological correlations. *The Canadian journal of cardiology*. 2001;17(2):197-202.

104. Sigwart U. Catheter treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: for seniors only? *Circulation*. 2008;118(2):107-8.
105. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90(6):2731-42.
106. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;339(8805):1318-23.
107. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B, Maurer B. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*. 1988;9(8):893-8.
108. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation*. 1999;99(22):2927-33.
109. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(2):435-41.
110. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *European heart journal*. 1997;18(8):1249-56.
111. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95(9):709-14.
112. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Jr., Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(20):2374-80.
113. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):572-6.