

# Síncope na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Emanoel Gledeston Dantas Licarião

Serviço de Arritmia e Marcapasso INCORDIS – Instituto de Cardiologia, Boa Vista, RR, Brasil.

À luz da literatura clássica, define-se cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) como uma doença caracterizada pela presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE), que não é explicada sozinha por nenhuma outra afecção<sup>1</sup>. Essa definição aplica-se a crianças e adultos e não faz suposições sobre etiologia, exceto quando se tratar de recomendações para prevenção de morte súbita. Em adultos jovens, sua incidência é de 0,02% a 0,23%. É uma doença autossômica dominante em 60% dos adolescentes e adultos jovens, tendo como causa básica uma mutação genética dos sarcômeros de proteínas cardíacas. Na verdade, a CMHO constitui um quadro sindrômico, no qual se encontram anormalidades genéticas, neuromusculares, hemodinâmicas, endócrinas e celulares, entre outras. Ainda não se pode definir com clareza quais dessas anormalidades estão relacionadas aos sintomas observados na evolução clínica e tampouco estabelecer com precisão fatores de risco preditores de morte súbita.

## ETIOLOGIA

Já foram identificadas mais de 400 mutações genéticas em 11 sarcômeros, sendo as mais frequentes a  $\beta$ -miosina de cadeia pesada, a miosina cardíaca de ligação com a proteína C, e, menos comumente, as alterações das troponinas cardíacas I e T e da  $\alpha$ -tropomiosina (Tabela 1)<sup>1,2</sup>. Existem estudos preconizando que algumas mutações estão relacionadas a péssimo prognóstico dentro de grupos familiares, as quais não mostram preferências raciais e são exclusivas de família a família. Existem ainda várias afecções relacionadas à CMHO, tais como distúrbios metabólicos, cardiomiopatias mitocondriais, doenças neuromusculares, síndromes de malformações, doença infiltrativa, distúrbios endócrinos e uso de drogas, conferindo abordagem e manuseio dentro de um espectro sindrômico.

## DIAGNÓSTICO

Os critérios clássicos são definidos por aumento do septo interventricular  $\geq 15$  mm em um ou mais segmentos do VE, mensurado por exames de imagem (ecocardiograma, ressonância nuclear magnética)<sup>1</sup>. Os distúrbios genéticos, entretanto, podem estar relacionados a espessuras de septo  $< 15$  mm, sendo necessário, nesses casos, uma avaliação familiar em busca de sintomas, sinais clínicos e alterações eletrocardiográficas para melhor avaliação. A literatura é rica em algoritmos e tabelas para o diagnóstico da doença. Na

abordagem diagnóstica, é preciso levar em consideração vários aspectos, que serão tratados a seguir e abordarão as opções terapêuticas atuais. Entretanto, os sintomas começam a aparecer entre a terceira e a quarta décadas de vida, dentre os quais destacam-se dor torácica, dispneia, palpitações, pré-síncope e síncope; e podem se manifestar isoladamente ou em associação, sendo importantes na avaliação da evolução e do prognóstico da doença.

## TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da CMHO é um capítulo importante e controverso, devendo-se, antes de mais nada, definir a que se destina:

1. redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida;
2. redução da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE);
3. prevenção de morte súbita cardíaca (MSC).

### Redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida

Para se atingir esse objetivo, é necessário entender como os sintomas de dor torácica e dispneia são desencadeados. Sabe-se que ocorrem durante esforço e têm a etiologia provavelmente relacionada à obstrução dinâmica da VSVE, que decorre, em especial, do movimento sistólico anterior da valva mitral, com consequente insuficiência do folheto e regurgitação mitral tardia. Evidenciam-se, ainda, outros fatores, tais como anormalidades do músculo papilar (deslocamento anterior interno, inserção direta no folheto mitral anterior), anormalidades no tecido mitral acessório e estado de hipercontratilidade, aliados à dificuldade de enchimento diastólico final do VE em consequência da obstrução e da hipertrofia concêntrica do VE. Quando os sintomas se relacionam a essa obstrução dinâmica, as opções terapêuticas clássicas têm sido o betabloqueador e os bloqueadores de canal de cálcio, uma vez que ambos reduzem os sintomas e aumentam a tolerância ao esforço. Cerca de 60% a 70% desses pacientes respondem ao tratamento clínico conservador isolado<sup>3</sup> e possuem indicação IB nas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)<sup>1</sup>. A avaliação para abordagem terapêutica, nesses casos, segue critérios clínicos associados à mensuração dessa obstrução, conforme proposto na Figura 1<sup>1</sup>. É necessário, entretanto, considerar outras causas relacionadas a

**Tabela 1:** Mutações genéticas mais frequentes na etiologia da cardiomiopatia hipertrófica.

Gene	Nomenclatura	Cromossomo	Frequência	Número de mutações
β-miosina de cadeia pesada	β-MHC	14q1	~30% a 40%	> 80
α-miosina de cadeia pesada	α-MHC	14q1	Rara	< 5
Miosina cardíaca de ligação com a proteína C	cMYBPC	11q1	~30% a 40%	> 50
Troponina T cardíaca	cTnT	1q3	~15% a 20%	> 20
Troponina I cardíaca	cTnI	19p1	< 5%	> 10
Troponina C cardíaca	CTnC	3p	Rara	1
α-tropomiosina	α-TM	15q2	< 5%	8

Adaptado de Ho & Seidman<sup>2</sup>.

esses sintomas, tais como isquemia miocárdica, anormalidades coronárias congênitas, doença arterial coronária, e compressão sistólica de vasos intramurais e epicárdicos.

### Redução da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo

Em pacientes com obstrução da VSVE em repouso > 50 mmHg e refratários à terapêutica medicamentosa, as possíveis opções terapêuticas, que têm desencadeado várias opiniões contraditórias em sua abordagem, são: embolização alcoólica do septo interventricular (EASI), miectomia e implante de marcapasso (MP) modo atrioventricular (AV) sequencial dupla-câmara.

A embolização tem sofrido várias críticas, por se tratar de uma abordagem terapêutica que tem como consequência a formação de fibrose miocárdica, já que, na prática, se induz um infarto agudo do miocárdio septal iatrogênico, mesmo que minimamente controlado, como se argumenta. É importante ressaltar que a CMHO é uma afecção que tem como fator principal a presença de extensa fibrose no VE, em alguns casos presente também no ventrículo direito (VD), sendo esse um dos fatores importantes no prognóstico da doença. Reflete-se, portanto, que um método que promova mais fibrose não seria o mais indicado para a terapêutica. Apesar disso, a EASI ainda é a opção mais indicada na Europa. Sua mortalidade é similar à da miectomia isolada (1% a 1,3%)<sup>4</sup>, e no Registro Escandinavo evidenciou-se bloqueio AV (BAV) da ordem de 36% durante o procedimento e de 23% após.

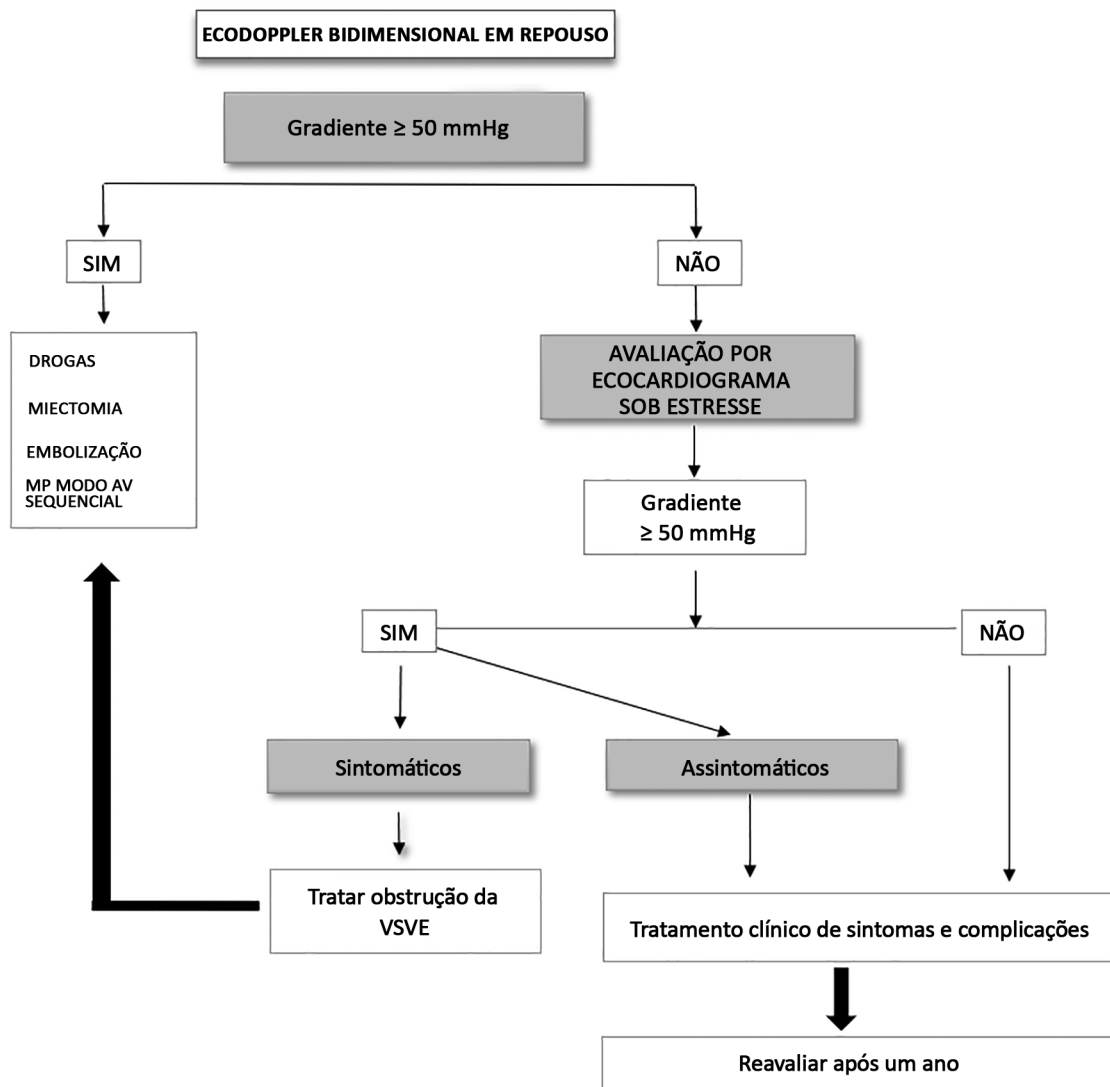
Com relação à miectomia, têm-se feito várias críticas sobre os riscos de lesão do aparelho subvalvar mitral, sendo esse evento totalmente relacionado à experiência da equipe cirúrgica. No que concerne à mortalidade, segundo dados dos Estados Unidos, os valores giram em torno de 5,9%<sup>2</sup>. Outros fatores críticos negativos sobre o método são o risco de recidiva da hipertrofia e da obstrução, risco de defeitos septais, BAV e bloqueio de ramo direito, assim como incompetência aórtica e mitral. Esse é o método mais comumente indicado nos Estados Unidos, sendo considerado padrão de referência para pacientes com sintomas refratários a outras terapias. Fatores de bom prognóstico para o sucesso do procedimento, estimado em 70% a 80% da população geral, são: idade < 50 anos, cavidade atrial esquerda < 46 mm, ausência de fibrilação atrial (FA) e sexo masculino<sup>5</sup>.

Quando há indicação de tratamento para redução da obstrução da VSVE com o uso de MP modo AV sequencial dupla-câmara, os mecanismos pelos quais se obtêm os resultados não são totalmente elucidados, mas decorrem dos seguintes fatos<sup>6</sup>:

- Redução da hipercontratibilidade: Os portadores de CMHO apresentam fração de ejeção do VE (FEVE) normal ou supernormal. A estimulação em VD diminui a hipercontratibilidade, por reduzir a contratilidade global similar ao efeito dos fármacos inotrópicos negativos, com redução de gradientes intracavitários, da obstrução e da carga de trabalho. Não há evidências que suportem a manutenção crônica desses efeitos agudos.
- Retardo da ativação do septo hipertrofiado: Quando se estimula completamente o VD em seu ápice, obtém-se uma inversão da ativação do VE, que, ao invés de ocorrer no septo basal, se inicia na região apical. Essa contração inversa do VE promove uma contração septal retardada, evitando o contato do folheto anterior da válvula mitral com o septo durante a fase de ejeção da sístole, reduzindo, portanto, a obstrução.
- Limitação do movimento anterior sistólico da valva mitral: Vários trabalhos apontam para redução significativa aguda e crônica do movimento sistólico anterior da valva mitral, por possível ativação precoce do músculo papilar afastando o folheto do fluxo do VE.
- Interação com enchimento ventricular esquerdo: A disfunção diastólica caracteriza-se por enchimento do VE prejudicado pela diástole rápida ou adiantada. Nesse caso, o ideal é programar intervalos AV curtos, capazes de preservar o enchimento do VE com uma sístole atrial esquerda eficiente.
- Remodelamento reverso: Não existem evidências suficientes que suportem a hipótese de remodelamento reverso (e a consequente redução do septo) em portadores de MP AV sequencial dupla-câmara para tratamento da obstrução da VSVE. Entretanto, há redução da obstrução e melhora dos sintomas a curto e longo prazos.

Dessa maneira, a indicação precisa do MP na CMHO tem como finalidade reduzir a obstrução da VSVE e o movimento sistólico anterior da valva mitral, os quais promovem a obstrução. Para que esse objetivo seja atingido, são necessárias algumas considerações:

- implante do cabo-eletrodo ventricular na ponta do VD, cujo detalhe técnico tem o objetivo de promover despolarização reversa do VE, com os efeitos pretendidos anteriormente descritos;
- ajuste do intervalo AV na programação do MP, sob avaliação do ecocardiograma, para que se determine



**Figura 1:** Avaliação e manuseio da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. AV = atrioventricular; MP = marcapasso; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo. (Adaptado de Elliott et al.<sup>1</sup>.)

o intervalo ideal capaz de capturar o VE precocemente, melhorando a contribuição atrial ao enchimento do VE;

- intervalos AV que permitam captura ventricular completa e permanente, sem a qual não se pode mensurar e obter os efeitos esperados.

São, portanto, detalhes técnicos específicos que requerem treinamento e observação, sem os quais não se pode considerar insucesso na tentativa de reduzir a obstrução com o uso de MP.

Esse método tem sofrido críticas diversas em seu objetivo proposto, uma vez que existem poucos estudos versando sobre o tema, em sua maioria com amostras pequenas, que limitam seu poder estatístico. Estudo de Berruezo et al.<sup>7</sup> encontrou piora na resposta, que decorreu essencialmente de falhas técnicas (intervalos AV não otimizados e fusão entre os ritmos intrínseco e estimulado).

A grande questão é como obter uma captura ventricular plena em ponta de VD, às custas de um intervalo AV curto, suficiente para inverter a despolarização do VE, reduzindo o gradiente da VSVE, sem, entretanto, alterar a contratilidade atrial

esquerda, importante na contribuição do enchimento máximo do VE.

Estão em curso dois estudos sobre o tema, os quais pretendem trazer luz ao assunto em pauta: *Triple Chamber Pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Patients* (TRICHAMPION) e *Pacing Therapy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy* (HOCM PACE).

### Prevenção da morte súbita cardíaca

Nessa abordagem terapêutica, objetivamente, tem-se consagrado o uso do cardiodesfibrilador implantável (CDI) quando se trata de prevenção secundária. Quando o objetivo for a prevenção primária, enfrentam-se vários pontos de discordância, pois não existem, ainda, fatores de risco que consigam definir com precisão esse prognóstico. A síncope que ocorre de forma inexplicada em pacientes jovens é um fator de risco isolado para MSC, aliada aos sinais clássicos de MSC por taquicardia ventricular sustentada/fibrilação ventricular (TVS/FV) espontânea abortada, taquicardia

ventricular não sustentada (TVNS) ao Holter, espessura do septo interventricular  $\geq 30$  mm, pressão arterial alterada ao exercício físico, e história familiar de MSC. Cada vez mais tem sido adotada a avaliação de fatores de risco independentes de prognóstico na CMHO, que são: FA, isquemia miocárdica, obstrução da VSVE, genótipo e esforço físico<sup>8</sup>. O escore de risco isolado proposto pela ESC mostrou-se, na verdade, com valor preditivo negativo questionável para prevenção primária<sup>9</sup>. Em outra vertente, quando analisados vários fatores preditores para MSC, tais como idade, história de TVS, síncope, sexo masculino, TVNS, história familiar de MSC, FA documentada e FEVE  $\leq 60\%$ , apenas este último fator mostrou estar relacionado a terapias de choque apropriadas<sup>10</sup>. Muitas questões ainda continuam sendo discutidas, tais como: Em quais situações se indica um CDI endocárdico ou subcutâneo? Quais critérios são mais precisos para a indicação de CDI para prevenção primária? Em qual momento deve-se decidir pela indicação de CDI ao invés de MP, quando este for indicado? Em qual momento deve-se optar pelo uso de terapia de ressincronização cardíaca (TRC) associada a cardiodesfibrilador em alternativa ao CDI isolado?

## SÍNCOPE

Após as considerações sobre etiologia, diagnóstico e tratamento da CMHO dentro dos aspectos citados especificamente, doravante serão feitos alguns comentários sobre o sintoma mais importante e de mais dificuldade terapêutica em função de sua diversidade de fatores causais e de seu prognóstico: a síncope que se manifesta no curso da CMHO. Entretanto, definir a etiologia precisa da síncope na CMHO configura uma tarefa das mais difíceis e das mais importantes na prática clínica atual. Para melhor compreensão sobre o tema, serão analisadas suas formas de apresentação, e suas causas e respectivas abordagens terapêuticas.

### Formas de apresentação

O quadro de síncope desencadeada em período pós-prandial, associada a pródromos tipo náusea e vômitos, pode caracterizar a síncope neuromediada.

Quando há um quadro desencadeado por esforço físico com pródromos de palpitações e dor torácica, pode-se estar diante de um mecanismo cardíaco envolvido na síncope, principalmente os eventos arrítmicos, isquêmicos e obstrutivos. Arritmias ventriculares devem ser suspeitadas quando desencadeadas de forma súbita em repouso ou no esforço mínimo.

### Causas e respectivas abordagens terapêuticas

Entre as causas mais frequentes estão hipovolemia, BAV, disfunção do nó sinusal, TVS, obstrução da VSVE, FA, anormalidades vasculares reflexas (disautonomias) e outras comorbidades associadas, tais como diabetes e quadros neurológicos.

Diante de quadros hipovolêmicos e distúrbios do ritmo, a etiologia sincopal tem que ser abordada levando em consideração as diretrizes existentes para esse fim, sendo seu mecanismo inerente à fisiopatologia desses quadros, desmerecendo maiores comentários neste momento.

A FA tem obtido crescente atenção por sua frequência, nesses pacientes, sendo desencadeada pelo aumento do

tamanho e do volume atrial esquerdo, em decorrência de disfunção diastólica e regurgitação mitral, já explicadas anteriormente, além de idade e sexo masculino. O mecanismo da síncope nesses casos tem sido atribuído a resposta ventricular rápida. Alie-se ao fato de que a FA tem tido papel preponderante nos eventos tromboembólicos (acidente vascular cerebral e tromboembolismo periférico), sendo hoje mandatória a anticoagulação oral nesses pacientes<sup>1,9</sup>. Cada vez mais tem-se atribuído à FA a maior responsabilidade pela deterioração hemodinâmica dos portadores de CMHO, sendo, portanto, importante a tentativa de manter o controle do ritmo (fármacos anticoagulantes ou ablação por cateter) ou, no mínimo, o controle da frequência cardíaca. Entretanto, é necessário estabelecer-se o que é causa e o que é consequência desse processo. Na ausência de ensaios randomizados, a TRC pode ser considerada em pacientes com sintomas refratários, bloqueio de ramo esquerdo (QRS  $> 120$  ms) e FEVE  $\leq 35\%$ . A TRC está prevista nas diretrizes da ESC<sup>11</sup>.

Desnecessário explicar os mecanismos envolvidos na síncope desencadeada por TVNS/TVS, entretanto sua constatação constitui fator de risco importantíssimo na prevenção da MSC. Daí a obrigatoriedade de avaliação detalhada com métodos gráficos não invasivos e métodos invasivos na busca para afastar seu envolvimento no episódio sincopal. Nos pacientes com morte súbita abortada (profilaxia secundária) ou com alto risco para MSC (profilaxia primária) definido pelos fatores prognósticos clássicos ou outros escores de risco para morte súbita (ainda questionáveis), a indicação de CDI tem papel prioritário na abordagem terapêutica desse grupo de pacientes. As diretrizes da ESC para prevenção de MSC por arritmia ventricular<sup>12</sup> preconizam que a TVNS ocorre em 25% dos pacientes durante Holter de 24 horas e que a prevalência aumenta com a idade, a espessura do septo e o retardo tardio de gadolínio na ressonância nuclear magnética. A TVNS durante ou imediatamente após exercícios, embora rara, está associada a alto risco para MSC.

Quando os mecanismos autonômicos reflexos são a causa da síncope, têm-se abordagens com poucos resultados promissores na literatura científica, ainda com um longo caminho a ser percorrido.

No tocante à presença de comorbidades associadas à CMHO, tais como diabetes e quadros neurológicos, é necessário adotar os critérios clássicos da abordagem terapêutica específica a cada uma dessas afecções, aliados a todo o arsenal terapêutico disponível para as diversas formas de apresentação da CMHO.

## PONTO DE VISTA

A abordagem da síncope na CMHO constitui tarefa complexa. Isso se deve aos vários fatores etiológicos e aos mecanismos envolvidos em sua gênese, bem como às abordagens terapêuticas individualizadas, aliadas ao fato de haver uma interdependência de todos eles. Essa abordagem vai desde a simples melhora dos sintomas, passando por tentativa clínica e intervencionista de reduzir a obstrução da VSVE e as alterações estruturais e hemodinâmicas, prevenindo a evolução desfavorável para cardiomiopatia dilatada, eventos tromboembólicos e MSC. Assim, manusear a CMHO não é tarefa simples e nem para curiosos. Existe, também, o componente fibrótico, que tem se mostrado intrinsecamente como fator de

risco isolado no prognóstico da MSC e na etiologia da síncope, embora seu mecanismo ainda seja incerto. O que não se pode definir, entretanto, é como essa fibrose evolui, se é consequência das alterações estruturais e hemodinâmicas ou da própria alteração genética, e qual seu exato papel na síncope.

Outro fator importante na síncope e em sua relação com fatores de risco para MSC é a prática de exercícios físicos. Isso merece especial atenção na abordagem da CMHO. É ainda necessário elucidar com precisão se a prática esportiva é um fator de risco absoluto e isolado para os pacientes portadores de CMHO que não estejam em uso de CDI, assim como quais mecanismos estão relacionados e como preveni-los, para que se tenha um acompanhamento clínico no qual se obtenha o equilíbrio para a realização de atividades físicas minimamente capazes de prevenir eventos cardiovasculares, uma vez que a presença de síncope durante esforço físico é considerado fator de risco isolado para MSC. Sabe-se, entretanto, que, nesse caso, a etiologia da síncope está relacionada a uma combinação de obstrução dinâmica da VSVE, disautonomias, arritmias ventriculares (TVNS e TVS), FA de alta resposta, alterações pressóricas, alterações metabólicas e neurológicas associadas, assim como distúrbios do ritmo cardíaco intrínseco.

É preciso, também, considerar a evolução hemodinâmica da CMHO, que pode, por si só, constituir o fator causal para síncope ao esforço, denotando, assim, a evolução desfavorável da classe funcional do quadro em curso. A partir desse momento, instaura-se uma abordagem totalmente diferente desse grupo de pacientes. Ao nos depararmos com um quadro evolutivo de cardiomiopatia dilatada em função de CMHO, é necessário responder a várias questões, para as quais ainda não se tem resposta: Qual o mecanismo exato da evolução dinâmica desfavorável? Seria história natural da doença ou iatrogênica em função das próprias abordagens terapêuticas instituídas? Qual a melhor conduta para esse estágio da doença? Há meios para se prevenir com precisão? Quais seriam? Enfim, existem muitas dúvidas que pairam sobre o tema e ainda serão objeto de muita pesquisa e muita controvérsia.

Quando se fala em terapêutica intervencionista da CMHO com o intuito de reduzir a obstrução da VSVE com seus sintomas e consequências, é preciso considerar a hipótese de que existe uma alternativa que pode realizar essa tarefa com boa margem de eficiência, aliado ao fato de que é possível, no mesmo ato, reduzir o risco de MSC quando houver fatores de risco que assim o justifiquem. A alternativa é o implante de CDI, que alia as vantagens das duas abordagens; entretanto, seria possível questionar que ainda não existem escores que definam os fatores de risco preditores de MSC. No entanto, a questão fundamental refere-se ao momento em que esses fatores de risco estarão presentes, considerando-se que algumas alterações genéticas sabidamente são relacionadas a maiores riscos. O que ainda é necessário definir com clareza é quando são necessárias terapias que combinem a prevenção dos grandes desfechos desfavoráveis, ou seja, redução de gradiente, remodelamento reverso, prevenção da progressão da fibrose, controle de arritmias ventriculares, prevenção e terapêutica de TV/FV, prevenção de eventos embólicos, controle de ritmo cardíaco, e prevenção e controle da cardiomiopatia dilatada que pode se instalar como fase final e de péssimo prognóstico. Acredita-se que a terapêutica que é capaz de combinar tudo isso, na verdade, se resume ao uso de

antiarrítmicos e anticoagulação oral, associados à função MP AV sequencial e ao uso de CDI aliado ou não à TRC (com alguns estudos em curso). As três últimas abordagens terapêuticas podem ser encontradas em um único dispositivo cardíaco, com a possibilidade de seu implante ser realizado em um só momento, deixando para o acompanhamento do paciente o manuseio das várias funções disponíveis e necessárias a cada estágio de evolução da doença. Constatou-se que se trata de um método caro, com várias questões ainda a serem resolvidas e com evidências científicas significantes a serem obtidas para a implementação de tal prática. Mas o método já está aí à mão para isso, bastam as evidências.

## REFERÊNCIAS

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Ho CY, Seidman CE. A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113(24):e858-62. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.591982>.
3. 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. *Eur Heart J*. 1988;9(8):893-8.
4. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1517-23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv693. Epub 2016 Jan 7.
5. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2013;128(3):209-16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849.
6. Daubert C, Gadler F, Mabo P, Linde C. Pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an update and future directions. *Europace*. 2018;20(6):908-20. DOI: 10.1093/europace/eux131.
7. Berruezo A, Penela D, Burgos F, et al. Optimized pacing mode for hypertrophic cardiomyopathy: Impact of ECG fusion during pacing. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):909-16. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.032.
8. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace*. 2010;12(3):313-21. DOI: 10.1093/europace/eup431.
9. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):757-64. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.047.
10. Olde Nordkamp LR, Wilde AA, Tijssen JG, Knops RE, van Dessel PF, de Groot JR. The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and outcome: a comparison with secondary prevention. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):91-100. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.975268.
11. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.
12. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.