

Abordagens atuais e perspectivas futuras sobre cardiomiopatia hipertrófica

Current approaches and future perspectives on hypertrophic cardiomyopathy

Hanin El Hussein¹, Maria Luiza Vaz Ferraz², Rafaela Santana Falkowski³, Erika Resner Zschoerper⁴, Mariana Romiti Ferreiro⁵, Eise Souza do Vale⁶, Luiz Antonio Fruet Bettini⁷

Hussein EH, Ferraz VML, Falkowski RS, Zschoerper ER, Ferreiro MR, Vale ES, Bettini LAF. Abordagens atuais e perspectivas futuras sobre cardiomiopatia hipertrófica / *Current approaches and future perspectives on hypertrophic cardiomyopathy*. Rev Med (São Paulo). 2024 nov.-dez.;103(6):e-222662.

RESUMO: A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca genética caracterizada por hipertrofia miocárdica intensa e fibrose de extensão variável, sendo a doença cardíaca genética mais comum, com prevalência de até 0,5% na população geral. Apesar de frequentemente subdiagnosticada, a CMH é a principal causa de morte súbita em adolescentes e adultos jovens, especialmente atletas. Avanços significativos nas últimas décadas em engenharia genética e biotecnologia têm aprimorado o diagnóstico precoce e a prevenção da morte súbita. Este estudo revisa os métodos diagnósticos e terapêuticos da CMH, com ênfase em novas estratégias de estratificação de risco, terapia gênica e uso de biomarcadores, além de destacar a necessidade de mais pesquisas para a implementação clínica dessas inovações. Uma revisão narrativa foi conduzida a partir de 65 artigos selecionados, abordando temas como patofisiologia, genética, métodos diagnósticos, tratamento e perspectivas futuras.

PALAVRAS-CHAVE: Morte cardíaca súbita; Cardiomiopatia Hipertrófica; Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic cardiac disorder characterized by significant myocardial hypertrophy and varying degrees of fibrosis, affecting approximately 0.2% of the general population, with a higher prevalence in those with cardiac conditions. Despite its frequency, HCM remains underdiagnosed due to its broad clinical spectrum. The disease is equally prevalent in men and women, presenting in forms ranging from mild to severe, and it is the leading cause of sudden cardiac death in adolescents and young adults, particularly athletes. Recent advances in genetic engineering and biotechnology have significantly improved the understanding, diagnosis, and treatment of HCM, emphasizing the importance of early diagnosis in preventing severe complications. This review synthesizes findings from a narrative literature review, highlighting advances in risk stratification, gene therapy, biomarker utilization, and the need for further research to make these innovations more widely available in clinical practice. The study also examines the disease's pathophysiology, genetics, diagnostic methods, and treatment strategies, underlining the importance of personalized approaches to managing HCM.

KEY WORDS: Sudden cardiac death; Hypertrophic cardiomyopathy; Heart failure.

1. Acadêmica de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-0971-4424>; Email: haninhusseini@hotmail.com
 2. Acadêmica de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-3221-9187>; Email: marialuizafrz@gmail.com
 3. Acadêmica de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-3239-7433>; Email: rafa.falkowski@hotmail.com
 4. Acadêmica de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-1072-7972>; Email: zschoerper.erez@gmail.com
 5. Acadêmica de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-5189-7266>; Email: mariromitif@gmail.com
 6. Acadêmica de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5922-4517>; Email: eisesouzadovale@gmail.com
 7. Cardiologista e Professor, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brazil; Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6275-1780>; Email: bettini@cardiol.br
- Endereço para correspondência:** Hanin El Hussein. Francisco Rocha, Curitiba - PR, Brazil, 80730390 Email: haninhusseini@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca genética que se manifesta por meio de intensa hipertrofia miocárdica e fibrose de extensão variável^{1,2}. Sua prevalência na população geral atinge 0,2%, podendo subir para 0,5% em indivíduos com doenças cardíacas, sendo, portanto, considerada a doença cardíaca genética mais comum no mundo^{3,4}. Além disso, devido ao seu amplo espectro clínico, ainda é considerada uma síndrome subdiagnosticada^{5,6}.

A doença afeta tanto homens quanto mulheres de maneira equitativa, e sua apresentação pode variar de formas simples a formas mais graves (mortalidade séptica⁹). Atualmente, entende-se que essa doença é benigna e possui uma taxa de mortalidade anual entre 0,5% e 1%. No entanto, ainda é a principal causa de morte súbita em adolescentes e jovens adultos, especialmente em atletas^{3,6,10}.

Na última década, houve avanços significativos na compreensão do diagnóstico, perfil clínico e história natural da cardiomiopatia hipertrófica (CMH). A engenharia genética e a biotecnologia têm sido eficazes em melhorar o conhecimento, possibilitando diagnósticos precoces e prevenindo mortes súbitas em jovens^{7,8}. Este seminário tem como objetivo discutir o cenário clínico diverso e em rápida mudança da CMH, bem como os avanços nos tratamentos e métodos de diagnóstico.

OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é refinar a terminologia médica para precisão e aderência às convenções em inglês, enquanto incorpora informações detalhadas sobre os materiais e métodos utilizados no diagnóstico e tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Além disso, visa enfatizar a importância do diagnóstico precoce na prevenção de complicações graves, atualizar sobre avanços recentes, como novas estratégias de estratificação de risco, terapia gênica e o uso de biomarcadores, e destacar a necessidade de mais pesquisas para tornar esses novos métodos amplamente disponíveis para uso clínico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando as bases de dados Scielo, PubMed, Embase, Scopus e Latindex. Os termos de busca utilizados foram “morte súbita cardíaca”, “cardiomiopatia hipertrófica” e “insuficiência cardíaca”, com base nas Medical Subject Headings (MeSH). Foram aplicados filtros para incluir artigos publicados em inglês, português, espanhol e francês, nos últimos 10 anos (2014-2024), e para selecionar apenas meta-análises, revisões e revisões sistemáticas. Essa busca resultou em 506 artigos. Destes, 65 artigos foram selecionados para a revisão. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis online que abordassem especificamente o tema da cardiomiopatia hipertrófica. Os critérios de exclusão foram artigos que não cobrissem nenhuma das seguintes áreas relacionadas à cardiomiopatia hipertrófica: fisiopatologia, genética, métodos diagnósticos, tratamento, arritmias e prevenção de morte súbita cardíaca, e perspectivas futuras.

Como este estudo é uma revisão narrativa, não foi necessária aprovação de um comitê de ética.

A análise de dados foi realizada utilizando a técnica de análise temática de Minayo (2007), que envolve a identificação de significados centrais que refletem a frequência ou presença de temas significativos relevantes para o objeto de estudo. Este método consiste em três etapas: (1) pré-análise, onde os dados são organizados; (2) exploração do material, onde os dados são classificados e os temas centrais são identificados por meio da formulação de categorias; e (3) tratamento e interpretação dos resultados, onde os dados são integrados ao referencial teórico para abordar as perguntas de pesquisa.

Seguindo a abordagem de Minayo (2007), foi realizada uma leitura abrangente de todos os artigos selecionados. O material foi catalogado e codificado sistematicamente em núcleos temáticos, seguido por uma interpretação dos resultados. Os núcleos temáticos identificados foram, então, agrupados nas seguintes categorias: fisiopatologia, genética, métodos diagnósticos, tratamento, arritmias e prevenção de morte súbita cardíaca, e perspectivas futuras.

RESULTADOS

Fisiopatologia

Histopatologicamente, na CMH existem fibras miocárdicas com hipertrofia desorganizada dispostas em sua trajetória e intercaladas com quantidades variáveis de fibrose intersticial, assim como a presença de arteríolas intramurais anormais, que predisõem a uma redução na capacidade vasodilatadora, resultando em fluxo sanguíneo ineficiente sob estresse, aumentando a chance de morte celular, com a correção feita pelo substituto com tecido fibroso⁶⁴.

No coração com CMH, apenas 15-20% das cabeças de miosina estão temporariamente inativas, enquanto em um coração saudável, esse percentual é de cerca de 50%. Assim, as cabeças de miosina ativas em excesso consomem mais trifosfato de adenosina e interagem mais com a actina, causando hipertrofia⁶³. Além disso, esse efeito causa um excesso de pontes cruzadas miosina-actina durante a sístole e diástole, resultando em contração hiperdinâmica ineficiente e disfunção diastólica. Finalmente, essa hiperatividade sarcomérica sustentada com a idade ativa vias pró-hipertrofia, pró-inflamatórias e pró-fibróticas, levando a remodelamento miocárdico progressivo caracterizado por fibrose, desarranjo de miofilamentos e tensões elevadas¹⁰.

Pacientes com CMH apresentam algum tipo de alteração genética em aproximadamente metade dos casos⁹. No entanto, a CMH também pode ser causada por fatores ambientais, sendo mais prevalente em idosos⁶⁴.

Entre os principais achados, podemos mencionar a combinação de disfunção diastólica, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (OTVE), regurgitação mitral, isquemia miocárdica e arritmias. Além disso, a combinação de desarranjo de miócitos, distúrbio autonômico, HVE, isquemia e fibrose miocárdica produz um substrato arritmogênico suficiente para o desenvolvimento das principais arritmias observadas em pacientes com CMH⁹.

Genética

A cardiomiopatia hipertrófica familiar (CHF) é uma doença autossômica dominante com apenas uma cópia do gene portando a variante causal. As proteínas do sarcômero, compostas por filamentos espessos e finos, desempenham um papel importante no desenvolvimento da CHF. A cadeia pesada da miosina 7 (MYH7) e a proteína de ligação à miosina C3 (MYBPC3) são as duas proteínas mais frequentemente mutadas, enquanto a actina cardíaca 1 (ACTC1), o complexo de troponina (TNNT2, TNNI3 e TNNC1) e a tropomiosina (TPM1) são mutadas em cerca de 5% dos pacientes. Proteínas das linhas Z e M são causas raras de CHF^{17, 18}.

A proteína de ligação à miosina cardíaca C (cMyBP-C) é codificada pelo gene MYBPC3, que está associado à CHF. Mutação neste gene prejudica o funcionamento adequado do

cMyBP, levando ao aumento da musculatura cardíaca¹⁷. O gene MYH7, que produz a cadeia pesada beta-miosina (-MyHC), também está ligado a uma versão mais severa da doença. As mutações neste gene afetam a estrutura e o funcionamento do -MyHC, uma parte crucial do mecanismo contrátil do complexo cardíaco¹⁸.

Vale ressaltar que, embora menos frequentemente (5-10% dos casos), o gene TNNT2, que codifica a troponina T cardíaca, e o gene TNNI3, que codifica a troponina I cardíaca, também podem ser mutados na CHF²¹. Além desses genes, pesquisas recentes identificaram vários outros que podem estar associados à CHF. Estes incluem ACTC1, que codifica a actina alfa cardíaca, e PLN, que codifica a fosfolambano. Mutações nesses genes são menos comuns e são encontradas em menos de 5% dos casos de CHF²¹.

Tabela 1 - Base Genética Molecular da Cardiomiopatia Hipertrófica

Genes que codificam proteínas dos filamentos espessos do sarcômero				
Gene	Proteína	Função	Variantes patogênicas observadas na CMH	Prevalência
MYH7	MYH7 (Cadeia pesada de miosina – isoforma α) ou β -MYH (Cadeia pesada de miosina – isoforma β)	Forma um complexo hexamérico que interage com a actina através de seus domínios de ligação à actina e hidrolisa ATP em ADP e fosfato inorgânico para gerar a força de contração.	<ul style="list-style-type: none"> - Mutação missense: p.Arg453Cys ou R453C - Mutação de deleção: c.2373del ou delE790 - Mutação de local de splicing: c.2080+2T>C 	30-40% dos casos de CMH.
MYBPC3	C3 (Proteína de Ligação da Miosina Cardíaca C)	C3 (Proteína de Ligação da Miosina Cardíaca C)	<ul style="list-style-type: none"> - Mutação missense: p.Arg502Trp ou R502W - Mutação de deleção: c.2373del ou delE790 - Mutação no sítio de splicing: c.2373+1G>A 	20-25% dos casos de CMH.
MYL2	MYL2 (Cadeia Leve de Miosina Ventricular)	Parte do hexâmero de miosina ventricular e interage com a região de dobradiça da proteína MYH7.	Mutação missense: <ul style="list-style-type: none"> - p.Ala57Pro ou A57P; - p.Asp166Glu (D166E); - p.Lys104Glu (K104E). 	2-3% dos casos de CMH.
MYL3	MYL3 (Cadeia Leve Essencial da Miosina Ventricular)	Faz parte do hexâmero de miosina e interage com a região de dobradiça da proteína MYH7.	Mutação missense: <ul style="list-style-type: none"> - p.Asp94Asn ou D94N; - p.Asp175Asn (D175N); - p.Asp58Gly (D58G). 	2-3% dos casos de CMH.
TTN	Titin (TTN)	Regula o comprimento sarcomérico e realiza os ajustes adequados da tensão passiva sempre que o comprimento varia.	<ul style="list-style-type: none"> - Mutação missense, por exemplo, p.Arg9677Gln - Mutação truncada, por exemplo, p.Arg13250Ter - Mutação no sítio de splicing, por exemplo, c.89491+1G>A 	15-20% dos casos de CMH.

continua

continuação

Genes que codificam proteínas dos filamentos espessos do sarcômero

Gene	Proteína	Função	Variantes patogênicas observadas na CMH	Prevalência
MYH6	MYH6 (Isoforma Alfa da Cadeia Pesada de Miosina)		<ul style="list-style-type: none"> - Mutação nonsense: p.Arg721Trp ou R721W - Mutação de deleção: c.2060_2062delTCT ou delF687 - Mutação no sítio de splicing: c.1722+2T>C 	Menos de 1% todos casos de CMH.

Genes que codificam proteínas dos filamentos finos do sarcômero

Gene	Proteína	Função	Variantes patogênicas observadas na CMH	Prevalência
TNNI3, TNNC1, e TPM1	Troponina cardíaca I (TNNI3); Troponina cardíaca C (TNNC1); Complexo tropomiosina-troponina (TPM1)	<p>Formam o complexo troponina/tropomiosina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TNNC1: unidade sensora de cálcio. • TNNI3: componente inibitório. 	<ul style="list-style-type: none"> - TNNI3: componente inibitório. Mutação missense (e.g., p.Arg21Gly) e Mutação de frameshift (e.g., c.91delG ou delAsp31) - TNNC1: Mutação missense (e.g., p.Asp145Gly) e Mutação no sítio de splicing (e.g., c.98+1G>A) - TPM1: Mutação missense (e.g., p.Asp175Asn) e Mutação de frameshift (e.g., c.337delA ou delLys113) 	<ul style="list-style-type: none"> - TNNI3: 3-5% - TNNC1: 1-2% - TPM1: 2-3%
TNNT2	Troponina Cardíaca T (TNNT2)	Âncora a proteína TPM1 no complexo troponina/tropomiosina.	<ul style="list-style-type: none"> - Missense mutation: e.g. p.Arg92Trp or R92W - Frameshift mutation: e.g. c.87delG or delGlu30 - Splice site mutation: e.g. c.663+1G>A 	5-10% dos casos de CMH.
ACTC1	ACTC1 (α -actin)	Interage com a proteína MYH7 para gerar força de contração muscular.	<ul style="list-style-type: none"> - Missense mutation: e.g. p.Asp175Asn - Frameshift mutation: e.g. c.402_403insT ou insGln135Leufs*13 - Splicing mutation: e.g. c.92+1G>A 	Menos de 1% todos casos de CMH.

Genes que codificam os constituintes proteicos das linhas Z (ou discos Z ou bandas Z)

Gene	Proteína	Função	Variantes patogênicas observadas na CMH	Prevalência
MYOZ2	MYOZ2 (Myozenin 2)	Interage com ACTN2 e outros e presumivelmente regula a miofibrilogênese e as vias de sinalização dependentes de cálcio.	<ul style="list-style-type: none"> - Missense mutation: p.E57K - Frameshift mutation: p.Gln93fs 	Extremamente raro
ACTN2	Actina alfa 2	Se liga à proteína do filamento fino actina e regula a função do sarcômero.	<ul style="list-style-type: none"> - Missense mutation: p.Arg63His, p.Arg92Gln e p.Arg94His - Nonsense mutation: c.55+1G>A - Frameshift mutation: p.Leu289A1afs*26 	4.8-6.3% dos casos de CMH.

continua

continuação

Genes que codificam os constituintes proteicos das linhas Z (ou discos Z ou bandas Z)

Gene	Proteína	Função	Variantes patogênicas observadas na CMH	Prevalência
CSRP3	Proteína LIM Muscular	Interage com várias proteínas do sarcosomo e do citoesqueleto, bem como com fatores de transcrição cardíacos.	Mutations missense: <ul style="list-style-type: none"> - p.Arg21Ter - p.Arg27Cys - p.Val31Gly - p.Arg54Gln - p.Asn66Ser - p.Arg74Trp - p.Arg74His - p.Arg161Cys 	<ul style="list-style-type: none"> - População europeia: 1-3% - População japonesa: 15% - População chinesa: 2,6%
TCAP	Titin	Regula a montagem da proteína TTN no músculo cardíaco e esquelético.	<ul style="list-style-type: none"> - Missense mutation: c.659C>T, p.Arg220Cys e c.656C>G, p.Arg219Gly - Nonsense mutation: c.721delA, p.Asp241Metfs46 - Frameshift mutation: p.F448Lfs3, p.G278fs - Splice site mutation: c.1748+1G>A 	3% dos casos de CMH.
FHL1	Proteína com quatro e meia domínios LIM 1	Envolvida na regulação do crescimento celular e da diferenciação, bem como na resposta ao estresse celular.	<ul style="list-style-type: none"> - Missense mutation: c.398G>A - Frameshift mutation: c.695delG - Splice site mutation: c.248+1G>A 	Não bem estabelecido devido à sua extrema raridade: 1,6-1,7%%

Genes que codificam proteínas localizadas na linha M (banda M)

Gene	Proteína	Função	Variantes patogênicas observadas na CMH	Gene
OBSCN	OBSCN (Obscurina)	Interage com TTN e MYBPC3 e também possui funções de sinalização e atividade quinase.	<ul style="list-style-type: none"> - Informações limitadas disponíveis - 0,1% dos casos de CMH (Marston et al., 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> - Informações limitadas disponíveis - 0,1% dos casos de CMH.
TRIM63	Codifica a proteína TRIM63 ou Finger Muscular Ring 1 (MuRF1).	É uma ligase E3 de ubiquitina, que marca proteínas dos filamentos espessos para degradação pelo sistema ubiquitina-proteassoma (UPS).	Intolerante a variantes de perda de função (LoF).	Variante homocigotas de perda de função (LoF) no gene TRIM63 têm sido associadas a uma forma autossômica recessiva de CMH familiar.
MYOM2	Miomesina 2	The encoded protein binds TTN and MYH7 at the M-line and is implicated in sarcomerogenesis.	<ul style="list-style-type: none"> - Missense mutation: p.R1188H 	Um caso reportado

continua

continuação

Gene that regulates calcium homeostasis in cardiac muscle				
Gene	Protein	Function	Pathogenic variants observed in HCM	Prevalence
JPH2	JJunctofilina 2	Um componente importante do complexo da membrana de junção envolvido na homeostase do cálcio e no acoplamento excitação-contracção.	Intolerante a variantes de perda de função (LoF) (LOEUF: 0,14) e variantes missense. Elas exercem efeitos moderados na expressão fenotípica da CMH.	Menos de 1% todos casos de CMH.
PLN	Fosfolambano	Funciona como um regulador da homeostase de Ca ²⁺ ao inibir a atividade da ATP2A2 (SERCA2a).	<ul style="list-style-type: none"> - Uma variante truncada rara foi relatada na CMH: - R14del - R9C - S13F - L39stop - R25W - K27N - R14C - R9H - R9L 	Extremamente raro: - 2,5% - 1,5% dos casos de CMH..

Genes que codificam proteínas associadas ao sarcômero

Gene	Proteína	Função	Variantes patogênicas observadas na CMH	Prevalência
FLNC (um dos genes mais recentemente implicados na CMH)	Filamina C	Interage e faz a ligação cruzada com a actina, e presume-se que regule a organização das proteínas do citoesqueleto em resposta ao estresse.	Altamente intolerante a variantes de perda de função (LoF) e, em menor grau, a variantes nonsense.	Foram identificadas em casos esporádicos e em pequenas famílias com CMH.
ALPK3	ALPK3	Alfa quinase 3 está implicada na diferenciação dos miócitos	Variantes homozigotas truncadas	Não informado
CAV3	Caveolina 3	A proteína codificada interage com as subunidades alfa da proteína G, o complexo distrofina e o sistema de túbulos T. O gene CAV3 está envolvido na regulação da diferenciação miogênica, endocitose, mecanossensibilidade, sinalização e homeostase mitocondrial, entre outros.	<ul style="list-style-type: none"> - Mutação missense: p.Gly72Arg, p.Gly72Ser, p.Gly72Cys, p.Gly72Glu - Mutação nonsense: p.Ser73*, p.Tyr71*, p.Gln86*, p.Arg70* - Mutação frameshift: p.Glu25Glyfs3, p.Glu23Argfs18, p.Thr39Serfs33, p.Val93Cysfs2 - Mutação em sítio de splicing: c.226-2A>G, c.235+1G>T, c.61-1G>A, c.60+1G>T 	Não informado
CRYAB	αB-cristalina		Tolerante a variantes de perda de função (LoF) e variantes missense.	Alguns pacientes com CMH esporádica foram relatados. As variantes de polimorfismo (VPs) não são esperadas para serem contribuintes principais na expressão fenotípica da CMH.

Informações adaptadas de: “Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy”²⁷, “Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes”¹⁸, “Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy”¹⁹, “Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy”²⁰, “Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy”²⁸, “Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy”³¹.

Métodos diagnósticos

A suspeita de HCM deve ser investigada com base na história pessoal do paciente, exame físico e história familiar. A história pessoal deve se concentrar em sintomas como dispneia, síncope, dor e palpitações. A história familiar deve incluir parentes afetados e eventos adversos relacionados à HCM, como morte súbita e obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (Tabela 2)¹¹.

Tabela 2 - Manifestações clínicas mais prevalentes em pacientes sintomáticos

Sintomas	Prevalência (%)
Dispneia	50% ^{2,3}
Dor torácica	20 to 30% ^{22, 23}
Fadiga	15 to 20% ^{22, 23}
Síncope ou desmaio	5 to 10% ^{22, 24}
Tontura, vertigem e edema periférico	Menor incidência ²⁴

O exame físico de pacientes com HCM pode revelar achados normais ou a presença de vários sinais, como um quarto som cardíaco (S4), um sopro de regurgitação sistólica na borda esternal esquerda inferior, divisão paradoxal do segundo som cardíaco (S2), um impulso apical aumentado e um frêmito sistólico. Além disso, pacientes com obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (LVOT) podem apresentar um sopro de ejeção sistólica na borda esternal esquerda que geralmente irradia para a borda esternal direita superior e pode aumentar quando se levantam de uma posição agachada e durante a manobra de Valsalva. Pulso arterial bisferiente e um pico sistólico em forma de cúpula também são frequentemente observados, enquanto uma onda “a” proeminente é detectada no pulso venoso¹².

Em relação aos testes complementares, os testes não invasivos mais comumente utilizados são o ECG (eletrocardiograma), a ecocardiografia (ECHO) e a ressonância magnética cardíaca (CMR)¹³, que permitem identificar a hipertrofia do ventrículo esquerdo que caracteriza o fenótipo da HCM em todos os estágios, além de descrever a doença e determinar a estratificação de risco personalizada. O eletrocardiograma pode ser a única manifestação da doença em um estágio inicial, sendo anormal em 90% dos casos e, mesmo que variável, geralmente apresenta hipertrofia do ventrículo esquerdo, ondas Q patológicas nas paredes lateral e inferior, alterações de repolarização típicas de isquemia e arritmias cardíacas¹⁴. Na ecocardiografia, os pacientes apresentam uma variedade de padrões, incluindo hipertrofia septal superior, hipertrofia concêntrica e hipertrofia predominantemente apical. Este é o método que confirma o diagnóstico e orienta a abordagem do tratamento com base nas dimensões da cavidade, localização da hipertrofia, presença de gradiente intraventricular, movimento anterior sistólico da válvula mitral, regurgitação mitral, aparência granular do miocárdio e função diastólica. A ecocardiografia transtorácica pode mostrar a morfologia do coração, estimar a função sistólica e diastólica, avaliar a presença e a gravidade do gradiente no LVOT, bem como determinar o grau de regurgitação mitral. Os principais achados ecocardiográficos associados à HCM são a hipertrofia do ventrículo esquerdo (especialmente se for assimétrica e envolver a parede anterolateral

ou o septo), aumento do gradiente no LVOT e movimento anterior sistólico da válvula mitral. Além disso, permite identificar os diferentes tipos de obstrução, permitindo a classificação em obstrução em repouso, obstrução provocada e não obstrutiva por meio da ecocardiografia de estresse com dobutamina¹⁵.

Finalmente, é importante recorrer à ressonância magnética para estabelecer um diagnóstico morfológico confiável de HCM, pois fornece imagens de alta resolução que permitem identificar a hipertrofia em segmentos que não são exibidos na ecocardiografia, além da observação de áreas de fibrose miocárdica que são um dos fatores de risco para morte súbita, permitindo assim uma melhor caracterização das anomalias estruturais no aparelho valvar mitral. Quando a CMR não está acessível, e a ecocardiografia não é tecnicamente confiável, ou quando a angina é a principal queixa, a tomografia computadorizada pode ser útil. Outros testes, como Holter de 24 horas e teste de esforço, complementam a avaliação do paciente com HCM, pois são úteis para estratificar a doença¹⁶.

Testagem Genética

Os testes genéticos estão se tornando mais acessíveis com o avanço tecnológico da medicina, levando ao aumento de sua utilização na prática clínica. Eles se referem a um método de diagnóstico usado para identificar alterações na sequência de DNA de um indivíduo, a fim de detectar mutações em genes específicos que podem estar associados ao desenvolvimento de uma doença hereditária, como a cardiomiopatia hipertrófica²⁵.

Existem vários métodos diferentes usados para testes genéticos, dependendo do tipo de teste realizado. Uma abordagem comum é a reação em cadeia da polimerase (PCR), que amplifica regiões específicas do DNA para análise. Outro método é o sequenciamento, que envolve a leitura de toda a sequência de DNA de um gene ou região de interesse. Técnicas mais avançadas, como estudos de associação genômica ampla (GWAS) e o sequenciamento de nova geração (NGS), também são usados em contextos de pesquisa e clínicos para identificar variações genéticas associadas a doenças específicas^{26,27}.

No diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica (HCM), o método rotineiramente realizado é o sequenciamento completo do exoma (WES), que visa encontrar variantes patogênicas (VPs) e variantes provavelmente patogênicas (LPVs) e fornecer informações sobre a patogênese da HCM, prevenção do fenótipo em evolução e atenuação ou reversão da doença estabelecida. No entanto, as técnicas atuais são baseadas em sequenciamento de leitura curta, resultando na detecção de variantes imperfeitas e não fornecendo uma plataforma robusta para detectar grandes indels e variações estruturais²⁸. Outro método que está se tornando popular é o sequenciamento de nova geração (NGS), pois permite a análise simultânea de múltiplos genes. Um estudo realizado em 2017 avaliou o rendimento diagnóstico dos testes genéticos para HCM usando NGS em uma grande coorte de pacientes. O estudo descobriu que o NGS identificou mutações causadoras da doença em 51,3% dos pacientes com HCM, com a maioria das mutações localizadas nos genes MYBPC3 e MYH7. O estudo também descobriu que o NGS teve um rendimento diagnóstico superior ao sequenciamento direcionado de genes ou ao sequenciamento de Sanger, sugerindo que o NGS é um método mais eficaz para diagnosticar a doença²⁹.

Tabela 3 - Noninvasive Testing: guide to clinical evaluation and screening of first degree relatives with HCM

Avaliação clínica de pacientes sintomáticos.			Rastreamento de parentes de primeiro grau assintomáticos de pacientes com CMH			
			Idade do parente de primeiro grau	Início do rastreamento	Intervalo de vigilância	
Teste	Avaliação inicial	Acompanhamento	Crianças e adolescentes	Genótipo positivo e/ou família com CMH precoce não sintomática	No momento do diagnóstico em outro membro da família	A cada 1-2 anos
Anamnese e exame	+	Anual				
Eletrocardiograma	+	Anual	Adultos	Todos os outros	A qualquer momento após o diagnóstico na família, mas não depois da puberdade	A cada 2-3 anos
RNM com contraste	+	Every 3-5 y				
Eletrocardiograma de estresse (exercício)	+	Individualizado				
ECG ambulatorial	+	1-3 y				
ECG de 12 derivações	+	Anual				

Os dados foram adaptados de: 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary³², e “Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review”¹¹
 RNM = ressonância magnética cardíaca; ECG = eletrocardiografia.

Os testes genéticos fornecem um diagnóstico mais preciso, estratificação de risco de familiares e tratamento personalizado. Eles também podem ser usados para planejamento familiar e reprodutivo, em que uma criança com pais portadores de variantes patogênicas para HCM pode passar por sequenciamento para a mesma mutação, especificando a estratificação de risco e agindo de forma preventiva e precoce. Por exemplo, algumas mutações, principalmente nos genes MYBPC3 e MYH7, estão associadas a um risco aumentado de morte súbita (MS) em pacientes, e um tratamento preventivo eficaz para MS nesses casos poderia ser desfibriladores cardioversores implantáveis (DCIs)^{30,31,32}.

Como ainda é um ramo muito recente da medicina, existem algumas limitações que devem ser consideradas, entre elas^{35,36}: variantes de significado incerto, mapeamento incompleto, falsos negativos ou falsos positivos, acessibilidade e sequenciamento de leitura curta.

Estudos recentes destacaram essas limitações dos testes genéticos na HCM. Por exemplo, um estudo publicado em 2020

avaliou a precisão dos testes genéticos para HCM em uma grande coorte de pacientes³³. O estudo descobriu que os testes genéticos identificaram mutações causadoras da doença em apenas 30% dos pacientes com diagnóstico clínico de HCM, sugerindo que os testes genéticos podem ter sensibilidade limitada em alguns indivíduos. Outro estudo publicado em 2021 avaliou os desafios dos testes genéticos para HCM em um ambiente com recursos limitados na Índia³⁴. Nessa situação, verificou-se que o acesso limitado a instalações de testes genéticos e os altos custos foram as principais barreiras para testes genéticos eficazes nessa população.

Assim, apesar de algumas limitações, as perspectivas para o futuro dos testes genéticos parecem promissoras. Estudos publicados em 2021 apresentam técnicas que analisam toda a porção codificadora de proteínas do genoma, permitindo sequenciamento de leitura longa e sequenciamento de molécula única, garantindo um diagnóstico mais amplo³⁷. Outro estudo do mesmo ano descobriu que os testes genéticos levaram a

mudanças nos planos de tratamento em uma série de casos, tornando-o relevante para o desenvolvimento de um manejo personalizado para cada situação e garantindo especificidade³⁸. No entanto, esses testes podem ser integrados a outras abordagens diagnósticas no futuro, como exames de imagem e biomarcadores, para melhorar a precisão geral do diagnóstico e o manejo clínico da HCM^{39,40}.

Tratamento

O tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (HCM) é baseado na sintomatologia do paciente e na presença ou ausência de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (LVOT). Além disso, medidas preventivas, como evitar a depleção de volume intravascular por meio de hidratação adequada e restringir exercícios físicos intensos, com recomendações individualizadas para cada paciente, podem auxiliar no processo saúde-doença, evitando possíveis complicações⁴¹.

Tratamento não-invasivo

O tratamento de primeira linha para pacientes sintomáticos com obstrução do LVOT é o tratamento farmacológico, que visa aliviar os sintomas do paciente. Assim, os betabloqueadores não vasodilatadores são os medicamentos de primeira escolha. No momento, não há preferência entre eles, mas alguns estudos mostraram benefícios do propranolol e do sotalol, embora este último seja um antiarrítmico de classe 3, na redução dos sintomas e diminuição das arritmias^{41,42}.

Quando os sintomas não são aliviados com betabloqueadores ou, por algum motivo, não podem ser usados, recomenda-se a substituição por bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como verapamil e diltiazem. Além disso, quando os sintomas ainda persistem, é possível associar a medicação já implementada com disopiramida, um fármaco inotrópico negativo que ajuda na tolerância ao exercício. No entanto, essa medicação pode causar alguns efeitos colaterais parassimpáticos, como retenção urinária e boca seca^{41,42,43}.

O uso desses medicamentos visa reduzir a frequência cardíaca e a força de contração, especialmente em casos em que a obstrução é mais grave, proporcionando um maior tempo de enchimento ventricular e, assim, aumentando o débito cardíaco. Além disso, reduz a obstrução causada pela hipertrofia, uma vez que o enchimento ventricular afasta as paredes ventriculares. Vale ressaltar que em pacientes com HCM, o uso de vasodilatadores e diuréticos deve ser evitado, pois esses medicamentos diminuem o volume do ventrículo, ou seja, alteram o volume adequado, fazendo com que as paredes se aproximem e aumentando a obstrução no trato de saída.

Além disso, pacientes assintomáticos não têm indicação de tratamento medicamentoso, pois não há evidências de que qualquer medicamento altere a história natural da doença⁴¹.

Tratamento invasivo

Miectomia Cirúrgica

A miectomia septal cirúrgica é a opção preferencial de

tratamento primário em pacientes que são gravemente refratários aos medicamentos. Torna-se útil quando é necessário corrigir a válvula mitral ou anormalidades do músculo papilar, ou quando é necessária revascularização miocárdica, além de remover diretamente o músculo septal e expandir o LVOT^{41,42}.

O principal objetivo da miectomia cirúrgica é reduzir os sintomas de insuficiência cardíaca e melhorar a qualidade de vida. Estudos de acompanhamento a longo prazo relataram que 90-95% dos pacientes que se submetem à miectomia apresentam eliminação completa do gradiente basal do LVOT, sem comprometer a função ventricular global, e alívio dos sintomas por períodos de até 25 anos. Isso provavelmente demonstra a reversão da insuficiência cardíaca devido à obstrução em pacientes com HCM^{42,44,45,46,47}.

Além do alívio dos sintomas, a miectomia também alterou benéficamente o curso clínico a longo prazo da HCM em estudos não randomizados. Pacientes submetidos à miectomia apresentaram aumento da sobrevida, semelhante ao esperado na população em geral, e superior à dos pacientes não operados com obstrução do LVOT, possivelmente com uma redução na taxa de morte súbita^{42,45}.

Além disso, assim como o tratamento medicamentoso, a miectomia cirúrgica não é recomendada para pacientes assintomáticos, pois ainda não há evidências conclusivas de que o alívio profilático da obstrução seja vantajoso.

Ablação Septal por Álcool

A ablação septal por álcool percutânea também é uma boa opção, pois nenhuma meta-análise até o momento favoreceu um método em relação ao outro. Geralmente é indicada quando a miectomia não deve ser realizada devido ao alto risco cirúrgico ou à preferência do paciente. Esse procedimento reduz a obstrução do LVOT, promove melhora na classe funcional e aumenta a capacidade de exercício. Pacientes submetidos à ablação por álcool apresentam uma taxa de sobrevida de cinco anos comparável à dos pacientes submetidos à miectomia septal e à população em geral⁴¹.

Arritmias e prevenção de morte súbita cardíaca

Fibrilação atrial

A fibrilação atrial é a arritmia sustentada mais comum na cardiomiopatia hipertrófica (HCM), muitas vezes resultando em hospitalizações inesperadas, perda de produtividade e comprometimento da qualidade de vida. A fibrilação atrial paroxística ou crônica ocorre em cerca de 20-25% dos pacientes com HCM, aumentando sua incidência com a idade e a magnitude da dilatação e disfunção atrial esquerda⁴².

O tratamento da fibrilação atrial em pacientes com HCM é semelhante às recomendações gerais para o tratamento da fibrilação atrial em pacientes sem HCM, sendo possíveis tanto o controle do ritmo quanto da frequência cardíaca, com a melhor estratégia escolhida com base no perfil clínico de cada paciente. O escore CHA₂DS₂-VASc não é validado ou relevante para HCM, pois o risco de tromboembolismo é muito alto^{41,42}.

Prevenção da Morte Súbita Cardíaca

A estratificação de risco para morte súbita cardíaca (MSC) deve ser realizada em todos os pacientes com HCM. Parada cardíaca abortada e taquicardia ventricular sustentada anterior são os dois principais fatores de risco para MSC. Pacientes que sobrevivem a um episódio de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular apresentam risco muito alto de eventos recorrentes, o que justifica a implantação de um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) para prevenção secundária nesses pacientes⁴¹. O CDI funciona de forma semelhante a um marcapasso; ao detectar uma arritmia, gera um choque dentro do coração para cardioversão da arritmia.

Assim, existem fatores de risco clínicos estabelecidos

para estratificação de risco de morte súbita na HCM. Estes são: história familiar de morte súbita por HCM, síncope inexplicável, taquicardia ventricular não sustentada em monitoramento ambulatorial, hipertrofia ventricular esquerda severa (≥ 30 mm), aneurisma apical do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica com fração de ejeção inferior a 50% e realce tardio de gadolínio na ressonância magnética com contraste – fibrose identificada^{41, 43}.

Portanto, a maioria das sociedades e organizações profissionais recomenda que pacientes com HCM com dois ou mais fatores de risco importantes recebam um CDI como prevenção primária da MSC, embora estudos mostrem que a presença de um único fator de risco importante justifica a implantação de um CDI⁴¹.

Tabela 4 - Fatores de risco clínicos estabelecidos para a estratificação do risco de morte súbita na CMH

Fatores de risco para a estratificação do risco de morte súbita na CMH	
Histórico familiar de morte súbita por CMH	Morte súbita provavelmente devido a HCM nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> - 1. 1º grau. - 2. 1º grau ≤ 50 anos de idade. - 3. 1º grau com múltiplas mortes súbitas cardíacas (SCDs).
Hipertrofia ventricular esquerda maciça	<ul style="list-style-type: none"> - Espessura da parede ≥ 30 mm em qualquer segmento dentro da câmara por ecocardiografia ou imagem por CMR. - ≥ 28 mm em pacientes individuais a critério do cardiologista responsável. - Pacientes pediátricos: uma espessura máxima da parede que corresponde a um z-score ≥ 20 (e > 10 em conjunto com outros fatores de risco)..
Síncope inexplicável	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 episódios inexplicáveis envolvendo perda de consciência transitória aguda (não relacionados a neurocardiogênicos ou LOVOT). - Eventos ocorridos há mais de 5 anos no passado não parecem ter relevância.
CMH com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunção sistólica com fração de ejeção (FE) $< 50\%$ pela ecocardiografia ou imagem de ressonância magnética cardíaca (CMR).
Aneurisma apical do ventrículo esquerdo	<ul style="list-style-type: none"> - Aneurisma apical discreto: segmento de parede fina, discinético ou aquinético da porção mais distal da câmara ventricular esquerda (VE).
LGE extensa na imagem por RNM	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose: LGE difusa e extensa, compreendendo $\geq 15\%$ da massa do ventrículo esquerdo (VE). - Não estabelecido em crianças.
Taquicardia ventricular não sustentada no monitor ambulatorial	<ul style="list-style-type: none"> - Corridas frequentes (≥ 3), mais longas (≥ 10 batimentos) e mais rápidas (≥ 200 bpm) ocorrendo geralmente durante 24 a 48 horas de monitoramento. - Crianças: taxa de taquicardia ventricular (TV) que excede a taxa sinusal basal em $> 20\%$.

RNM indica ressonância magnética cardiovascular; CDI, cardiodesfibrilador implantável; LGE, realce tardio com gadolínio; LV, ventrículo esquerdo; LVH, hipertrofia do ventrículo esquerdo; LVOTO, obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo; NSVT, taquicardia ventricular não sustentada; e SCD, morte súbita cardíaca.

Os dados foram adaptados de: 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary³²

Perspectivas futuras

Na última década, houve grandes progressos na

compreensão do diagnóstico, perfil clínico e história natural da CMH, bem como avanços significativos na sua gestão. A CMH foi transformada de uma doença com prognóstico ameaçador para uma doença tratável, com expectativa de vida normal, com todas as complicações mais significativas associadas a um tratamento potencialmente eficaz⁴².

No entanto, o *Heart Failure Summit 2020* discutiu novas perspectivas sobre avaliações, diagnósticos, estratégias de estratificação de risco e tratamento da insuficiência cardíaca, que em breve poderão estar disponíveis para aplicação clínica. Essas estratégias envolvem o uso de novos biomarcadores, avaliação genética e novos alvos terapêuticos potenciais⁴⁸.

Biomarcadores

No contexto da CMH, biomarcadores podem ser utilizados para identificar vias moleculares-chave e moléculas sinalizadoras que contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença. Uma abordagem conhecida é o uso de análises transcriptômicas e proteômicas, utilizando tecnologias como microarranjos ou sequenciamento de RNA, para medir os níveis de expressão de milhares de genes em amostras de pacientes, bem como medir os níveis de proteína utilizando espectrometria de massa ou outras técnicas. Em seguida, os resultados são comparados com os de indivíduos saudáveis, permitindo a identificação das vias moleculares e moléculas sinalizadoras principais que estão desreguladas na CMH. Um exemplo prático foi publicado no *Journal of the American College of Cardiology* em 2019, no qual análises proteômicas foram realizadas para identificar um conjunto de proteínas que estão super-reguladas nos corações de pacientes com CMH⁴⁹. Os pesquisadores então utilizaram métodos computacionais para prever os possíveis alvos de medicamentos para essas proteínas positivamente reguladas e identificaram diversos fármacos candidatos que poderiam ser reaproveitados para o tratamento da CMH.

Outra abordagem utilizada é a realização de estudos de associação genômica ampla (*Genome-Wide Association Studies - GWAS*) para identificar variantes genéticas associadas à doença. GWAS envolve a comparação do DNA de pacientes com CMH com o de indivíduos saudáveis para identificar variações genéticas mais comuns no grupo de CMH. Ao identificar as variantes genéticas que contribuem para a CMH, os pesquisadores podem obter insights sobre as vias moleculares e moléculas sinalizadoras desreguladas na doença e usar essas informações para identificar novos alvos terapêuticos.

Além disso, biomarcadores são eficazes para diagnósticos mais precisos, como a identificação de níveis elevados da enzima creatina quinase no sangue, indicando danos ao músculo cardíaco, característica da CMH⁵⁰; na estratificação de risco, em que níveis elevados da proteína troponina no sangue foram associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com a doença⁵¹; e ajudam ainda a medir a eficácia do tratamento, por exemplo, os níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) no sangue podem ser usados para avaliar a resposta ao tratamento com beta-bloqueadores, que são comumente usados para controlar os sintomas da CMH⁵².

Entre os novos biomarcadores, podemos citar a

galectina-3 (Gal-3) e o ST2 solúvel. Estes estão relacionados ao processo de fibrose, sendo um potencial alvo terapêutico, pois são preditores de eventos em IC. No entanto, apesar de promissores, são necessários mais estudos para sua aplicabilidade⁴⁸.

Nesse sentido, apesar de haver um grande potencial para o desenvolvimento de novas terapias, existem algumas limitações, como a falta de especificidade (muitos biomarcadores atualmente utilizados para diagnosticar e monitorar a CMH, como as troponinas cardíacas, também estão elevados em outras doenças cardíacas e condições, tornando difícil diferenciá-los), falta de sensibilidade (eles podem não ser sensíveis o suficiente para detectar a doença em seus estágios iniciais), variabilidade limitada (os níveis dos marcadores podem variar ao longo do tempo e podem ser influenciados por fatores como idade, sexo e comorbidades, o que pode limitar sua utilidade como ferramentas de diagnóstico ou prognóstico confiáveis), reprodutibilidade limitada (diferenças nos métodos de ensaio e na padronização podem afetar a reprodutibilidade das medições de biomarcadores), e eles nem sempre fornecem insights sobre os mecanismos moleculares subjacentes à doença^{53,54,55}.

Tratamento Genético

No campo da genética, espera-se uma compreensão mais abrangente das aplicações dos testes genéticos comerciais com o advento do sequenciamento de nova geração, bem como maior clareza sobre as correlações genótipo-fenótipos⁴².

O uso de terapias genéticas para tratar a CMH envolve a introdução de cópias normais em genes de células afetadas pela doença, por meio de vetores virais (que são vírus modificados e projetados). Entre as terapias genéticas em desenvolvimento para CMH, uma que merece atenção é chamada MYK-461, que tem como alvo o gene *MYBPC3* e visa restaurar o equilíbrio da proteína produzida por esse gene, necessária para a função cardíaca normal. Em estudos pré-clínicos, o MYK-461 mostrou melhorar a função cardíaca e reduzir o espessamento do músculo cardíaco em modelos animais de CMH^{57,58}.

Outra abordagem potencial baseia-se no uso do CRISPR-Cas9, uma tecnologia de edição do genoma que permite realizar mudanças precisas na sequência de DNA de um gene. Essa abordagem tem sido usada em estudos pré-clínicos para corrigir mutações genéticas específicas associadas à CMH, com resultados promissores^{59,60}.

Embora as terapias genéticas para CMH ainda estejam nos estágios iniciais de desenvolvimento e ainda não tenham sido aprovadas para uso clínico, elas oferecem o potencial para tratamentos mais direcionados e personalizados para indivíduos com CMH. Ao direcionar diretamente as causas genéticas subjacentes da doença, elas podem proporcionar tratamentos mais eficazes e duradouros do que as abordagens atuais, que se concentram principalmente no controle dos sintomas.

Inibidores de Pequenas Moléculas e Biológicos

São medicamentos que têm como alvo moléculas ou vias específicas envolvidas no desenvolvimento da CMH. Por exemplo, um estudo recente mostrou que um inibidor de

pequenas moléculas da via da proteína quinase D1 foi capaz de reduzir a espessura do músculo cardíaco e melhorar a função cardíaca em um modelo de camundongo de CMH⁶¹. Outros alvos potenciais para inibidores de pequenas moléculas incluem proteínas que regulam o manejo do cálcio, que desempenham um papel fundamental na regulação da função do músculo cardíaco.

Por outro lado, os biológicos são medicamentos de moléculas grandes produzidos utilizando células vivas e podem ser utilizados para direcionar proteínas ou vias específicas envolvidas na CMH. Pesquisas recentes mostraram que anticorpos direcionados a uma proteína chamada miostatina podem reduzir a espessura do músculo cardíaco e melhorar a função cardíaca em modelos de camundongos com CMH⁶².

Novos Alvos Terapêuticos

A abordagem de direcionar a miosina como tratamento traz dois novos medicamentos com resultados promissores

Conflitos de interesse: Nada a declarar.

Contribuições dos autores: Hanin El Husseini: Contribuiu para todas as etapas do artigo, incluindo conceitualização, metodologia, coleta de dados, análise, redação e revisão. Maria Luiza Vaz Ferraz: Contribuiu para todas as etapas do artigo, incluindo conceitualização, metodologia, coleta de dados, análise, redação e revisão. Rafaela Santana Falkowski: Contribuiu para todas as etapas do artigo, incluindo conceitualização, metodologia, coleta de dados, análise, redação e revisão. Erika Resner Zschoerper: Contribuiu para todas as etapas do artigo, incluindo conceitualização, metodologia, coleta de dados, análise, redação e revisão. Mariana Romiti Ferreiro: Contribuiu para todas as etapas do artigo, incluindo conceitualização, metodologia, coleta de dados, análise, redação e revisão. Eise Souza do Vale: Contribuiu para todas as etapas do artigo, incluindo conceitualização, metodologia, coleta de dados, análise, redação e revisão. Luiz Antonio Fruet Bettini: Contribuiu para todas as etapas do artigo, incluindo conceitualização, metodologia, coleta de dados, análise, redação e revisão.

REFERÊNCIAS

1. Valdigem BP, Correia EB, Moreira DAR, Bihan DL, Pinto IMF, Abizaid AAC, Andalaft RB, et al. Ablação Septal com Cateteres e Radiofrequência Guiada pela Ecocardiografia para Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva: Experiência Inicial. *Arq. Bras. Cardiol.* 2022;118(5):861-72. Doi: 10.36660/abc.20200732.
2. Bazan SGZ, Oliveira GO, Silveira CFSMP, Reis FM, Malagutte KNDS, Tinasi LSN, et al. Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):927-35. Doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20190802>
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functioning Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113:1807-16. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
4. Maron BJ, Gardin JM, Flack M, 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;92:785-9. Doi: 10.1161/01.cir.92.4.785.
5. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7722. Doi: 10.3390/ijms22147722. PMID: 34299342; PMCID: PMC8303989.
6. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charon P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 1999;20:93-102.
7. ZIPES, D. et al. Braunwald: Tratado de doenças cardiovasculares. 11 ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional S.A., 2022.
8. Oliveira Jr MT, Villacorta H, Bittencourt MI, Barretto ACP, Mesquita ET, Rohde LE. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Perspectivas Futuras. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(6):1197-200. Doi: [10.36660/abc.20201205](https://doi.org/10.36660/abc.20201205)
9. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Kleinebenne A, Krikler DM, Oakley CM, Goodwin JF. Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1984;54(7):802-10. Doi: [10.1016/s0002-9149\(84\)80212-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80212-x)
10. Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, Del Rio CL, McDowell R. The Impact of Mavacamten on the Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022(5):497-510. Doi: 10.1007/s40256-022-00532-x. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35435607; PMCID: PMC9467968.
11. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):372-89. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.002. PMID: 35086660
12. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA,

- D'Andrea A, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):280-314. Doi: 10.1093/ehjci/jeu291.
13. Litt MJ, Ali A, Reza N. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Management. *Vasc Health Risk Manag*. 2023;19:211-21. Doi: 10.2147/VHRM.S365001. PMID: 37050929; PMCID: PMC10084873.
 14. Finocchiaro G, Sheikh N, Biagini E, Papadakis M, Maurizi N, Sinagra G, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):142-51. Doi: 10.1016/j.hrthm.2019.07.019.
 15. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, et al. Fully Automated Echocardiogram Interpretation. *Clin Pract Circul*. 2018;138(16):1623-1635. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034338.
 16. Habib M, Adler A, Fardfni K, Hoss S, Hanneman K, Rowin EJ, Maron MS, Maron BJ, Rakowski H, Chan RH. Progression of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021(5):947-58. Doi: 10.1016/j.jcmg.2020.09.037.
 17. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
 18. Walsh R, Buchan R, Wilk A, John S, Felkin LE, Thomson KL, et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3461-8. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw603.
 19. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
 20. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 1997(16):379-82. Doi: <https://doi.org/10.1038/ng0897-379>
 21. Cecchi F, Olivetto I. New concepts in hypertrophic cardiomyopathies. *Circulation*. 2002;105(23):e188; author reply e188. Doi: 10.1161/01.cir.0000018748.43370.a4. PMID: 12058000.
 22. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):e212-e260. Doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e230
 23. Maron B, Wang RB, Carnethon M, Rowin E, Loscalzo J, Maron B, et al. What Causes Hypertrophic Cardiomyopathy? *Am J Cardiol*. 2022;179:74-82. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.017>
 24. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2006;332(7552):1251-5. Doi: 10.1136/bmj.332.7552.1251.
 25. Rehm HL. Evolving health care through personal genomics. *Nat Rev Genet*. 2017;18(4):259-67. Doi: 10.1038/nrg.2016.162.
 26. Gahl WA, Markello TC. Clinical genome sequencing. *NEJM*. 2017;377(15):1483-95. Doi: [10.1056/NEJMoa1109910](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109910)
 27. Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, Veselka J. Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10401. Doi: 10.3390/ijms221910401.
 28. Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1533-53. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
 29. Ingles J, Burns C, Barratt A, Semsarian C. Application of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy for Preclinical Disease Detection. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):852-9. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001093.
 30. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20. Doi: 10.1093/eurheartj/eh439.
 31. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227-32. Doi: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54.
 32. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142(25). Doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000937>
 33. Fatkin D, Calkins H, Elliott P, James CA, Peters S, Kovacic JC. Contemporary and Future Approaches to Precision Medicine in Inherited Cardiomyopathies: JACC Focus Seminar 3/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(20):2551-72. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.072.
 34. Christian S, Cirino A, Hansen B, Harris S, Murad AM, Natoli JL, et al. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2022;9(1):e001815. Doi: 10.1136/openhrt-2021-001815.
 35. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
 36. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. Doi:10.1161/circulationaha.106.174287
 37. Girolami F, Gozzini A, Pálkás ED, Ballerini A, Tomberli A, Baldini K, et al. Genetic Testing and Counselling in Hypertrophic Cardiomyopathy: Frequently Asked Questions. *J Clin Med*. 2023;12(7):2489. Doi: 10.3390/jcm12072489.
 38. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ. Genom. Precis. Med*. 2019;12:e002460. Doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
 39. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(6):739-44. Doi: 10.1016/S0025-6196(11)61527-9.
 40. Livotto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E,

- et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo. Clin. Proc.* 2008;83:630-8. Doi: 10.1016/S0025-6196(11)60890-2.
41. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932-63. Doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
 42. Zipes D. et al. Braunwald: Tratado de doenças cardiovasculares. 11 ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional S.A., 2022. ISBN: 9788595159181
 43. Mandeş L, Roşca M, Ciupercă D, Popescu BA. The role of echocardiography for diagnosis and prognostic stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr.* 2020;18(3):137-48. Doi: 10.1007/s12574-020-00467-9.
 44. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):83-99. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
 45. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:470-6. Doi: [10.1016/j.jacc.2005.02.090](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.090)
 46. Ball W, Ivanov J, Rakowski H, Wigle ED, Linghorne M, Ralph-Edwards A, et al. Long-term survival in patients with resting obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparison of conservative versus invasive treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(22):2313-21. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.040.
 47. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Low Operative Mortality Achieved With Surgical Septal Myectomy: Role of Dedicated Hypertrophic Cardiomyopathy Centers in the Management of Dynamic Subaortic Obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1307-8. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1333.
 48. Oliveira JR, Mucio Tavares de; Villacorta H, Bittencourt MI, Barretto ACP, Mesquita ET, et al. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Perspectivas Futuras. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(6):1197-200. Doi: [10.36660/abc.20201205](https://doi.org/10.36660/abc.20201205)
 49. Coats CJ, Heywood WE, Virasami A, Ashrafi N, Syrris P, Dos Remedios C, et al. Proteomic Analysis of the Myocardium in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(12):e001974. Doi: 10.1161/CIRCGEN.117.001974.
 50. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am College Cardiol.* 2012;60(8):705-15. Doi: [10.1016/j.jacc.2012.02.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068)
 51. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35(30):2010-20. Doi: 10.1093/eurheartj/eh439.
 52. Mearini G, Stimpel D, Geertz B, et al. Gene Therapy Approaches to Treat Cardiomyopathies. *Current Heart Failure Reports.* 2020;17(4):139-149. doi: 10.1007/s11897-020-00468-6
 53. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11). Doi:10.1161/cir.0000000000000678
 54. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):201-30. Doi:10.1016/j.jacc.2017.11.025
 55. Verma A, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. Doi:10.1007/s00125-018-4688-z
 56. Lewis GD, Gerszten RE. Toward the use of biomarkers in cardiovascular clinical trials. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(3):234-40. Doi:10.1097/HCO.0000000000000729
 57. Senn T, Hazen SL, Tang WH. Translating metabolomics to cardiovascular biomarkers. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;55(1):70-6. Doi: 10.1016/j.pcad.2012.06.004.
 58. Hajjar RJ. Gene Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research.* 2019;125(3):233-5. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315353
 59. Judge DP. Genome Editing for Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Is It Time? *JACC: Basic to Translational Science.* 2020;5(5):416-418. Doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.002
 60. Lee P, Kim C, Kim D-H. Genome editing in cardiovascular diseases. *Korean Journal of Internal Medicine.* 2019;34(3):470-81. Doi: 10.3904/kjim.2018.361
 61. Cheng R, Lu X, Jin Z, et al. Protein kinase D1 inhibitor CID755673 attenuates pathological cardiac hypertrophy via blocking the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and glycogen synthase kinase 3 β pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2019;23(8):5529-5537. Doi: [10.1038/sj.bjpp.0707659](https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0707659)
 62. Gilson SJ, Mayne J, Diaz Z, et al. Myostatin inhibition with a specific aptamer induces a lean phenotype without severe pathological effects. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2021;12(3):504-20. Doi: [10.3390/nu13051508](https://doi.org/10.3390/nu13051508)
 63. Maron BA, Wang RS, Carnethon MR, Rowin EJ, Loscalzo J, Maron BJ, Maron MS. What Causes Hypertrophic Cardiomyopathy? *Am J Cardiol.* 2022;179:74-82. Doi: 10.1016/j.amjcard.2022.06.017.
 64. Poggesi G, Ferrantini C, Servettini E, Girolami F, Cecchi F, Olivetto I. Progressione di malattia e disfunzione sistolica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica: basi genetiche, fisiopatologia e presentazione clinica [Disease progression and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: genetic basis, pathophysiology and clinical presentation]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2011 Dec;12(12):815-23. Italian. Doi: 10.1714/996.10826.
 65. Valdigem BP, Correia EB, Moreira DAR, Bihan D, Pinto IMF, et al. Ablação Septal com Cateteres e Radiofrequência Guiada pela Ecocardiografia para Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva: Experiência Inicial. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(5):861-72. Doi: 10.36660/abc.20200732

Recebido: 19.03.2024

Aceito: 28.10.2024