

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA VISÃO GERAL

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: AN OVERVIEW

Edmar Antonio Chaves Junior ¹
Eduarda Vieira de Andrade Leitão ²
Gabriel Bastos da Silva³
Lydia Rodrigues Moreira⁴
Pedro Henrique Roriz Martins ⁵

RESUMO: A cardiomiopatia hipertrófica (HCM) é considerada a doença cardíaca hereditária mais comum. É caracterizada por variabilidade acentuada na expressão morfológica e na história natural da doença, variando de assintomática à insuficiência cardíaca ou morte cardíaca súbita. A hipertrofia ventricular esquerda em conjunto com a configuração ventricular anormal resultam em obstrução dinâmica do fluxo de saída do ventrículo esquerdo na maioria dos pacientes. O diagnóstico de CMH é baseado na presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) não dilatada, a qual é identificada por ecocardiografia ou ressonância magnética, que ocorre na ausência de outra doença cardíaca, sistêmica, metabólica ou sindrômica. O objetivo da terapia farmacológica na HCM é aliviar os sintomas, por meio de farmacoterapia e terapias de redução septal. Nesta revisão, foram resumidas as questões clínicas relevantes e as opções de tratamento da HCM.

3170

Palavras-chave: Cardiomiopatia. Hipertrofia ventricular. Cardiologia. Ecocardiografia.

ABSTRACT: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is considered the most common hereditary heart disease. It is characterized by marked variability in the morphological expression and natural history of the disease, ranging from asymptomatic to heart failure or sudden cardiac death. Left ventricular hypertrophy in conjunction with abnormal ventricular configuration results in dynamic obstruction of the left ventricular outflow in most patients. The diagnosis of HCM is based on the presence of non-dilated left ventricular hypertrophy (LVH), which is identified by echocardiography or magnetic resonance imaging, which occurs in the absence of another cardiac, systemic, metabolic or syndromic disease. The objective of pharmacological therapy in HCM is to alleviate symptoms through pharmacotherapy and septal reduction therapies. In this review, relevant clinical issues and treatment options for HCM were summarized.

Keywords: Cardiomyopathy. Ventricular hypertrophy. Cardiology. Echocardiography.

¹ Graduando em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).

² Graduada em medicina pelo Centro Universitário de Caratinga (UNEC). Centro Universitário de Caratinga (UNEC).

³ Graduando em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).

⁴ Graduada em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE).

⁵ Graduando em medicina pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM. Universidade federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM - Campus Teófilo Otoni MG.

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença de causa geneticamente determinada que acarreta alterações estruturais na conformação cardíaca, sendo sua principal característica anatômica a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) com várias morfologias e ausência de outras condições que justifiquem esse achado. A prevalência de CMH é relativamente frequente, estimada em 0,2% da população adulta. (Antunes et al, 2020)

As suas manifestações clínicas são extremamente variadas, desde formas assintomáticas até insuficiências cardíacas (IC) avançadas, dentre outras manifestações que podem culminar em morte súbita. Por outro lado, avanços no tratamento da CMH resultaram em uma taxa de mortalidade anual que atualmente é inferior a 10%. A CMH está associada a mutações em um dos genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco, disco Z e proteínas de controle do cálcio. (Antunes et al, 2020) (Bazan et al, 2020)

Mais recentemente, mutações do sarcômero também foram reconhecidas como causa de cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva idiopática e não compactação do VE . Pacientes com manifestação precoce da doença têm fenótipos mais graves geralmente com mutações múltiplas. (Bazan et al, 2020) (Braunwald, 2024).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva concisa e atualizada acerca da Cardiomiopatia Hipertrófica, discutir suas apresentações clínica, fisiopatologia, diagnóstico, as terapêuticas atualmente disponíveis e as teorias futuras para o desenvolvimento de novas terapias para a CMH.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Cardiomyopathy, Ventricular hypertrophy, Cardiology, Echocardiography. Foram encontrados 30 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 8 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação

anteriores ao ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 7 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

4 FISIOPATOLOGIA

A associação entre a hipertrofia ventricular esquerda e alterações histopatológicas características da cardiomiopatia hipertrófica, como ruptura miofibrilar e aumento do espaço intersticial com formação de fibrose, resulta na ocorrência de disfunção diastólica, frequentemente encontrada em pacientes com CMH. A hipertrofia septal favorece a ocorrência de via de saída do ventrículo esquerdo alta, resultando em um efeito de “sucção” denominado efeito Venturi, que leva à tração do folheto anterior da valva mitral em direção ao septo interventricular com conseqüente surgimento de gradiente sistólico subaórtico. (Antunes et al, 2020) (Braunwald, 2024)

A HCM não obstrutiva geralmente carrega um prognóstico favorável. A exceção é a HCM “esgotada” ou em estágio final, em que o fenótipo transita para uma cardiomiopatia dilatada (afinamento da parede, dilatação da cavidade, disfunção sistólica e hipertensão pulmonar secundária), com um prognóstico ruim. A isquemia miocárdica é comum e de origem multifatorial, estando relacionada a vários mecanismos fisiopatológicos que atuam isoladamente ou sinergicamente e são responsáveis pelo sintoma angina encontrado em 50% da população com a doença. (Antunes et al, 2020) (Bazan et al, 2020)

Além disso, o átrio esquerdo geralmente está dilatado em decorrência da alta resistência ao enchimento ventricular causada pela disfunção diastólica e pelo efeito do refluxo pela valva mitral. Na CMH, o exame histopatológico mostra fibras miocárdicas hipertrofiadas distribuídas de forma desorganizada e interpostas em uma quantidade variável de fibrose intersticial. Além disso, as arteríolas coronárias intramurais são estruturalmente anormais e apresentam extensa área intraluminal com interferência da capacidade vasodilatadora, o que ocasiona um fluxo sanguíneo ineficiente ao estresse. (Teekakirikul et al, 2019) (Palyam et al, 2022)

Diferentes tipos de apresentações anatômicas da CMH já foram relatadas. O tipo mais comum é a hipertrofia septal assimétrica (presente em >75% dos casos), seguida das apresentações apical, concêntrica, medioventricular e lateral. a desorganizada e interpostas em uma quantidade variável de fibrose intersticial. (Braunwald, 2024) (Teekakirikul et al, 2019).

5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas associados à cardiomiopatia hipertrófica estão relacionados com os perfis da doença, incluindo a apresentação assintomática, morte cardíaca súbita/arritmias ventriculares, interferências, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, fibrilação atrial/acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Embora muitos pacientes com CMH sejam assintomáticos ou apenas apresentem sintomas menores, outros podem apresentar dispneia ao esforço, fadiga, dor no peito, pré-síncope e síncope, durante ou logo após o esforço, e palpitações. (Antunes et al, 2020) (Bazan et al, 2020)

Para a maioria dos pacientes com CMH, a hipertrofia ventricular esquerda não é progressiva e é compatível com uma longevidade normal, com uma taxa de mortalidade anual de cerca de 1%. Por outro lado, um pequeno grupo de pacientes apresenta o risco de desenvolver sintomas relacionados à progressão de insuficiência cardíaca sistólica, morte súbita, e fibrilação atrial relacionada a distúrbios tromboembólicos. (Bazan et al, 2020) (Braunwald, 2024)

O exame físico de pacientes com CMH pode revelar achados normais a presença de vários sinais, tais como quarta bulha (B₄), sopro sistólico de regurgitação na borda esternal esquerda inferior, desdobramento paradoxal da segunda bulha cardíaca (B₂), impulso apical aumentado, e frêmito sistólico. Adicionalmente, os pacientes podem apresentar um sopro sistólico de ejeção na borda esternal esquerda que geralmente se irradia para a borda esternal superior direita e que pode aumentar ao se levantarem da posição de cócoras e na manobra de Valsalva. (Kawana et al, 2022).

6 EXAMES COMPLEMENTARES

O eletrocardiograma deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de CMH. Um ECG normal é atípico, visto que ocorre em menos de 10% dos pacientes com CMH, e é muito sensível na identificação da doença. O padrão anormal mais comum é a presença de alterações localizadas ou difusas na repolarização ventricular. Outros achados podem incluir sinais de hipertrofia ventricular esquerda, inversão da onda T nas derivações esquerdas e aumento do átrio esquerdo. Ondas “Q” profundas e estreitas podem ocorrer em V₅ e V₆. (Braunwald, 2024) (Palyam et al, 2022)

Anormalidades de ECG na HCM: A presença de ondas S profundas em V₁ e V₂ e grandes ondas R em V₅ e V₆ são achados comuns de alterações na repolarização da tensão; Ondas Q patológicas nas derivações inferior e lateral com duração ≥ 40 ms e profundidade ≥ 3 mm sugerem hipertrofia septal assimétrica do VE. Ondas Q laterais são mais comuns do que ondas Q inferiores na HCM. Ocorrem em 20 a 50% dos pacientes e são atribuídas à hipertrofia septal; Podem ser observadas anormalidades da onda P relacionadas à sobrecarga atrial esquerda (duração > 120 ms, entalhe da onda P mitral, índice de Morris); A síndrome de pré-excitação é observada em uma doença de armazenamento de glicogênio produzida por mutações LAMP₂ ou PRKAG₂ ou doença de Anderson-Fabry; Fibrilação atrial e taquicardias supraventriculares são comuns. Disritmias ventriculares (por exemplo, TV) também ocorrem e podem ser uma causa de morte súbita. (Braunwald, 2024) (Palyam et al, 2022)

Na HCM apical: Ondas T negativas gigantes nas derivações precordiais sugerem HCM do ápice do VE, inicialmente descrita no Japão e chamada de Yamagushi. (Teekakirikul et al, 2019)

O ecocardiograma é um exame essencial tanto para a confirmação do diagnóstico quanto para as avaliações evolutivas, funcionais e prognósticas. O ecocardiograma transtorácico pode mostrar a morfologia do coração, estimar a função sistólica e diastólica, avaliar a presença e a gravidade do gradiente na VSVE, bem como determinar o grau de regurgitação mitral. Os principais achados ecocardiográficos associados à CMH são HVE (principalmente se for assimétrica e envolve a parede ântero-lateral ou o septo), aumento do gradiente na VSVE, e o movimento sistólico anterior da valva mitral. (Teekakirikul et al, 2019)

Os pacientes que permanecerem sintomáticos e não apresentarem distúrbios de segurança podem ser submetidos à ecocardiografia de esforço para induzir um gradiente e, posteriormente, ajustar o manejo e o tratamento de acordo com o resultado. (Kawana et al, 2022)

O ECG Holter é realizado como parte da estratificação do risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita, bem como para investigar palpitações e em pacientes com suspeita de fibrilação atrial. O teste de esforço é tipicamente utilizado para estratificação de risco por meio da resposta da pressão arterial ao exercício e para investigar isquemia e arritmias. A Ressonância magnética cardíaca fornece imagens de alta resolução

para avaliar as estruturas cardíacas. Além de conseguir identificar a hipertrofia em segmentos que não são exibidos na ecocardiografia, ela também mostra áreas de fibrose miocárdica, que geralmente são detectadas através do real tardio de gadolínio, e são um dos fatores de risco para morte súbita, permitindo uma melhor caracterização das anomalias estruturais no aparelho da válvula mitral. (Teekakirikul et al, 2019).

8 TERAPIAS ATUAIS

O início do tratamento da cardiomiopatia hipertrófica se dá com medidas preventivas, tais como evitar a depleção do volume intravascular e restringir a prática de exercício físico intenso, com a recomendação individualizada do nível de atividade física para cada paciente. Outras medidas incluem a manutenção de drogas inotrópicas negativas, evitando o uso de vasodilatadores e a adoção de um tratamento adequado para taquiarritmias. (Tuohy et al, 2020) (Kawana et al, 2022)

O uso de medicamentos não é recomendado antes do desenvolvimento dos sintomas, já que não há evidências de que a terapia farmacológica mude a história natural de pacientes assintomáticos. O objetivo da terapia farmacológica na CMH é aliviar os sintomas de dispneia de esforço, palpitações e angina e, assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (Tuohy et al, 2020) (Kawana et al, 2022)

A primeira linha de tratamento inclui betabloqueadores. Os betabloqueadores (BB) e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são usados desde a década de 1960 e devem ser usados em doses progressivas até que uma frequência cardíaca de repouso de 60 bpm seja atingida. Esses medicamentos melhoram a dispneia de esforço e a dor torácica ao inibir a estimulação simpática do coração; diminuindo o consumo de oxigênio ao reduzir a frequência cardíaca, a contratilidade e o estresse miocárdico durante a sístole; e aumentando o período de enchimento diastólico. Os BCC devem ser evitados em pacientes com a forma obstrutiva porque seu efeito vasodilatador pode piorar a obstrução. (Kawana et al, 2022)

Caso os betabloqueadores não aliviem os sintomas, a segunda opção é a disopiramida, que pode aumentar a tolerância ao esforço, às vezes à custa de efeitos colaterais anticolinérgicos, tais como retenção urinária e boca seca. A disopiramida, um fármaco antiarrítmico, tem um importante efeito inotrópico negativo que, nas formas obstrutivas, leva à diminuição ou mesmo ao desaparecimento do gradiente do VE, com melhora dos sintomas. Os diuréticos podem ser considerados em pacientes com sinais de

congestão pulmonar. O diltiazem continua sendo a última opção, quando as terapias prévias não forem bem sucedidas. (Kawana et al, 2022)

Os potenciais efeitos benéficos dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona como agentes anti-hipertroóficos e antifibróticos foram testados em modelos animais de HCM. O tratamento com um bloqueador do receptor da angiotensina II (losartana) demonstrou que o fator de crescimento transformador (TGF)- β é um mediador importante dos sinais profibróticos e que a inibição precoce do TGF- β diminui o desenvolvimento de fibrose. (Palyam et al, 2022) (Tuohy et al, 2020)

A fibrilação atrial (FA) é uma complicação comum e ocorre em até 20% dos indivíduos com CMH. Isso provavelmente se deve à pressão diastólica final do ventrículo esquerdo elevada relacionada à disfunção ventricular causada pela obstrução do VE. A anticoagulação crônica com antagonistas da vitamina K (AVKs) é recomendada em pacientes com CMH e FA. (Palyam et al, 2022) (Tuohy et al, 2020)

A miectomia septal é uma boa opção quando a válvula mitral ou anormalidades do papilar devem ser corrigidas ou a revascularização do miocárdio é necessária, além de remover músculo diretamente o músculo septal e expandir a VSVE. A miectomia geralmente resulta na resolução do gradiente VSVE e melhora dos sintomas dos pacientes, além de estar associada com excelente sobrevida a longo prazo. A ablação septal percutânea com álcool também é uma boa alternativa, já que nenhuma meta-análise favoreceu um método até o momento. É especialmente indicado quando uma miectomia não deve ser realizada devido a alto risco cirúrgico ou ao desejo do paciente. Esse procedimento reduz a obstrução do VSVE, promove melhora na classe funcional e aumenta a capacidade de exercício. (Kawana et al, 2022)

A principal vantagem da miectomia septal em relação à ablação com álcool é a taxa reduzida de necessidade de implantação de um marcapasso (MP) definitivo devido a um bloqueio atrioventricular avançado. Além disso, ao contrário da ablação septal, a miectomia septal mostrou reduzir os riscos de miocardiopatia septal. (Kawana et al, 2022)

Os pacientes com CMH apresentam maior risco de desenvolver endocardite infecciosa (EI) quando comparados com pacientes sem CMH. Entretanto, atualizações recentes das diretrizes internacionais não recomendam a administração rotineira de profilaxia para pacientes com CMH. Por outro lado, as opiniões dos especialistas continuam

aprimoradas à manutenção da profilaxia para endocardite nesse grupo de pacientes antes de procedimentos cirúrgicos, principalmente em pacientes com CMH obstrutiva. (Tuohy et al, 2020).

CONCLUSÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença que acarreta alterações estruturais na conformação cardíaca, sendo sua principal característica anatômica a hipertrofia ventricular esquerda. As suas manifestações clínicas são extremamente variadas e está associada a mutações em um dos genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco, disco Z e proteínas de controle do cálcio. Pacientes com manifestação precoce da doença têm fenótipos mais graves geralmente com mutações múltiplas. O eletrocardiograma deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de CMH. O objetivo da terapia farmacológica na CMH é aliviar os sintomas de dispneia de esforço, palpitações e angina e, assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Antunes, Murillo de Oliveira, and Thiago Luis Scudeler. "Hypertrophic cardiomyopathy." *International journal of cardiology. Heart & vasculature* vol. 27 100503. 25 Mar. 2020, doi:10.1016/j.ijcha.2020.100503
- Bazan, Silméia Garcia Zanati et al. "Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review." "Cardiomiopatia Hipertrófica - Revisão." *Arquivos brasileiros de cardiologia* vol. 115,5 (2020): 927-935. doi:10.36660/abc.20190802
- Braunwald, Eugene. "Hypertrophic Cardiomyopathy: A Brief Overview." *The American journal of cardiology* vol. 212S (2024): S1-S3. doi:10.1016/j.amjcard.2023.10.075
- Palyam, Vishnu et al. "Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation: A Review." *Cureus* vol. 14,1 e21101. 11 Jan. 2022, doi:10.7759/cureus.21101
- Teekakirikul, Polakit et al. "Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management." *Biomolecules* vol. 9,12 878. 16 Dec. 2019, doi:10.3390/biom9120878
- Tuohy, C Vaughan et al. "Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment." *European journal of heart failure* vol. 22,2 (2020): 228-240. doi:10.1002/ejhf.1715
- Kawana, Masataka et al. "Hypertrophic cardiomyopathy: Mutations to mechanisms to therapies." *Frontiers in physiology* vol. 13 975076. 26 Sep. 2022, doi:10.3389/fphys.2022.975076