

# Abordagem Terapêutica na Cardiomiopatia Hipertrófica, uma Revisão Integrativa

## Therapeutic Approach in Hypertrophic Cardiomyopathy, an Integrative Review

Eduardo Areco Barreto<sup>1\*</sup>, Rafaela Almeida Cassaniga<sup>2</sup>, Ivana Picone Borges de Aragão<sup>3</sup>

**Como citar esse artigo.** Barreto, E.A.; Cassaniga R.A.; do Aragão, I.P.B. Abordagem Terapêutica na Cardiomiopatia Hipertrófica, uma Revisão Integrativa. Revista de Saúde 2022 Dez/Mar.; 13 (1): 09-18.

### Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética dominante que afeta um em 500 indivíduos. O diagnóstico é confirmado por exames que identificam a hipertrofia septal do ventrículo esquerdo  $\geq 15$  mm. Possui uma fisiopatologia complexa que envolve a disfunção diastólica, isquemias do miocárdio por aumento da demanda de oxigênio, obstrução de via de saída ventricular esquerda (VSVE) e movimento mitral sistólico anterior. O objetivo desse estudo foi analisar as principais abordagens terapêuticas disponíveis atualmente, a fim de contribuir na conduta dos pacientes com CMH. Esta revisão bibliográfica integrativa utilizou *PubMed* e *Scielo* como plataformas eletrônicas de pesquisa, elegendo artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020. Foram selecionados 17 artigos, de um total de 353, inicialmente identificados. Os descritores utilizados foram “*hypertrophic cardiomyopathy*”, “*therapeutic*” e “*approach*”. O tratamento da CMH se resume em dois pilares: medicamentoso, como betabloqueadores, disopirâmida e bloqueadores do canal de cálcio em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca devido à obstrução da VSVE e elevado gradiente pressórico interventricular; cirúrgico ou invasivo percutâneo, nos portadores de gradiente pressórico de VSVE  $> 50$  mmHg. Atualmente, existem dez técnicas de correção da CMH, sendo as três mais usadas, a ablação alcoólica septal (AAS), a ablação septal por cateter de radiofrequência (ASCR) e a miectomia septal e outras sete constituindo técnicas menos invasivas e possíveis alvos moleculares. O tratamento deve ser orientado pelo grau de obstrução do VSVE e pelos sintomas do paciente, buscando a melhor opção individualizada.

**Palavras-chave:** cardiomiopatia hipertrófica; terapêutica; abordagem.

### Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a dominant genetic disease that affects one in 500 individuals. The diagnosis is confirmed through imaging exams by identifying hypertrophy of the left ventricular septal wall  $\geq 15$  mm. It has a complex pathophysiology that involves diastolic dysfunction, myocardial ischemia due to increased oxygen demand, left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction and anterior systolic mitral movement. The aim of this study was to analyze the main therapeutic approaches currently available, in order to contribute to the management of patients with HCM. This integrative bibliographic review used *PubMed* and *Scielo* as electronic research platforms, electing articles published between the years 2010 and 2020. Seventeen articles were selected, out of a total of 353, initially identified. The descriptors used were “*hypertrophic cardiomyopathy*”, “*therapeutic*” and “*approach*”. The treatment of HCM is divided into two pillars: medication, such as beta-blockers, disopyramide and calcium channel blockers in patients with symptoms of heart failure due to LVOT obstruction and high interventricular pressure gradient; surgical or percutaneous invasive, in patients with a pressure gradient of LVOT  $> 50$  mmHg. Currently, there are ten HCM correction techniques, the three most used, alcoholic septal ablation (ASA), radiofrequency ablation catheter (RFAC) and septal myectomy and seven others constituting less invasive techniques and possible molecular targets. Treatment should be guided by the degree of LVOT obstruction and by the patient’s symptoms, seeking the best individualized option.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy; therapeutic; approach.

### Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca familiar autossômica dominante mais comum, manifestando-se, anatomicamente, por hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) septal  $\geq 15$  mm em adultos, evidenciada por exames radiológicos, após exclusão de causas secundárias<sup>1,2</sup>. A espessura da parede de 13 a 14 mm é considerada limítrofe na presença de dados importantes como história familiar de CMH positiva. A

CMH pode ser evidenciada pelo aumento da espessura da parede do VE  $\geq 2$  desvios-padrão acima da média (escore  $z \geq 2$ ) para idade, sexo ou tamanho corporal no caso de crianças<sup>3</sup>. A prevalência estimada de CMH é de 1 em 500 pessoas<sup>1,2</sup>, baseando-se nos dados coletados, originalmente, há quase 25 anos, no estudo de coorte CARDIA, sendo apoiada, posteriormente, por uma série de estudos dos Estados Unidos da América, China, Japão e África Oriental. Foi observado com a evolução dos meios diagnósticos e exames genéticos

Afiliação dos autores:

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: 0000-0001-6552-3652.

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: 0000-0003-2103-1490.

<sup>3</sup> Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: 0000-0002-4295-0165.

\* Email de correspondência: dudubarreto123@gmail.com

Recebido em: 12/04/2021. Aceito em: 22/09/2021.

que existe uma grande quantidade de pacientes com os genes patogênicos presentes. Desse modo, a prevalência de portadores dos genes causadores de CMH pode ser estimada em 1 em 200 pessoas<sup>4</sup>.

De acordo com o “*guideline*” de 2020, publicado pela “*American Heart Association (AHA)*”, é recomendada a avaliação diagnóstica inicial por meio de eletrocardiograma (ECG), exames imagem e testes genéticos em pacientes com suspeita de CMH ou com histórico familiar positivo para a mesma<sup>5</sup>. A respeito da fisiopatologia da CMH, são descritos quatro pilares etiopatológicos principais: (1) A disfunção diastólica causada por desarranjos miofibrilares e fibrose que resultam em deficiência de enchimento diastólico ventricular esquerdo<sup>1,3</sup>. (2) Obstrução de via de saída de ventrículo esquerdo (VSVE), que na CMH, é agravada por alterações na pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca<sup>6</sup>. (3) Movimento anterior sistólico (MAS) da valva mitral que desencadeia uma obstrução da VSVE, favorecendo além do aumento da pressão intraventricular o surgimento de sintomas<sup>7</sup>. (4) Isquemia do miocárdio que ocorre pelo desbalanço do princípio da oferta e demanda de oxigênio causado pela HVE e espessamento das arteríolas intramurais<sup>3,8</sup>.

Pacientes jovens e atletas competitivos com CMH possuem um risco aumentado de morte súbita, cuja incidência anual é em torno de 1%<sup>9</sup>. Entre seus mecanismos, podem ser citados a ausência de formações de anastomoses arteriais coronarianas<sup>7,10</sup>; as arritmias fatais, que necessitam cardiodesfibrilador implantável (CDI) como parte de seu tratamento<sup>11</sup>. O risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), quando comparados à população geral, pacientes com CMH associada obtiveram curvas de mortalidade mais elevadas<sup>12</sup>. A CMH, por ser uma doença grave e prevalente, quando diagnosticada e tratada precocemente apresenta um bom prognóstico<sup>1,2,3</sup>. O objetivo desse estudo foi analisar as principais abordagens terapêuticas disponíveis atualmente, contribuindo para a melhor opção terapêutica em pacientes com CMH.

## Métodos

### Estratégia de Pesquisa

O presente artigo foi elaborado com base nas especificações do modelo de revisão integrativa, sendo realizadas pesquisas a partir das seguintes plataformas eletrônicas PubMed data-base e SciELO. As palavras-chave utilizadas foram “*hypertrophic cardiomyopathy*”, “*therapeutic*” e “*approach*”.

### Critérios de Seleção

Foram pesquisados artigos originais, utilizando

como base de pesquisa a associação dos três descritores: “*hypertrophic cardiomyopathy*”; “*therapeutic*”; “*approach*”. Considerou-se o filtro de Ensaios Clínicos Randomizados, Estudos Clínicos, Ensaios Clínicos fase I, II e III e Artigos de Jornal. Limitaram-se artigos presentes entre o período de 2010 a 2020. Aqueles considerados fora do tema foram excluídos. Apenas os artigos julgados relevantes foram selecionados para a análise.

## Resultados

Foram identificados um total de 353 artigos originais com a associação das três palavras-chaves. Após a seleção de Ensaios Clínicos Randomizados, Estudos Clínicos, Ensaios Clínicos fase I, II e III e Artigos de Revistas, reduziu-se para 119 artigos. Em seguida, restringiu-se o período de 2010 a 2020, restando um total de 88 artigos a serem avaliados. Aqueles considerados fora do tema proposto, não incluindo a associação dos três descritores foram excluídos, contemplando-se finalmente, 17 artigos relevantes para análise (Tabela 1).

A abordagem terapêutica da CMH pode ser dividida em duas vertentes, atualmente, sendo elas baseadas no limiar de gradiente de pressão VSVE<sup>1,2</sup>. Naqueles pacientes em que esses valores pressóricos se demonstram inferiores a 50 mmHg é proposto, pela literatura, optar-se pelo tratamento farmacológico. Em contrapartida, pacientes sintomáticos com valores pressóricos de VSVE acima de 50 mmHg necessitam de uma abordagem mais invasiva, uma vez que apenas o tratamento farmacológico não se faz suficiente para controlar os sintomas e retardar o avanço da doença<sup>1</sup>. A terapia farmacológica de escolha, dentre os pacientes cujos valores de VSVE não ultrapassam 50 mmHg, são os betabloqueadores<sup>1,2</sup>, os quais atuam reduzindo não apenas o gradiente pressórico, mas também a frequência cardíaca e a demanda de oxigênio muscular do miocárdio<sup>13,14</sup>.

No tratamento pré-operatório de pacientes com CMH que serão submetidos a cirurgias não cardíacas, cuja terapia de escolha for o uso oral de betabloqueadores, tem-se a opção transdérmica como uma alternativa para substituir a via oral. Dessas forma, garantindo o efeito cronotrópico negativo ao paciente durante a cirurgia, sendo no caso do Bisoprolol, a via transdérmica superior a oral, mantendo os efeitos de gradientes pressóricos e volumes de ejeção do VE equivalentes<sup>15</sup>. Na presença de contraindicações ao uso de betabloqueadores, como intolerância ao fármaco ou a falha da redução sintomática<sup>1</sup>, pode optar-se pelo uso de bloqueadores de canal de cálcio não-dihidropiridínicos, como o diltiazem e o verapamil, os quais atuam reduzindo não só o cronotropismo, como o inotropismo

**Tabela 1.** Principais resultados terapêuticos encontrados em cada um dos artigos selecionados para a revisão integrativa de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Autor	Ano	Título	Resultados
Josef Veselka <sup>13</sup>	2015	How to Treat Obstructions in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Betabloqueadores e verapamil são usados como drogas de escolha nos pacientes sem obstrução de maneira empírica;</li> <li>2. Betabloqueadores diminuem os gradientes de pressão;</li> <li>3. Verapamil deve ser usado com cautela em paciente com CMHO, devido ao alto risco de piorar a obstrução, evoluindo posteriormente com IC;</li> <li>4. Mortalidade intra-hospitalar com uso de AAS &lt; 1%;</li> <li>5. Redução do risco de distúrbios de condução com a diminuição da dose injetada de 1-2 ml para 0,1-0,3 ml de etanol;</li> <li>6. NYHA diminuído após AAS;</li> <li>7. Gradiente de pressão reduzido com AAS;</li> <li>8. Mortalidade geral por AAS de 2,1%;</li> <li>9. Por ser mais invasiva, a miectomia tende a ter mais complicações e riscos quando comparada com a AAS;</li> <li>10. A miectomia tende a apresentar um risco de mortalidade &lt; 5.9%;</li> <li>11. Comorbidades pré cirúrgicas já existentes desencadeiam piores prognósticos com aumento da mortalidade pós-procedimento.</li> </ol>
Mark V. Sherrid <sup>14</sup>	2016	Drug Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy: Physiology and Practice.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Betabloqueadores reduziram sintomas, a demanda de O<sub>2</sub> e o gradiente de pressão do VSVE após o exercício, e melhoraram prognóstico.</li> <li>2. Disospiramida é indicado em todo paciente com CMHO pela diminuição do gradiente pressórico em repouso;</li> <li>3. Verapamil é indicado apenas em pacientes com gradiente &lt; 50 mmHg.</li> </ol>
Yoichi Imori <sup>15</sup>	2019	Bisoprolol transdermal patch for perioperative care of non-cardiac surgery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frequência cardíaca do grupo VO-TD maior que o TD;</li> <li>2. Não houve diferença significativa na PAS/PAD e FEVE entre os dois grupos.</li> </ol>

**Tabela 1 (cont.).** Principais resultados terapêuticos encontrados em cada um dos artigos selecionados para a revisão integrativa de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Autor	Ano	Título	Resultados
Daniel Sedehi <sup>17</sup>	2015	Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gradientes provocados pré-procedimento foram maiores em pacientes do grupo AAS que da miectomia;</li> <li>2. Mortalidade em 30 dias foi de 0% na coorte AAS e de 2,9% na coorte miectomia;</li> <li>3. Gradiente pós-procedimento em repouso foi mais baixo na miectomia quando comparada a AAS;</li> <li>4. Gradiente de pressão induzido pós-procedimento foi menor na miectomia quando comparada a AAS;</li> <li>5. NYHA pré e pós-procedimento foi maior no grupo AAS que no de miectomia;</li> <li>6. Sobrevida pós miectomia, de 5 anos em 92,9%, 10 anos em 81,1%, 15 anos em 68,9% e 20 anos 47,5%.</li> <li>7. Sobrevida pós AAS, de 2 anos em 97,8% e de 5 anos em 94,7%.</li> </ol>
Thomas Cuisset <sup>18</sup>	2011	Transradial approach and subclavian wired temporary pacemaker to increase safety of alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: The TRASA trial.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gradiente de VSVE reduziu após procedimento;</li> <li>2. 12 de 30 pacientes desenvolveram BRD;</li> <li>3. 6 de 30 pacientes desenvolveram BAVT.</li> </ol>
Tsuyoshi Isawa <sup>19</sup>	2015	Transradial Approach of Alcohol Septal Ablation Using a Sheathless Guiding Catheter: A Feasibility Study	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taxa de sucesso 13 em 14 pacientes;</li> <li>2. Gradiente de VSVE reduzido;</li> <li>3. NYHA diminuiu.</li> </ol>
Abhijeet B Shelke <sup>20</sup>	2016	A novel approach in the use of radiofrequency catheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redução do gradiente médio da VSVE basal por ECO Doppler no primeiro, sexto e décimo segundo mês pós-procedimento;</li> <li>2. Melhora de pelo menos uma classe NYHA em todos os pacientes, exceto um;</li> <li>3. Redução importante das complicações por ASCR quando associada a mapeamento 3D e eletro-anatômico.</li> </ol>

**Tabela 1 (cont.).** Principais resultados terapêuticos encontrados em cada um dos artigos selecionados para a revisão integrativa de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Autor	Ano	Título	Resultados
Thorsten Lawrenz <sup>21</sup>	2011	Endocardial Radiofrequency Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redução do gradiente de VSVE pós procedimento;</li> <li>2. Redução do gradiente induzido de VSVE pós procedimento;</li> <li>3. Redução sustentada do gradiente VSVE após 6 meses do procedimento;</li> <li>4. Redução sustentada do gradiente VSVE induzido após 6 meses;</li> <li>5. Diminuição do NYHA após 6 meses;</li> <li>6. Aumento da tolerância ao Teste de caminhada de 6 minutos após 6 meses;</li> <li>7. Diâmetro septal pouco alterado em 6 meses.</li> </ol>
Liwen Liu <sup>22</sup>	2018	Percutaneous Intramyocardial Septal Radiofrequency Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redução gradiente de repouso;</li> <li>2. Redução gradiente por estresse;</li> <li>3. Diminuição espessura septal;</li> <li>4. Redução da classificação NYHA;</li> <li>5. Aumento da resistência ao exercício;</li> <li>6. Diminuição do peptídeo natriurético tipo pro B.</li> </ol>
Narayanswami Sreeram <sup>23</sup>	2011	Percutaneous Radiofrequency Septal Reduction for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Children.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gradiente de recuo médio foi reduzido após ASCR;</li> <li>2. Gradiente Doppler médio foi reduzido;</li> <li>3. Melhora dos sintomas após procedimento.</li> </ol>
Konstantin V. Borisov <sup>24</sup>	2017	Right ventricle myectomy.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NYHA reduziu;</li> <li>2. Diminuição do gradiente VSVE;</li> <li>3. Diminuição do gradiente VSVD;</li> <li>4. Espessura da Parede intraventricular foi reduzida.</li> <li>5. Resultados pós AAS ineficaz;</li> <li>6. Gradiente de VSVE reduzido.</li> </ol>

**Tabela 1 (cont.).** Principais resultados terapêuticos encontrados em cada um dos artigos selecionados para a revisão integrativa de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Autor	Ano	Título	Resultados
Nai-Kuan Chou <sup>26</sup>	2018	Robotic Transcatheter Approach for Hypertrophic Cardiomyopathy with Systolic Anterior Motion.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gradiente de pressão intraventricular pré-operatório no grupo robótico foi menor que do grupo trans aórtico;</li> <li>2. FEVE menor no grupo robótico em relação ao trans aórtico;</li> <li>3. Espessura de parede ventricular menor no robótico que no trans aórtico;</li> <li>4. Gradiente de pressão intraventricular pós-operatório foi menor no robótico que no trans aórtico;</li> <li>5. Tempo de procedimento foi menor no robótico;</li> <li>6. Método robótico aumenta a capacidade do cirurgião de visualizar a área submetida.</li> </ol>
Ali Oto <sup>27</sup>	2010	Cyanoacrylate for Septal Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gradiente de pressão VSVE foi reduzido após CAS;</li> <li>2. Gradiente Doppler foi reduzido;</li> <li>3. NYHA diminuiu.</li> </ol>
Eric M. Green <sup>28</sup>	2016	A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diminuição da força de contração e da potência do sarcômero;</li> <li>2. Não alterou a função dos músculos esqueléticos garantindo preservação dos movimentos dos camundongos;</li> <li>3. Camundongos tratados com a molécula descrita não evoluíram para CMH.</li> <li>4. Não reverteu a doença em camundongos com CMH.</li> </ol>
David M Ryba <sup>29</sup>	2019	The Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator, FTY720, Improves Diastolic Dysfunction and Partially Reverses Atrial Remodeling in a Tm-E180G mouse model linked to Hypertrophic Cardiomyopathy.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tamanho do AE teve um decréscimo maior nos ratos tratados com FTY720 que os não tratados;</li> <li>2. Peso cardíaco/comprimento tibial foi reduzido nos tratados por FTY720;</li> <li>3. Não foram observadas alterações no tamanho ventricular e na área da secção transversal dos miócitos;</li> <li>4. Relação enchimento passivo precoce/ enchimento diastólico tardio foi menor nos tratados com FTY720;</li> <li>5. Função diastólica em camundongos TG+FTY720 foi melhorada por uma redução na relação final de pressão-volume diastólica;</li> <li>6. Índice de tempo de relaxamento menor nos tratados com FTY720.</li> </ol>

**Tabela 1 (cont.).** Principais resultados terapêuticos encontrados em cada um dos artigos selecionados para a revisão integrativa de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Autor	Ano	Título	Resultados
Ying-Chun Shih <sup>30</sup>	2018	Endoplasmic Reticulum Protein TXNDC5 Augments Myocardial Fibrosis by Facilitating Extracellular Matrix Protein Folding and Redox-Sensitive Cardiac Fibroblast Activation.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Houve aumento do peso cardíaco nos tratados com ISO em relação aos WT;</li> <li>2. Camundongos TXNDC5(-) tratados com ISO não apresentaram aumento do peso cardíaco;</li> <li>3. A estimulação beta-agonista elevou a área de fibrose em camundongos WT;</li> <li>4. Mesmo estimulando com beta-agonista houve uma pequena elevação na área de fibrose em camundongos TXNDC5(-);</li> <li>5. FEVE em camundongos WT+ISO foi reduzida quando comparada aos sem tratamento;</li> <li>6. Ausência de mudanças significativas na FE dos camundongos TXNDC5(-) e associados a ISO.</li> </ol>
Sergei Merkulov <sup>31</sup>	2012	In Vivo Cardiac Myosin Binding Protein C Gene Transfer Rescues Myofilament Contractile Dysfunction in Cardiac Myosin Binding Protein C Null Mice.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. FC do recombinante teve valores mais próximos do normal;</li> <li>2. Diâmetro de parede posterior na diástole e na sístole do recombinante foi mais próximo do normal;</li> <li>3. Dimensão diastólica final do recombinante foi mais próximo ao basal;</li> <li>4. Massa de VE/Corpo do recombinante foi mais próxima do normal;</li> <li>5. Tempo de Ejeção do recombinante foi mais próximo do normal.</li> </ol>

AAS: ablação alcoólica septal; AE: átrio esquerdo; ASCR: ablação septal com cateter de radiofrequência; BAVT: bloqueio atrioventricular total; BRD: bloqueio de ramo direito; CAS: cianoacrilato de ablação septal; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; CMHO: cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva; ECO: ecocardiograma; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FTY720: modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato (fingolimod); IC: insuficiência cardíaca; ISO: isoproterenol; NYHA: classificação New York Heart Association; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; TD: transdêrmico; TG: Tm-E180G positivo; TXNDC5: thioredoxin domain containing 5; VE: ventrículo esquerdo; VO: via oral; VSVD: volume sistólico do ventrículo direito; VSVE: volume sistólico do ventrículo esquerdo; WT: wild-type.

ventricular esquerdo<sup>1,3,14</sup>, porém devem ser utilizados cautelosamente, naqueles com gradientes de pressão da VSVE >50 mmHg, pelo potencial desenvolvimento de insuficiência cardíaca<sup>5,13</sup>.

Outro fármaco que pode fazer parte da terapia clínica é a disopirâmida que apresenta melhora dos sintomas ao reduzir o gradiente de pressão da VSVE<sup>16</sup>. Além disso, apresenta efeitos sinérgicos aos dos betabloqueadores podendo assim, serem utilizados em conjunto<sup>13</sup>.

Pacientes que apresentam valores de VSVE

maiores que 50 mmHg associados à falha na abordagem farmacológica, têm indicação de serem submetidos à cirurgias redutoras de septo interventricular<sup>1,6</sup>. Foram identificadas três técnicas de tratamento cirúrgico mais utilizadas para a redução septal, sendo essas, segundo a literatura a ablação alcoólica septal (AAS)<sup>13,17,18,19,20</sup>, a ablação septal com cateter de radiofrequência (ASCR)<sup>20,21,22,23</sup> e a miectomia septal (MS)<sup>13,17,24</sup>. A MS é considerada padrão ouro em indivíduos com CMHO grave<sup>1,17,25</sup> pela superior redução sustentada de gradientes pressóricos da VSVE, da CF pela classificação da “New

York Heart Association” (NYHA) e da parede septal do VE, quando comparada às outras técnicas<sup>17</sup>. Por ser uma técnica invasiva, os pacientes submetidos tendem a complicar mais e necessitar de cuidados intensivos por mais tempo<sup>13</sup>. Desse modo, tal abordagem cirúrgica necessita de uma avaliação individualizada complexa para selecionar os possíveis grupos de pacientes aptos ao procedimento, uma vez que idosos com comorbidades pré-existentes tendem a um pior prognóstico e aumento de mortalidade pós-cirúrgica<sup>13</sup>.

A miectomia de parede septal direita, quando avaliada sob uma outra perspectiva, tem sido considerada uma excelente alternativa no seletivo grupo de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva biventricular, pelo fato de apresentar eficácia semelhante à da miectomia de ventrículo esquerdo, porém com os riscos de desenvolver distúrbios de condução e lesões no ventrículo esquerdo reduzidos<sup>24</sup>. AMS pode ser realizada através de cirurgia cardíaca robótica por via transmitral (CRT), configurando uma abordagem terapêutica mais atual, que ao ser comparada às técnicas convencionais não robóticas (transaórtica e transapical) tende a melhorar a capacidade de visualização do cirurgião sob a área submetida. Além disso, a CRT é realizada em menor tempo e apresenta gradiente pressórico VSVE pós-operatórios inferiores aos transaórticos<sup>26</sup>.

A ablação alcoólica septal (AAS) é outra forma para correção de obstrução de VSVE<sup>1</sup>, que constitui em um procedimento intervencionista por hemodinâmica através do cateterismo da artéria septal com injeção de doses de etanol<sup>13,17-19</sup>. Os estudos demonstraram que após o procedimento houve diminuição da CF pela NYHA, do diâmetro da parede septal do VE e do gradiente de pressão da VSVE, quando comparados à MS<sup>13,17-20</sup>. A AAS, por ser menos invasiva, tem como vantagem a redução de complicações<sup>17</sup>. Sedehi et al demonstraram que a sobrevivência em cinco anos após a AAS foi semelhante à população em geral, diferentemente da miectomia que foi significativamente maior que a população em geral, embora menor em comparação àqueles não submetidos à cirurgia<sup>17</sup>. Evidenciou-se uma importante diminuição de distúrbios de condução, devido à redução de volume injetado de etanol (de 1-2 ml para 0,1-0,3 ml), tornando a técnica ainda mais segura<sup>13</sup>. Do mesmo modo, por meio de uma abordagem transradial associada a um marca-passo temporário via subclávia e um cateter guia, conseguiram reduzir os riscos e complicações de distúrbios de condução<sup>18,19</sup>.

Existe ainda como alternativa o método de Cianoacrilato de ablação septal (CAS), para pacientes que possuem contra-indicação à AAS por anatomia vascular desfavorável<sup>27</sup>. Tal procedimento reduz a CF pela NYHA e o gradiente de pressão VSVE<sup>27</sup>. Uma alternativa de tratamento, menos invasiva, para redução septal é a ASCR, que corresponde a um procedimento realizado por via endovenosa<sup>20</sup>. Tal técnica contempla

pacientes contra-indicados à AAS ou à MS, pelo fato de gerar uma hipocinesia e reduzir a espessura septal<sup>20</sup>. Nos pacientes submetidos a essa abordagem terapêutica, foram evidenciados redução sustentada de gradiente de pressão da VSVE, diminuição da CF pela NYHA e aumento da tolerância ao teste dos seis minutos<sup>20-22</sup>.

Com o progresso dos métodos radiológicos, houve também uma diminuição dos distúrbios de condução transformando a ASCR um método mais seguro<sup>20,21</sup>. A ASCR pode ser realizada por uma técnica ainda menos invasiva em pacientes adultos ou pediátricos com CMHO grave, através da ablação septal intramiocárdica percutânea por radiofrequência (ASIMPR)<sup>23</sup>. Essa abordagem garante melhorias hemodinâmicas e estruturais do coração, com menores riscos de complicações<sup>22</sup>.

Diferentes pesquisadores vêm evidenciando um novo horizonte na abordagem da CMH, visando às perspectivas futuras<sup>28-31</sup>. Devido ao maior entendimento sobre a fisiopatologia molecular e mutações genéticas, diferentes alvos terapêuticos vem sendo estudados<sup>3</sup>. Necessitam, porém, de maiores evidências para poderem ser implementados na terapia vigente da CMH, por se tratarem de estudos muito iniciais e testados apenas em camundongos<sup>28-31</sup>. Nos testes em camundongos geneticamente modificados para CMH, descobriu-se a molécula MYK-461, que ao ser administrada precocemente, fez com que os camundongos não evoluíssem para CMH, por bloquear a hipertrofia, diminuir as lesões dos cardiomiócitos e atenuar a fibrose<sup>28</sup>. Um segundo possível alvo terapêutico, provém da modulação do receptor de esfingosina-1-fosfato por FTY720. Essa molécula conseguiu reduzir parcialmente o tamanho dos átrios e o peso do coração com uma melhora da disfunção diastólica significativa sem alterar a fibrose cardíaca<sup>29</sup>.

Outro possível alvo molecular que vem sendo estudado é a proteína TXNDC5, encontrada no retículo endoplasmático do coração. Essa proteína é responsável principalmente pela fibrose da CMH. Seu bloqueio levaria a manutenção do peso cardíaco e ausência de mudanças significativas na FE, ambos na vigência de fibrose. Sendo assim, um possível tratamento seria cessar a ação do gene TXNDC5<sup>30</sup>. Existe ainda a possibilidade de terapia gênica a partir do aumento da expressão do gene *cMyBPC* que se encontra mutado nos pacientes com CMH, resultando em um distúrbio contrátil. Assim ao tornar o gene recombinante, os danos aos miócitos são retardados e a doença acaba evoluindo de forma mais branda, apresentando valores de FC e diâmetro da parede mais próximos do normal<sup>31</sup>.

## Considerações finais

A CMH é uma patologia genética de elevada

importância, visto que apesar de seu caráter silencioso culmina com diversas repercussões graves incluindo morte súbita. Diversas abordagens terapêuticas podem ser utilizadas, segundo a literatura atual. Para pacientes com gradiente de VSVE < 50 mmHg a terapia farmacológica faz-se a melhor opção. Pacientes com gradiente de VSVE > 50 mmHg a abordagem cirúrgica é imprescindível, sendo a MS a melhor alternativa para os mais jovens, hígidos e sem contraindicações, pelo fato de ser o método mais resolutivo, apesar dos maiores riscos. Caso contrário pode optar-se tanto pela AAS quanto pela RFCA variando de acordo com o perfil de cada paciente, uma vez que ambas são menos invasivas e com eficácia semelhante. Existem ainda possíveis abordagens em fases iniciais de estudo, demonstrando uma nova perspectiva terapêutica a nível molecular, as quais necessitam de estudos mais amplos antes de serem consideradas uma opção terapêutica. Torna-se possível escolher a conduta ideal para cada paciente, com a realização do diagnóstico precoce seguido de uma abordagem individualizada, obtendo assim o melhor desfecho possível.

## Referências bibliográficas

1. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Heart Fail* 2018;6(5):364-75.
2. Firth J. Medical Masterclass Contributors. *Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy*. *Clin Med* 2019;19(1):61-3.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, *et al.* 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. *JACC* 2011;58(25):212-60.
4. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1249-54.
5. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, *et al.* 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 22;142(25):e558-e63
6. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017;121(7):747-70.
7. Sherrid MV, Balam S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2016;67(15):1846-58.
8. Marszalek RJ, Solaro RJ, Wolska BM. Coronary arterial vasculature in the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch* 2019;471(5):769-80.
9. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, *et al.* Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8):858-64.
10. Batzner A, Schäfers H-J, Borisov KV, Seggewiß H. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy The Role of Myectomy and Percutaneous Septal Ablation in Drug-refractory Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:47-53.
11. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, Girolami F, Arretini A, Targetti M. Long-term Outcomes of Pediatric-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy and Age-Specific Risk Factors for Lethal Arrhythmic Events. *JAMA Cardiol* 2018;3(6):520-5.
12. Wu VC-C, Chen T-H, Wu M, Chen S-W, Chang C-H, Chang C-W, *et al.* Outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy and acute myocardial infarction: a propensity score-matched, 15-year nationwide population-based study in Asia. *BMJ Open* 2018;8(8):e019741.
13. Veselka J. How to Treat Obstructions in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Angiol* 2015;24(2):121-6.
14. Sherrid MV. Drug Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy: Physiology and Practice. *Cur Cardiol Rev* 2016;12(1):52-65.
15. Imori Y, Takano H, Mase H, Matsuda J, Sangen H, Izumi Y, *et al.* Bisoprolol transdermal patch for perioperative care of non-cardiac surgery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disorders* 2019;19:316.
16. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, *et al.* Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Disopyramide in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2005; 45(8):1251-8.
17. Sedehi D, Finocchiaro G, Tibayan Y, Chi J, Pavlovic A, Kim YM, *et al.* Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2015;66:57-62;
18. Cuisset T, Franceschi F, Prevot S, Ansaldi S, Habiba G, Pankert M, *et al.* Transradial approach and subclavian wired temporary pacemaker to increase safety of alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: The TRASA trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:444-9.
19. Isawa T, Tada N, Ootomo T, Sakurai M, Takizawa K, Inoue N. Transradial Approach of Alcohol Septal Ablation Using a Sheathless Guiding Catheter: A Feasibility Study. *J Invasive Cardiol* 2015;27(11):E242-E247.
20. Shelke AB, Menon R, Kapadiya A, Yalagudri S, Saggi D, Nair S, *et al.* A novel approach in the use of radiofrequency catheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ind Heart J* 2016; 68:618-23.
21. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, *et al.* Endocardial Radiofrequency Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 57(5):572-6.
22. Liu L, Li J, Zuo L, Zhang J, Zhou M, Xu B, *et al.* Percutaneous Intramyocardial Septal Radiofrequency Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *JACC* 2018; 72(16):1898-909.
23. Sreeram N, Emmel M, Giovanni JV. Percutaneous Radiofrequency Septal Reduction for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Children. *JACC* 2011;58(24):2501-10.
24. Borisov KV. Right ventricle myectomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6(4):402-9.
25. Morrow AG, Brockenbrough EC. Surgical Treatment of Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis: V Technic and Hemodynamic Results of Subaortic Ventriculomyotomy. *Ann Surg* 1961; 154(2):181-9.
26. Chou N-K, Okano R, Tedoriya T, Wu I-H, Yu H-Y, Chen Y-S. Robotic Transmitral Approach for Hypertrophic Cardiomyopathy With Systolic Anterior Motion. *Circ J* 2018; 82:2761-66.
27. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, *et al.* Cyanoacrylate for Septal Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Interventional Card* 2011;24(1):77-84.
28. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, *et al.* A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016; 351(6273):617-21.
29. Ryba DM, Warren CM, Karam CN, Davis RT 3rd, Chowdhury SAK, Alvarez MG, *et al.* The Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator, FTY720, Improves Diastolic Dysfunction and Partially Reverses Atrial Remodeling in a Tm-E180G mouse model linked to Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2019; 12(11):e005835.
30. Shih Y-C, Chen C-L, Zhang Y, Mellor RL, Kanter EM, Fang Y, *et al.* Endoplasmic Reticulum Protein TXNDC5 Augments Myocardial Fibrosis by Facilitating Extracellular Matrix Protein Folding and Redox-Sensitive

Cardiac Fibroblast Activation. *Circ Res* 2018; 122(8):1052-68.

31. Merkulov S, Chen X, Chandler MP, Stelzer JE. In Vivo Cardiac Myosin Binding Protein C Gene Transfer Rescues Myofilament Contractile Dysfunction in Cardiac Myosin Binding Protein C Null Mice. *Circ Heart Fail* 2012; 5(5):635-44.