

Novas terapias para cardiomiopatia hipertrófica: uma revisão integrativa

New therapies for hypertrophic cardiomyopathy: an integrative review

Herbert Felipe Heimbeck¹, Mateus Oliveira Potratz¹, Vanessa Sanson Lani¹, Stella de Souza Carneiro¹

RESUMO

Introdução: A cardiomiopatia hipertrófica é uma das doenças cardíacas hereditárias mais comuns, afetando cerca de 1 em cada 500 pessoas de todas as idades. Em casos graves, os pacientes podem apresentar risco de arritmias cardíacas e evoluir com morte súbita. **Objetivos:** Avaliar quais estudos foram publicados nos últimos 5 anos sobre novos tratamentos disponíveis para pacientes diagnosticados com Cardiomiopatia Hipertrófica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na PubMed, na busca de ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos com a utilização dos descritores: Cardiomiopatia, Hipertrófica e Cardiomiopatias. **Resultados:** Novos medicamentos surgiram para a melhora de biomarcadores importantes, alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida, atenuação de progressão da hipertrofia e fibrose miocárdica, além da melhora na capacidade de exercício. Novos procedimentos para intervenção visam a redução do músculo cardíaco espessado, alívio da obstrução do fluxo sanguíneo e melhora dos sintomas. Além disso, os dispositivos estão cada vez mais incorporados na prática clínica com o objetivo de reverter arritmias. **Conclusão:** Os fármacos demonstraram impactos hemodinâmicos positivos, redução de gradientes e modulação de biomarcadores e a progressão da hipertrofia cardíaca. Procedimentos inovadores mostraram resultados animadores na redução de gradientes e alívio de sintomas. Apesar dos avanços, são necessários mais estudos clínicos para validar e consolidar essas descobertas, além de avaliar segurança e eficácia a longo prazo. O campo da cardiomiopatia hipertrófica está em constante evolução, e as pesquisas recentes representam um progresso significativo na busca por terapias mais eficazes e personalizadas.

Palavras-chave: Cardiomiopatia; Hipertrófica; Cardiomiopatias.

ABSTRACT

Introduction: Hypertrophic cardiomyopathy is one of the most common hereditary heart diseases, affecting approximately 1 in 500 people of all ages. In severe cases, patients may be at risk of cardiac arrhythmias and progress to sudden death. **Objectives:** To evaluate which studies have been published in the last 5 years on new treatments available for patients diagnosed with Hypertrophic Cardiomyopathy. **Methods:** A systematic review of the literature was carried out on PubMed, searching for clinical trials published in the last 5 years using the descriptors: Cardiomyopathy, Hypertrophic and Cardiomyopathies. **Results:** New medications have emerged to improve important biomarkers, relieve symptoms and improve quality of life, attenuate the progression of myocardial hypertrophy and fibrosis, in addition to improving exercise capacity. New intervention procedures aim to reduce thickened heart muscle, relieve blood flow obstruction and improve symptoms. Furthermore, devices are increasingly incorporated into clinical practice with the aim of reversing arrhythmias. **Conclusion:** The drugs demonstrated positive hemodynamic impacts, reduction of gradients and modulation of biomarkers and the progression of cardiac hypertrophy. Innovative procedures have shown encouraging results in reducing gradients and relieving symptoms. Despite advances, more clinical studies are needed to validate and consolidate these findings, in addition to evaluating long-term safety and efficacy. The field of hypertrophic cardiomyopathy is constantly evolving, and recent research represents significant progress in the search for more effective and personalized therapies.

Keywords: Cardiomyopathy; Hypertrophic; Cardiomyopathies.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

felipeheimbeck@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Herbert Felipe Heimbeck, Mateus Oliveira Potratz, Vanessa Sanson Lani, Stella de Souza Carneiro.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

19/2/2024

Aprovado:

25/3/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma das doenças cardíacas hereditárias mais comuns, afetando cerca de 1 em cada 500 pessoas. É uma condição médica em que o músculo cardíaco se torna mais espesso do que o normal, o que pode dificultar o bombeamento eficiente do sangue para o corpo. A escolha do tratamento depende do aparecimento de sintomas e da extensão do espessamento das paredes do coração. É importante que os pacientes com CMH sejam cuidadosamente avaliados e acompanhados por um cardiologista especializado para determinar o melhor tratamento para suas necessidades individuais¹⁻³.

O diagnóstico de CMH é feito com base em uma combinação de história clínica, exame físico e testes diagnósticos. O objetivo é avaliar a espessura do músculo cardíaco, a função do órgão e identificar possíveis complicações associadas à doença. O ecocardiograma é capaz de detectar o aumento da espessura do músculo cardíaco, bem como outras características típicas da CMH, como o espessamento assimétrico do septo interventricular e a presença de gradientes de pressão no ventrículo esquerdo. Além disso, o ecocardiograma permite avaliar a função cardíaca, incluindo a fração de ejeção, o fluxo sanguíneo e a presença de insuficiência mitral^{4,5,2}.

A CMH pode afetar pessoas de todas as idades, desde recém-nascidos até idosos, e pode causar uma série de sintomas. Um dos sintomas mais comuns é a dispneia. Outros sintomas incluem dor no peito, desconforto torácico ou aperto, tontura, síncope ou pré-síncope e palpitações. Em casos graves de CMH, os pacientes podem apresentar risco de arritmias cardíacas e evoluir com morte súbita cardíaca (MSC). Uma vez que os sintomas da CMH podem ser semelhantes a outras condições cardíacas, a avaliação clínica com suporte de exames diagnósticos é fundamental^{6,7}.

Além do ecocardiograma, outros exames diagnósticos como a ressonância magnética cardíaca (RMC) e o eletrocardiograma (ECG) podem ser realizados para avaliação da CMH. A RMC se destaca por oferecer uma avaliação mais precisa da espessura do músculo cardíaco e da função cardíaca com uma medição precisa das espessuras das paredes ventri-

culares e a detecção de fibrose miocárdica, característica comum na CMH em comparação ao ecocardiograma, enquanto o ECG é eficaz na detecção de possíveis arritmias cardíacas associadas à CMH⁸⁻¹¹.

A RMC é frequentemente realizada com a administração de gadolínio, um agente de contraste capaz de identificar a presença de fibrose miocárdica, achado de relevância significativa na CMH, podendo estar associado a um maior risco de arritmias ventriculares e eventos cardiovasculares adversos. Além de identificar a fibrose miocárdica, a RMC também pode oferecer informações sobre o fluxo sanguíneo no ventrículo esquerdo, outra característica crucial na CMH. Portanto, a RMC se revela particularmente valiosa em pacientes com CMH que apresentam sintomas como angina ou dispneia, proporcionando uma avaliação detalhada da anatomia e função cardíaca⁸⁻¹¹.

Em casos suspeitos de CMH com história familiar de doença cardíaca ou morte súbita, pode ser indicado o teste genético para detectar a existência de genes associados à doença. O teste genético para a CMH é realizado por meio de uma amostra de sangue ou saliva do paciente. Existem atualmente mais de 20 genes conhecidos que podem causar CMH, sendo que a mutação mais comum é encontrada no gene MYH7, responsável pela produção de uma proteína chamada miosina. O diagnóstico pelo teste genético pode ser útil para confirmar o diagnóstico de CMH em casos suspeitos, especialmente em pacientes que não apresentam sintomas ou têm uma forma leve da doença. Além disso, o teste pode ser utilizado para identificar membros da família que também possuem uma mutação genética, permitindo um monitoramento precoce e um tratamento preventivo^{8,12,13}.

A CMH sintomática pode ser tratada de diversas maneiras, sendo os principais métodos a terapia farmacológica, tratamento invasivo e transplante cardíaco. A primeira linha de tratamento geralmente envolve a utilização de beta-bloqueadores, com objetivo de melhora de sintomas. Cada caso deve ser avaliado individualmente, considerando a gravidade da doença, idade e condições clínicas do paciente¹⁴⁻¹⁵.

Atualmente está sendo discutido a falta de um limite claro e aceitável para a espessura da parede,

no diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica apical (apCMH). Enquanto as diretrizes estabelecem ≥ 15 mm como limite para todos os subtipos de CMH. Um estudo propõe uma abordagem mais personalizada, utilizando a ressonância magnética cardíaca. A apCMH “relativa” foi descrita com características eletrocardiográficas típicas, pela perda de afilamento apical, e obliteração de cavidade, mas também com menos de 15mm de espessura máxima de parede¹⁶.

Para entender melhor os avanços dos tratamentos disponíveis para a CMH, o presente estudo buscou responder a seguinte questão norteadora: quais estudos foram publicados nos últimos 5 anos sobre novos tratamentos disponíveis para pacientes diagnosticados com Cardiomiopatia Hipertrófica?

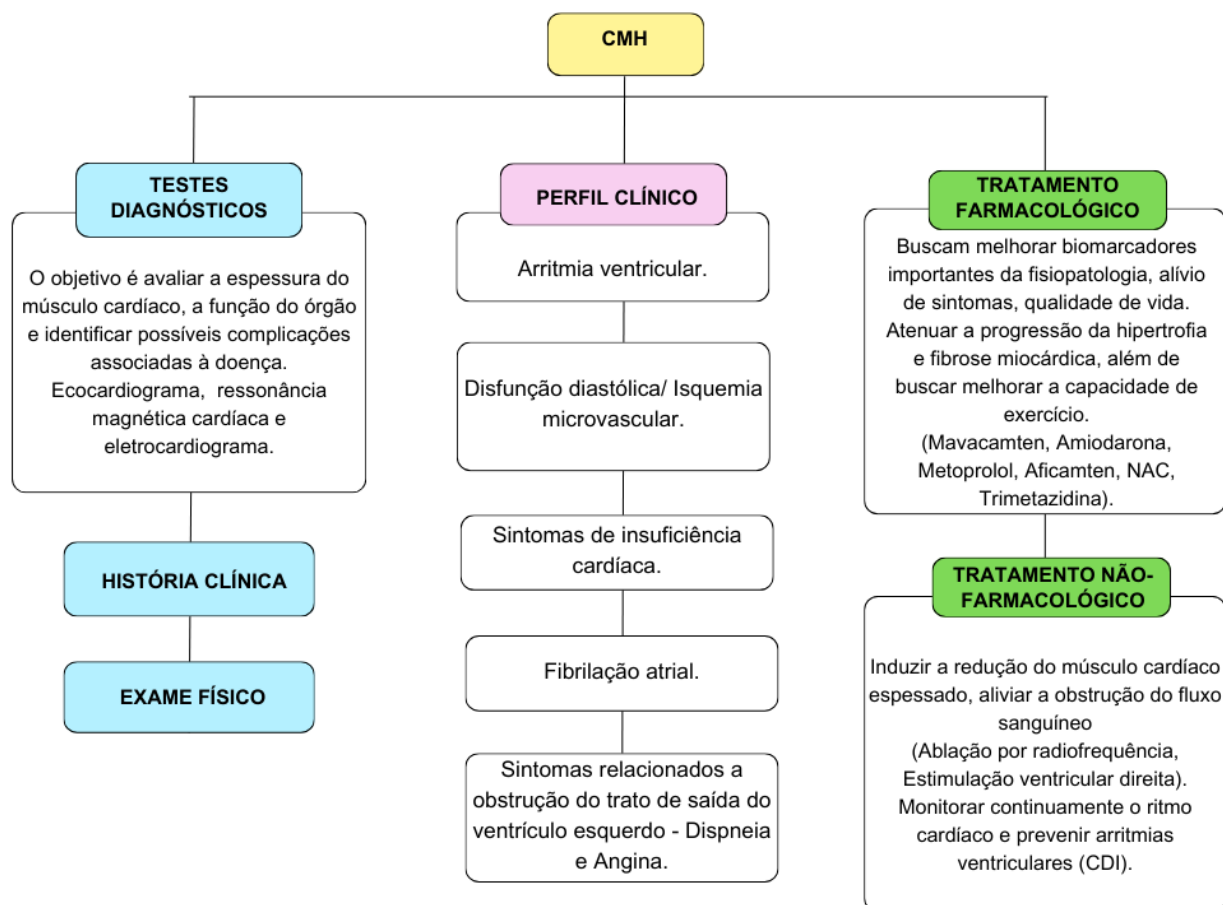
A Figura 1 apresenta um resumo sobre o perfil clínico do paciente acometido pela CMH, os principais meios para o diagnóstico e os tratamentos farmacológicos disponíveis no mercado.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura no PubMed, em maio de 2023 na busca de artigos completos de ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos com a utilização dos descritores: "Cardiomyopathy AND Hypertrophic AND Cardiomyopathies". Além disso, artigos importantes que não estavam na plataforma foram adicionados pelos pesquisadores.

Foram encontrados, portanto, o total de 90 artigos, e após revisão do título e do resumo, 42 foram excluídos por tratarem de artigos de revisão, 32 foram excluídos por não versarem especificamente sobre o tema proposto, e 3 excluídos por serem repetidos. Deste modo, 13 manuscritos foram selecionados nesta revisão e agrupados em três diferentes temas: Medicamentos, Procedimentos e Dispositivos.

FIGURA 1. Abordagem terapêutica na cardiomiopatia hipertrófica



Fonte: Elaborado com base em Wigle et al.¹⁷ e Maron et al.¹⁸.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

No que diz respeito à tipologia de delineamento de pesquisa nos artigos analisados, observou-se na amostragem: 6 estudos controlados aleatórios, 5 ensaios clínicos, e 2 meta-análises. Nos Quadros 1, 2 e 3 apresenta-se a síntese dos artigos incluídos e discutidos na presente revisão.

Em relação ao objetivo desta revisão, ou seja, avaliar as intervenções que surgiram nos últimos 5 anos para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica, observou-se nos artigos que compõem a amostra que, em relação aos novos medicamentos, estão relacionados a melhora de biomarcadores importantes da fisiopatologia, alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida, atenuação de progressão da hipertrofia e fibrose miocárdica, além de buscar melhorar a capacidade de exercício^{19,20}.

Os procedimentos para intervenção da CMH buscam induzir a redução do músculo cardíaco espessado, aliviar a obstrução do fluxo sanguíneo, e melhorar os sintomas²¹.

Já os dispositivos são projetados para monitorar continuamente o ritmo cardíaco do paciente. Quando detectado uma arritmia potencialmente perigosa, como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, o dispositivo pode realizar cardioversão, restaurando o ritmo cardíaco normal, ou desfibrilação, fornecendo uma descarga elétrica mais intensa, para reiniciar o coração em um ritmo normal²².

Novos estudos sobre medicamentos para CMH

No que se refere a pesquisas sobre medicamentos para CMH (Quadro 1), um estudo global randomizado investigou o efeito do inibidor oral da miosina Mavacamten em pacientes com gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo ≥ 50 mm Hg, atendendo aos critérios para terapia de redução septal (TRS). Os pacientes foram randomizados para receber Mavacamten ou placebo. Após 16 semanas, 76,8% dos pacientes do grupo placebo e 17,9% dos pacientes tratados com Mavacamten atenderam aos critérios ou passaram por TRS, uma diferença estatisticamente significativa de 58,9%. Além disso, o grupo Mavacamten apresentou melhorias em desfechos secundários, como redução no gradiente pós-exercício, melhora na classe funcional da NYHA, resultados relatados pelos pacientes e marcadores biomoleculares. O estudo sugere que o uso de Mavacamten resultou em redução significativa na necessidade de TRS em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, embora a avaliação a longo prazo seja necessária²³.

A fibrilação atrial (FA) é comum após cirurgia cardíaca, associada a piores resultados clínicos. Estudos anteriores mostraram eficácia da amiodarona na prevenção da FA, mas não foi estudada em pacientes submetidos a miectomia septal (MS) para CMH. Em um estudo global, pacientes que passaram por MS receberam amiodarona profilática. A

QUADRO 1. Novos estudos sobre medicamentos para CMH

Título/Autoria/Ano	Métodos	Conclusão
Inibição de miosina em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva encaminhados para terapia de redução septal. Desai et al., 2022	Pacientes com gradiente LVOT ≥ 50 mm Hg foram randomizados para mavacamten ou placebo, para avaliar a proporção de pacientes submetidos à TRS ou elegíveis após 16 semanas de tratamento com mavacamten (5-15 mg diários).	O mavacamten demonstrou redução significativa na proporção de pacientes com oHCM e sintomas intratáveis que atendiam aos critérios das diretrizes para TRS após 16 semanas. No entanto, a determinação da liberdade a longo prazo da TRS ainda precisa ser estabelecida.
Profilaxia com Amiodarona previne fibrilação atrial após miectomia septal para Cardiomiopatia Hipertrófica. Shalen et al., 2019	Os pacientes sem uso prévio de medicamentos antiarrítmicos (exceto betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio) receberam amiodarona 200 mg duas vezes ao dia por sete dias antes da cirurgia e 30 dias após a operação. Comparou-se o tempo de internação e o tempo na UTI entre pacientes com e sem fibrilação atrial pós-operatória.	A administração profilática de amiodarona reduziu significativamente a incidência de FA pós-operatória em pacientes submetidos à MS para CMH. No entanto, essa redução não se refletiu em uma diminuição no tempo de internação.

* continua.

* continuação.

<p>Avaliação do Mavacamten em Pacientes Sintomáticos com Cardiomiopatia Hipertrófica Não Obstrutiva. Ho et al., 2020</p>	<p>Os participantes, classificados como classe funcional II/III, receberam mavacamten em doses ajustadas pela farmacocinética (visando níveis plasmáticos de 200 ou 500 ng/ml) ou placebo por 16 semanas, seguidas por um período de washout de 8 semanas. A dose inicial foi 5 mg diários, com uma titulação de dose na semana 6.</p>	<p>O mavacamten foi bem tolerado na maioria dos pacientes com nCMH. O tratamento com mavacamten resultou em uma redução significativa nos níveis de NT-proBNP e cTnI, indicando uma possível melhoria no estresse da parede do miocárdio.</p>
<p>Efeito do Mavacamten nas Características Ecocardiográficas em Pacientes Sintomáticos com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Hedge et al., 2021</p>	<p>Foram analisados, os parâmetros ecocardiográficos essenciais a partir de ecocardiogramas sequenciais realizados ao longo de 30 semanas em 251 pacientes sintomáticos com oCMH, dos quais 123 receberam mavacamten e 128 receberam placebo.</p>	<p>Demonstrou melhorias significativas na função diastólica e no movimento sistólico anterior do ventrículo esquerdo. Houve redução da obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, do índice de volume atrial esquerdo e da relação E/e', correlacionando-se com uma diminuição nos biomarcadores de estresse na parede do miocárdio.</p>
<p>Ensaio Clínico Aleatório de Metoprolol em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Dybro et al., 2021</p>	<p>Os pacientes foram submetidos a duas fases de 2 semanas, recebendo metoprolol ou placebo em ordem aleatória. Os parâmetros avaliados incluíram gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo, classe funcional da NYHA, classe de angina da CCS, Pontuação Geral do KCCQ-OSS e testes de exercício cardiopulmonar.</p>	<p>Em comparação com o placebo, o metoprolol demonstrou eficácia na redução da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo tanto em repouso quanto durante o exercício, proporcionando alívio dos sintomas e uma melhoria na qualidade de vida para os pacientes com CMH obstrutiva. No entanto, a capacidade máxima de exercício não apresentou alterações significativas.</p>
<p>Efeitos do Metoprolol na Hemodinâmica do Exercício em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Dybro et al., 2022</p>	<p>28 pacientes com oCMH e classe funcional \geqII da New York Heart Association foram randomizados para metoprolol 150 mg ou placebo em dois períodos consecutivos de 2 semanas. Realizado cateterismo do lado direito do coração e ecocardiografia no repouso e no exercício ao final de cada tratamento.</p>	<p>O exercício provocou um aumento anormal na pressão capilar pulmonar, que não foi alterado pelo metoprolol. No entanto, o metoprolol causou um aumento no volume sistólico tanto em repouso quanto durante o pico do exercício, influenciado por mudanças no volume diastólico final, gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo e grau de regurgitação mitral.</p>
<p>Estudo de Fase 2 de Aficamten em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Maron et al., 2023</p>	<p>Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo dois terços recebendo aficamten e um terço recebendo placebo. As doses de aficamten foram ajustadas com base nos gradientes e na FE. A pesquisa avaliou a segurança do medicamento e as mudanças nos gradientes, FE, classe funcional da NYHA, além de biomarcadores cardíacos ao longo de um período de tratamento de 10 semanas, seguido por uma fase de descontinuação de 2 semanas.</p>	<p>O aficamten provocou reduções significativas nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo, resultando na melhora dos biomarcadores e sintomas na maioria dos pacientes. Esses resultados indicam o potencial da terapia direcionada ao sarcomero no tratamento da oCMH.</p>
<p>Regressão da Hipertrofia com N-Acetilcisteína na Cardiomiopatia Hipertrófica (HALT-HCM): Um Estudo Piloto Randomizado, controlado por Placebo e Duplo-Cego. Marian et al., 2018</p>	<p>Foi conduzido em pacientes cuja espessura da parede do ventrículo esquerdo era igual ou superior a 15 mm. Esses pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo ou NAC numa proporção de 1:2, respectivamente. Avaliações clínicas, análises sanguíneas e testes de caminhada foram realizados trimestralmente. Além disso, foram realizados exames como eletrocardiografia, ecocardiografia e, sempre que possível, ressonância magnética cardíaca antes e após 12 meses de tratamento.</p>	<p>O tratamento com NAC por 12 meses teve efeitos modestos nos índices de hipertrofia ou fibrose cardíaca. Devido ao tamanho reduzido da amostra no estudo HALT-HCM, é difícil tirar conclusões definitivas sobre a eficácia da NAC na CMH.</p>
<p>Efeito da Terapia com Dicloridrato de Trimetazidina na Capacidade de Exercício em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Não Obstrutiva: Um Ensaio Clínico Randomizado. Coats et al., 2019</p>	<p>O estudo envolveu 51 pacientes com nCMH sintomática refratários a medicamentos, com idades entre 24 e 74, com um gradiente máximo da via de saída do ventrículo esquerdo de 50 mm Hg ou menos e consumo máximo de oxigênio durante o exercício de 80% ou menos do valor previsto para a idade e sexo.</p>	<p>A terapia com trimetazidina não resultou em melhora na capacidade de exercício em pacientes sintomáticos com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva.</p>

Fonte: Elaborado pelos autores.

incidência de FA pós-operatória foi significativamente menor no grupo de profilaxia (12%) em comparação com o grupo sem profilaxia (38,9%). Não houve diferença significativa no tempo de internação. Conclui-se que a amiodarona profilática reduziu a incidência de FA, mas não afetou o tempo de internação. A taxa de FA em pacientes sem amiodarona foi semelhante às taxas em cirurgias cardíacas não relacionadas à CMH²⁴.

Especialistas conduziram uma análise abrangente do Mavacamten em adultos com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva sintomática (nCMH), avaliando eficácia e segurança deste inibidor reversível de miosina cardíaca. Participantes com nCMH foram randomizados para receber mavacamten em doses ajustadas ou placebo por 16 semanas, seguidas por 8 semanas. A incidência de eventos adversos graves foi menor no grupo mavacamten (10% vs. 21% placebo), e alguns participantes apresentaram redução reversível na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Mavacamten demonstrou redução significativa nos níveis de NT-proBNP e troponina I cardíaca (cTnI), sugerindo melhora no estresse da parede do miocárdio. Os resultados apoiam estudos futuros do Mavacamten nesta população, considerando parâmetros clínicos para orientar a dosagem²⁵.

Em um estudo abrangente com 251 pacientes sintomáticos de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (oCMH), avaliou-se o impacto do Mavacamten na estrutura e função cardíaca, além de suas associações com outras medidas clínicas. Os pacientes foram divididos entre Mavacamten (n = 123) e placebo (n = 128). A resolução completa do movimento sistólico anterior da válvula mitral foi observada em uma parcela significativamente maior de pacientes tratados com Mavacamten (80,9%) em comparação com o grupo placebo (34,0%) após 30 semanas. Mavacamten também demonstrou melhorias na função diastólica, incluindo a redução do índice de volume atrial esquerdo (IVAE), correlacionando-se com melhorias nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo e consumo máximo de oxigênio durante o exercício. O estudo sugere melhorias substanciais nos marcadores fundamentais da CMH com o uso de Mavacamten²⁶.

Em um estudo abrangendo o período de maio de 2018 a setembro de 2020, 29 pacientes com oCMH foram submetidos a dois períodos consecutivos de tratamento, alternando entre metoprolol e placebo. Durante o tratamento com metoprolol, houve redução nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo em repouso, no pico do exercício e após o exercício, além de melhorias na classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e Sociedade Cardiovascular Canadense (CCS) em comparação com o placebo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas na capacidade de exercício medida pelo pico de consumo de oxigênio e nos níveis de peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal entre os grupos. O metoprolol proporcionou alívio de sintomas e melhoria na qualidade de vida, embora a capacidade máxima de exercício permanecesse inalterada²⁷.

Em uma recente análise da literatura científica, investigou-se o efeito do metoprolol nos parâmetros hemodinâmicos em pacientes com oCMH durante repouso e exercício. O estudo incluiu 28 pacientes com oCMH, classificados como NYHA II ou superior, que foram randomizados para receber metoprolol (150 mg) ou placebo em dois períodos consecutivos de duas semanas cada. O desfecho principal foi a diferença na pressão capilar pulmonar entre o pico do exercício e o repouso. O metoprolol não teve efeito significativo na pressão capilar pulmonar, mas resultou em redução da frequência cardíaca, diminuição do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo e aumento no volume diastólico final e sistólico em repouso. Durante o exercício, o metoprolol associou-se a uma frequência cardíaca menor, gradiente menor na via de saída do ventrículo esquerdo, redução na regurgitação mitral e aumento do volume sistólico. Conclui-se que o metoprolol não alterou a pressão capilar pulmonar, mas influenciou positivamente alguns parâmetros hemodinâmicos em repouso e durante o exercício²⁸.

Em uma pesquisa que avaliou a segurança e eficácia do Aficamten em pacientes com oCMH durante um período de 10 semanas, os resultados indicaram uma redução nos gradientes da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em repouso e durante o teste de Valsalva. Houve também mo-

destas reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) e diminuição nos níveis do peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal. Não foram relatadas interrupções no tratamento, e a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento. Pacientes com oCMH e gradientes de VSVE iguais ou superiores a 30 mmHg em repouso ou 50 mmHg durante o teste de Valsalva foram randomizados em uma proporção de 2 para 1, com o grupo maior recebendo Aficamten (n = 28) e o grupo menor recebendo placebo (n = 13). A pesquisa indicou que o Aficamten reduziu substancialmente os gradientes da VSVE, melhorando sintomas e biomarcadores na maioria dos pacientes²⁹.

Em um estudo piloto randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, a eficácia do N-acetilcisteína (NAC) nos parâmetros de hipertrofia cardíaca e formação de tecido cicatricial em pacientes com CMH foi avaliada. Pacientes com CMH foram randomizados para receber placebo ou NAC em uma proporção de 1:2, respectivamente. Durante 12 meses, os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas, testes sanguíneos, eletrocardiogramas, ecocardiogramas e ressonância magnética cardíaca. A análise de sequenciamento do exoma identificou variantes patogênicas em genes associados à CMH. No final do estudo, o grupo NAC apresentou seis eventos adversos graves, não relacionados ao NAC. Os efeitos do NAC foram de

magnitude pequena nos parâmetros de hipertrofia cardíaca e formação de tecido cicatricial. O uso de NAC ao longo de 12 meses resultou em impactos modestos nessas medidas³⁰.

Em um ensaio clínico com 51 pacientes diagnosticados com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva sintomática (nCMH), a terapia oral com Trimetazidina, um inibidor direto da β -oxidação de ácidos graxos, foi avaliada. Os participantes, com sintomas persistentes e classificação ≥ 2 na New York Heart Association, receberam Trimetazidina (26 indivíduos) ou placebo (23 participantes) por 3 meses. A terapia, no entanto, não resultou em melhorias na capacidade de exercício, com o grupo Trimetazidina percorrendo, em média, 38,4 metros a menos do que o grupo placebo após ajustes. Além disso, houve uma diminuição no consumo máximo de oxigênio no grupo Trimetazidina em comparação com o placebo. Concluiu-se que o medicamento não melhorou a capacidade de exercício³¹.

Novos estudos sobre procedimentos para CMH

Dentre os novos estudos sobre procedimentos para CMH (Quadro 2), destaca-se um estudo aberto e de braço único sobre a ablação percutânea por radiofrequência septal intramiocárdica (PIMSRA) em pacientes com oCMH refratária a medicamentos,

QUADRO 2. Novos estudos sobre procedimentos para CMH

Título/Autoria/Ano	Métodos	Conclusão
Ablação Percutânea Intramiocárdica Septal por Radiofrequência em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva Resistente a Medicamentos. Zhou et al., 2022	Um total de 244 dos 1314 pacientes com oCMH atendiam aos critérios de inclusão, apresentando gradientes de saída elevados e sintomas persistentes apesar do uso máximo de medicamentos. Após avaliação da equipe cardíaca, 40 pacientes foram submetidos a intervenções cirúrgicas ou terapia de redução septal com álcool, enquanto 4 necessitaram tratamento adicional para doença coronariana significativa.	Este estudo indica que a Ablação Intramiocárdica Septal por Radiofrequência Percutânea em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva, resistente a medicamentos pode ser uma intervenção efetiva para aliviar a obstrução no trato de saída do ventrículo esquerdo e os sintomas, com taxas de complicações aceitáveis.
Resultados clínicos da ablação por cateter de radiofrequência da taquicardia ventricular em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Garg et al., 2023	Realizou-se uma busca abrangente utilizando várias fontes, como PubMed, EMBASE, SCOPUS, Google Scholar e ClinicalTrials.gov. Para a análise, foi empregado um pacote estatístico no ambiente R (versão 4.0/RStudio versão 1.2), utilizando o método de duplo arco seno de Freeman Tukey para calcular a variância das proporções originais.	A ablação por cateter para taquicardia ventricular em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica alcançou um sucesso agudo do procedimento significativo e uma redução na recorrência da taquicardia ventricular.

Fonte: Elaborado pelos autores.

foram analisados 244 pacientes com gradientes severos de fluxo de saída do ventrículo esquerdo. Os resultados mostraram uma taxa de eventos adversos de 10,5% nos primeiros trinta dias, com duas mortes hospitalares e complicações como derrame pericárdico e bloqueio do ramo direito. No acompanhamento, houve redução significativa na espessura do septo e no gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo, sugerindo eficácia na melhoria dos sintomas e obstrução. A maioria dos pacientes manteve-se em classes funcionais I ou II da NYHA. O estudo conclui que o PIMSRA pode ser eficaz para aliviar a obstrução e melhorar os sintomas em pacientes com oCMH refratária a medicamentos.²¹

Em uma pesquisa foi investigado os resultados clínicos da ablação por cateter de radiofrequência para taquicardia ventricular monomórfica (TV) em pacientes com CMH. Realizando uma meta-análise de diversas fontes, como PubMed e ClinicalTrials.gov, o estudo encontrou uma taxa de sucesso imediato do procedimento de 84,5%, com 27,9% dos pacientes experimentando episódios recorrentes que levaram a múltiplas ablações. Durante o acompanhamento, a taxa combinada de pacientes sem recorrência após a última ablação foi de 82,8%, com uma taxa de mortalidade de 0,8%. Concluiu-se que a ablação por cateter foi eficaz na redução da taquicardia ventricular recorrente em pacientes com CMH³.

Novos estudos sobre dispositivos para CMH

Por último, no que se refere aos novos estudos sobre dispositivos para CMH, têm-se uma meta-análise examinou a estimulação ventricular direita em pacientes com CMH, abrangendo 34 estudos e 1.135 pacientes. Nos ensaios clínicos randomizados cegos, houve uma redução de 35% no gradiente, com uma tendência não significativa para a melhoria da classe funcional da NYHA. Em estudos observacionais não cegos, a redução no gradiente foi mais expressiva (54,3%), associada a uma melhoria significativa na classe funcional da NYHA. A análise destacou uma redução progressiva do gradiente ao longo do tempo, mas ressaltou a possibilidade de viés na avaliação da classe NYHA em estudos observacionais³².

Um estudo controlado aleatório sobre cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) na CMH, avaliou o valor do teste de desfibrilação. Comparando pacientes com CMH a pacientes com cardiomiopatia isquêmica (CMI) ou dilatada (CMD), a margem de segurança para desfibrilação foi semelhante. Em pacientes com CMH, não houve diferenças significativas nos desfechos perioperatórios ou a longo prazo entre aqueles que receberam terapia de desfibrilação (DT) e os que não receberam. A DT não melhorou a eficácia dos choques durante a cirurgia ou em situações clínicas na CMH³⁴.

QUADRO 3. Novos estudos sobre dispositivos para CMH

Título/Autoria/Ano	Métodos	Conclusão
Terapia com cardioversor-desfibrilador implantável na cardiomiopatia hipertrófica: um subestudo SIMPLE. Vamos et al., 2018	Foram comparados os limiares de desfibrilação, complicações no perioperatório e resultados a longo prazo entre pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e aqueles com cardiomiopatia isquêmica ou dilatada, participantes do estudo SIMPLE.	Não foi observado diferenças na eficácia da desfibrilação durante a cirurgia, nas complicações perioperatórias e nos resultados a longo prazo entre pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e aqueles com cardiomiopatia isquêmica/dilatada. Além disso, o teste de desfibrilação não mostrou benefícios na eficácia da desfibrilação durante a cirurgia ou em situações clínicas em pacientes com CMH.
Estimulação ventricular direita para cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva: meta-análise e meta-regressão de ensaios clínicos. Arnold et al., 2019	Trinta e quatro estudos, envolvendo 1135 pacientes, preencheram os critérios de elegibilidade e foram analisados para avaliar os efeitos da estimulação ventricular direita na redução do gradiente em pacientes com CMH obstrutiva.	A estimulação do ventrículo direito demonstrou reduzir o gradiente em ensaios clínicos randomizados cegos. Embora haja uma tendência não significativa para a redução na classe funcional da New York Heart Association, a avaliação dessa classe em estudos observacionais parece apresentar um viés mais de duas vezes maior do que qualquer efeito real de tratamento.

Fonte: Elaboração própria.

CONCLUSÃO

Ao examinar diversos estudos recentes sobre tratamentos inovadores para a CMH nos últimos cinco anos, observamos uma variedade de abordagens promissoras. Dentre essas intervenções, destacam-se fármacos que demonstraram impactos positivos em parâmetros hemodinâmicos, redução de gradientes, e modulação de biomarcadores. Além de melhorar a capacidade de exercício, e até mesmo na modificação da progressão da hipertrofia cardíaca. Procedimentos inovadores, apresentaram resultados animadores na redução de gradientes e alívio de sintomas em pacientes com CMH obstrutiva. Globalmente, essas investigações recentes refletem avanços substanciais na compreensão e no tratamento da CMH, oferecendo perspectivas promissoras para otimizar o manejo dessa condição complexa. No entanto, ressalvas são necessárias, uma vez que mais estudos clínicos e pesquisas são indispensáveis para validar e consolidar essas descobertas, bem como para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo dessas intervenções. O campo da cardiomiopatia hipertrófica está em constante evolução, e essas investigações recentes representam um passo significativo na busca por terapias mais eficazes e personalizadas.

REFERÊNCIAS

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127-33.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
3. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary. *Circulation*. 2020;142:e533-57.
4. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Diagnóstico e manejo da cardiomiopatia hipertrófica: uma revisão. *JAMA*. 2014;311(17):175-84.
5. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124(24):e783-831.
6. American Heart Association. Hypertrophic Cardiomyopathy. 2021.
7. Pruthi S. Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs). *Mayo Clinic*. 2023.
8. Maron MS, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55.
9. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genética da cardiomiopatia hipertrófica: uma, duas ou mais doenças? *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(3):197-203.
10. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetic triggers of hypertrophic cardiomyopathy beyond 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23 Pt A):2984-5.
11. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-74.
12. Bazan GZB, Hasslocher-Moreno AM, Dohmann HF, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy – Review. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):927-35.
13. Ingles J, Semsarian C. The value of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *Med J Aust*. 2014;201(11):640-2.
14. McNamara JW, Damp JB. Dilated cardiomyopathy: treatment and prognosis. *Am Fam Physician*. 2019;99(10):625-30.
15. Patel H, Shah AJ, Gupta D. Clinical treatment of dilated cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):62-8.
16. Hughes SE, McKenna WJ. Improved Diagnostic Criteria for Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;29:1936-78.
17. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1680-92.
18. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jan 3;81(1):34-45.
19. Hedge S, Gehrig T, Schmitt C. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 21;78(25):2518-32.
20. Dybro A, Ho CY, Greenberg B, et al. Randomized Trial of Metoprolol in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 21;78(25):2505-17.
21. Zhou M, He S, Li Z, Zhang D. Percutaneous Intramyocardial Septal Radiofrequency Ablation in Patients with Drug-Refractory Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2022 May 1;7(5):529-38.
22. Carneiro JAC, Mota MA, Reis A. Therapeutic approach to hypertrophic cardiomyopathy: a literature review. *Perquirere*. 2022;19(1):98-110.
23. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG. Myosin Inhibition in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul;80(2):95-108.

24. Shalen T, Patel P, Cummins T. Amiodarone prophylaxis prevents atrial fibrillation after septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(9):868.
25. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients with Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(21):2649-60.
26. Hegde S, Shetty R, Kowey P. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(25):2518-32.
27. Dybro AM, Jensen MK, Hansen PR. Randomized Trial of Metoprolol in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(25):2505-17.
28. Dybro AM, Hansen PR, Galatius S, et al. Effects of Metoprolol on Exercise Hemodynamics in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1565-75.
29. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jan 3;81(1):34-45.
30. Marian AJ, Senthil V, Chen SN, et al. Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy (HALT-HCM): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Circ Res.* 2018 Apr 13;122(8):1109-18.
31. Coats AJ, Anker SD, Cicoira M, et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients with Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019 Mar 1;4(3):230-35.
32. Garg J, Tan NY, Cecconi A, et al. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023 Jan;34(1):219-24.
33. Arnold AD, Howard JP, Gatzoulis MA, et al. Right ventricular pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: meta-analysis and meta-regression of clinical trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019 Oct 1;5(4):321-33.
34. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: A SIMPLE substudy. *Heart Rhythm.* 2018 Mar;15(3):386-92.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Rosa, 45, Jardim Colorado, Vila Velha/ES, Brasil. CEP: 29104-610.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.