



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**BRÁULIO CRUZ MELO**

**MUTAÇÃO GENÉTICA COMPROVADA ASSOCIADA AO AUMENTO DO  
GRADIENTE NA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO AO ESTRESSE  
FÍSICO NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

**ARACAJU**

**2022**

**BRÁULIO CRUZ MELO**

**MUTAÇÃO GENÉTICA COMPROVADA ASSOCIADA AO AUMENTO DO  
GRADIENTE NA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO AO ESTRESSE  
FÍSICO NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joselina Luzia Menezes Oliveira

**ARACAJU**

**2022**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M528	<p>Melo, Bráulio Cruz</p> <p>Mutação genética comprovada associada ao aumento do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo ao estresse físico na cardiomiopatia hipertrófica / Bráulio Cruz Melo ; orientadora Joselina Luzia Menezes Oliveira. – Aracaju, 2022. 62 f. : il.</p> <p>Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2022.</p> <p>1. Ciências da saúde. 2. Miocardiopatias. 3. Cardiomiopatia hipertrófica. 4. Mutação genética - Cardiologia. 5. Ecocardiografia do stress. I. Oliveira, Joselina Luzia Menezes, orient. II. Título.</p> <p>CDU 616.127</p>
------	---

CRB-5/2013

**BRÁULIO CRUZ MELO**

**MUTAÇÃO GENÉTICA COMPROVADA ASSOCIADA AO AUMENTO DO  
GRADIENTE NA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO AO ESTRESSE  
FÍSICO NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joselina Luzia Menezes Oliveira**

---

**1º Examinador: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa**

---

**2º Examinador: Dra. Úrsula Maria Moreira Costa Burgos**

---

**3º Examinador: Dra. Irlaneide da Silva Tavares**

ARACAJU  
2022

*"Educação não transforma o mundo! Educação muda pessoas; pessoas transformam o mundo!"*

Paulo Freire

## AGRADECIMENTOS

**A Deus**, meu Criador e meu Tudo! Minha fonte de força e sabedoria, meu consolo. A Ele somente seja toda honra e toda glória!

**À minha esposa amada, Kelly**, que desde sempre é minha incentivadora, minha companheira, e mais ainda, que tem aberto mão de seus horários para muitas vezes fazer ainda mais o papel de cuidadora dos nossos filhos e do nosso lar nesse período em que tive que me ausentar para estudar.

**Aos meus filhos, Débora e Daniel**, tão amados e compreensivos. A vocês deixo o meu exemplo de que estudar e aprender não tem idade, é para sempre!

**Aos meus alunos**, motivo maior da minha entrada nesta pós-graduação, pois entrei a fim de aprender como lidar melhor com os estudantes. Espero poder contribuir para a formação de grandes profissionais.

**À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dra. Joselina Luzia Menezes Oliveira**, pela oportunidade e pela confiança. Obrigado pelos ensinamentos, de várias maneiras, na medicina e na vida.

**Ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Diego Melo**, matemático por formação, amigo querido que tanto me ajudou nas estatísticas

**Aos meus pais, Alberto e Stella**, por todo incentivo e torcida, além de vários conselhos nesta jornada e em tantas outras da minha vida.

**À minha irmã, Priscila Melo, bem como aos meus amigos**, pela torcida e pelas orações.

**À minha psicóloga Léssia**, por ter me ajudado e orientado em momentos de angústia e dúvidas.

**Ao Dr. Émerson**, colega de profissão e de plantões, mas que se tornou um grande colega de trabalho nesses dois anos. Seu trabalho com os pacientes e acadêmicos foi uma inspiração para mim.

**À Dra. Irlaneide e ao Dr. Enaldo**, por todo apoio e orientação.

**Aos alunos da UFS e UNIT** que participaram do grupo de pesquisa da Cardiogenética do estado de Sergipe. Vocês estão no caminho certo: buscando fazer o melhor, estudando e se aperfeiçoando, para atender melhor os nossos pacientes.

**À Secretaria de Saúde de Estância, na pessoa de Juliana**, pela compreensão no ajuste de horários para eu ter tempo para estudar.

**À UNIT, nas pessoas do Profº Dr. Richard Haiti, da Profª. Dra. Fernanda Malaman e da Profª. Dra. Adriana Barbosa,** pela compreensão nas horas de ausência e necessidade de troca de horário, e pelo apoio e conselhos.

**Aos colegas de trabalho e de plantão,** que tanto torceram por mim, e me ajudaram na troca de um ou outro plantão aqui e ali.

**Aos colegas da pós-graduação,** por compartilharem angústias e alegrias nessa trajetória.

**Ao PPGCS,** pela excelência do programa.

**E por fim, a todos os pacientes** participantes da pesquisa, sem os quais nada disso seria possível.

A todos vocês,

Muito Obrigado!

## RESUMO

**Introdução:** A Cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença definida pela presença de uma hipertrofia do ventrículo esquerdo, muitas vezes gerando uma obstrução na Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (VSVE). O delineamento da gravidade da obstrução tem várias implicações clínicas, inclusive na decisão terapêutica. O Ecocardiograma é o exame inicial de escolha para investigação diagnóstica, e o Ecocardiograma sob estresse físico (EEF) complementa quantificando o Gradiente da VSVE. Por ser uma doença de herança genética, a investigação genética servirá para orientação e possível investigação dos familiares.

**Objetivo:** Avaliar o gradiente da VSVE em repouso e no esforço ao EEF e relacionar com os dados genéticos de uma população com diagnóstico ecocardiográfico prévio de CMH. **Métodos:** Nessa pesquisa foram analisados os dados no repouso e esforço ao EEF, incluindo o gradiente da VSVE, no diagnóstico da CMH com ou sem gradiente, no intuito de investigar quais os marcadores diagnósticos mais relevantes na CMH mediante EEF. Foi obtido e analisado o DNA através de amostras de sangue ou de saliva, e no DNA obtido em cada amostra foi realizado o sequenciamento de genes relacionados à CMH. **Resultados:** Oitenta pacientes foram estudados, com 61% do sexo masculino. O Betabloqueador foi a medicação mais utilizada (47%). A palpitação foi o sintoma mais comum (62%), seguido de dor torácica (50%), dispneia (40%) e síncope (22%). No teste genético, 42,8% apresentaram resultado de variante patogênica para CMH. Destes, mais de 40% foram nos genes sarcoméricos MYH7 e MYBPC3. Os pacientes que realizaram Ecocardiograma de repouso foram 71 (89% da amostra). A média do Septo foi de 15,5mm. Já naqueles pacientes com variante patogênica em gene sarcomérico, a média do Septo foi de 16,4. 90% tinham algum sinal de disfunção diastólica. Foram realizados 24 exames de EEF, sendo 14 feitos na esteira e 10 na bicicleta. 48% apresentaram um aumento significativo no gradiente na fase de esforço (gradiente lábil). Com relação às arritmias, as ectopias Ventrículares foram um pouco mais freqüentes no método de bicicleta (33%, contra 28% do método de esteira), e ocorreram naqueles pacientes que chegaram mais próximos da FC máxima, (em torno de 90% da FC máxima para a idade). **Conclusão:** A realização do EEF na CMH mostrou que muitos pacientes podem ter gradiente lábil na VSVE, e muitos apresentam arritmia no pico do esforço, principalmente naqueles com variante patogênica para CMH. Pacientes com Septo normal, mas com História Familiar de Morte Súbita, podem ter CMH, sendo imprescindível investigar CMH através de outro método de imagem, ou mesmo através de teste genético. Grandes mudanças do perfil clínico e no tratamento dependem de uma refinada estratificação de risco após o diagnóstico inicial, incluindo a orientação ao paciente e a necessidade de investigação genética dos familiares.

**Descritores:** Cardiomiopatia hipertrófica, Ecocardiograma, Ecocardiograma sob estresse físico, Cardiogenética

## ABSTRACT

**Background:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a disease defined by the presence of left ventricular hypertrophy, often causing an obstruction in the Left Ventricular Outflow (LVOT). The delineation of the severity of the obstruction has several clinical implications, including the therapeutic decision. The echocardiogram is the initial test of choice for diagnostic investigation, and the physical stress echocardiogram (PE) complements it by quantifying the LVOT gradient. As it is a genetically inherited disease, genetic research will serve as a guide and possible investigation of family members. **Objective:** To evaluate the LVOT gradient at rest and on exertion during PE and relate it to the genetic data of a population with a previous echocardiographic diagnosis of HCM. **Methods:** In this research, data were analyzed at rest and exertion during PE, including the LVOT gradient, in the diagnosis of HCM with or without gradient, in order to investigate which are the most relevant diagnostic markers in HCM through PE. DNA was obtained and analyzed through blood or saliva samples, and the sequencing of genes related to HCM was performed on the DNA obtained in each sample. **Results:** Eighty patients were studied, with 61% male. Beta-blockers were the most used medication (47%). Palpitation was the most common symptom (62%), followed by chest pain (50%), dyspnea (40%) and syncope (22%). In the genetic test, 42,8% had a pathogenic variant for HCM. Of these, more than 40% were in the sarcomeric genes MYH7 and MYBPC3. There were 71 patients who underwent resting echocardiography (89% of the sample). The mean septum was 15.5mm. In those patients with a pathogenic variant in a sarcomeric gene, the mean septum was 16.4. 90% had some sign of diastolic dysfunction. Twenty-four PE tests were performed, 14 of which were performed on the treadmill and 10 on the bicycle. 48% presented a significant increase in gradient in the effort phase (labile gradient). Regarding arrhythmias, Ventricular ectopias were a little more frequent in the bicycle method (33%, against 28% in the treadmill method), and occurred in those patients who came closer to the maximum HR (around 90% of the HR maximum for age). **Conclusions:** The performance of PE in HCM showed that many patients may have a labile gradient in the LVOT, and many have arrhythmia at peak exertion, especially in those with a pathogenic variant for HCM. Major changes in the clinical profile and treatment depend on a refined risk stratification after the initial diagnosis, including patient education and the need for genetic investigation of family members.

**Keywords:** Hypertrophic Cardiomyopathy, Echocardiogram, Physical stress echocardiogram, Cardiogenetics.

## LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1	Fluxograma para utilização de EEF em pacientes com CMH	26
Quadro 1	Características da Hipertrofia Patológica x Fisiológica do VE	29
<b>Tabela 1</b>	Características gerais da população	35
Figura 2	Características da população: Renda Familiar	36
Figura 3	Características da população: Comorbidades	37
Figura 4	Características da população: Sintomas	37
Figura 5	Características da população: Medicamentos em uso	38
<b>Tabela 2</b>	Marcadores no Ecocardiograma	39
<b>Tabela 3</b>	Sintomas relatados x Marcadores Ecocardiográficos	39
Figura 6	Tipo de Ecocardiograma sob Estresse Físico: Bicicleta x Esteira (%)	40
<b>Tabela 4</b>	Variáveis Clínicas e Hemodinâmicas no Ecocardiograma de Esforço	40
<b>Tabela 5</b>	Variáveis por sexo no Ecocardiograma de Esforço: método Esteira	41
<b>Tabela 6</b>	Variáveis por sexo no Ecocardiograma de Esforço: método Bicicleta	41
<b>Tabela 7</b>	Gradiente no Ecocardiograma de Esforço	42
Figura 7	Ecoestresse Físico sob Bicicleta do paciente RMOA	43
<b>Tabela 8</b>	Painel Genético	43
Figura 8	Distribuição genética em pacientes com CMH obstrutiva	44
Tabela 9	Gradiente no Ecocardiograma de Esforço x Resultado de Exame Genético	45
Figura 9	Exames do paciente ARSR	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
VE	Ventrículo Esquerdo
AE	Átrio Esquerdo
FE	Fração de Ejeção
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
VSVE	Via de Saída do Ventrículo Esquerdo
GVSVE	Gradiente na Via de Saída do Ventrículo Esquerdo
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
EEF	Ecocardiograma sob Estresse Físico
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
TC	Tomografia computadorizada
MS	Morte Súbita
MSC	Morte Súbita Cardíaca
AVC	Acidente Vascular Cerebral
HF	História Familiar
FA	Fibrilação Atrial
IC	Insuficiência Cardíaca
BB	Betabloqueador
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
BRA	Bloqueador dos Receptores de Angiotensina
BCC	Bloqueador dos Canais de Cálcio
FC	Frequência Cardíaca
PA	Pressão Arterial
GR	Grau de Recomendação
NE	Nível de Evidência
VUS	Variant of Uncertain Significance (Variante de Significado Incerto)

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	14
2.1	A Cardiomiopatia Hipertrófica: Introdução .....	14
2.2	Fisiopatologia .....	14
2.3	Dados Genéticos da Cardiomiopatia Hipertrófica .....	16
2.4	Curso Clínico e Evolução da Cardiomiopatia Hipertrófica .....	18
2.5	Diagnóstico .....	20
2.5.1	O Ecocardiograma na Cardiomiopatia Hipertrófica .....	21
2.5.2	O Ecocardiograma sob Estresse Físico na Cardiomiopatia Hipertrófica .....	22
2.5.3	Outros métodos diagnósticos .....	23
2.6	Manejo na Cardiomiopatia Hipertrófica .....	24
2.7	Perspectivas Futuras .....	27
2.8	Cardiomiopatia Hipertrófica versus Coração de Atleta .....	28
3	OBJETIVOS .....	30
3.1	Objetivo Geral .....	30
3.2	Objetivos específicos .....	30
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	31
4.1	Caracterização do estudo .....	31
4.2	Local, período e protocolo de investigação .....	31
4.3	Critérios de Inclusão .....	31
4.4	Critérios de Exclusão .....	31
4.5	Aquisição de Imagens .....	32
4.5.1	Avaliação Ecocardiográfica .....	32
4.5.2	Avaliação Ecocardiográfica sob estresse .....	32
4.6	Avaliação Genética .....	33
4.7	Definição das variáveis desfechos e preditores e análises estatísticas .....	33
4.8	Princípios Éticos e legais .....	34
5	RESULTADOS .....	35
6	DISCUSSÃO .....	46
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS .....	53
8	CONCLUSÓES .....	54
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	55
10	Apêndice I (TCLE) .....	59
11	Apêndice II (instrumento de avaliação) .....	61

## 1. INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética de herança autossômica dominante, definida pela presença de uma hipertrofia do ventrículo esquerdo, muitas vezes gerando uma obstrução na Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (VSVE). É identificada por meio de ecocardiograma ou Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) (MARON, 2018).

O ecocardiograma transtorácico (ETT) é o exame inicial de escolha, no entanto apresenta limitações para detectar a CMH, dependendo do local da hipertrofia e da janela acústica do paciente. O Ecoestresse Físico (EEF) complementa o exame de repouso como uma avaliação rotineira de pacientes sintomáticos sem gradiente ou com gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (GVSVE) menor que 50mmhg, em repouso. Para este grupo, é um método seguro e confiável para medir o GVSVE durante o esforço e sólido diferenciador de pacientes com CMH não obstrutivos (gradiente ausente, tanto em repouso quanto no esforço) daqueles com gradientes lábeis (gradiente ausente no repouso e presente no esforço) (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

O EEF permite a avaliação do movimento sistólico anterior da válvula mitral, regurgitação mitral, gradientes de pressão do trato de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) ou da cavidade média, funções diastólica e sistólica durante o exercício em cicloergômetro ou esteira, proporcionando informações valiosas para explicar e avaliar o grau de gravidade de alguns dos sintomas (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

O papel do teste de esforço está bem definido para avaliação e tratamento de sintomas. No entanto, sua utilidade na previsão de desfechos, a fim de obter uma estratificação de risco mais precisa e melhorar os modelos prognósticos, é menos estabelecida. Sendo assim, avaliar esses pacientes no EEF irá guiar no manuseio quanto ao risco, para a liberação de atividade física, e quanto ao período para seguimento e acompanhamento ambulatorial (ROWIN; MARON; OLIVOTTO et al, 2017).

Existe ainda o papel fundamental da genética no auxílio ao diagnóstico e seguimento desses pacientes, bem como na identificação de Fenocópias que têm tratamento específico (Fabry, Amiloidose, Noonan ou Danon). Trata-se também de uma ferramenta indispensável para a investigação de familiares daqueles pacientes com variante patogênica no gene sarcomérico (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 - A Cardiomiopatia Hipertrófica: Introdução**

A CMH é uma doença genética de caráter complexo, cuja prevalência é estimada em um para cada 200-500 indivíduos, com uma leve predominância em homens (OMMEN; SEMSARIAN, 2021). Foi originalmente descrita como um tumor do coração, mas atualmente é definida como uma doença do sarcômero (MARON; MARON; SEMSARIAN 2012)

Caracteriza-se por hipertrofia ventricular esquerda (HVE) identificada na ausência de dilatação da câmara e de qualquer outra doença capaz de produzir anomalia semelhante (GERSH; MARON; BONOW, 2011). A ampla variação fenotípica é atribuída à ação de fatores ambientais e genéticos (GERSH; MARON; BONOW, 2011; MATTOS; TORRES; FREITAS, 2008). Um diagnóstico clínico de CMH em pacientes adultos pode ser estabelecido com ecocardiografia ou RMC mostrando uma parede na fase diastólica final com espessura  $\geq 15$  mm em qualquer local do ventrículo esquerdo, na ausência de outra causa de hipertrofia em adultos. Uma hipertrofia mais limitada (13–14 mm) pode ser diagnosticada quando presente em familiares de um paciente já com diagnóstico de CMH ou se houver um teste genético positivo (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

### **2.2 – Fisiopatologia**

A base molecular da cardiomiopatia hipertrófica parece ser a interação e ligação actina-miosina aumentadas de tal forma que os miócitos promovem a contração, ao mesmo tempo que retardam e prejudicam o relaxamento. A hipertrofia também causa aumento da rigidez, o que compromete ainda mais a função diastólica, além daquele desarranjo diastólico celular causado pela interação aumentada da actina-miosina. Em alguns pacientes, há hipertrofia suficiente para comprometer tamanho da câmara ventricular esquerda e volume sistólico (OMMEN; SEMSARIAN, 2021).

Embora a hipertrofia do tipo septal assimétrica seja o padrão morfológico mais comum da cardiomiopatia hipertrófica, ela pode aparecer como hipertrofia do VE concêntrica, apical ou de parede livre. A hipertrofia septal basal ocasiona o estreitamento da VSVE e produz um efeito de sucção, o efeito “Venturi”. Conseqüentemente, os folhetos mitrais e o aparelho subvalvar são puxados na direção do septo (movimento anterior sistólico, ou SAM, do inglês), contribuindo para

a obstrução da VSVE e ocasionando a regurgitação mitral variável (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

Anormalidades do aparelho valvar mitral também são comuns, e incluem alongamento e posicionamento anterior do folheto mitral anterior, músculos papilares hipertrofiados e deslocados, e inserções anormais das cordas tendíneas. O efeito do fluxo anormal na válvula mitral também inibe a coaptação do folheto mitral, resultando em regurgitação da válvula mitral. Juntas, essas características anatômicas distorcidas causam vários problemas funcionais, incluindo obstrução da VSVE. (OMMEN; SEMSARIAN, 2021).

A obstrução na cardiomiopatia hipertrófica é frequentemente dinâmica e varia com as condições hemodinâmicas, o tamanho do VE e a contratilidade. Estima-se que aproximadamente 60-70% dos pacientes apresentam obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em repouso ou com provocação fisiológica. Essa obstrução dinâmica da VSVE, com desenvolvimento de gradiente sistólico subaórtico, pode ser evidenciada em repouso ou sob provocação (MARON; MARON; WIGLE; BRAUNWALD, 2009). A obstrução ventricular esquerda foi, preliminarmente, interpretada como sendo fixa, produzida pela hipertrofia septal e consequente alteração da geometria da via de saída. O caráter dinâmico foi suspeitado através de manobras que, ao modificarem a pré e a pós-carga, alteravam a intensidade do sopro gerado (BRAUNWALD, OLDHAM, ROSS et al 1964). A presença de obstrução foi subseqüentemente comprovada durante estudo hemodinâmico, por meio de queda da pressão ventricular no trato de saída. À época, o comportamento lábil da obstrução pôde ser documentado em análises detalhadas através de intervenção farmacológica com vasodilatadores ou agentes inotrópicos, os quais, ao produzirem redução do volume ventricular esquerdo e da resistência vascular periférica, determinavam aumento do gradiente subaórtico. (WIGLE ED; HEIMBECKER; GUNTON, 1962).

A hipercontratilidade do músculo cardíaco é uma alteração fisiopatológica importante em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, e o principal determinante da obstrução dinâmica da VSVE (GHORAYEB, COSTA, CASTRO, et al 2013). Além disso, aumentos na contratilidade (como quando pratica atividade física, por exemplo), diminuições na pré-carga (por exemplo, desidratação ou hipovolemia relativa) e diminuições na pós-carga (por exemplo, redução da resistência vascular periférica) aumentam a obstrução. Portanto, todos os três eventos ocorrem quando um indivíduo transita de um estado de repouso para um estado ativo. Muitos

pacientes podem ter obstrução latente da via de saída (sem gradiente em repouso, mas facilmente aparente durante o esforço). Conseqüentemente, sintomas com esforço e sintomas que variam de dia para dia são comuns em pacientes com CMH obstrutiva (OMMEN; SEMSARIAN, 2021).

Tanto a regurgitação mitral, levando ao aumento atrial, quanto a disfunção diastólica do VE, contribuem para o aparecimento de Fibrilação Atrial (FA), presente em até 25% dos pacientes. A FA pode ser particularmente sintomática na cardiomiopatia hipertrófica, pois a perda da contribuição atrial para o enchimento ventricular esquerdo, bem como o aumento da frequência cardíaca, representam diminuição da pré-carga ventricular esquerda que pode aumentar a obstrução da via de saída (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

A obstrução da VSVE pode causar um gradiente de pressão substancial entre o ventrículo esquerdo e a aorta, de modo que a demanda miocárdica de oxigênio é aumentada, e some-se a isso uma diminuição da pressão de perfusão coronariana. Conseqüentemente, esses eventos levarão à isquemia miocárdica, que o paciente pode manifestar através de sintomas como dispneia ou precordialgia (OMMEN; SEMSARIAN, 2021).

Arritmias ventriculares também são observadas na cardiomiopatia hipertrófica, e morte súbita cardíaca ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes. Embora os mecanismos sejam pouco compreendidos, os fatores contribuintes provavelmente incluem aumento da demanda miocárdica de oxigênio (aumento da massa muscular e aumento do trabalho relacionado à obstrução do fluxo), diminuição do suprimento de oxigênio miocárdico (rede capilar menos densa), que juntos podem resultar em isquemia miocárdica. Além disso, muitos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica apresentam fibrose intramiocárdica que pode levar à heterogeneidade elétrica. A avaliação do risco de morte súbita cardíaca incorporando alguns desses fatores (ou substitutos desses marcadores), bem como marcadores de gravidade da doença, são uma parte importante do manejo da cardiomiopatia hipertrófica (OMMEN; SEMSARIAN, 2021).

### **2.3 – Dados Genéticos da Cardiomiopatia Hipertrófica**

A CMH é uma doença com padrão autossômico dominante, com expressividade variável e penetração incompleta relacionada à idade. Geralmente causada por variantes patogênicas em genes responsáveis pela formação do sarcômero cardíaco, é a cardiomiopatia hereditária mais comum. O risco de

recorrência em parentes de primeiro grau (pais, filhos e irmãos) do indivíduo afetado é de 50%. Já o risco de manifestar a doença depende da penetrância do gene. Variantes patogênicas nos genes do sarcômero são encontradas em cerca de 30% dos pacientes com CMH, e em mais de 60% daqueles com doença familiar (AHLUWALIA; HO, 2021). Em cerca dos 70% dos casos genotipados, os genes mais frequentemente envolvidos são o MYBPC3 e o MYH7 (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

Alterações nos genes que codificam miofilamentos contráteis do sarcômero são responsáveis pela CMH. Conforme Ahluwalia e Ho (2021, p. 1), “existem oito genes sarcoméricos principais com evidências definitivas para causar CMH: MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1, MYL2 e MYL3 – e atualmente quatro genes com evidências moderadas: CSRP3, TNNC1, ACTN2 e JPH2”. Painéis de testes genéticos mostram uma vasta heterogeneidade e diversas moléculas com mais de 1500 variantes patogênicas nos genes sarcoméricos, tornando difícil a localização da mutação (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Em termos de fisiopatologia, o processo inicia com a alteração primária do gene, seguida pela prejudicada expressão proteica, defeituosa função do sarcômero e terminando com modificações pós-translacionais e fatores mitóticos (WOLF, 2019).

As fenocópias da CMH incluem a doença de Fabry (causada por variantes em GLA), amiloidose familiar (causada por variantes em TTR), síndrome de Noonan, e outras rasopatias (causadas por variantes em genes na via quinase Ras/proteína ativada por mitógeno (MAP)), doença de Danon (causada por variantes em LAMP2) e doença de armazenamento de glicogênio (incluindo doença causada por variantes em GAA e PRKAG2). No entanto, existem aqueles pacientes nos quais os testes genéticos não identificam nenhuma variante clinicamente significativa, sendo categorizados como com HCM não sarcomérico. Pacientes com teste genético negativo e sem histórico familiar da doença são denominados como portadores de CMH não familiar. Tais pacientes tem um curso clínico menos grave, com menor risco de mortalidade, e a CMH aparece geralmente numa idade mais avançada, em comparação com outros pacientes com CMH (AHLUWALIA; HO, 2021).

Muito embora o diagnóstico ocorra geralmente nos pacientes sintomáticos, estes equivalem a apenas 6% dos pacientes com CMH. Sendo 10% o total de pacientes identificados clinicamente (4% assintomáticos), ainda temos 90% não diagnosticados. Daqueles não reconhecidos como portadores de CMH, os sintomáticos podem não ser tratados adequadamente além de não detectar,

eventualmente, a presença da doença em seus familiares do 1º grau (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021). Por isso, é de suma importância que os pacientes com diagnóstico de imagem de CMH e aqueles com histórico familiar da doença sejam testados geneticamente, pois, além de identificar a etiologia molecular da doença, esclarecendo o diagnóstico e facilitando manejo adequado, ajuda a informar a gestão familiar (AHLUWALIA; HO, 2021).

Esclarecer o diagnóstico de uma doença genética pode ser um desafio e, por conseguinte, é imprescindível o aconselhamento pré e pós-teste apropriado, a fim de comunicar efetivamente os resultados e suas implicações para o paciente e sua família. Os pacientes devem estar preparados para todos os cenários possíveis de teste, incluindo receber resultados ambíguos, e entender que resultados negativos (não identificar uma variante clinicamente significativa, também chamada de VUS – *Variant of Uncertain Significance*) não excluem a possibilidade de que a doença está presente, podendo ser reclassificados no futuro (AHLUWALIA; HO, 2021).

Ao realizar o teste genético, os parentes que possuem uma variante patogênica no gene são classificados como genótipos-positivos, porém sem sinais e sintomas. Apesar disso, necessitam de acompanhamento clínico. A frequência da avaliação clínica seriada (exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma) é determinada pela idade: considerar a triagem inicial na primeira infância, depois a cada 12–18 meses em crianças e adolescentes, e a cada cinco anos em pacientes com mais de 21 anos de idade (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). No entanto, quando o teste genético do caso índice não é definitivo (caso o paciente tenha uma variante de significado incerto - VUS), os parentes em risco não devem ser submetidos ao teste genético, devendo realizar exames clínicos seriados para avaliar o desenvolvimento da doença (AHLUWALIA; HO, 2021).

Vale ressaltar ainda que, em pacientes com suspeita de CMH, segundo a diretriz de 2020 da *American Heart Association*, exame físico e uma história médica e familiar de três gerações é recomendada como parte da avaliação diagnóstica inicial (GR 1 / NE B), e ainda que o teste genético é benéfico em elucidar a base genética para facilitar a identificação de familiares em risco de desenvolvendo CMH (GR 1 / NE B) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

#### **2.4 – Curso Clínico e Evolução da Cardiomiopatia Hipertrófica**

Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica geralmente serão diagnosticados através de uma de três maneiras: avaliação de sintomas relacionados ao esforço

(dispneia, angina ou síncope e pré-síncope), como parte da triagem familiar sistemática (quando a cardiomiopatia hipertrófica já está reconhecida na família), ou incidentalmente, como resultado de teste feito durante a avaliação de outra condição médica (WILHELM, 2021).

Como dito anteriormente, apenas 6% dos pacientes com CMH são sintomáticos. Já os pacientes em risco podem não manifestar sintomas ou sinais até o início ou meio da idade adulta. Isso mostra que a CMH é compatível com uma vida normal (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

Pacientes com uma mutação proteica do sarcômero apresentam uma maior prevalência de histórico familiar de CMH e Morte Súbita (MS) em relação àqueles sem mutação. Eles também tendem a ter hipertrofia mais grave, anormalidades morfológicas do aparelho da válvula mitral, função microcirculatória coronariana anormal e fibrose miocárdica (OLIVOTTO; GIROLAMI; SCIAGRA et al, 2011). Um registro multicêntrico sugeriu que o risco de eventos adversos ao longo da vida (por exemplo, morte, Insuficiência Cardíaca, Acidente Vascular Cerebral, Arritmia, FA) causados pela CMH é maior nesses pacientes, principalmente se forem diagnosticados no início da vida (HO; DAY; ASHLEY et al, 2018).

Apesar de muitos trabalhos relatarem a CMH como causa comum de morte súbita, novos estudos têm mostrado que estes relatos não foram confirmados. Diagnósticos de autópsias mostraram coração estruturalmente normal em pacientes com diagnóstico prévio de CMH, por exemplo. Além disso, a incidência de MS relacionada ao exercício entre pacientes com CMH na população geral é realmente bastante rara: em 70 milhões de pessoas em anos de acompanhamento (entre 2005 e 2016) na população geral (de 10 a 45 anos) em Ontário, ocorreram apenas 53 mortes súbitas atribuíveis à CMH, e apenas 17% destes estavam relacionados a exercícios moderados ou vigorosos (09 episódios). (WEISSLER, ALLAN, CUNNINGHAM et al, 2019).

Este estudo sugere que a taxa de incidência estimada da MSC relacionada à CMH associada ao exercício é de 0,064/1.000 CMH pessoa-ano. Embora baixa, essa incidência é, no entanto, dez vezes maior do que o risco global de parada cardíaca durante o esporte competitivo na população geral de 12 a 45 anos, de 0,76/100.000 pessoas-anos (WILHELM, 2021). Da mesma forma, um estudo prospectivo sobre morte súbita em adultos jovens ( $\leq 35$  anos) realizado na Austrália constatou que a maioria dos casos de MS em HCM ocorreu durante o repouso ou exercício leve (BAGNALL; WEINTRAUB; INGLES, et al).

Muitos pacientes com CMH são assintomáticos, sendo diagnosticados acidentalmente, como resultado de exames de rotina. Porém, alguns pacientes com CMH podem procurar o médico por apresentar sintomas, sendo mais comum palpitação, dispneia, dor precordial, pré-síncope e síncope. A palpitação costuma ser comum, e é um achado que deve lembrar o diagnóstico tanto de Fibrilação Atrial, como de arritmias mais complexas (Taquicardia Ventricular Não-Sustentada), indicando nesses pacientes a necessidade de Cardiodesfibrilador Implantável para a prevenção de MS. A dispneia aos esforços deve chamar atenção para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (IC), sendo indispensável a avaliação desses pacientes através do Ecocardiograma, a fim de avaliar a possibilidade de tratamento direcionado, como a Miectomia ou a Ablação Septal (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

O manejo atual e eficaz mudou a história natural da doença, com a prevenção de MS e a reversão da IC, transformando a CMH contemporânea em uma doença tratável. Estudos mostram que pacientes em risco de desenvolver ou que desenvolvem complicações relacionadas à doença, tais como eventos de MS, ou de FA levando a AVC, ou ainda sintomas de IC devido disfunção sistólica, ou sintomas limitantes devido a disfunção diastólica ou por causa da Obstrução da VSVE, nesses pacientes a aplicação de terapias e intervenções cardiovasculares contemporâneas reduziu as taxas de mortalidade de CMH para <1,0%/ano. A diminuição das taxas de morte súbita na CMH parece agora ter mudado o foco para a IC como a principal causa de morbidade e mortalidade relacionadas à doença e, portanto, maior necessidade de tratamento nesses pacientes (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

## **2.5– Diagnóstico**

Os exames iniciais mais comuns para pacientes com suspeita de ter CMH são o Eletrocardiograma, que é normal em mais de 5% dos pacientes, no entanto, dentre os achados mais comuns temos: padrão strain, sinais de sobrecarga Ventricular esquerda e padrão de isquemia subepicárdica (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

Outro exame utilizado é o Ecocardiograma, que é a principal modalidade de imagem para fazer o diagnóstico e caracterizar o status clínico e hemodinâmico do paciente (WILHELM, 2021). Em pacientes com suspeita de CMH, um ETT é recomendado na avaliação inicial: Grau de Recomendação (GR) 1 / Nível de Evidência (NE) B. Para pacientes sintomáticos com CMH que não têm um gradiente

≥50 mmHg na VSVE em repouso ou com manobras provocativas, EEF é recomendado para a detecção e quantificação de gradiente dinâmico (GR 1 / NE B) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

### **2.5.1 – O Ecocardiograma na Cardiomiopatia Hipertrófica**

A introdução da ecocardiografia aplicada ao diagnóstico da CMH, entre 1969 e 1973, permitiu não somente a apreciação de aspectos já evidenciados à investigação invasiva, como contribuiu de forma decisiva para identificação de formas não obstrutivas e de mecanismos geradores de obstrução (SHAH, GRAMIAK, KRAMER, 1969).

Foi identificada a potencial relação entre a obstrução da VSVE e sintomas cardiovasculares. A obstrução crônica, além de constituir estímulo para o desenvolvimento de hipertrofia, determina aumento do estresse parietal do VE, condicionando à isquemia miocárdica e fibrose de substituição, fatores determinantes de disfunção diastólica e arritmias (MARON, OLIVOTTO, BETOCCHI et al, 2003). No entanto, os pacientes podem ser assintomáticos, ou manifestar sintomas leves, ou também ser muito sintomáticos, sendo os sintomas mais comuns a dispneia, a dor precordial, fadiga, pré-síncope e síncope (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

O Ecocardiograma Transtorácico (ETT) possibilita a avaliação dos padrões morfológico e funcional cardíacos, além de propiciar e fornecer dados prognósticos. A hipertrofia ocorre frequentemente no septo ântero-basal, na parede pósterio-anterior e no septo pósterio-medial, acometendo um ou dois segmentos em 10% dos casos. A hipertrofia apical e a forma concêntrica ocorrem em 1% dos casos (THEIS, BOS, BARTLESON et al, 2006). No entanto, o ETT apresenta limitações para detectar a CMH, dependendo do local da hipertrofia e da janela acústica do paciente, dentre outros fatores (ELLIOTT, ANASTASAKIS, BORGER, 2014).

A avaliação da valva mitral (VM) é fundamental. Segundo OLIVEIRA, LEAL, TAVARES et al (2021, p. 2):

O movimento anterior sistólico (SAM) da VM em direção à VSVE de CMH tem especificidade de 99% para CMH obstrutiva de etiologia genética. A regurgitação valvar mitral frequentemente acompanha a CMH obstrutiva e está relacionada ao SAM. O aumento do volume do átrio

esquerdo > 118 ml denota disfunção diastólica do VE, regurgitação mitral e miopatia atrial, sendo preditor de IC, morte e FA. A análise das funções diastólica e sistólica do VE é essencial para o manuseio. Na disfunção diastólica observa-se diminuição do volume devido à hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). O estudo da relação  $E/e'$ , velocidade de propagação do color M mode e pico de velocidade da onda E predizem a tolerância ao exercício e se houve redução das pressões de enchimento após a miectomia ou ablação septal alcoólica.

A avaliação do Gradiente da VSVE constitui uma etapa importante da ecocardiografia de repouso em portadores de CMH. No Ecocardiograma o GVSVE obstrutivo é caracterizado pelo “sinal do punhal” (*shaped*), que traduz um atraso no pico do fluxo, provocando uma obstrução subaórtica devido ao movimento sistólico anterior da Valva Mitral em direção ao septo interventricular, na metade da sístole, produzindo um efeito Venturi, gerado pela vigorosa contração ventricular. Além disso, um mecanismo de impedância no fluxo sanguíneo na VSVE gera um gradiente de pressão entre a cavidade ventricular e a aorta. Este é, portanto, corroborado com o espessamento e abaulamento do septo para dentro da cavidade do VE, o deslocamento apical dos músculos papilares e o alongamento do folheto anterior da VM, que reduzem a área seccional da VSVE devido a forças hidrodinâmicas (forças de venturi e arrasto), causando o movimento anterior sistólico da VM e ejeção precoce e rápida do VE (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

### **2.5.2 – O Ecocardiograma sob Estresse Físico na Cardiomiopatia Hipertrófica**

O gradiente é considerado obstrutivo quando >30 mmHg (velocidade de fluxo: 2,7m/s) (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021). O GVSVE lábil é definido como aquele não observado durante o ecocardiograma em repouso, mas é induzido pelo teste de esforço. Alguns pacientes com CMH são sintomáticos, mas possuem gradiente da VSVE baixo. Esses pacientes acabam precisando de uma melhor investigação, e é aí que entra o Ecocardiograma sob estresse físico, ou simplesmente Ecoestresse Físico (EEF). As diretrizes da *American Heart Association* para CMH de 2020 recomendam a avaliação inicial da medida do GVSVE de todos os pacientes com CMH em repouso, utilizando manobra de Valsalva nas posições semi-supina, sentada ou ereta. As diretrizes recomendam o

EF em pacientes com CMH sintomáticos com pico de Gradiente da VSVE < 50 mmHg (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). No entanto, estas diretrizes não aconselham o teste de estresse com dobutamina na CMH, pois esta aumenta a contratilidade cardíaca sem aumento da pré-carga, resultando em diminuição da dimensão sistólica final do VE, em indivíduos saudáveis. Esses achados em pacientes com CMH não são relacionados a sintomas durante o esforço ou a tolerância ao exercício. Contudo, o teste utilizando esforço físico é recomendado na CMH por ser fisiológico, fornecendo informações personalizadas, como sintomas apresentados durante o esforço e tolerância ao exercício, reproduzindo as atividades diárias (PICANO, 2015).

O EEF, em portadores de CMH, pode ser realizado mediante esteira rolante, ergômetro sentado (bicicleta) e ergômetro (supino ou semi-supino), não havendo uma modalidade específica recomendada. A bicicleta supina tem a vantagem de permitir o registro de imagens durante o pico do esforço e as desvantagens de se atingir menor grau de estresse máximo e menor reprodutibilidade dos sintomas clínicos (OTTO, 2012).

O EEF traz informações valiosas, como: achados eletrocardiográficos, achados hemodinâmicos (comportamento da PA e da FC), magnitude dos gradientes atingidos, duração e tolerância ao esforço, além da correlação dos sintomas com o esforço físico (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021). Trata-se, portanto, de um exame provocativo para quantificar o GVSVE em pacientes sintomáticos sem gradiente ou com pequenos gradientes mensuráveis em repouso (< 50 mmHg), assim como assintomáticos com baixos gradientes (< 50 mmHg) (LANCELLOTTI, PELLIKKA, BUDTS et al, 2017). Vale ressaltar que um Gradiente  $\geq$  50 mmHg em repouso contraindica o EEF (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

### **2.5.3 – Outros métodos diagnósticos na Cardiomiopatia Hipertrófica**

A RMC mostra-se um método de diagnóstico aprimorado, que fornece imagens tomográficas de alta resolução, e é usada com frequência na análise da morfologia e desempenho do VE (VOGEL-CLAUSSEN, SANTAULARIA, NEWATIA, et al). Estudos recentes demonstram a importância da RMC no diagnóstico da CMH, permitindo a verificação acurada do padrão e extensão da hipertrofia ventricular, principalmente quando localizada na região anterolateral ou apical, ou no ventrículo direito (ELLIOTT, ANASTASAKIS, BORGER, 2014). Além disso, a RMC, apesar de raramente distinguir as causas de CMH através apenas de suas propriedades

magnéticas, pode, contudo, sugerir diagnósticos específicos, conforme a distribuição e a gravidade da expansão intersticial, levantando assim diagnósticos diferenciais, tais a doença de Fabry e a Amiloidose (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Portanto, para pacientes com suspeita de CMH, mas que na ecocardiografia o diagnóstico é inconclusivo, ou naqueles em que há suspeita de diagnósticos alternativos, a RMC é indicada. (GR 1 / NE B) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

Existe ainda a Tomografia Computadorizada, naqueles pacientes com dúvida no Ecocardiograma e onde a RMC não está disponível (GR 2b / NE C). Outro exame disponível é o Estudo hemodinâmico, para avaliar severidade do gradiente na VSVE, quando outros métodos não foram eficazes (GR 1 / NE B), e naqueles pacientes com risco de doença aterosclerótica e que serão submetidos a cirurgia de Miectomia (GR 1 / NE B) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

## **2.6– Manejo na Cardiomiopatia Hipertrófica**

As drogas empregadas para controlar os sintomas da CMH tem pequeno ou nenhum efeito no GVSVE em repouso, com exceção da disopiramida (MALTÊS, LOPES, 2020). No entanto, os gradientes induzidos pelo exercício são diminuídos pelo uso dos betabloqueadores. Dessa forma, os pacientes fisicamente ativos e que têm gradiente lábil devem ser tratados precocemente com betabloqueadores. Isso reduz as elevadas pressões de enchimento do VE durante o esforço (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

O tratamento atual foca em melhorar sintomas e função diastólica, utilizando betabloqueadores ou verapamil, ou ainda opções invasivas para aqueles com sintomas refratários (Alcoolização Septal ou Miectomia) (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

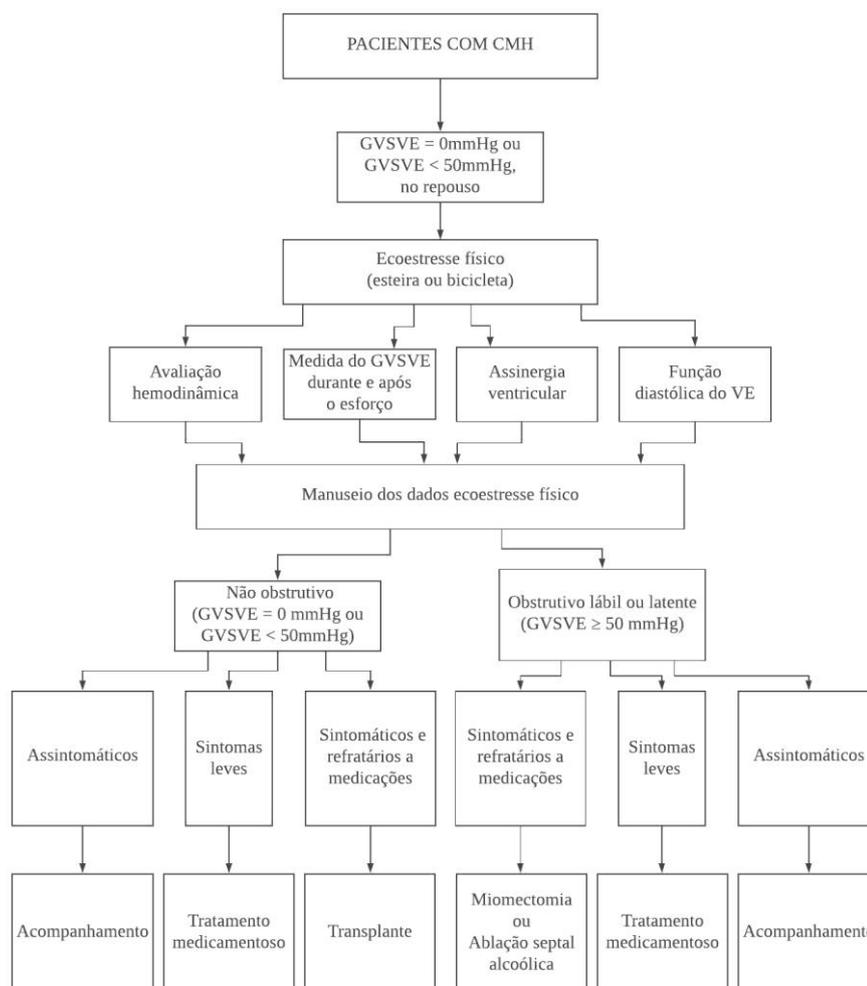
O manejo da fibrilação atrial abrange amplamente terapias farmacológicas, como betabloqueadores, anticoagulação e, em alguns pacientes, a necessidade de ablação da fibrilação atrial. O risco de acidente vascular cerebral relacionado à fibrilação atrial é maior em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, aproximadamente 3% ao ano (o que equivale a uma pontuação CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 3 na população geral), de modo que a anticoagulação geralmente é indicada independentemente dessa ferramenta de pontuação (WILHELM, 2021).

Conforme dito anteriormente, o Ecocardiograma é uma grande ferramenta para guiar o manejo dos pacientes com CMH, principalmente nos pacientes

sintomáticos e com gradiente lábil. Pacientes sem obstrução na VSVE em repouso, mas que ao serem submetidos ao esforço desenvolvem sintomas importantes e gradientes significativos (GVSVE >50mmhg), serão encaminhados para a miectomia ou ablação septal alcoólica (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021). Esses procedimentos irão prevenir o desenvolvimento da IC, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida. No entanto, quando durante o esforço não há aumento do gradiente naqueles pacientes sem obstrução significativa em repouso, e esses pacientes apresentam sintomas de IC e são refratários ao tratamento medicamentoso, é indicado o transplante cardíaco (HIEMSTRA, DEBONNAIRE, VANZWET, et al 2018).

Miectomia septal e ablação septal alcoólica e percutânea são indicados para pacientes sintomáticos com GVSVE em repouso, refratários à terapia medicamentosa (GR 1 / NE C) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Também são indicados para casos sintomáticos com pico máximo do GVSVE  $\geq 50$  mmHg durante o EEF, mesmo que o Gradiente não seja observado em repouso (GR 1 / NE C) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Além disso, o EEF também é útil para determinar a eficácia pós-operatória desses procedimentos terapêuticos (HALPERN, SWISTEL, PO, 2015).

Abaixo segue um fluxograma com as principais recomendações do manejo dos pacientes com CMH, retirado de OLIVEIRA, LEAL, TAVARES et al (2021, p. 5).



**Figura 1:** Fluxograma proposto para utilização de ecoestresse físico em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica sem gradiente (gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo = 0 mmHg) ou com gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (< 50 mmHg). (Usado com Permissão)

Ainda sobre o manejo de pacientes com CMH, uma dúvida que sempre paira nos consultórios de cardiologia, bem como na cabeça dos pacientes, é sobre a liberação para a prática de atividade física. Os *Guidelines* mais antigos eram contra a liberação para a prática de atividade física, recreativa ou competitiva. No entanto, os últimos *Guidelines* têm utilizado uma abordagem mais liberal. Diretrizes mais recentes sugerem a participação em atividades recreativas de alta intensidade ou esportes competitivos de moderada a alta intensidade, atividades que podem ser consideradas individualmente, tendo em consideração o fenótipo da doença, idade e características de risco. As recomendações devem seguir uma avaliação abrangente e tomada de decisão compartilhada, depois de garantir que o paciente compreenda o risco potencial de MS associada à atividade (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Vale lembrar também que o sedentarismo está associado ao processo

Aterosclerótico, que é tão danoso ao coração ou ainda mais que a CMH (GHORAYEB, COSTA, CASTRO, et al 2013).

Tendo em vista a prevenção da MS, um procedimento adotado é o implante de CDI em pacientes com risco de evento. Para pacientes com CMH e TV sustentada documentada ou parada cardíaca prévia, a colocação de CDI é recomendada (GR 1 / NE B) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

Existe uma série de fatores de risco associados a eventos de MS que foram listados nas últimas diretrizes, na tentativa de auxiliar na prevenção de um desfecho de MS. Esses principais fatores de risco incluem:

- a. um episódio de morte súbita julgada definitiva ou provável atribuível à CMH em  $\geq 1$  em parentes de primeiro grau ou parentes próximos com idade  $\leq 50$  anos;
- b. HVE maciça com medida  $\geq 30$  mm em qualquer segmento do VE;
- c.  $\geq 1$  episódios recentes de síncope suspeitos pela história clínica para ser arritmico (ou seja, improvável de ser de etiologia neurocardiogênica [vasovagal]);
- d. aneurisma apical do VE, independente do tamanho;
- e. Disfunção sistólica do VE (FE  $< 50\%$ ).

Para pacientes adultos com CMH e com  $\geq 1$  maior fatores de risco para MSC, é razoável oferecer um CDI (GR 2a / NE B) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

## 2.7- Perspectivas Futuras

O Mavacamten é a grande promessa de terapia, e pode ser liberada dentro de um ano. Mavacamten é um inibidor alostérico da miosina adenosina trifosfatase específica para o coração. Por sua função na redução de pontes cruzadas de actina-miosina, melhora a função diastólica e a energia em modelos animais de CMH *in vitro* e *in vivo* (OLIVOTTO; OREZIAK; BARRIALES-VILLA et al, 2020).

O estudo EXPLORER-HCM acompanhou pacientes em uso de Mavacamten em um seguimento de 30 semanas, na dose de 5mg 2x/dia vs placebo, em um estudo randomizado, duplo-cego, em pacientes com CMH com obstrução de VSVE com gradiente  $\geq 50$ mmHg e NYHA classe II ou III. Entre maio de 2018 e julho de 2019, 429 adultos foram avaliados quanto à elegibilidade, dos quais 251 (59%) foram inscritos e designados aleatoriamente. Dos 123 pacientes aleatoriamente designados para Mavacamten, 92 (75%) completaram o questionário de cardiomiopatia de *Kansas City* (KCCQ) no início e na semana 30, e dos 128

pacientes aleatoriamente designados para placebo 88 (69%) completaram o KCCQ na linha de base e na semana 30 (OLIVOTTO, OREZIAK, BARRIALES-VILLA, et al, 2020).

No grupo Mavacamten houve uma melhora média de 9,1 pontos no questionário (KCCQ), bem superior ao placebo (uma mudança de 5 pontos na pontuação é considerada clinicamente significativa). 36% dos pacientes com Mavacamten tiveram uma melhora  $\geq 20$ , contra 15% de pacientes do grupo placebo, resultando num NNT de 5 para esse desfecho (OLIVOTTO; OREZIAK; BARRIALES-VILLA et al, 2020). Uma das limitações desse estudo é que ele avaliou somente paciente com CMH obstrutiva, não podendo extrapolar resultados para outros grupos.

Recentemente, no congresso do American College of Cardiology (ACC 2022), foi apresentado o estudo VALOR-HCM, com o propósito de entender se o uso de Mavacamten poderia adiar ou evitar intervenções em pacientes muito sintomáticos que se encontravam em plano de Tratamento de Redução Septal (cirúrgicas ou percutâneas). Foram incluídos pacientes com fração de ejeção preservada, espessura septal  $\geq 15$  mm ou  $\geq 13$  com história familiar de MCH, sintomáticos graves apesar de máximas doses de tratamento toleradas, com obstrução dinâmica em repouso ou Valsalva  $\geq 50$  mmHg (DESAI, WOLSKI, OWENS et al, 2022).

Evidenciou-se que nos pacientes tratados com Mavacamten a necessidade de Terapia de Redução Septal se reduziu de maneira significativa (17,0% vs. 76,8%;  $p < 0,0001$ ), com melhora da classe funcional (27% vs. 2%) e menor gradiente de repouso e de esforço na comparação com placebo. O medicamento também levou a uma redução em torno de 33 mmHg no gradiente VE-aorta. Os principais efeitos colaterais foram FA (7%), náusea e rash cutâneo. Além disso, 7% do grupo controle apresentaram taquicardia ventricular, enquanto nenhum participante do grupo de tratamento teve a arritmia. Infelizmente, o tamanho amostral (112 pacientes) ainda não foi suficiente para avaliar desfechos mais duros, como mortalidade e internações (DESAI, WOLSKI, OWENS et al, 2022).

## **2.8 - Cardiomiopatia Hipertrófica versus Coração de Atleta**

Uma entidade que deve ser lembrada como diagnóstico diferencial da CMH é o coração de atleta. Nestes pacientes, a HVE ocorre após anos de treino intenso, porém os achados ecocardiográficos do coração de atleta são similares àqueles da

cardiomiopatia hipertrófica (GHORAYEB, COSTA, CASTRO, et al 2013). No entanto, Braunwald lista as principais diferenças da seguinte maneira:

Quadro 1: Características da Hipertrofia Patológica x Fisiológica do VE

CARACTERÍSTICA	HIPERTROFIA PATOLÓGICA DO VE (CMH)	HIPERTROFIA FISIOLÓGICA DO VE (CORAÇÃO DE ATLETA)
Padrão focal de hipertrofia do VE	+	+
Cavidade do VE <45 mm	+	0
Cavidade do VE >55 mm	0	+
Dilatação do átrio esquerdo	+	+
Padrões bizarros do ECG	+	+
Padrão anormal de enchimento do VE	+	+
História familiar de CMH	+	0
Diminuição da espessura do VE com o descondicionamento	0	+
Aumento do Vo2 >110%	0	+
Realce tardio com gadolínio	+	0
Mutação sarcomérica patogênica	+	0

CMH: Cardiomiopatia Hipertrófica; VE: Ventrículo Esquerdo; VO2 = consumo de oxigênio de pico; + = presente; 0 = ausente.

*BRAUNWALD – TRATADO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, 10ª EDIÇÃO, by Elsevier. Diretrizes de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia.*

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral:**

Avaliar o gradiente da VSVE em repouso e no esforço ao EEF e relacionar com os dados genéticos de uma população com diagnóstico ecocardiográfico prévio de CMH.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- ✓ Descrever o estágio da CMH de acordo com o EEF;
- ✓ Comparar o gradiente no EEF no repouso e no esforço;
- ✓ Avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo na população estudada;
- ✓ Analisar os dados genéticos desses pacientes;
- ✓ Avaliar as características clínicas dos pacientes com CMH.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 Caracterização do Estudo:**

Estudo observacional, transversal, com amostra não-aleatória de indivíduos selecionados de forma consecutiva, procedentes de ambulatórios de cardiologia conveniados ao SUS e da rede privada, tanto da capital quanto do interior do Estado de Sergipe.

### **4.2 Local, período e protocolo de investigação:**

Foram recrutados pacientes dos consultórios de cardiologia em Sergipe, do ambulatório da cardiologia no HU/UFS, no período de Janeiro de 2021 e Junho de 2022, bem como pacientes do Banco de Dados da Linha de Pesquisa em andamento coordenada por Dra Joselina Oliveira de Hospitais Públicos e Privados.

Foram realizados ETT e EEF, a fim de avaliar os parâmetros descritos nos objetivos, e analisados os resultados de exames genéticos dos pacientes.

A triagem dos pacientes da pesquisa foi realizada pelo mestrando e pela orientadora Dra Joselina Luzia Menezes Oliveira, ambos cardiologistas. Já a coleta de dados clínicos e dos exames foi realizada pelo mestrando, e pelas Dra Joselina Luzia Menezes Oliveira e Dra Irlaneide Tavares (também cardiologista), e pelos alunos de PIBIC, supervisionados pelos médicos anteriormente descritos. A investigação genética, bem como a coleta de amostra para análise, foi coordenada pelo médico Geneticista Dr. Émerson Santana, aluno de Doutorado da UFS com a mesma linha de pesquisa. Em caso de dúvidas, os cardiologistas assistentes também foram consultados.

### **4.3 Critérios de Inclusão:**

Todos os pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de CMH com base nos critérios da Diretriz da *American Heart Association* foram incluídos (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

### **4.4 Critérios de Exclusão:**

Pacientes com Estenose Aórtica e cardiomiopatia hipertensiva foram excluídos.

Pacientes que não assinaram o TCLE ou que não responderam ao questionário, também foram excluídos.

## **4.5 Aquisição de Imagens**

### **4.5.1 - Avaliação Ecocardiográfica**

O ETT foi realizado nos indivíduos para estabelecer o diagnóstico de CMH com a tecnologia disponível em aparelhos da GE ou Philips.

O ETT foi utilizado para estabelecer o diagnóstico de CMH com base nos seguintes critérios: hipertrofia ventricular máxima (HVM) inexplicável  $\geq 15$  mm em qualquer segmento cardíaco ou HVM  $\geq 13$  mm em um paciente com história familiar de CMH. A apresentação obstrutiva foi definida por um gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo  $\geq 30$  mmHg em repouso ou após manobra de Valsalva ou em ortostatismo.

Os diâmetros do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE), volume diastólico final do VE e volume sistólico final do VE foram determinados pelo modo M ou da imagem em 2D. A fração de ejeção (FE) e a função diastólica foram calculadas pelo método de Simpson e pelo Doppler pulsátil, respectivamente.

### **4.5.2 - Avaliação Ecocardiográfica sob Estresse**

O EEF, em portadores de CMH, foi realizado mediante esteira rolante no protocolo de Bruce com as imagens registradas imediatamente após o esforço físico; ou ergômetro sentado (bicicleta), no protocolo de Astrand, não havendo uma modalidade específica recomendada. A escolha do protocolo a ser utilizado foi feita considerando as preferências do paciente, do médico executor e da instituição. Fundamentalmente, o paciente foi encorajado a atingir pelo menos 85% da FC máxima, ou até o surgimento de sintomas limitantes. O exame deveria ser interrompido apenas nas seguintes condições: pressão arterial sistêmica (PA)  $> 250/120$  mmHg; queda da PA  $> 10$  mmHg em comparação com a pressão arterial pré-teste; presença de taquiarritmia sustentada ou hipocinesia extensa; ocorrência de dispneia e precordialgia (PICANO, 2015).

Quando as queixas da limitação nos exercícios diários não se refletiam no exame formal, atentava-se para o nível de condicionamento pré-existente e a motivação do paciente, neste caso cabendo ao médico motivá-lo, transmitindo segurança quanto aos equipamentos e pessoas envolvidas no ambiente da realização do exame.

#### **4.6 - Avaliação Genética**

Foram realizadas consultas de aconselhamento genético pré e pós-testes. Os indivíduos que preenchem os critérios de inclusão e que concordaram em participar do estudo, após assinarem o TCLE, tiveram amostras biológicas colhidas.

Amostras de sangue (3ml, armazenadas em tubo com anticoagulante EDTA da marca Greinerbio-one) ou amostras de saliva (kits da empresa canadense DNA-Genotek- Ref OG-510) foram enviadas para o laboratório americano *INVITAE* e foram processadas/analizadas gratuitamente pelo programa DETECT (programa de apoio diagnóstico da própria empresa INVITAE). No DNA obtido em cada amostra foi realizado o sequenciamento de 186 genes relacionados a cardiomiopatias hipertróficas através da técnica NGS (Next Generation Sequencing).

Os resultados foram tabulados e somente as alterações nos genes classificadas como patogênicas e provavelmente patogênicas foram consideradas como relacionadas à etiologia da CMH.

#### **4.7 - Definições das variáveis desfechos e preditores e análises estatísticas**

A confirmação do diagnóstico de CMH foi a variável de desfecho primário.

Foram avaliadas as variáveis contínuas: idade, peso e altura, volume do AE, a relação E/E', GVSVE, Fração de Ejeção, espessura do Septo, diâmetros sistólico e diastólico do VE. Quanto às variáveis categóricas, serão expressas em números absolutos e percentual. Foram analisados os seguintes parâmetros: medicações em uso, sexo, HF para CMH, HF para MS, Disfunção Diastólica e Insuficiência Mitral. A taxa de frequência da CMH sem GVSVE, com GVSVE em repouso e com GVSVE Lábil foram estimadas em frequência simples.

Para teste de associação das variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher. As variáveis categóricas, frequências simples e relativas estão sendo utilizadas com os seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão.

Considerando a amostragem de forma aleatória, com pacientes selecionados de modo consecutivo, tomando como base o intervalo de confiança de 95%, uma estimativa de 30% e uma diferença de 10%, considerando ainda uma expectativa de perda de 10%, o N amostral de 80 pacientes.

A análise estatística foi realizada através do IBM® - Statistical Package for the Social Science – SPSS® versão 21 – para OS X, versão para teste.

#### **4.8 Princípios Éticos e legais**

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Todos os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 – Resultados Gerais

Um total de oitenta pacientes foram estudados, cujas características gerais encontram-se descritas na Tabela abaixo (Tabela 1).

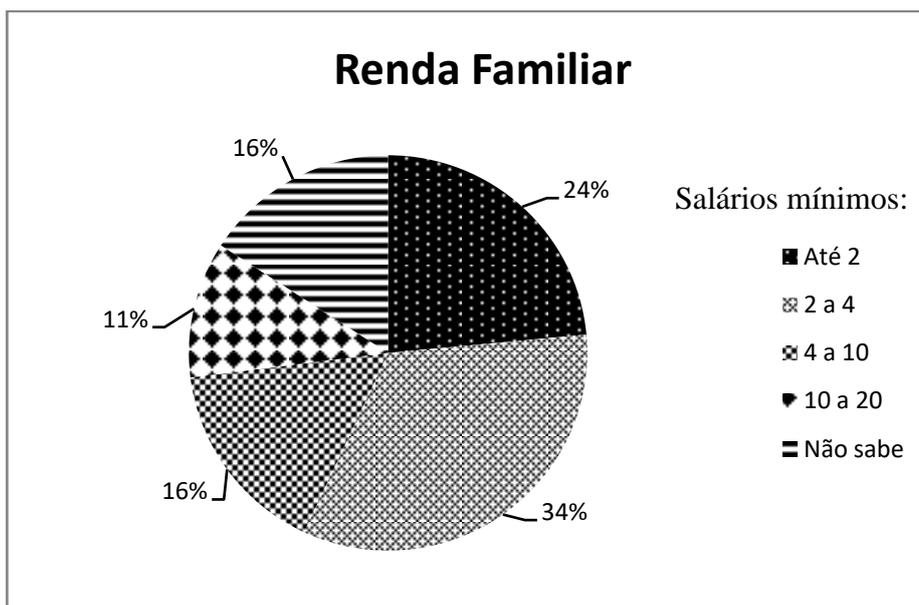
Tabela 1: Características gerais da população

Variável	Valor
Total [N (%)]	80 (100)
Sexo [N (%)]	
Masculino	49 (61,2)
Feminino	31 (38,7)
Idade em anos (Média ± DP)	48,7± 18,13
Idade [N (%)]	
< 20 anos	4 (5)
20-29 anos	6 (7,5)
30-39 anos	12 (15)
40-49 anos	24 (30)
50-59 anos	14 (17,5)
> 60 anos	>60: 20 (25)
Peso Médio (kg)	74,41
IMC < 25 (%)	28%
IMC >25 (%)	72%
Convênio [N (%)]	
SUS	26 (32,5)
Particular	45 (56,25)
Não informado	9 (11,25)
Consanguinidade Parental [N (%)]	8 (10%)
Histórico de MS [N (%)]	
Sim	43 (53,75)
Não	28 (35,00)
Não informado	9 (11,25)
Portador de CDI [N (%)]	4 (5%)

SUS: Sistema Único de Saúde; DP: desvio padrão; Kg: quilogramas; IMC: Índice de Massa Corpórea; MS: Morte Súbita; CDI: Cardiodesfibrilador Implantável

A idade média geral da população estudada foi de 48 anos, e houve um maior número de pacientes do sexo masculino (61%). A maioria dos pacientes dessa amostra tinha algum plano de saúde (56%), e cerca de 33% eram usuários do SUS (apesar que mais de 11% não informou se tinha plano de saúde).

Quanto à renda familiar, cerca de  $\frac{1}{4}$  (24%) têm uma renda menor que dois salários mínimos (ver Figura 2).

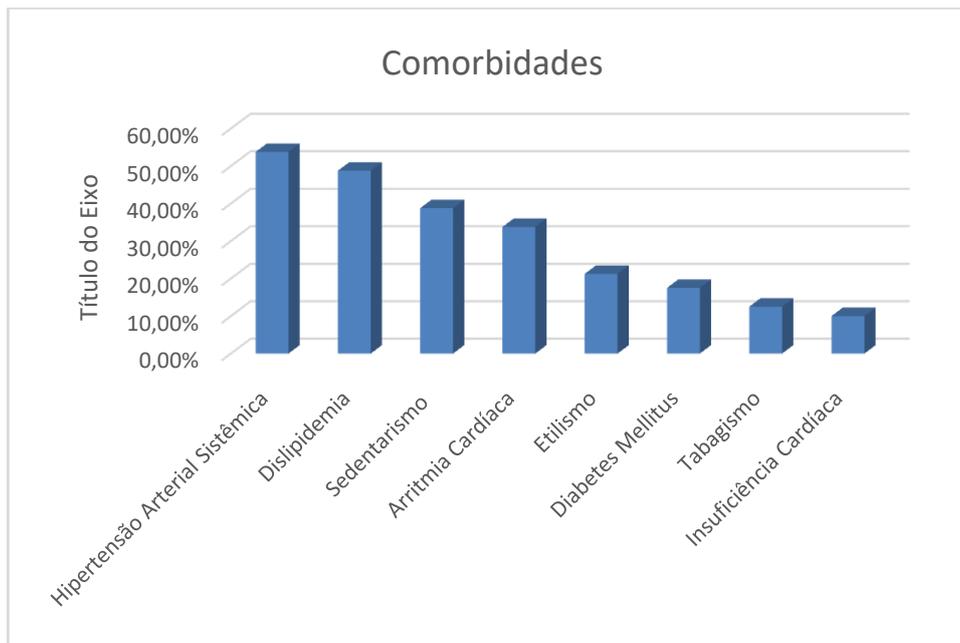


**Figura 2:** Distribuição da População por Renda Familiar

As comorbidades mais comumente encontradas foram Hipertensão Arterial Sistêmica (53%), Dislipidemia (48%) e Sedentarismo (38%). Já o Diabetes Mellitus esteve presente em menor número: 17% dessa população. Apesar de 19% ser obesa (IMC>30), 72% estava acima do peso (IMC>25).

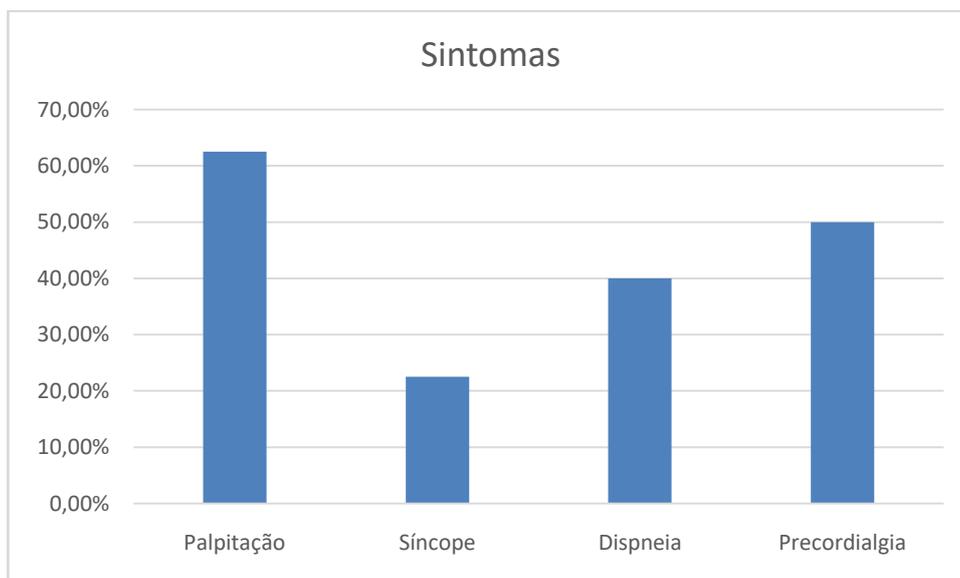
Dentre outras comorbidades, 33% da amostra referiram algum tipo de arritmia cardíaca, e 2,5% já haviam tido AVC. Ainda temos que 08 pacientes (10%) eram portadores de IC (ver Figura 3).

Na investigação dos hábitos de vida, o alcoolismo esteve presente em 21% e o tabagismo em 12% dos pacientes (Figura 3).



**Figura 3:** Frequência das Comorbidades na População

Quanto aos sintomas (Figura 4), a palpitação foi o mais comum (62%), seguido de dor torácica (50%), dispneia (40%) e, por último, síncope (22%). Estes sintomas foram mais comuns no sexo masculino, exceto a dispneia (21% no sexo feminino vs 18% no sexo masculino). A palpitação foi mais comum em torno dos 47 anos de idade (a faixa etária de 31 a 68 anos abrange 62,5% dos pacientes que referiram palpitação). Todos os sintomas foram mais comuns no sexo masculino, com exceção de dispneia (18% contra 21%).

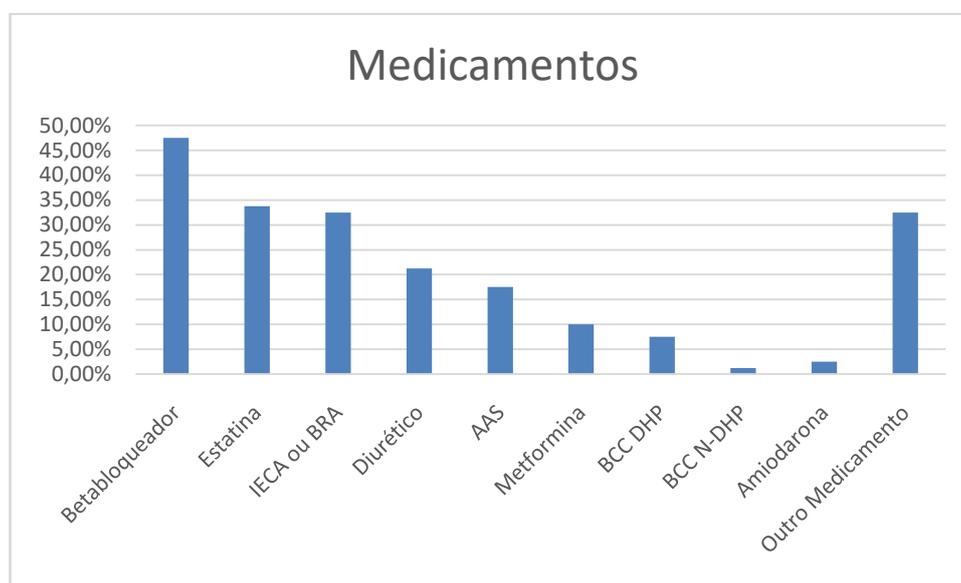


**Figura 4:** Frequência dos Sintomas na População

No entanto, nos pacientes que têm obstrução da VSVE no Ecocardiograma de repouso (n=10), palpitação foi tão comum quanto precordialgia, referida em 70% desse grupo. Já naqueles que tem CDI (n=4), palpitação e precordialgia foram referidas em 100% da amostra, e síncope e dispneia foram referidas em 75%.

Com relação ao histórico familiar de MS, quase 54% da população estudada relataram algum evento na família.

Quanto ao uso de medicações (Figura 5), Betabloqueador (BB) foi a mais comumente utilizada (47%), seguido de Estatina (33%), e depois IECA/BRA (32%). Apesar de o BCC não-Diidropiridínico ser uma opção no tratamento da CMH, ele foi muito pouco utilizado (somente 01 paciente utilizava essa medicação).



**Figura 5:** Frequência do Uso das Medicações pela População

IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador dos Receptores de Angiotensina; AAS: Ácido Acetil Salicílico; BCC: Bloqueador de Canais de Cálcio; DHP: dihidropiridínicos; N-DHP: não-dihidropiridínicos

O BB também foi a medicação mais utilizada por sintoma separadamente, chegando a ser usado em 52% dos pacientes com precordialgia, 50% daqueles com palpitação e com síncope, e em 47% daqueles com dispneia. Naqueles pacientes com palpitação a amiodarona foi utilizada em apenas 8%, e o Verapamil em 2%. Daqueles pacientes com história de síncope, 11% relataram ainda o uso da Amiodarona e 5% o uso do Verapamil.

Outro detalhe é que todos os pacientes que têm CDI usam Betabloqueador, e 25% faz uso de Amiodarona. Metade dos portadores de CDI praticam algum tipo de atividade física. Todos têm algum grau de Disfunção diastólica. Nenhum deles têm obstrução. 50% têm alguma isquemia (todos na parede septal), e 50% tem alguma

fibrose. Desse grupo, temos ainda que 75% têm variante patogênica no gene sarcomérico (positivos para CMH).

## 5.2 – Resultados no Ecocardiograma de repouso

Os pacientes que realizaram Ecocardiograma de repouso foram 71 (89% da amostra). A média do Septo foi de 15,5mm, do Átrio Esquerdo foi de 41,7mm, e a Média Fração de Ejeção (FE) foi de 65%. Já naqueles pacientes com variante patogênica em gene sarcomérico, a média do Septo foi de 16,4, a do AE foi 42,6mm, e a FE teve 68,1% de média.

Na amostra geral, 90% tinha algum sinal de disfunção diastólica, e 93% no grupo com alguma variante genética patogênica.

Tabela 2: Marcadores no Ecocardiograma

Variável	Amostra Geral (n= 80)	Amostra com Variante Patogênica (n=30)
Septo (mm)	15,5 (±6,3)	16,4 (±7,1)
Átrio Esquerdo (mm)	41,7 (±7,3)	42,6 (±7,2)
Fração de Ejeção (%)	67 (±11)	68 (±8)
Disfunção Diastólica do VE (quantidade de pacientes em %)	90	93
Disfunção Mitral (quantidade de pacientes em %)	64	65
Presença de Obstrução (quantidade de pacientes em %)	16	15

Palpitação foi relatada em 62% da população geral da amostra, porém naqueles com Septo > 15 foi relatada em mais de 68%. A precordialgia foi relatada em 65% (sendo que na amostra geral foi em 50%), dispneia em 56% (contra 40% da amostra geral) e síncope 23% (22% na amostra geral).

Os pacientes com algum grau de disfunção diastólica também foram mais sintomáticos, bem como os pacientes com obstrução da VSVE > 30mmhg.

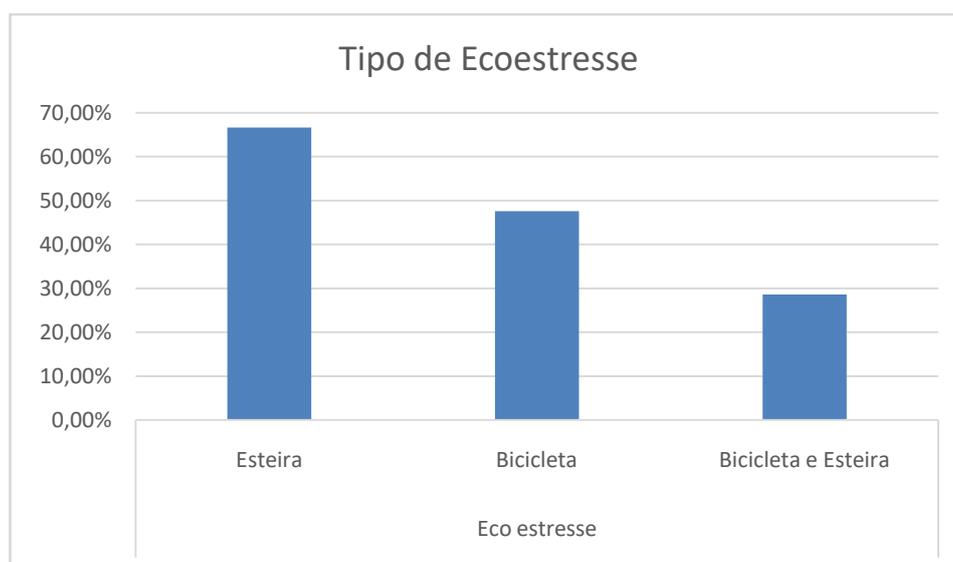
Tabela 3: Sintomas relatados x Marcadores Ecocardiográficos

Sintoma	Amostra Geral	Septo >15mm	Disfunção Diastólica do VE	Gradiente >30mmhg
Palpitação (%)	62	68	65	71

Precordialgia (%)	50	65	60	71
Dispneia (%)	40	56	46	43
Síncope (%)	22	23	22	28

### 5.3 – Resultados no Ecocardiograma sob Ecoestresse

Nos exames de EEF (Figura 6), 21 pacientes realizaram ao todo 24 exames, sendo 14 feitos na esteira (66,7%) e 10 feitos na bicicleta (47,6%). Três pacientes fizeram os dois métodos (28,6% do total de exames).



**Figura 6:** Distribuição dos Exames de Estresse Realizados

Quanto aos valores e médias nos exames, temos abaixo uma tabela com os principais dados:

**Tabela 4: Variáveis Clínicas e Hemodinâmicas no Ecocardiograma de Esforço**

Variável	Esteira	Bicicleta	Valor de p
Média FC_pico (bpm)	145	149,7	0,2747
Média PA_sistolica_pico (mmhg)	177,5	179	0,4573
Gradiente_máximo (mmhg)	35,6	59	0,1290
Média MET	9,1 (±3,1)	12,0 (±5,2)	0,0756
Média duração (segundos)	360,0 (±169,0)	455,3 (±204,7)	0,0680

FC: Frequência cardíaca; PA: Pressão Arterial; MET: consumo de oxigênio por unidade de tempo e quilo de peso

Todas as variáveis foram maiores nos exames realizados em Bicicleta, mas apenas a duração do exame e os METs atingidos tiveram significância estatística.

Em ambos os métodos não houve sintoma de precordialgia. Porém, na bicicleta 80% referiram dispneia, contra 71% na esteira. Com relação à alteração do segmento ST e do aparecimento de arritmia ventricular, não houve diferença significativa (em torno de 30% para as duas variáveis em ambos os métodos).

Com relação às arritmias, as ectopias Ventriculares foram um pouco mais frequentes no método de bicicleta (33%, contra 28% do método de esteira). Já a arritmia supraventricular ocorreu em 21% dos exames de esteira, mas não ocorreu nos exames de bicicleta. Foi observado também que as arritmias ventriculares ocorreram naqueles pacientes que chegaram mais próximos da FC máxima, numa média de 90% da FC máxima para a idade, e foi inexistente na faixa até 80% da FC máxima para a idade.

Analisando os exames separadamente por sexo, observa-se que em ambos os métodos todas as variáveis foram maiores no sexo masculino. Como dito anteriormente, todas as variáveis tiveram maiores valores também nos exames de bicicleta, para ambos os sexos, mas especialmente para o sexo masculino, e isso fica bem notório quando se observam os valores de Média da duração e média da FC de Pico em valores separadamente por sexo nas duas variáveis (valores maiores no sexo masculino no método de Bicicleta, com “p” significativo de 0,041 e 0,028, para duração e FC de pico dos exames respectivamente).

Tabela 5: Variáveis Clínicas e Hemodinâmicas no Ecocardiograma de Esforço por Sexo - Esteira

Variável	Total	Masculino	Feminino	Valor de p
Média FC_pico (bpm)	145,00 (+-43,55)	148,38 (+-29,78)	F: 140,50 (+-16,37)	0,2858
Média PA_sistolica_pico (mmhg)	177,5 (+-58,93)	186,88 (+-32,40)	165,00 (+-44,61)	0,1535
Gradiente_máximo (mmhg)	35,63 (+-35,07)	52,67 (+- 40,93)	15,20 (+-16,65)	0,0445
Média METs	9,17 (+-3,16)	10,19 (+-2,43)	8,16 (+-3,45)	0,1332
Média duração (segundos)	360,09s (+-169)	394 (+-144,06)	319,20 (+-117,16)	0,1877

FC: Frequência cardíaca; PA: Pressão Arterial; MET: consumo de oxigênio por unidade de tempo e quilo de peso

Tabela 6: Variáveis Clínicas e Hemodinâmicas no Ecocardiograma de Esforço por Sexo - Bicicleta

Variável	Total	Masculino	Feminino	Valor de p
Média FC_pico (bpm)	149,70 (+-47,66)	156,80 (+-4,02)	142,60 (+-15,52)	0,0414
Média PA_sistolica_pico	179,00 (+-62,02)	184,00 (+-27,93)	174,00 (+-33,62)	0,3113

<b>(mmhg)</b>				
<b>Gradiente_máximo (mmhg)</b>	59,11 (+-35,5)	61,00 (+- 33,52)	57,60 (+-64,22)	0,4634
<b>Média METs</b>	12,05 (+-5,22)	12,52 (+-6,01)	11,45 (+-4,14)	0,3854
<b>Média duração (segundos)</b>	455,33s (+-204,7)	531 (+-113,33)	360,25 (+-109,90)	0,0282

FC: Frequência cardíaca; PA: Pressão Arterial; MET: consumo de oxigênio por unidade de tempo e quilo de peso

No entanto, a variável de Gradiente máximo atingido no esforço teve uma média mais significativa no sexo masculino no método da Esteira, com um “p” significativo (0,044), em comparação com o sexo feminino, em que quase não houve incremento do Gradiente da VSVE (média do Gradiente máximo foi de 15).

### 5.3.1 - Avaliação do Gradiente da VSVE

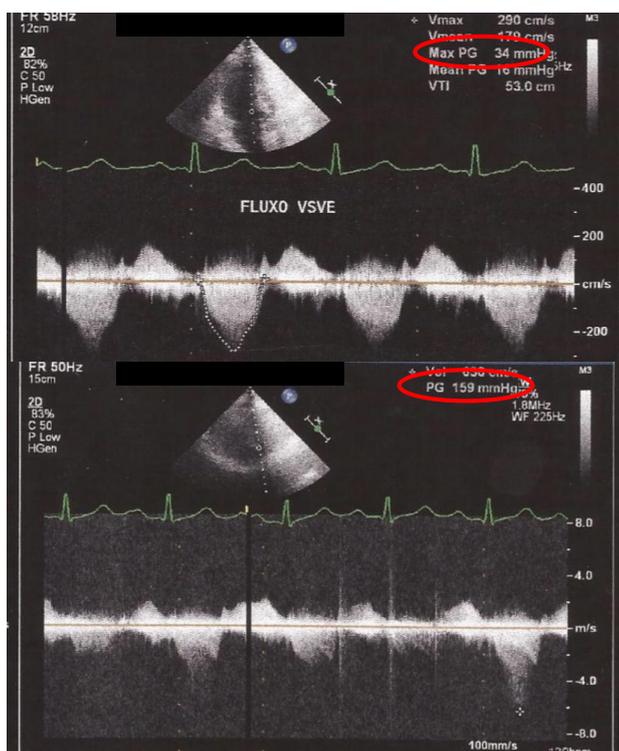
Dos pacientes que fizeram EEF, 48% tiveram um aumento significativo no gradiente na fase de esforço (gradiente lábil) (ver Tabela 7).

Tabela 7: Gradiente no Ecocardiograma de Esforço

Método	Gradiente em repouso (mmHg)	Gradiente no esforço (mmHg)
1. Bicicleta	34	159
2. Bicicleta	25	92
2. Esteira	25	108
3. Bicicleta	13	78
4. Bicicleta	12	75
5. Bicicleta	11	59
6. Esteira	45	78
7. Esteira	34	74
8. Bicicleta	20	46
9. Esteira	16	41
10. Esteira	17	42

É possível observar que o paciente “2” fez ambos os métodos, sendo um maior aumento de gradiente no método de esteira. O paciente de número “8” também fez pelos dois métodos, mas não houve mudança significativa no gradiente entre os métodos.

Abaixo é possível observar um dos exames de Ecoestresse Físico (Figura 7).



**Figura 7:** Ecoestresse Físico sob Bicicleta do paciente RMOA, onde podemos observar um aumento importante do gradiente, que no repouso era de 34mmhg, e chegou a 159mmhg no pico do esforço.

#### 5.4 – Resultados do Exame Genético

Os pacientes foram submetidos à análise genética. Da amostra dos 80 pacientes, 87,5% realizaram exame (70 pacientes), sendo que 37,5% da população geral (42,8% dos 70 que fizeram o teste genético) tiveram resultados de teste genético com variante patogênica para CMH. Destes, mais de 40% foram nos genes sarcoméricos MYH7 e MYBPC3 (Tabela 8). Cerca de 20% apresentaram variantes patogênicas consideradas fenocópias (como Síndrome de Noonan e Amiloidose).

Tabela 8: Painel Genético

GENE	N (%)
MYBPC3	4 (14%)
MYH7	8 (29%)
TNNI3	3 (10%)
ALMS1	1 (3,6%)
CSRP3	1 (3,6%)
MYL2	1 (3,6%)

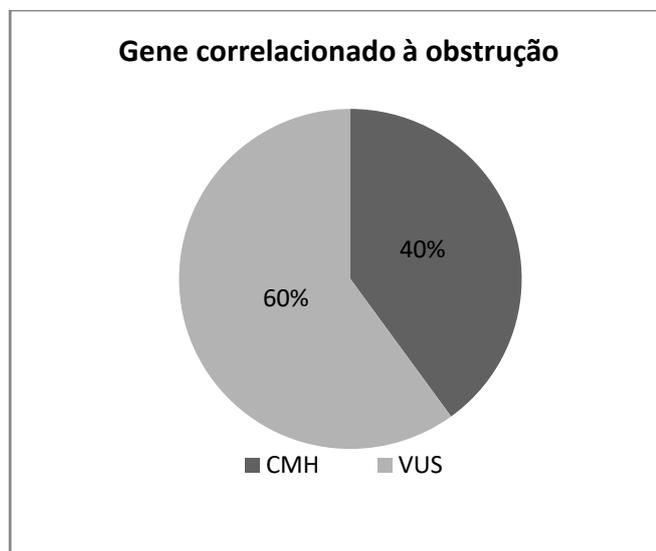
PKP2	1 (3,6%)
PTPN11* (Sd. Nonan)	1 (3,6%)
RAF1* (Sd. Nonan)	1 (3,6%)
TTR* (Amiloidose)	4 (14%)
SLC22AS	1 (3,6%)
TNNT2	1 (3,6%)

\*Fenocópias

Nesse grupo, palpitação e dispneia esteve presente em 76 e 47%, respectivamente, contra 62 e 40% da amostra geral. Os sintomas de precordialgia e síncope não tiveram diferença significativa.

Quanto aos aspectos ecocardiográficos, vale ressaltar que a média do septo nos pacientes com genótipo positivo foi de 16,4mm ( $\pm 7,1$ mm), contra uma média de Septo de 15,5 na amostra geral, como dito anteriormente.

Na amostra de pacientes que tem CMH obstrutiva em ETT de repouso (n=10), todos realizaram teste genético. O resultado segue abaixo:



**Figura 8:** Distribuição genética em pacientes com CMH obstrutiva

É possível observar que 40% dessa amostra (CMH obstrutiva) têm alteração genética compatível com CMH, sendo os genes envolvidos: 03 foram MYH7 e 01 foi MYL2. Os outros 06 pacientes têm Variantes de Significado Incerto (VUS).

Já no grupo dos pacientes que fizeram EEF, 33% possuem alteração genética compatível com CMH.

Tabela 9: Gradiente no Ecocardiograma de Esforço e Resultado Genético

Método	Gradiente em repouso (mmHg)	Gradiente no esforço (mmHg)	Genética
1. Bicicleta	34	159	MYBPC3
2. Bicicleta	25	92	CMH Não Genética
2. Esteira	25	108	CMH Não Genética
3. Bicicleta	13	78	MYH7
4. Bicicleta	12	75	MYH7
5. Bicicleta	11	59	CMH Não Genética
6. Esteira	45	78	CMH Não Genética
7. Esteira	34	74	PTPN11*
8. Bicicleta	20	46	TNNI3
9. Esteira	16	41	CMH Não Genética
10. Esteira	17	42	CMH Não Genética

CMH: Cardiomiopatia Hipertrofica

Dos pacientes com gradiente lábil, 50% possuem alteração genética compatível com CMH, ou seja, 05 pacientes que fizeram ECO estresse possuíam CMH genética confirmada, sendo que 01 deles fez ambos os métodos (mas só houve aumento significativo no exame de bicicleta – exame de número “8” da Tabela 09). Todos os exames de bicicleta naqueles pacientes com CMH genética tiveram um aumento significativo do gradiente no esforço. Já nos dois pacientes com CMH genética que fizeram exame de esteira, o aumento só foi significativo em um exame (exame de número “7” da Tabela 09), e o paciente é portador da Síndrome de Noonan (Fenocópia).

## 6. DISCUSSÃO

Nesse estudo foram avaliados 80 pacientes portadores de Cardiomiopatia Hipertrófica. Em equivalência aos dados relatados em literatura, a amostra deste estudo teve uma predominância do sexo masculino (61%) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Apesar de 56% da amostra ter plano de saúde, 33% eram usuários do SUS. Isso nos leva a pensar que, infelizmente, a população mais carente não tem acesso a exames como Ecocardiograma e RMC com tanta facilidade para o diagnóstico da CMH, ou pior, que os médicos do SUS não estão atentos aos sinais e sintomas da doença, a fim de investigá-la.

A palpitação foi o sintoma mais comum (62%), seguido de dor torácica (50%). Provavelmente por conta de estes serem os sintomas mais comuns, a medicação mais comumente utilizada nos pacientes deste estudo foi o Betabloqueador (47% da amostra).

As comorbidades mais comumente encontradas foram Hipertensão Arterial Sistêmica (53%), Dislipidemia (48%) e Sedentarismo (38%). Sabendo que todas são fatores de risco para Doença Aterosclerótica, e sabendo que o sedentarismo é uma comorbidade facilmente reversível, é mandatório o estímulo à prática de atividade física (GHORAYEB, COSTA, CASTRO, et al 2013). Mas, qual o limite para que pacientes com CMH possam praticar atividade física de forma segura? O Ecocardiograma sob Estresse Físico é o exame seguro que pode auxiliar na prescrição de atividade física, bem como de medicação e ainda na evolução e acompanhamento desses pacientes (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

Neste estudo foram realizados 24 exames de EEF, sendo 14 na esteira e 10 na bicicleta, e quase metade (48%) teve um aumento significativo no gradiente na fase de esforço (gradiente lábil), e que alguns desses valores, que antes eram menores que 30mmHg, agora chegaram a mais de 100mmHg, corroborando com a importância da realização do EEF nos pacientes com CMH. Inclusive, em uma revisão sistemática, um dos estudos apontou que o gradiente de pico de esforço da VSVE  $\geq 50$ mmHg foi mais preditivo de desfechos do que gradiente de VSVE em repouso  $\geq 30$ mmHg (RODRIGUES, RAPOSO, BRITO et al, 2021).

Além disso, um estudo mostrou que aproximadamente 2/3 dos pacientes com CMH cursando com dor precordial, dispneia, pré-síncope, sem GVSVE em repouso, tinham GVSVE lábil (SHAH; ESTEBAN; THAMAN et al, 2008). Isso enfatiza a importância de avaliar e quantificar o GVSVE durante o EEF em sintomáticos, mesmo que este não seja observado durante a ecocardiografia em repouso.

Portanto, a realização do EEF no grupo com sintomas ou com algum gradiente (contanto que menor que 30mmhg) faz-se imperiosa (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021).

A realização do EEF precisa ser bem feita, por profissional médico competente e experiente, encorajando o paciente a atingir pelo menos 85% da FC máxima, ou até mais, até quando surgirem sintomas limitantes. Para tal, é necessário que o paciente sinta segurança por parte do pessoal envolvido na realização do exame, bem como quanto aos equipamentos utilizados. Quanto à decisão se deverá ser realizado em esteira ou bicicleta, deverá ser tomada mediante preferência do paciente, do médico e da instituição. No entanto, o protocolo em esteira rolante é preferível, já que na bicicleta quem interrompe o exame é o paciente, muitas vezes antes do máximo que poderia ter atingido (OLIVEIRA; LEAL; TAVARES et al, 2021). No entanto, neste estudo encontramos que os maiores valores de FC atingida no Pico do esforço foram nos exames de Bicicleta, bem como os valores da Pressão Arterial, do tempo no exame e da quantidade de METs alcançados foram maiores nos exames de Bicicleta (ver Tabela 4), e ainda que o incremento no gradiente da VSVE foi também maior neste modo de estresse. Talvez isso se deva ao fato de o paciente ter o controle da carga no exame da bicicleta, podendo fazer incrementos mais lentamente, alcançando assim um maior tempo no exame.

Quando avaliados separadamente, sexo masculino e sexo feminino no EEF, os resultados obtidos das principais variáveis analisadas (FC e PAS de pico, duração do exame etc), os resultados foram os já esperados e descritos em literatura durante a prática de atividade física: maiores valores para o sexo masculino (GHORAYEB; STEIN; DAHER, et al, 2019); (FINOCHIARO; SHARMA, 2016); (SHARMA, 2003). Também no sexo masculino houve um maior incremento dos valores no exame de bicicleta, o que fica bem demonstrado quando se observam os valores de Média da duração e média da FC de Pico em valores separadamente por sexo nas duas variáveis (valores maiores no sexo masculino no método de Bicicleta, com “p” significativo de 0,041 e 0,028, para duração e FC de pico dos exames respectivamente).

No entanto, a variável de Gradiente máximo atingido no esforço teve uma média mais significativa no sexo masculino no método da Esteira, com um “p” significativo (0,044), em comparação com o sexo feminino, em que quase não houve incremento do Gradiente da VSVE (média do Gradiente máximo foi de 15 para o

sexo feminino, e 52 para o sexo masculino). Já no exame de bicicleta, ambos atingiram maiores valores de Gradiente (61 no sexo masculino e 57 no feminino), talvez evidenciando que para as mulheres este talvez seja o exame de escolha (EEF na bicicleta), já que neste exame a paciente consegue uma maior duração de tempo, de FC e de Gradiente.

Com relação às arritmias, 29% dos exames de estresse apresentaram algum tipo de arritmia ventricular, sendo que as ectopias Ventriculares foram um pouco mais frequentes no método de bicicleta (33% vs 28% do método de esteira), e ocorreram naqueles pacientes que chegaram mais próximos da FC máxima, (em torno de 90% da FC máxima para a idade), como já era de se esperar (maior atividade simpática). Como dito anteriormente, as arritmias ventriculares foram inexistentes na faixa até 80% da FC máxima para a idade. Neste ponto vale a discussão da necessidade do uso de BB nesses pacientes, permitindo inclusive que possam se exercitar com mais segurança. Atualmente, existem muitos aparelhos como *Smartwatches* (relógios inteligentes), celulares etc que podem ser utilizados no momento da prática esportiva, que disparam alarmes quando é atingida uma determinada Frequência Cardíaca. Este valor de “segurança” (sem a presença de arritmias) poderia ajudar na prescrição de exercícios físicos para os pacientes portadores de CMH, tendo em vista que a liberação para a prática de atividade física ainda é um desafio para os pacientes e médicos que os acompanham. O EF, além de avaliar a presença de gradiente lábil, é indicado também na avaliação de prognóstico, de resposta a terapias (medicamentosa ou cirúrgica) e na prescrição de exercícios (OMMEN; MITAL; BURKE et al 2020).

O exercício físico, quando bem indicado, pode gerar vários benefícios, produzindo impacto fisiológico e psicológico positivos na vida do paciente. Obviamente, a liberação para a prática de atividade física precisa ser feita somente após criteriosa investigação. É necessário avaliar: idade e sexo do paciente; a presença de sintomas, e se eles aparecem em repouso ou durante o exercício; com que tipo e intensidade de exercício ou atividade aparecem; se existem fatores de risco adicionais (por exemplo, arritmias); o estado hemodinâmico (grau de obstrução/gradiente); avaliar também a tolerância de risco do paciente (saber o quanto ele está disposto a arriscar praticar uma atividade física), e nesse ponto é fundamental esclarecer todas as dúvidas, e deixar bem claro ao paciente a chance de um evento acontecer, e o que se deve fazer caso um evento aconteça;

aconselhar sobre o risco de inatividade física do paciente (WEISSLER, CONNELLY, GOODMAN et al, 2021).

Finalmente, sobre os sintomas no EEF, a precordialgia não foi referida em nenhum dos métodos. Porém, na bicicleta 80% referiram dispneia, contra 71% na esteira (chegaram a uma FC maior, com maior tempo de exame, com maior Gradiente máximo etc).

Com relação ao exame genético, 70 pacientes realizaram o exame, sendo que 42,8% (30 pacientes) tiveram resultados de teste genético com variante patogênica para CMH, como dito acima, e destes, mais de 40% foi nos genes sarcoméricos MYH7 e MYBPC3 (Tabela 8), ou seja, neste estudo a presença de variantes patogênicas foi mais comum do que o encontrado na literatura vigente (AHLUWALIA; HO, 2021). Isso mostra que nem todo paciente com exame de Ecocardiograma ou RMC compatíveis com CMH sejam realmente portadores da doença. Mas também quer dizer que, alguns pacientes que são portadores de genes conhecidos como VUS (Variant of Uncertain Significance, ou Variante de Significado Incerto), futuramente tornem-se portadores de variante que passe a ser chamada de patogênica. Isso mostra a importância do acompanhamento genético desses pacientes, bem como de seus familiares. Nos pacientes que tem CMH Obstrutiva, o resultado genético também foi semelhante: 40% tiveram resultados de teste genético com variante patogênica para CMH. Já no grupo com Gradiente lábil ao EEF, a variante patogênica esteve presente em 50% dos pacientes. Isso reforça a ideia de que pacientes com Gradiente Lábil ao EEF devem fazer exame genético.

Neste subgrupo (CMH com genótipo positivo), palpitação e dispneia esteve presente em 76 e 47%, respectivamente, contra 62 e 40% da amostra geral. Os sintomas de precordialgia e síncope não tiveram diferença significativa.

Partindo agora para a discussão a respeito dos resultados no ETT, relembremos que a média do Septo foi de 15,5mm e 41,7mm no Átrio Esquerdo, e que 90% dos pacientes tinham algum sinal de disfunção diastólica. Já os pacientes com teste genético mostrando variante patogênica em gene sarcomérico, a média do Septo foi de 16,4, a do AE foi 42,6mm, e 93% de Disfunção diastólica. Isso mostra que a CMH tende a ser mais agressiva naqueles pacientes com variantes já consolidadas nos estudos. Isso não quer dizer que os outros pacientes não tenham algum tipo de CMH, mas que a Variante de Significado Incerto (VUS) de hoje possa vir a ser definida como patogênica em um futuro próximo.

Os sintomas foram mais comuns naqueles pacientes com alteração mais significativa em variáveis como Septo, Disfunção diastólica e Gradiente, bem como naqueles com obstrução na VSVE e com gradiente >30mmhg. Neste subgrupo, da CMH obstrutiva, observou-se que a palpitação foi tão comum quanto a precordialgia, ambas referidas em 70% desse grupo. Provavelmente deve estar associada a um maior consumo de oxigênio pelo miocárdio, que pode estar mais hipertrofiado neste subgrupo, bem como por uma alteração da dinâmica do fluxo coronariano.

É perceptível a grande taxa de comorbidades associadas, muitas vezes agravando a CMH. Pacientes com CMH são frequentemente afetados por outras condições de saúde, incluindo Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, Dislipidemia e Obesidade, e podem também manter práticas de estilo de vida pouco saudáveis, incluindo sedentarismo e abuso de tabaco, que juntos podem comprometer sua saúde. Por isso, além do tratamento da CMH, implementação de estratégias de prevenção primária devem ser estimuladas tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

O excesso de peso é muito comum em pacientes adultos com CMH, com >70% com IMC >25 e >30% com IMC >30 (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Na amostra de população estudada não foi diferente: 72% estava com IMC>25 (apesar de apenas 19% estar com IMC>30).

Pacientes obesos apresentam aumento da carga de HVE e massa do VE, são mais sintomáticos, mais propensos a ter GVSVE, e têm capacidade de exercício reduzida (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). Portanto, intervenções que visem a perda de peso em pacientes obesos com CMH têm o potencial de reduzir os sintomas e resultados adversos, além de ser um componente importante da prevenção primária para saúde cardiovascular geral.

A Hipertensão Arterial é comumente coexistente em adultos pacientes com CMH, com prevalência de 35% a 50%, e na amostra atual chegou a 53%. Intuitivamente, a sobrecarga de pressão ventricular imposta pela Hipertensão Arterial sistêmica pode exacerbar ou desencadear o início de HVE. A hipertensão foi ainda associada ao aumento da penetrância em portadores de gene da CMH (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020). A pressão arterial alvo deve ser de acordo com as diretrizes de prevenção primária. Em pacientes com CMH obstrutiva sintomática, betabloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos são frequentemente usados como primeira linha terapêutica. Diuréticos em baixa dose também podem ser usados como agentes anti-hipertensivos (OMMEN; MITAL;

BURKE, et al 2020). Lembrando que, apesar de alguns pacientes com CMH tolerarem o uso de vasodilatadores, alguns pacientes podem piorar os sintomas, e por isso deve haver cautela no uso dessas medicações.

Quanto aos hábitos de vida, o alcoolismo esteve presente em 21% e o tabagismo em 12% dos pacientes. Sabendo que tanto o tabagismo quanto o álcool são estímulos para o aparecimento de arritmias, tais hábitos deveriam ser mais fortemente combatidos, uma vez que arritmia cardíaca é frequentemente encontrada nesses pacientes (33% da amostra referiram algum tipo de arritmia).

A propósito, sendo que a palpitação foi o sintoma mais comum (62%), e apenas 33% referiram algum tipo de arritmia cardíaca, é provável que arritmia não esteja sendo bem investigada, e ainda mais preocupante é que 37% desses pacientes não fazem uso de nenhum tipo de antiarrítmico.

Continuando na discussão sobre os sintomas na amostra inicial, foi observado que 40% dos pacientes referiram dispneia, mas só 10% tinham o diagnóstico de IC. Sendo assim, talvez esta entidade esteja passando despercebida. E sabendo que naqueles pacientes com IC e sem aumento de gradiente no EEF a conduta seria encaminhar para Procedimento invasivo (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020), a indicação do EEF nesses 40% da amostra com dispneia seria imperiosa.

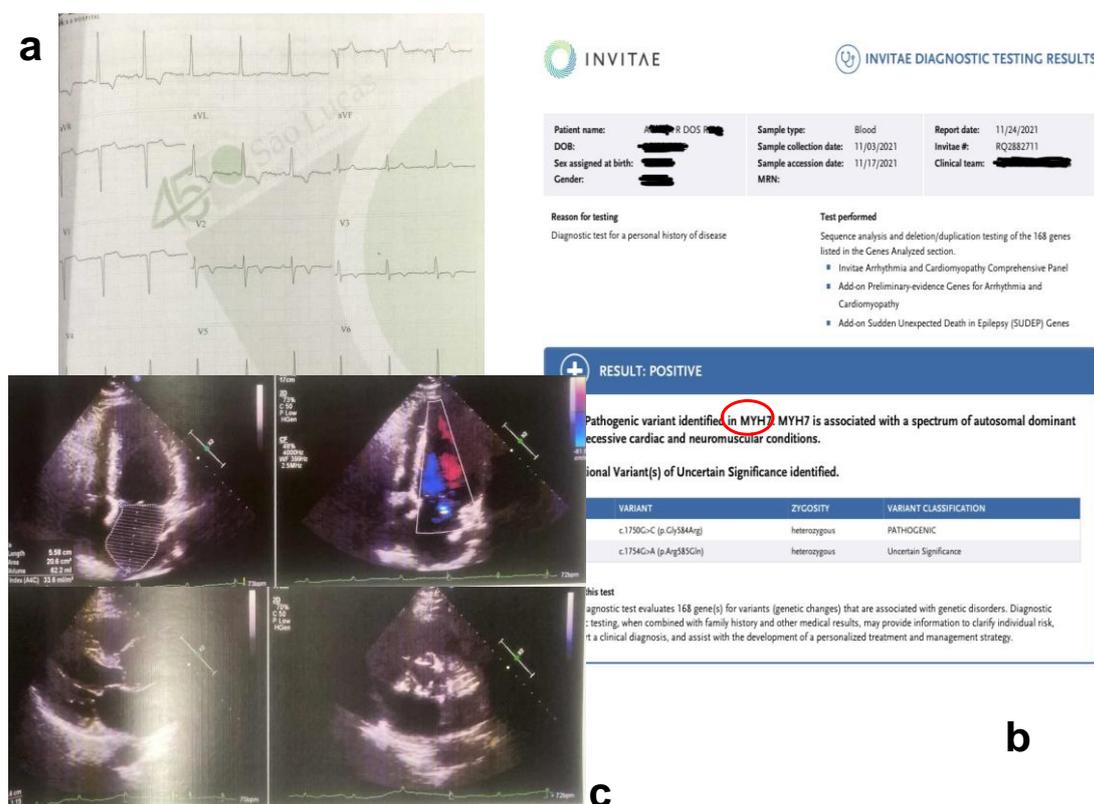
Talvez mais grave seja perceber que síncope foi relatada em 22% da amostra, mas que só 5% tinham CDI. Como dito anteriormente, para pacientes com CMH e com  $\geq 1$  maior fatores de risco para MSC é razoável oferecer um CDI (GR 2a / NE B) (OMMEN; MITAL; BURKE, et al 2020).

Só lembrando que metade dos portadores de CDI da amostra estudada praticam algum tipo de atividade física, mesmo que todos tenham algum grau de Disfunção diastólica e que 75% desse grupo com CDI têm variante patogênica no gene sarcomérico (positivos para CMH). Isso mostra mais uma vez a importância da atividade física, e que ela pode ser realizada mesmo em portadores de CMH, basta seguir as medidas de segurança. Hoje podemos ver jogadores profissionais com CMH que voltaram à prática de suas atividades depois de colocarem um CDI.

Ainda sobre esse tema, somente 01 paciente da amostra teve episódio de MS abortada. No entanto, este paciente não fazia uso de BB ou outro antiarrítmico, e também não possuía CDI. Vale ressaltar ainda que o Septo ao Ecocardiograma foi de 16, enquanto que na RMC era de 10, apesar de ter fibrose na Ressonância.

Por fim, uma das dúvidas que talvez parem a cabeça de quem leu atentamente a este trabalho é que, se a média do Septo é de 15,5mm, com um

desvio-padrão de  $\pm 6,3\text{mm}$ , então houve exames com um Septo de cerca de 9mm. E se um dos desfechos é que o paciente tenha o diagnóstico de CMH segundo a diretriz da *American Heart Association*, que diz que o Septo deve ser maior que 15 mm, ou maior que 13mm naqueles pacientes com HF de CMH, por que esses pacientes entraram no estudo? Acontece que alguns pacientes entraram no estudo porque tinham o Septo maior que 15 mm na RMC, que também é um método diagnóstico. Por exemplo, temos o caso do paciente EFF, que tinha o Septo de 12 mm no Ecocardiograma, mas na RMC era de 15 mm. Mais curioso ainda é o caso do paciente ARSR, que no ETT tinha o Septo de 10 mm, porém sugestivo de CMH Apical, sem gradiente no EEF (Figura 9). O paciente tinha ainda uma HF de MS, além de um ECG com padrão strain. Foi realizado estudo genético neste paciente, que constatou variante patogênica no gene MYH7. Isso mostra a importância de avaliar o paciente como um todo, valorizar a história do paciente e familiar, e ficar atento à História de Morte Súbita.



**Figura 9:** Exames do paciente ARSR: (a) ECG com padrão Strain; (b) Exame genético, mostrando Variante patogênica no gene MYH7; (c) Ecocardiograma de Hipertrofia Apical e aumento de volume do Átrio Esquerdo (62 ml).

## 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Quanto às limitações do estudo, talvez um “N” amostral maior pudesse nos fornecer mais dados estatísticos apurados, com um poder de significância mais robusto. No entanto, vale lembrar que estamos tratando de uma doença rara, o que limita nossa amostra.

Como outro fator limitante do estudo podemos citar a realização de Exame de Ecocardiograma Transtorácico por profissionais diferentes, às vezes dificultando alguma análise por falta de alguns dados. No entanto, todos os exames de EEF foram realizados pelo mesmo profissional, o que corrobora para a análise de dados mais robustos.

Outra observação seria a falta de seguimento dos pacientes que tinham sintomas e não tiveram aumento de gradiente no EEF, no que diz respeito à necessidade de tratamento medicamentoso ou intervenção. Talvez seja uma oportunidade para um trabalho futuro, inclusive. Outra possibilidade de futuros estudos seria sobre atividade física nos pacientes com CMH, podendo fazer um trabalho com Teste Ergoespirométrico associado, refinando cálculos sobre FC máxima com segurança para estes pacientes, tendo em vista dados como consumo direto de oxigênio, relação entre o gás carbônico produzido e o oxigênio consumido, dentre outras.

Reitero ainda que existem outros trabalhos em andamento nesta mesma linha de pesquisa (com CMH e genética), como por exemplo o projeto de doutorado de outro docente desta mesma Universidade, mais direcionado à Doença de Fabry, e ainda o projeto “Renomica”, que é um programa de pesquisa que estuda causas de doenças cardiovasculares hereditárias na população brasileira.

## **8. CONCLUSÕES**

O presente estudo mostrou que 48% dos que realizaram exame de EEF tiveram um aumento significativo do Gradiente (gradiente lábil), sendo que metade era portador de variante patogênica compatível com CMH.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLUWALIA M, HO CY Cardiovascular genetics: the role of genetic testing in diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy *Heart* 2021;**107**:183-189.

BAGNALL RD, WEINTRAUB RG, INGLES J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016; 374:2441–2452.

BONOW B. *Braunwald - Tratado de Doenças Cardiovasculares*. (10th edição). Elsevier: Grupo GEN; 2017.

BRAUNWALD E, OLDHAM HN JR, ROSS J JR, LINHART JW, MASON DT, FORT L 3rd. The circulatory response of patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: to nitroglycerin and to the Valsalva maneuver. *Circulation*. 1964; 29:422-31.

DESAI M. Y., WOLSKI K, OWENS A et al, Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy - VALOR-HCM, VALOR-HCM trial. Presented at American College of Cardiology Scientific Sessions 2022.

ELLIOTT PM, ANASTASAKIS A, BORGER MA, BORGGREFE M, CECCHI F, CHARRON P, 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; 35:2733–2779.

FINOCHIARO G, SHARMA S. Do endurance sports affect female hearts differently from male hearts? *Future Cardiol*. 2016;12(2):105-8.

GERSH BJ, MARON BJ, BONOW RO, DEARANI JA, FIFER MA, LINK MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):e212-60.

Ghorayeb N., Costa R.V.C., Castro I., Daher D.J., Oliveira Filho J.A., Oliveira M.A.B. et al. Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1Supl.2):1-41

Ghorayeb N, Stein R, Daher DJ, Silveira AD, Ritt LEF, Santos DFP et al. Atualização da Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(3):326-368

HALPERN DG, SWISTEL DG, PO JR, JOSHI R, WINSON G, et al. Echocardiography before and after resect-plicate-release surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1318–28.

HIEMSTRA Y.L, DEBONNAIRE P, VANZWET E.W, BOOTSMA M, SCHALIJ M.J, BaxJ.J, et al. Development of and Progression of Overt Heart Failure in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2018, 122, 656–662.

HO CY, DAY SM, ASHLEY EA, MICHELS M, PEREIRA AC, JACOBY D, CIRINO AL, FOX JC, LAKDAWALA NK, WARE JS, CALESHU CA, HELMS AS, COLAN SD, GIROLAMI F, CECCHI F, SEIDMAN CE, SAJEEV G, SIGNOROVITCH J, GREEN EM, OLIVOTTO I. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation.* 2018 Oct 2;138(14):1387-1398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30297972; PMCID: PMC6170149.

LANCELLOTTI P, PELLIKKA PA, BUDTS W, CHAUDHRY FA, DONAL E, DULGHERU R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:101–138.

MALTÊS S, LOPES LR. New perspectives in the pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2020; 39(2):99-109. doi: 10.1016/j.repc.2019.03.008

MARON BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):655-668. doi: 10.1056/NEJMra1710575. PMID: 30110588.

MARON BJ, MARON MS, SEMSARIAN C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21;60(8):705-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.068. Epub 2012 Jul 11.

MARON BJ, MARON MS, WIGLE ED, BRAUNWALD E. The 50-years history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(3):191-200.

MARON MS, OLIVOTTO I, BETOCCHI S, CASEY SA, LESSER JR, LOSI MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348(4):295-303.

MATTOS BP, TORRES MA, FREITAS VC. Diagnóstico clínico e pré-clínico da cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):55-62.

OLIVEIRA, J. L. M.; LEAL, K. O. N. ; TAVARES, L. R. S. ; TAVARES, I.S.; GONÇALVES, L. F. G. ; OLIVEIRA, D. P. ; COSTA, U. M. M. ; FERREIRA, E. J. P. ; BELEM, J. O. ; AQUINO, M. M. ; SOUSA, ACS. Ecoestresse Físico na

Cardiomiopatia Hipertrófica: Como, Quando e Por Quê?. Arquivos Brasileiros de Cardiologia – Imagem Cardiovascular , v. 03, p. 31-39, 2021

OLIVOTTO I, OREZIAK A, BARRIALES-VILLA R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2020 Sep; 396(10253):759-769. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31792-x.

OLIVOTTO I, GIROLAMI F, SCIAGRA R, ACKERMAN MJ, SOTGIA B, BOS JM, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(8):839-48. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.018

OMMEN SR, MITAL S, BURKE MA, DAY SM, DESWAL A, ELLIOTT P, EVANOVICH LL, HUNG J, JOGLAR JA, KANTOR P, KIMMELSTIEL C, KITTLESON M, LINK MS, MARON MS, MARTINEZ MW, MIYAKE CY, SCHAFF HV, SEMSARIAN C, SORAJJA P. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142:e558–e631. doi: 10.1161/CIR.0000000000000937

OMMEN S.R., SEMSARIAN C., Hypertrophic cardiomyopathy: a practical approach to guideline directed management, *The Lancet*, Volume 398, Issue 10316, 2021, Pages 2102-2108, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01205-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01205-8).

OTTO CM. Practice of clinical echocardiography. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 281.

PICANO E. Stress Echocardiography. 6<sup>th</sup> ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 342

RODRIGUES T, RAPOSO SC, BRITO D, LOPES LR. Prognostic relevance of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *Int J Cardiol*. 2021 Sep 15;339:83-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.06.051. Epub 2021 Jun 30.

ROWIN EJ, MARON BJ, OLIVOTTO I, MARON MS. Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Nov; 10(11):1374-1386. doi:10.1016/j.jcmg.2017.07.016.Review

SHAH JS, ESTEBAN MT, THAMAN R, SHARMA R, MIST B, PANTAZIS A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94(10):1288-94. doi: 10.1136/hrt.2007.126003.

SHAH PM, GRAMIAK R, KRAMER DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 1969;40(1):3-11.

SHARMA S. Athlete's heart - effect of age, sex, ethnicity and sporting discipline. *Exp Physiol*. 2003;88(5):665-9.

THEIS J.L, BOS J.M, BARTLESON V.B, WILL M.L, BINDER J, VATTA M, et al. Echocardiographic-determined septal morphology in Z-disc hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem. Biophys.Res.Commun.* 2006, 351, 896–902.

VOGEL-CLAUSSEN J, SANTAULARIA T. M., NEWATIA A, et al. Cardiac MRI evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: left ventricular outflow tract/aortic valve diameter ratio predicts severity of LVOT obstruction. *J MagnReson Imaging.* 2012; 36(3):598-603. doi:10.1002/jmri.23677

WEISSLER SA, ALLAN K, CUNNINGHAM K, CONNELLY KA, LEE DS, SPEARS DA, RAKOWSKI H, DORIAN P. Hypertrophic cardiomyopathy related sudden cardiac death in young people in Ontario. *Circulation* 140: 1706–1716, 2019. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040271.

WEISSLER SA, CONNELLY KA, GOODMAN JM, DORIAN D, DORIAN P. Exercise in hypertrophic cardiomyopathy: restrict or rethink. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 May 1;320(5):H2101-H2111. doi: 10.1152/ajpheart.00850.2020. Epub 2021 Mar 26.

WIGLE ED, HEIMBECKER RO, GUNTON RW. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. *Circulation.* 1962; 26:325-40.

WILHELM M, Exercise in hypertrophic cardiomyopathy: towards a personalised approach, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 28, Issue 10, October 2021, Pages 1091–1092, <https://doi.org/10.1177/2047487320957792>

WOLF CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019 Oct;9(Suppl 2):S388-S415. doi: 10.21037/cdt.2019.02.01

## APÊNDICE I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Pesquisa: AVALIAÇÃO DO GRADIENTE DA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: CORRELAÇÃO COM MUTAÇÃO GENÉTICA.

Prezado (a), o (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo *intitulado* “AVALIAÇÃO DO GRADIENTE DA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: CORRELAÇÃO COM MUTAÇÃO GENÉTICA”. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-lo. A proposta do presente documento é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua autorização para participar do mesmo.

Esta pesquisa é executada pelo médico-pesquisador **BRÁULIO CRUZ MELO**, coordenada pela docente Profa. Dra. Joselina Luzia Menezes e tem como objetivo principal identificar indivíduos portadores de cardiomiopatia hipertrófica. Para isso, após entender e aceitar o convite, será realizada coleta de dados através de entrevista individual com perguntas sobre as suas condições socioeconômicas e história clínica (diagnóstico, exames e tratamentos já realizados). Também serão realizados o Ecocardiograma em repouso e esforço.

A ecocardiografia ou ecocardiograma sob estresse físico é um exame de ultrassom do coração que possibilita visualizar a contração do coração em repouso e após teste de esforço máximo, realizado em esteira ou bicicleta ergométrica.

O ecocardiograma sob estresse físico é uma modalidade de exame amplamente utilizada para investigação diagnóstica de isquemia miocárdica. Permite avaliação fisiológica, correspondente à atividade física habitual do indivíduo. O médico monitorará a imagem cardíaca e correlacionar o nível de esforço com parâmetros ecocardiográficos tanto de isquemia como de gradientes e disfunção valvar. Serão, também, avaliados dor, dispnéia e arritmia cardíaca, relacionados ao esforço físico.

Inicialmente é realizado um ecocardiograma convencional em repouso, a seguir é feito o teste ergométrico, que é interrompido quando o indivíduo atinge o esforço máximo ou há indicação médica para interrupção do mesmo imediatamente, realiza-se outro ecocardiograma em repouso para avaliar a contratilidade global e segmentar do músculo cardíaco.

Apesar de todos os cuidados na realização do exame, alguns incidentes poderão ocorrer, incluindo queda da esteira, resposta anormal da pressão arterial, angina do peito e tonturas, estas intercorrências em geral são revertidas sem maiores dificuldades. Durante a realização do exame o médico estará presente, monitorando o eletrocardiograma, a pressão arterial, a

frequência cardíaca e os sintomas que o paciente possa relatar. O risco de complicações graves com infarto, arritmias e parada cardíaca é muito baixo, menor do que 1 em cada 20 mil exames realizados.

Se, antes ou durante o exame, o paciente apresentar qualquer alteração do quadro clínico ou sejam relatadas alterações que necessitem de intervenção imediata, o mesmo será encaminhado para o serviço de urgência do hospital, caso o convênio seja aceito no serviço, o atendimento será aberto vinculado ao convênio, caso paciente seja particular, o atendimento será aberto como particular.

Seu médico indicou este exame para esclarecimento diagnóstico, é importante que você esteja ciente de que como qualquer procedimento médico, a realização do exame apresenta baixo índice de complicações que não contraindicam a sua execução.

Durante o exame, o(a) senhor(a) será acompanhado(a) por uma equipe médica especializada que estará preparada para atender prontamente a quaisquer intercorrências.

A finalidade deste trabalho é contribuir para o conhecimento e informações acerca da Cardiomiopatia Hipertrófica. Desse modo, os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões e/ou publicações (revistas, jornais científicos e de circulação), contudo, sua identidade não será revelada durante essas apresentações. O (A) Senhor(a) foi escolhido(a) para participar, pois, tem uma condição clínica chamada cardiomiopatia hipertrófica, que é uma doença genética ainda pouco diagnosticada e estudada no Estado de Sergipe. Sendo assim, este estudo pode colaborar com a aquisição de conhecimentos entre profissionais de saúde e melhorar os cuidados de outros indivíduos com estas mesmas condições.

Não haverá riscos diretos a dignidade do participante, pois apenas será relatado o caso clínico, sem identificação dos participantes. Os riscos indiretos seriam vazamento das informações coletadas no questionário. Entretanto, estes riscos serão minimizados, uma vez que não será divulgada a identificação de cada participante durante as etapas do estudo.

O presente estudo está de acordo com as Resoluções 466/2012 e 510/ 2016, da CONEP/MS. No caso de dúvidas relacionadas ao estudo, o pesquisador responsável, Dr. **BRÁULIO CRUZ MELO**, poderá ser procurado no telefone (79) 98836-5293 ou no e-mail [brauliomelo.cardio@gmail.com](mailto:brauliomelo.cardio@gmail.com).

Declaro que recebi as explicações, compreendi e tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas, assim tendo lido sobre os mais comuns riscos e complicações deste procedimento expresse meu pleno consentimento para a sua realização.

Aracaju, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Acompanhante ( ) Paciente

Assinatura legível (por extenso): \_\_\_\_\_

Grau de parentesco: \_\_\_\_\_ DOCn° \_\_\_\_\_

Assinatura do médico executante \_\_\_\_\_

**APÊNDICE II  
(FICHA CLÍNICA)**

FICHA Nº														DATA: ____/____/____
<b>CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: RELAÇÃO ENTRE GRADIENTES E PARÂMETROS ANATÔMICOS DA VIA DE SAÍDA DO VENTRÍCULO ESQUERDO</b>														

**I. Instituição de Origem / Médico cardiologista assistente:**

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**II. Identificação**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento

D	D	M	M	A	A	A	A
---	---	---	---	---	---	---	---

Idade atual: \_\_\_\_\_

**III. Naturalidade (Cidade/UF)**

\_\_\_\_\_

**IV. Procedência (Cidade/UF)**

\_\_\_\_\_

**V. Endereço, e-mail e telefone:**

**VI. Sexo/Gênero:**

( ) Masculino      ( ) Feminino

**VII. Consanguinidade Parental**

Não       Sim

Qual? \_\_\_\_\_

**VIII. Diagnóstico de CMH:**

Não

Sim

Se sim, desde quando: \_\_\_\_\_ (mês/ano)

**IX. Recorrência familiar de Cardiomiopatia hipertrófica**

**X. Achados Ecocardiográficos:**

---

---

**XI. Achados no teste genético:**

---

---

---

Não

Sim

Duvidoso

**XII. Sintomas apresentados pelo entrevistado**

Indivíduo doente

Indivíduo c/ hist. reprodutiva insatisfatória

Indivíduo normal com fator(es) de risco

Outro (p ex. indivíduo convidado)