



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

DONIZETE FERREIRA DE SOUSA JUNIOR

**PREVALÊNCIA E FENÓTIPO CLÍNICO DE PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA
HIPERTRÓFICA ASSOCIADA AOS GENES MYH7 E MYBPC3 EM UM
AMBULATÓRIO DE CARDIOGENÉTICA**

LAGARTO

2025

DONIZETE FERREIRA DE SOUSA JUNIOR

**PREVALÊNCIA E FENÓTIPO CLÍNICO DE PACIENTES COM
CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA ASSOCIADA AOS GENES MYH7 E
MYBPC3 EM UM AMBULATÓRIO DE CARDIOGENÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina de Lagarto, vinculado à Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina (médico).

Orientador: Prof. Dr. Emerson de Santana Santos

LAGARTO

2025

DONIZETE FERREIRA DE SOUSA JUNIOR

**PREVALÊNCIA E FENÓTIPO CLÍNICO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA
HIPERTRÓFICA ASSOCIADA AOS GENES MYH7 E MYBPC3 EM UM
AMBULATÓRIO DE CARDIOGENÉTICA**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina de Lagarto (DMEL) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em medicina (médico).

Aprovado em: ____/____/2025

BANCA EXAMINADORA

Orientador/Presidente: Prof. Dr. Emerson de Santana Santos
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Esp. Thiago da Silva Mendes
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Profa. Msc. Cláudia Patrícia Souza Teles
Universidade Federal de Sergipe

PARECER

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por me guiar e me dar forças em todos os momentos desta longa jornada acadêmica.

Aos meus pais, Donizete Ferreira e Iracy Campos, pelo amor incondicional, por acreditarem em mim em todos os momentos e por todo esforço que empenharam para que eu realizasse meu sonho de cursar medicina e de poder servir as pessoas.

Aos meus irmãos, Hiran Marcos e Carlos Fernando, pela parceria e apoio, especialmente nos momentos que mais precisei.

A todos que contribuíram para o meu tratamento médico de diarreia crônica- do nascimento até os 02 anos de idade-, em especial à equipe médica do Hospital das Clínicas da UFG, ao motorista de ambulância Adairton Correia e ao amigo da família que profetizou que eu iria me curar e que um dia minha mãe me veria no banco da faculdade.

Ao meu primo de coração, Jehan Paiva (in memoriam), pelo incentivo quando cursar medicina era apenas um sonho.

Aos meus amigos e colegas de turma, que tornaram essa caminhada mais leve e proveitosa, além de toda a troca de conhecimento e experiências.

E, por fim, dedico a todos os meus professores, em especial ao meu orientador, Dr. Emerson de Santana, que conseguiram me proporcionar um crescimento pessoal e profissional por todos esses longos 6 anos.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não seria possível sem a contribuição e o apoio de muitas pessoas a quem sou profundamente grato.

Primeiramente, agradeço a Deus, por me conceder saúde, força e sabedoria para superar os desafios dessa jornada.

À Nossa Senhora do Pilar pela intercessão em minhas preces.

À minha família, Donizete, Iracy, Hiran e Carlos, pela paciência, apoio e incentivo constante.

Vocês foram minha base e inspiração por todo esse percurso, todo esse caminho não teria ocorrido se eu não tivesse vocês.

Aos meus sobrinhos e, também, afilhados Miguel Aquiles, Maria Luiza e Benjamin por trazerem luz e alegria.

A todos os familiares, em especial à minha avó Benedita, por todas orações e preces.

À minha namorada, Kesse Lohanne, por todo apoio, paciência e palavras de encorajamento.

Aos amigos e colegas, em especial, Murilo Correzola e Lincoln, por tornarem essa jornada mais leve, compartilhando não só conhecimentos, mas também momentos de descontração e apoio emocional, com toda certeza temos uma amizade para a vida.

Ao meu orientador, Emerson de Santana, e ao grupo de cardio-genética por todo empenho na realização deste trabalho.

Ao professor Thiago Mendes que ao longo dos anos não mediu esforços para me proporcionar uma base sólida dentro da medicina, de conhecimentos e experiências, que foram indispensáveis para a minha formação acadêmica e profissional.

À Professora Cláudia Teles pelos ensinamentos e empenho em nos tornarmos médicos melhores.

Ao Dr. Marcos Paulo, e também padrinho de Crisma, por me mostrar o universo da Neurocirurgia e por ter me inspirado a admirar essa bela área da medicina.

A todos grandes orientadores e professores de estágios extracurriculares que me fizeram enxergar a medicina de uma forma diferente. Prof. Dr. Feres Chaddad (UNIFESP), Ahmed El Kalany (Faculty of Medicine – Menoufia University, Egito) Dra. Paula e Dr. Danilo (UBS Samambaia 04- Brasília)

Por fim, quero agradecer a todos os professores e colaboradores da Universidade Federal de Sergipe - Campus Lagarto, os quais de alguma forma contribuíram para a minha formação, tornando possível essa longa jornada de 6 anos ser concluída.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Esquemas de um coração normal (painel esquerdo) e um coração com CMH (painel direito) (2020).

Figura 2 – Proteínas do Sarcômero envolvidas na patogênese da CMH (2023).

Figura 3- Aplicação do teste genético no cenário clínico da suspeita de CMH(2024).

Figura 4 – Fluxograma com dados sumarizados dos participantes e dos testes genéticos aplicados na amostra (2025).

Figura 5 – Resultados dos testes genéticos realizados na amostra (2025).

Figura 6 – Genes associados aos casos de cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Figura 7 – Características dos participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Figura 8 – Quantitativo de probandos e histórico familiar de morte súbita entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Figura 9 – Uso de medicamento entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Figura 10 – Aspectos de saúde entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Genes associados aos casos de cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Tabela 2 - Características dos participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Tabela 3 - Quantitativo de probandos e histórico familiar de morte súbita entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Tabela 4 - Uso de medicamento entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Tabela 5 - Aspectos de saúde entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC - American College of Cardiology

AHA - American Heart Association

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BRA - Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina

CDI - Cardiodesfibrilador Implantável

CMH - Cardiomiopatia Hipertrófica

ECG - Eletrocardiograma

FA - Fibrilação Atrial

IC - Insuficiência Cardíaca

IECA - Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

MSC - Morte Súbita Cardíaca

NYHA - New York Heart Association

RMC - Ressonância Magnética Cardiovascular

RNM - Ressonância Magnética Nuclear

STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TVNS - Taquicardia Ventricular Não Sustentada

TVS - Taquicardia Ventricular Sustentada

UFS - Universidade Federal de Sergipe

VE - Ventrículo Esquerdo

VSVE - Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

VUS - Variant of Uncertain Significance

RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca de origem genética mais comum e está frequentemente associada a mutações nos genes MYH7 e MYBPC3. Entretanto, a literatura carece de investigações sobre a prevalência dessas mutações e do perfil de saúde dos indivíduos portadores. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi caracterizar, do ponto de vista clínico, epidemiológico e genético, indivíduos com CMH secundária a mutações nos genes MYH7 e MYBPC3. Trata-se de um estudo observacional, transversal e quantitativo, realizado em um ambulatório de Córdio-Genética em Sergipe. A amostra foi obtida por conveniência (não-probabilística), considerando indivíduos com diagnóstico confirmado de CMH por ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca. Foram coletados dados clínicos e epidemiológicos por meio de revisão de prontuários e entrevistas estruturadas, incluindo informações sobre idade, sexo, histórico familiar, hábitos de vida, presença de comorbidades e uso de medicamentos. A análise genética foi realizada a partir de amostras de *swab* bucal, enviadas a um laboratório de referência para sequenciamento de 19 genes relacionados a CMH e fenocópias. Os dados foram analisados de maneira descritiva e inferencial com nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$). Ao todo, 130 indivíduos foram incluídos no estudo ($N = 130$), entre os quais 96 (73,8%) apresentaram teste genético positivo, sendo 56 (43,1%) variantes com significado clínico. A prevalência de mutações em MYH7 foi 41,1% e em MYBPC3 foi 12,5%. A hipertrofia ventricular esquerda foi a comorbidade mais comum (91,1%), e os sintomas mais comuns foram palpitação (71,4%) e dispneia (51,8%). Houve predominância do sexo feminino nos participantes com mutações em MYH7 (65,2%) e MYBPC3 (71,4%), enquanto nas demais mutações prevaleceu o sexo masculino (57,7%). O histórico familiar de morte súbita esteve presente em 66,1% dos casos, sendo significativamente menor nos portadores de MYBPC3 (p -valor = 0,023). Em relação ao tratamento, betabloqueadores foram os fármacos mais utilizados (69,6%). Conclui-se que mutações nos genes MYH7 e MYBPC3 desempenham papel central na CMH, associando-se a um espectro clínico heterogêneo. O estudo reforça a importância da avaliação genética para um manejo clínico mais individualizado desses indivíduos.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica; Genética Médica; Epidemiologia; Proteínas do Sarcômero; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetically inherited heart disease and is frequently associated with mutations in the MYH7 and MYBPC3 genes. However, the literature lacks studies on the prevalence of these mutations and the health profile of affected individuals. Therefore, this study aimed to clinically, epidemiologically, and genetically characterize individuals with HCM due to mutations in MYH7 and MYBPC3. This is a cross-sectional, observational, and quantitative study conducted in a Cardio-Genetics outpatient clinic in Sergipe, Brazil. A convenience (non-probabilistic) sample was obtained, including individuals with a confirmed diagnosis of HCM through echocardiography or cardiac magnetic resonance imaging. Clinical and epidemiological data were collected through medical record reviews and structured interviews, including information on age, sex, family history, lifestyle habits, comorbidities, and medication use. Genetic analysis was performed using buccal swab samples sent to a reference laboratory for sequencing of 19 genes associated with HCM and phenocopies. Data were analyzed descriptively and inferentially with a significance level of 5% ($\alpha = 0.05$). A total of 130 individuals ($N = 130$) were included in the study, of whom 96 (73.8%) had a positive genetic test, with 56 (43.1%) carrying clinically significant variants. The prevalence of MYH7 mutations was 41.1%, while MYBPC3 mutations were present in 12.5%. Left ventricular hypertrophy was the most common comorbidity (91.1%), and the most frequent symptoms were palpitations (71.4%) and dyspnea (51.8%). Female predominance was observed among individuals with MYH7 (65.2%) and MYBPC3 (71.4%) mutations, while other mutations were more prevalent in males (57.7%). A family history of sudden cardiac death was present in 66.1% of cases, significantly lower among MYBPC3 carriers (p -value = 0.023). Regarding treatment, beta-blockers were the most frequently used drugs (69.6%). In conclusion, mutations in the MYH7 and MYBPC3 genes play a central role in HCM, being associated with a heterogeneous clinical spectrum. This study reinforces the importance of genetic evaluation for a more individualized clinical management of affected individuals.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy; Medical Genetics; Epidemiology; Sarcomere Proteins; Cardiovascular Diseases.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. JUSTIFICATIVA	09
3. HIPÓTESES	10
4. OBJETIVO	11
4.1 OBJETIVO GERAL	11
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	11
5. REFERENCIAL TEÓRICO	12
5.1 DEFINIÇÃO	12
5.2 EPIDEMIOLOGIA	13
5.3 HISTÓRIA NATURAL	14
5.4 ETIOPATOGENIA (BASE GENÉTICA E MOLECULAR)	15
5.5 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS	17
5.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
5.7 EXAMES DIAGNÓSTICOS	19
5.8 TRATAMENTO	21
6. MATERIAL E MÉTODOS	24
6.1 DELINEAMENTO	24
6.2 LOCAL E AMOSTRA	24
6.3 ELEGIBILIDADE	24
6.4 COLETA DE DADOS	24

6.5 VARIÁVEIS	25
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
6.7 ASPECTOS ÉTICOS	26
7. RESULTADOS	26
8. DISCUSSÃO	39
9. CONCLUSÃO	42
10. REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
11. APÊNDICE I	48
12. APÊNDICE II	51

1. INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é a principal doença cardíaca de origem genética, e sua principal característica se dá em razão do espessamento ventricular esquerdo na ausência de outras causas secundárias. As variantes genéticas mais prevalentes na CMH são as mutações nos genes MYH7 e MYBPC3. A CMH acarreta alterações estruturais na morfologia cardíaca e possui uma prevalência relativamente significativa, em torno de 0,2% na população adulta. O seu quadro clínico é bastante variável, desde indivíduos assintomáticos, até pacientes com insuficiência cardíaca avançada, além de outros fenótipos que se expressam de forma mais intensa e podem levar à morte súbita (ARBELO E, *et al.*, 2023).

Entretanto, com a maior disponibilidade de rastreio e confirmação por exames de imagem e testes genéticos, além de tratamento farmacológico geral, específico e medidas de tratamento invasivo propiciaram uma taxa de mortalidade anual que é inferior a 1% (BAZAN, 2020).

Sendo assim, é um tema de grande importância dada sua prevalência e por ser possível identificar nos estágios iniciais grupos de risco, a exemplo de atletas. Além do mais, a confirmação de uma possível etiologia genética, permite a realização do aconselhamento genético para o respectivo indivíduo e seus familiares.

2. JUSTIFICATIVA

O Ambulatório de Genética Médica do Centro de Especialidades da UFS – Lagarto foi criado em abril de 2018 como cenário de prática para alunos da graduação do curso de Medicina desta mesma instituição. Atende cerca de 15 pacientes por semana, divididos em três turnos (terças-feiras pela manhã e pela tarde e quartas-feiras pela manhã).

Desde sua criação, o referido ambulatório tornou-se referência Estadual no atendimento de pessoas com suspeita de doenças hereditárias. Entretanto, uma das suas grandes dificuldades ao atendimento desses indivíduos, além da grande procura com demanda reprimida, é a dificuldade na realização de testes genéticos que normalmente têm alto-custos e não se encontram disponíveis pelo SUS.

Parcerias público-privadas têm facilitado o diagnóstico de algumas doenças genéticas específicas, dentre estas, destacam-se a Cardiomiopatia Hipertrófica e suas variantes genéticas, especialmente porque é uma das principais causas de morte súbita em indivíduos atletas.

O programa de apoio diagnóstico das empresas Sanofi, Takeda e Alnylam Brasil Farmacêutica tem viabilizado o diagnóstico de pacientes atendidos no nosso ambulatório com suspeitas de doenças genéticas mediante ao uso de um painel genético com 19 genes associados a CMH e fenocópias, dentre eles o MYH7 e MYBPC3.

Tendo em vista, o conhecimento sobre a prevalência das variantes genéticas MYH7 e MYBPC3 como principal causa da Cardiomiopatia Hipertrófica de origem genética globalmente e a inexistência de estudos sobre esse mapeamento genético dessas variantes no estado de Sergipe, os resultados deste trabalho poderão contribuir para um melhor entendimento sobre os aspectos clínicos, genéticos e epidemiológicos da CMH no nosso estado e uma melhor assistência à saúde poderá ser ofertada aos afetados.

Ao caracterizar o perfil genético, clínico e sócio-demográfico dos indivíduos acometidos, o estudo transversal poderá trazer informações relevantes sobre o panorama da CMH de causa genética em Sergipe. Além disso, através do aconselhamento genético, espera-se detectar outros familiares também afetados, com possibilidade de intervenções mais precoces e melhora do prognóstico/evolução das doenças triadas. Finalmente, os resultados deste estudo poderão ser úteis no desenvolvimento de políticas públicas e programas voltados ao atendimento das necessidades dessa população.

3. HIPÓTESES

H1: A avaliação do perfil epidemiológico, genético e clínico dos pacientes com CMH associada aos genes MYH7 e MYBPC3 em um ambulatório de cardiogenética é similar aos dados encontrados na literatura.

H0: A avaliação do perfil epidemiológico, genético e clínico dos pacientes com CMH associada aos genes MYH7 e MYBPC3 em um ambulatório de cardiogenética não é similar aos dados encontrados na literatura.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Caracterizar do ponto de vista clínico, epidemiológico e genético participantes com cardiomiopatia hipertrófica secundária a mutações nos genes MYH7 e MYBPC3.

4.2 Objetivos Específicos

1. Estimar a frequência dos genes MYH7 e MYBPC3 na população com CMH estudada.
2. Comparar os aspectos clínicos e epidemiológicos da população estudada com demais participantes com cardiomiopatia hipertrófica de outras etiologias.
3. Estimar a frequência de morte súbita familiar em participante diagnosticados na população com CMH estudada.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 Definição

A Miocardiopatia Hipertrófica (MCH) é a doença cardíaca de origem genética mais comum, sendo transmitida de forma autossômica dominante e causada, principalmente por mutações em genes que codificam proteínas sarcoméricas. Possui como principal característica a hipertrofia do miocárdio que determina o aumento das espessuras da parede esquerda e que ocorre na carência de outros distúrbios que provocam tal modificação e justifiquem essa alteração fenotípica. O seu diagnóstico é pautado por exames de imagem, ecocardiografia 2D ou ressonância magnética cardiovascular (RMC) e é comumente definida pela presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) inexplicável com espessura diastólica final de ≥ 15 mm (OMMEN SR *et al.*, 2024 , ARBELO E *et al.*, 2023). No entanto, caso haja história familiar de CMH, ou se o teste genético ratificar que um familiar herdou a variante patogênica do sarcômero da família, uma espessura ≥ 13 mm do ventrículo esquerdo corrobora para o diagnóstico da doença.

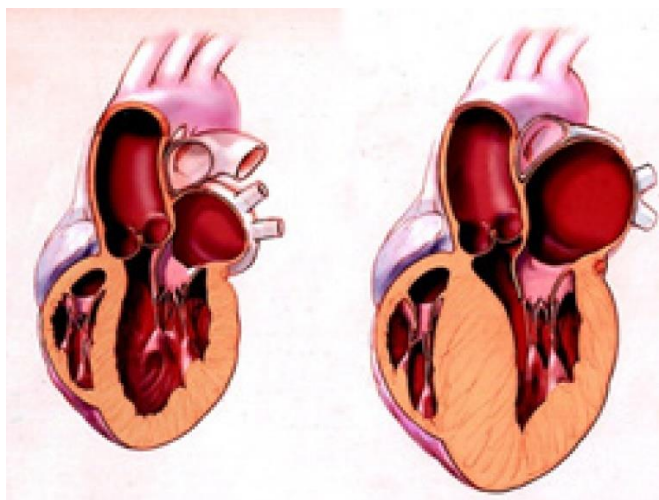


Figura 1- Esquemas de um coração normal (painel esquerdo) e um coração com CMH (painel direito). Adaptado de Arquivos Brasileiro de Cardiologia 115 (5) - Nov 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20190802>

Na pediatria, é primordial que os valores obtidos nos exames de imagem sejam indexados para a superfície corporal. São consideradas pelas associações médicas americanas American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) em Diretriz de Cardiomiopatia Hipertrófica de 2024, valores superiores a $z\text{-score} > 2,5$ como hipertrofia patológica em crianças assintomáticas e com ausência de história familiar positiva; em

contrapartida, valores superiores a dois desvios padrão são suficientes para que seja feito um diagnóstico precoce. Em adultos, o *z-score* que corresponde à medida septal de 15 mm é de 6 a 7, enquanto o septo de 13 mm equivale a um *z-score* de 4 a 6 (FERNANDES F *et. al*, 2024).

Importante frisar que essa hipertrofia ventricular esquerda, se dá em um ventrículo não dilatado, com fração de ejeção normal ou aumentada e também na ausência de qualquer outra doença cardíaca ou sistêmica capaz de causar o aumento da espessura do ventrículo esquerdo nessa proporção, a exemplo de hipertensão arterial, estenose aórtica, membrana subaórtica ou coarctação da aorta (OMMEN SR *et al.*, 2020). De maneira similar, é imprescindível diferenciar das doenças genéticas sistêmicas (rasopatias, miocardiopatia mitocondrial) ou de depósitos de glicogênio ou lisossomas (doença de Danon, doença de Fabry) ou infiltrativas (a exemplo da amiloidose), as chamadas fenocópias, pois aumentam a espessura cardíaca e podem simular CMH em 5 a 10% dos casos, especialmente na população de adultos jovens e crianças (OMMEN SR *et al.*, 2024).

Além disso, há outro diagnóstico diferencial importante que é o da hipertrofia ventricular esquerda em atletas, condição a qual indivíduos submetidos a treinamentos intensos estão propensos a terem modificações morfológicas e funcionais cardíacas e que são vistas como adaptações fisiológicas ao aumento da carga hemodinâmica e as alterações neuro-hormonais. Em grande parte dos atletas, as alterações estruturais do coração são leves, mas em outros a remodelação pode ser vultosa- com espessamento de parede ventricular esquerda entre 12 e 15 mm- e identificar a presença de CMH nesse tipo de atletas é muito importante do ponto de vista clínico, uma vez que é uma das causas mais comuns de morte súbita na prática esportiva, e geralmente implica na inabilidade de participação de modalidades de alto rendimento (CASELLI *et al.*, 2014).

4.2 Epidemiologia

A CMH é uma doença global, sendo reportada em 122 países diferentes, o que corresponde a 90% da população mundial com prevalência de 1 caso para 500 pessoas na população geral, de acordo com os primeiros dados com base em ecocardiografia, além de afetar pessoas de todas origens étnicas e de não haver uma predileção por sexo, ocorrendo tanto em homens quanto em mulheres em igual proporção (MARON BJ, ROWIN EJ, MARON MS, 2018). Contudo, estudos atuais incluindo portadores de genes considerados patogênicos (genes positivos e fenótipos negativos), constataram uma prevalência de 1 caso para 200 pessoas, o que indica uma condição muito mais comum do que se imaginava anteriormente, projetando-

se que, no Brasil, cerca de 400 mil pessoas possam ser afetadas, de acordo com a Diretriz brasileira sobre Diagnóstico e Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica (FERNANDES et al., 2024). Ela é mais diagnosticada em indivíduos com faixa etária de 25 a 50 anos, embora sua expressão fenotípica possa ocorrer em qualquer idade. É importante destacar que no universo de indivíduos com MCH apenas 10-15% são sintomáticos e, portanto, recebem o diagnóstico, em torno de 80-90% deste universo são assintomáticos e dessa forma não são identificados. Com o incremento dos já citados exames de rastreio, seguramente, os assintomáticos têm sido cada vez mais diagnosticados. (ALMEIDA DR, ANDRADE FA, 2023). Destaca-se ainda que a MCH é a principal causa de morte súbita em atletas nos EUA (36% dos casos) e preenche a segunda colocação na Europa (MARON BJ, *et al.*, 2015), (MARON BJ, *et al.*, 2016). Por outro lado, os avanços terapêuticos têm propiciado importante redução da morbidade e mortalidade dos acometidos por CMH e a taxa de mortalidade anual é inferior a 1% (CARDIM N, *et al.*, 2018).

Portanto, essa é uma questão de considerável interesse devido à sua prevalência substancial e à necessidade crucial de identificar precocemente grupos de risco, como os atletas. A CMH é uma condição cardíaca comum e potencialmente séria, o que a torna um tema de destaque na comunidade médica e científica. Identificar e monitorar de perto os atletas e outros grupos vulneráveis pode contribuir significativamente para uma intervenção precoce e um manejo eficaz da doença, potencialmente salvando vidas e melhorando a qualidade de vida dos afetados.

5.3 História Natural

A CMH é uma doença variada, com evolução imprevisível e que pode se manifestar desde a infância até a oitava década de vida. Coortes mais modernas evidenciam que cerca de 46% dos pacientes podem apresentar uma evolução benigna, com uma expectativa de vida normal e sem limitações, e o restante dos pacientes pode evoluir com sintomas progressivos ou apresentar complicações clínicas e eventos adversos ao longo da vida. Os principais eventos adversos observados durante a evolução do paciente com CMH são: morte súbita, isquemia miocárdica, limitação funcional progressiva devido à obstrução da VSVE ou por disfunção diastólica, evolução para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), fibrilação atrial (FA) com risco aumentado de eventos trombóticos e arritmias ventriculares (MARON MS, *et al.*, 2009). Estudos indicam que o risco dessas complicações ao longo do

curso da doença pode ser maior entre pacientes diagnosticados no início da vida ou naqueles com variantes patogênicas do gene sarcomérico. (LEE SP, *et al.*, 2018).

Avaliar periodicamente o risco individual de MSC do paciente é de suma importância e um dos grandes desafios na condução da CMH. Entre os fatores mais significativos associados à morte súbita, destacam-se: indivíduos mais jovens (< 30 anos); a história pessoal de MSC abortada; arritmias ventriculares sustentadas; espessura máxima da parede ventricular esquerda; síncope relacionada com arritmia; história familiar de MSC; taquicardia ventricular não sustentada (TVNS); FE do VE diminuída (< 50%); e fibrose miocárdica extensa identificada na RMC (> 15–20%) (FREITAS P, *et al.*, 2019). Em pacientes jovens que apresentam alto risco, deve-se considerar a inserção de um cardiodesfibrilador implantável (CDI).

A insuficiência cardíaca (IC) na CMH é resultante de diversos mecanismos fisiopatológicos, incluindo a obstrução VSVE e a disfunção ventricular diastólica ou sistólica global. Um estudo demonstrou que, ao longo de um acompanhamento médio de 6 anos, 17% dos pacientes progrediram para IC de classe funcional III ou IV, enquanto 55% permaneceram na classe funcional I. A fibrilação atrial (FA) revelou-se a variável mais comum associada à IC progressiva durante esse acompanhamento. Entre os pacientes com CMH, estima-se que 30 a 40% enfrentarão complicações, que incluem: 1) morte súbita; 2) sintomas limitantes progressivos devido à obstrução do VSVE ou à disfunção diastólica; 3) sintomas de IC associados à disfunção sistólica; e 4) FA com risco de acidente vascular cerebral (AVC) tromboembólico. Contudo, estudos de acompanhamento desses indivíduos a longo prazo mostraram que, para pacientes em risco ou que desenvolvem esses efeitos adversos relacionadas à doença, a implementação de terapias e intervenções cardiovasculares modernas reduziu as taxas de mortalidade para menos de 1,0% ao ano (SEMSARIAN C, *et al.*, 2015), (OMMEM SR, 2021).

5.4 Etiopatogenia (Base Genética e Molecular)

A MHC é uma condição predominantemente monogênica, o que significa que é causada principalmente por mutações em um único gene. Ela segue um padrão de herança autossômica dominante, o que significa que apenas uma cópia do gene mutado, herdada de um dos pais afetados, é suficiente para causar a doença. No entanto, é importante notar que a penetrância da MCH, ou seja, a probabilidade de uma pessoa que carrega a mutação

desenvolver a doença, e sua expressão fenotípica, isto é, a forma como os sintomas se manifestam, podem variar consideravelmente entre os indivíduos afetados. Isso significa que nem todas as pessoas que herdam a mutação desenvolverão a doença e que os sintomas podem variar em gravidade e apresentação de uma pessoa para outra. (MARON BJ, *et al.*, 2016)

Entre os pacientes diagnosticados com MCH é observado que cerca de 30% a 60% deles possuem uma variante patogênica identificável ou uma variante genética. Isso significa que uma porção substancial dos pacientes com MCH tem uma causa genética específica para sua condição. Entretanto, há um grupo considerável de pacientes com MCH para os quais não se encontram evidências de uma etiologia genética para sua doença, além de que, dentro deste grupo, até 40% dos pacientes não possuem outros membros na família afetados pela MCH, ou seja uma MCH “não familiar”. (O’MAHONY C, *et. al.*, 2018). Essas observações levantam questões importantes sobre a compreensão da MCH e sugerem que podem existir mecanismos fisiopatológicos ainda não identificados que contribuem para a expressão clínica dessa condição. Em outras palavras, mesmo quando não há evidências de uma causa genética conhecida, a presença da MCH em pacientes sem histórico familiar sugere que há outros fatores ou mecanismos envolvidos na expressão fenotípica da doença.

Entre os pacientes diagnosticados com MCH e uma variante do gene sarcomérico patogênico, há dois genes mais comuns: o MYH7 (cadeia pesada da beta miosina 7) e o MYBPC3 (proteína C3 de ligação à miosina), presentes em 70% dos indivíduos com variante positiva. Enquanto isso, outros genes, como TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3 e ACTC1, são responsáveis por uma proporção menor de casos, geralmente entre 1% a 5% de pacientes cada um. No contexto desses genes, mais de 1.500 variantes foram reconhecidas, as quais a maior parte são “privadas”, ou seja, inerentes a família individual (ELLIOT PM, *et all.*, 1999). Por ser uma doença autossômica dominante, cada filho de um membro da família afetada possui 50% de chance de herdar a variante. Não obstante, por mais que as possibilidades de desenvolver MCH fenotípica sejam consideráveis em familiares possuidoras de uma variante patogênica, não há exatidão em qual idade a doença se expressará no indivíduo (OMMEN SR *et al.*, 2020).

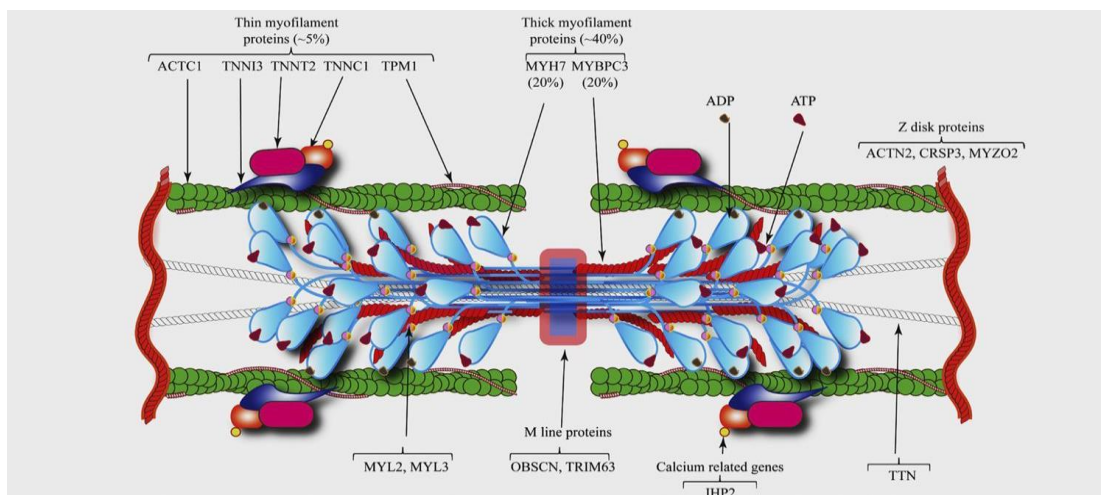


Figura 2 – Proteínas do Sarcômero envolvidas na patogênese da CMH. Adaptada a partir de Revista Sociedade de Cardiologia do estado de São Paulo, vol. 33, nº 3, 2023. DOI: [10.29381/0103-8559/20233302265-78](https://doi.org/10.29381/0103-8559/20233302265-78)

5.5 Alterações Morfológicas

Na microscopia a análise histopatológica revela fibras musculares cardíacas aumentadas em tamanho, dispostas de maneira desorganizada e envolvidas em uma quantidade variável de fibrose intersticial (Shirani J, *et al.*, 2000). As pequenas artérias coronárias localizadas dentro das paredes do músculo cardíaco mostram anormalidades estruturais, incluindo uma redução na área dentro do canal sanguíneo e uma deterioração na capacidade de dilatação, resultando em um fluxo sanguíneo ineficaz durante períodos de estresse (Maron BJ, *et al.*, 1986). Com o decorrer do tempo, episódios recorrentes de falta de oxigênio no tecido cardíaco levam à morte das células, e o reparo é realizado por meio da substituição do tecido morto por tecido fibroso (SHIRANI J, *et al.*, 2000).

No macroscópio, além da hipertrofia cardíaca ser detectada pelos métodos de imagem, ela também pode ser vista em estudos de necropsia. Em relação à sua morfologia foram descritos vários tipos de apresentações anatômicas da CMH. A forma mais comum é a hipertrofia septal assimétrica, que é observada em mais de 75% dos casos. Outras apresentações incluem a forma apical, concêntrica, medioventricular e lateral (BAZAN, 2020).

Ressalta-se também outras modificações patológicas frequentes que incluem alongamento dos folhetos da válvula mitral (predominando no folheto anterior), inserção anormal do músculo papilar ou músculo papilar único e em 5 % dos casos a presença de

aneurisma apical, achados que podem ter importantes implicações na evolução clínica da doença, como a presença de gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo, insuficiência da válvula mitral, insuficiência cardíaca e arritmia ventricular (ALMEIDA DR, ANDRADE FA, 2023).

5.6 Manifestações Clínicas

Em relação a sintomatologia, a maioria dos pacientes são assintomáticos, porém naqueles que os sintomas se manifestam, os mais comuns são dispneia, palpitações, dor precordial pré-síncope e síncope. Dessa forma as manifestações clínicas sofrem grande variação, inclusive entre indivíduos da mesma família, e podem se manifestar também por quadros de arritmias (fibrilação atrial bem como arritmias ventriculares malignas). (CIRINO, 2019).

Vale destacar que indivíduos com CM possuem maiores chances de desenvolverem fibrilação atrial (FA) que por sua vez possui uma relação estreita com o risco de tromboembolismo. Outrossim, morte súbita pode ocorrer em qualquer idade, desde adolescentes, adultos jovens e em idosos (HO et al., 2018).

O indivíduo com CMH pode evoluir com arritmias cardíacas, que podem ser assintomáticas- diagnosticadas em exames de rotina ou por meio de monitorização eletrocardiográfica de 24 horas por sistema Holter- ou sintomáticas, se apresentando principalmente com palpitações, pré-síncope e síncope. As arritmias mais frequentemente observadas incluem extrassístoles (supraventriculares ou ventriculares), fibrilação atrial ou flutter atrial, e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ou sustentada (TVS). Pode ocorrer, também, taquicardia paroxística supraventricular em casos em que a CMH está associada a síndromes de pré-excitação, com aumento aparente de risco de fibrilação atrial e síncope. (MARON BJ, *et al.*, 2006).

No que tange aos achados do exame físico em pacientes com CMH, eles podem ser normais ou apresentarem alterações na ausculta, a exemplo da presença de quarta bulha, sopro sistólico de regurgitação, desdobramento paradoxal da segunda bulha, impulso apical aumentado e frêmito sistólico. Ademais, indivíduos com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo podem expor um sopro sistólico de ejeção na borda esternal esquerda e que comumente se irradia para a borda esternal superior direita e que pode aumentar ao se levantarem da posição de cócoras e após realização da manobra de Valsava (BAZAN, et al., 2020).

5.7 Exames Diagnósticos

Eletrocardiograma (ECG): é um exame que deve ser solicitado em todo paciente com suspeita de CMH. Na quase totalidade dos indivíduos com CMH ele é anormal (95%). As alterações mais evidentes são as de voltagem do QRS, alterações da onda T e do segmento ST decorrentes da hipertrofia ventricular esquerda, além de ondas Q proeminentes em V1 e V2 que podem ecoar a despolarização do segmento septal hipertrofiado (SHEIKH N, *et al.*, 2014). No entanto, vale destacar que essas alterações não são singulares da CMH e podem ser encontradas em outras etiologias de hipertrofia cardíaca.

Ecocardiograma: Anteriormente o parâmetro diagnóstico seria a presença de um segmento miocárdico hipertrofiado com 13 mm ou mais na ausência de causas secundárias de hipertrofia como a hipertensão arterial e a estenose valvar aórtica. Este critério era importante na sensibilidade para rastreio de hipertrofia, mas deficitário na especificidade além de aumentar as chances de diagnóstico falso positivo. Atualmente o parâmetro é pelo menos 15 mm de espessura no final da diástole, embora menos sensível é mais específico para CMH.

Além de localizar e quantificar a hipertrofia cardíaca, o ecocardiograma avalia os diâmetros e volumes das câmaras cardíacas, a função sistólica e diastólica, a anatomia e dinâmica da válvula mitral, o grau de movimento sistólico anterior da válvula mitral, o aparato subvalvar e os músculos papilares (Bogaret J, Olivoto I, 2014).

Com a técnica de doppler é possível avaliar o refluxo mitral, o gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo em repouso e também durante a manobra de Valsava, ao passo que também estima a pressão sistólica na artéria pulmonar. Nos casos em que há grande insuficiência mitral, pode-se lançar mão do ecocardiograma transesofágico para melhor avaliação da válvula mitral e do aparato subvalvar. Outrossim, é de suma importância considerar informações anatômicas, como a espessura do septo, e alterações hemodinâmicas, como o gradiente, para planejar tratamentos invasivos como a miomectomia cirúrgica ou a ablação septal (Haland TF, 2020).

Ressonância Nuclear Magnética (RNM): exerce papel fundamental na complementação do ecocardiograma como método de avaliação, diagnóstico diferencial, manejo e manejo da MCH e deve ser realizada em todos os pacientes (Elliott PM, *et al.*, 2014). Ela surge como um método de imagem multiparamétrico com alta resolução espacial e precisão aprimorada na detecção e medida da hipertrofia cardíaca, especialmente em estágios iniciais da doença e em áreas difíceis de visualizar pelo ecocardiograma, como a parede basal anterior e a

região apical. Ela desempenha um papel fundamental na diferenciação entre diversas causas de aumento da espessura cardíaca, as já citadas fenocópias, a exemplo da amiloidose (realce subendocárdico difuso) e a doença de Fabry as quais apresentam uma localização ou distribuição do realce focal na parede ínfero-lateral (BOGARET J, OLIVOTO I, 2014).

Teste Genético: O teste genético na CMH desempenha um papel fundamental na confirmação do diagnóstico, especialmente para definir a etiologia da hipertrofia ventricular e diferenciar a CMH de outras causas de espessamento do miocárdio, a exemplo de amiloidose cardíaca e doenças metabólicas, no rastreamento de familiares e na estimativa do prognóstico.

Para pacientes com suspeita ou diagnóstico de CMH, é fundamental revisar a história familiar, abrangendo pelo menos três gerações, especialmente para identificar morte súbita antes dos 50 anos. Além disso, todos os indivíduos com suspeita clínica de CMH devem realizar testes genéticos avançados, como painéis genéticos, exomas ou genomas, para confirmar o diagnóstico. Sendo assim, o teste genético não só confirma o diagnóstico suspeito de MCH, mas também desempenha um papel crucial no aconselhamento genético e no rastreamento familiar (GRUNER C, *et al.*, 2013). No entanto, sua indicação deve ser cuidadosamente avaliada de forma individualizada, levando em conta o quadro clínico do paciente, bem como possíveis implicações psicológicas e éticas para os indivíduos submetidos à testagem (FERNANDES, *et al.*, 2024).

Pessoas com mutações genéticas associadas à CMH, mas sem manifestações fenotípicas evidentes em exames como ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca, devem ser acompanhadas regularmente. O monitoramento clínico e por imagem é recomendado a cada 1 a 2 anos para crianças e adolescentes, e a cada 3 a 5 anos para adultos, com o objetivo de identificar precocemente eventuais modificações (FERNANDES, *et al.*, 2024).

A testagem de parentes de primeiro grau de indivíduos com CMH é uma medida recomendada para a detecção antecipada da enfermidade, uma vez que auxilia reconhecer familiares assintomáticos portadores de mutações, que devem ser acompanhados ao longo do tempo devido ao risco potencial de manifestação da doença. (FERNANDES, *et al.*, 2024).

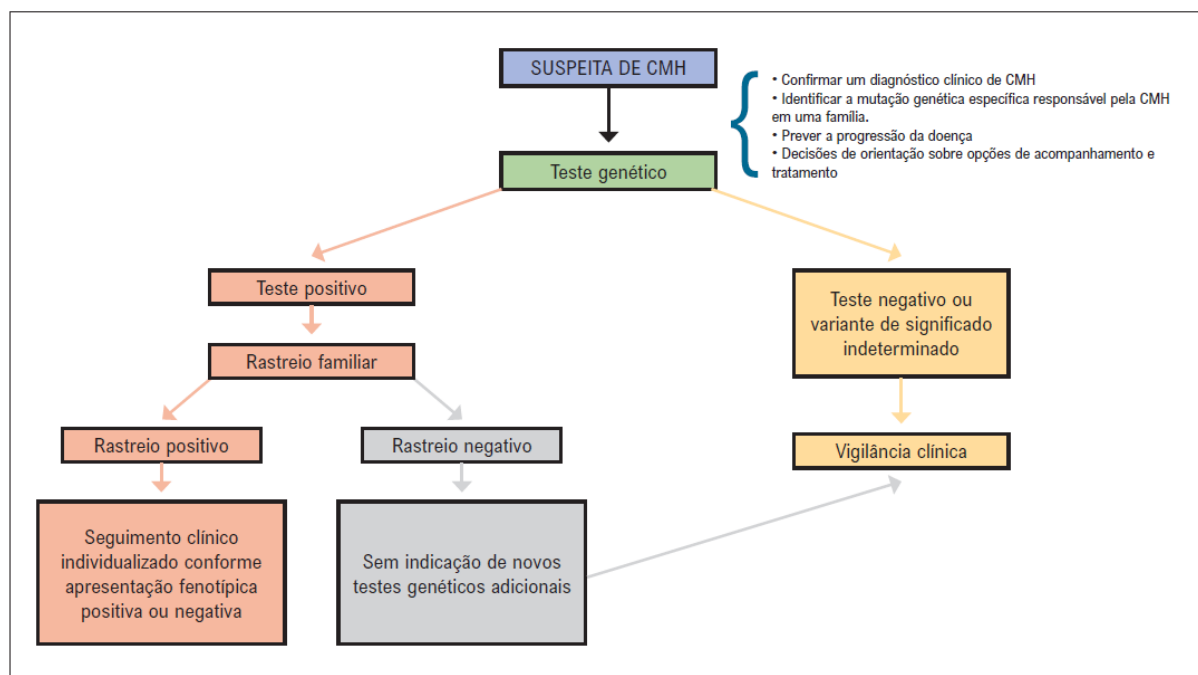


Figura 3- Aplicação do teste genético no cenário clínico da suspeita de CMH. Adaptado da Diretriz Sobre Diagnóstico e Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica – 2024, Fernandes et., al.

5.8 Tratamento

Farmacológico Geral: Apenas 10-15% dos pacientes com MCH são sintomáticos, manifestando dispneia, palpitações, síncope ou dor precordial. O tratamento inicial consiste em betabloqueadores, como o metoprolol com doses que variam de 100 a 300 mg/dia, seguido de bloqueadores de canal de cálcio, como diltiazem ou verapamil, se necessário. Para indivíduos com hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca, são adicionados diuréticos e drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A abstenção de álcool também é recomendada devido ao seu efeito no aumento do gradiente (Ammirati E, *et al.*, 2016).

Farmacológico Específico para CMH: O tratamento da CMH tem avançado com novas terapias que modulam diretamente a função do sarcômero, levando em conta a fisiologia da contração do músculo cardíaco (LEHMAN; CROCINI; LEINWAND, 2022). Nesse aspecto, o Mavacamtem e o Anficamtem representam novas opções farmacológicas para o tratamento da CMH. O Mavacamtem, por exemplo, é um inibidor alostérico reversível altamente específico da miosina ATPase cardíaca. Ele age reduzindo as interações entre a miosina e a actina, o que resulta na diminuição da força contrátil excessiva do miocárdio e na redução do gradiente na via de saída (HO CY, *et al.*, 2020). Ao influenciar o processo contrátil do coração, ele não

apenas reduz contratilidade, mas também melhora a eficiência energética do coração. Além disso, ele promove um relaxamento mais eficaz do músculo cardíaco durante a fase de diástole, o que contribui para uma melhor função do coração durante o período de repouso entre batimentos. As doses iniciais são de 2,5 ou 5 mg/dia, sendo a dose máxima de 15 mg/dia. O único efeito adverso notado até então, é a possibilidade de queda da fração de ejeção, momento em a droga deve ser suspensa, mas reintroduzida em uma dose menor em caso de normalização. (ALMEIDA DR, ANDRADE FA, 2023). O Mavacamten recebeu aprovação da FDA para uso nos EUA, comprovando sua eficácia e segurança (KAWANA; SPUDICH; RUPPEL, 2022; OTTAVIANI; MANSOUR; MOLINARI et al., 2023). No Brasil, a ANVISA autorizou seu uso em 2 de janeiro de 2023 para pacientes com CMH obstrutiva sintomática, classificados como classe funcional II e III pela New York Heart Association (NYHA) – “Classificação Funcional da Associação do Coração de Nova Iorque” (FERNANDES et al., 2024).

Tratamento invasivo - Miectomia e Ablação Septal: Embora os fármacos inotrópicos negativos possam reduzir a obstrução e aliviar os sintomas na maioria dos pacientes, aproximadamente 5 a 10% permanecem refratários ao tratamento medicamentoso. Para indivíduos com obstrução significativa da VSVE e um gradiente de pressão acima de 50 mmHg, tanto em repouso quanto sob esforço, e que são sintomáticos nas classes funcionais NYHA III e IV, mesmo com terapia medicamentosa otimizada, a redução septal invasiva é considerada. As principais terapias de redução septal incluem alcoolização septal, miectomia cirúrgica e ablação septal por cateter de radiofrequência (FERNANDES et al, 2024).

A miectomia septal é recomendada para corrigir problemas na válvula mitral, músculos papilares ou realizar revascularização miocárdica. Ela resolve o gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e melhora os sintomas, oferecendo uma excelente sobrevida a longo prazo. A ablação septal percutânea com álcool é uma alternativa viável, especialmente quando a cirurgia apresenta alto risco ou não é desejada pelo paciente. Esse procedimento reduz a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), melhora a função cardíaca e aumenta a capacidade de exercício. Os indivíduos submetidos a essa ablação apresentam uma taxa de sobrevida de cinco anos o que é semelhante àqueles que passaram por miectomia septal e à população em geral (BAZAN, 2020).

A miectomia possui uma importante vantagem sobre a ablação com álcool, pois reduz a necessidade de marcapasso devido a bloqueio atrioventricular, diminui a probabilidade de

nova intervenção por recorrência da obstrução da VSVE e reduz o gradiente entre o ventrículo esquerdo e a aorta. Além disso, ao contrário da ablação, a miectomia septal diminui os riscos de complicações como marcapasso permanente e choques inapropriados do cardiodesfibrilador (MCLEOD CJ, *et al.*, 2007).

Exercícios Físicos em Pacientes com CMH

Ao longo das últimas décadas, houve uma evolução significativa nas recomendações para a prática de exercícios físicos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Atualmente, a participação em atividades físicas é permitida, desde que as orientações sejam personalizadas com base em uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios individuais. Embora restrições rigorosas tenham sido historicamente aplicadas devido ao temor da morte súbita cardíaca, estudos recentes sugerem que exercícios de baixa a moderada intensidade podem ser seguros e trazer benefícios, como melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Diretrizes atuais, como as da AHA/ACC, enfatizam a importância da tomada de decisão compartilhada, considerando fatores como histórico familiar de morte súbita, o tipo de atividade esportiva pretendida e o nível de aceitação de risco tanto pelo paciente quanto por seus familiares. OMMEN; HO; ASIF et al., 2024).

É orientando, portanto, que pacientes com CMH na ausência de limitações sintomáticas expressivas possam realizar exercícios físicos sem um acréscimo significativo no risco de arritmias ventriculares. Entretanto, é importante que as atividades sejam supervisionadas, e que se atente à desidratação e condições ambientais extremas, principalmente em indivíduos com obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, uma vez que é de suma importância para a segurança do paciente e para a melhor adaptação ao exercício. Sendo assim, a prática de exercícios pode ser segura para vários indivíduos contanto que sejam realizadas abordagens individuais e pautadas em evidências, com monitoramento e avaliação contínua dos riscos. (BRYDE; MARTINEZ; EMERY et al., 2023) (FERNANDES F et al., 2024).

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Delineamento

Foi realizado um estudo observacional, transversal e quantitativo. A estruturação e o relato da pesquisa foram orientados pelos itens do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), um checklist amplamente utilizado para aprimorar a transparência e a qualidade na descrição de estudos observacionais. (VON ELM et al., 2007).

6.2 Local e Amostra

A pesquisa foi realizada em um ambulatório de recrutamento de pessoas encaminhadas de ambulatórios de cardiologia da capital e do interior do estado de Sergipe. A amostra foi obtida por conveniência (não-probabilística), considerando todos os indivíduos com CMH diagnosticada por ecocardiograma e/ou ressonância magnética, oriundos do sistema público ou privado de saúde.

6.3 Elegibilidade

Os critérios de inclusão ao estudo foram: (1) Diagnóstico confirmado de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), estabelecido por exames de imagem (ecocardiografia ou ressonância magnética cardíaca), com espessamento do septo interventricular ≥ 15 mm em probandos (indivíduo índice na família) ou ≥ 13 mm em parentes de primeiro grau com histórico de CMH, conforme diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, 2023); (2) Idade igual ou superior a 18 anos, garantindo autonomia na assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Aos que atenderam aos critérios de inclusão, foram excluídos os que: (1) não realizaram testes genéticos ou cujos resultados foram classificados como variantes de significado incerto (VUS - *Variant of Uncertain Significance*), impossibilitando a correlação genótipo-fenótipo; (2) Indivíduos com dados clínicos incompletos ou inconsistentes, impossibilitando a análise epidemiológica e estatística.

6.4 Coleta de Dados

Os indivíduos que compuseram a amostra foram avaliados entre janeiro de 2021 e setembro de 2024 pela equipe de pesquisa. Um formulário-base padronizado foi utilizado para orientar a coleta das informações de acordo com as variáveis de interesse ao estudo. No primeiro encontro, após a leitura e assinatura do TCLE, os participantes foram submetidos a uma avaliação inicial para verificação do atendimento aos critérios de inclusão e elegibilidade para a pesquisa. Após a triagem clínica, os indivíduos elegíveis foram submetidos à coleta de material genético por *swab* bucal. As amostras foram enviadas ao laboratório de referência em São Paulo para sequenciamento, abrangendo 19 genes relacionados a CMH e fenocópias. As entregas dos resultados e a consulta final de aconselhamento genético foram realizadas *a posteriori*, seguidas pela coleta dos dados nos prontuários clínicos.

6.5 Variáveis

Entre as variáveis demográficas, foram consideradas sexo, idade, assistência em saúde (privada ou pública) e procedência (Aracaju ou outras cidades). Do ponto de vista genético, foram avaliadas as mutações nos genes MYH7 e MYBPC3, além de outras variantes genéticas associadas à CMH (agrupadas). As variáveis clínicas incluíram histórico familiar de morte súbita (sim ou não), probando (sim ou não) e presença de comorbidades, além dos aspectos de saúde (sedentarismo, etilismo, tabagismo e uso de dispositivos cardíacos eletrônicos) e medicamentos em uso.

6.6 Análise Estatística

O conjunto de dados foi analisado descritivamente e inferencialmente em um nível de significância de 5% em todas as operações estatísticas ($\alpha = 0,05$), utilizando o pacote estatístico software R. A análise descritiva foi realizada por meio das frequências absolutas (número de casos, n) e relativas (porcentagens), além da mediana e do intervalo interquartil para as variáveis quantitativas inteiras. Para associações, utilizou-se a dicotomização da presença ou ausência da mutação em cada gene, aplicando o teste exato de Fisher, conforme distribuição. As comparações entre três grupos ou mais foram realizadas pelo teste H de Kruskal-Wallis, considerando o teste *post hoc* de Dunn.

6.7 Aspectos Éticos

Este estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, garantindo a proteção dos participantes e a integridade da pesquisa. Todos os participantes foram devidamente informados sobre os objetivos, métodos e potenciais implicações do estudo, assinando o TCLE antes da inclusão na pesquisa. O protocolo de pesquisa foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE: 50634021.0.0000.5546) e pela Rede Nacional de Genômica Cardiovascular (CAAE: 42370821.9.3018.5546).

7. RESULTADOS

Ao todo 200 pessoas foram avaliadas com suspeita de CMH, 130 indivíduos preenchiam os critérios e foram incluídos como participantes do estudo e realizaram testes genéticos para explorar mutações associadas à cardiomiopatia hipertrófica, entre os quais 96 apresentaram resultados positivos (aproximadamente 73,8%). Ademais, entre os indivíduos com teste genético positivo, 40 (aproximadamente 30,8%) eram positivos para variantes com significado incerto e 56 (aproximadamente 43,1%) apresentaram resultado positivo para genes com significado clínico (foco do presente estudo). A Figura 5 sintetiza esses desfechos.

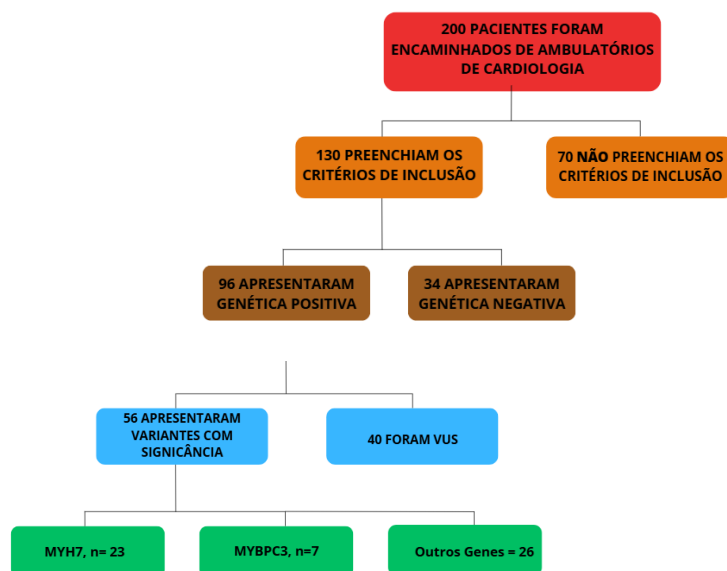


Figura 4 – Fluxograma com dados sumarizados dos participantes e dos testes genéticos aplicados na amostra (2025). (Realizado pelo próprio autor, 2025).

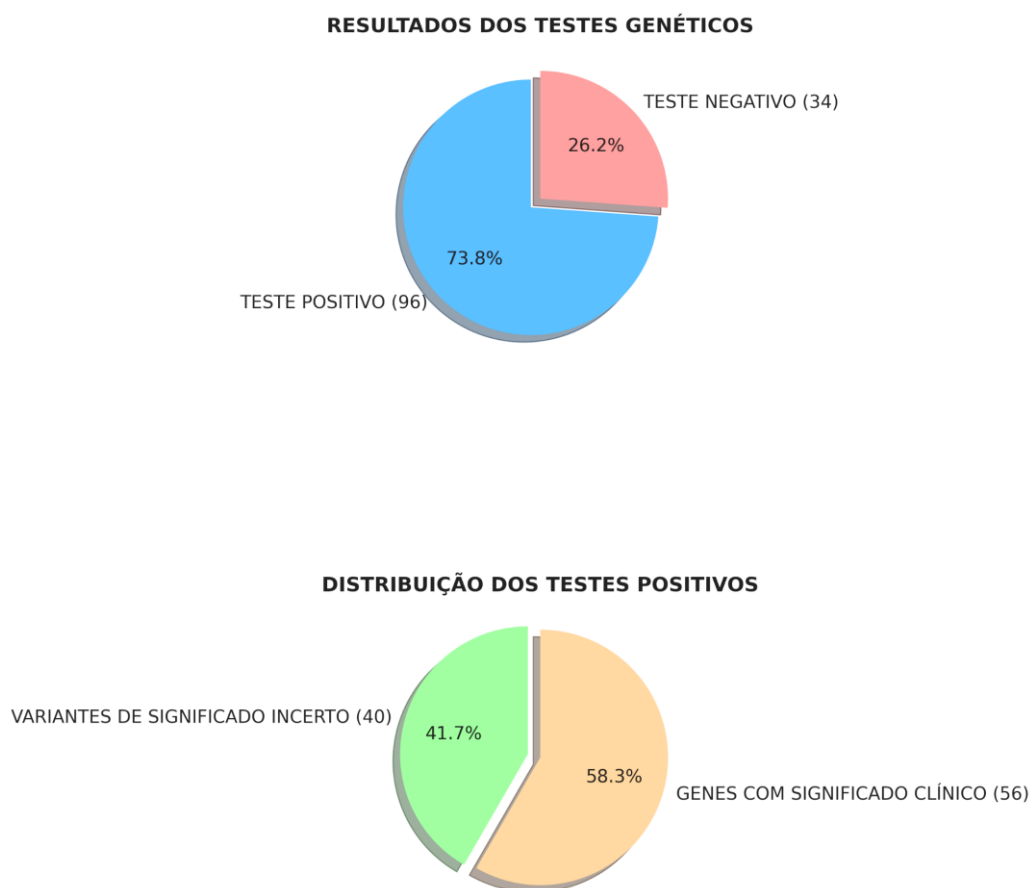


Figura 5. Resultado dos testes genéticos realizados na amostra (2025).

A Tabela 1 e a Figura 6 apresentam as frequências absolutas e relativas dos genes com significado clínico relacionados à ocorrência da cardiomiopatia hipertrófica. Observou-se que MYH7 foi mais frequente em relação à MYBPC3 e a somatória de ambas correspondeu a 53,6% dos casos. Entre as demais mutações agrupadas na categoria “Outros”, destaca-se a variante TTR (amiloidose por transtirretina), com 11 indivíduos positivos na amostra, o que corresponde aproximadamente à 19,6% entre os participantes com teste genético positivo e com significado clínico.

DISTRIBUIÇÃO DOS GENES ASSOCIADOS À CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

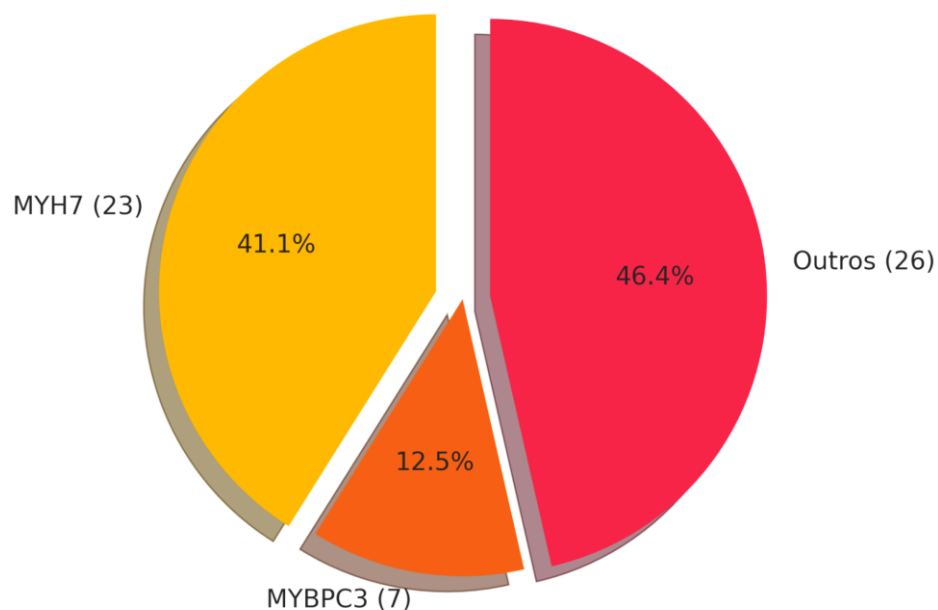


Figura 6 - Genes associados aos casos de cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Tabela 1 - Genes associados aos casos de cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Gene	n	%
MYH7	23	41,1
MYBPC3	7	12,5
Outros	26	46,4

n: frequência absoluta (número de casos). %: frequência relativa.

A Tabela 2 e a Figura 7 apresentam as frequências absolutas e relativas das características dos participantes de acordo com os genes associados aos casos de cardiomiopatia hipertrófica, como foco no sexo, idade, assistência em saúde e procedência. No que se refere ao sexo, a maioria eram do feminino (aproximadamente 55,4%). Nos participantes com mutações em MYH7 e MYBPC3, houve predomínio do sexo feminino (aproximadamente 65,2% e 71,4%, respectivamente). Entretanto, nos participantes com outras mutações, houve

predomínio do sexo masculino (aproximadamente 57,7%). Não houve associação significativa entre sexo e as mutações (p -valor = 0,200).

Em relação à faixa etária, participantes com 60 anos ou mais foram os mais frequentes (aproximadamente 33,9%), seguidos pelos que estavam situados no estrato entre 40 e 49 anos (aproximadamente 26,8%) e entre 30 e 39 anos (aproximadamente 16,1%). Analisando somente os participantes com mutações em MYH7, a maioria dos participantes estavam situados no estrato entre 40 e 49 anos (aproximadamente 39,1%). Com mutações em MYBPC3, a maioria dos participantes estavam situados no estrato entre 30 e 39 anos (aproximadamente 42,9%). Ademais, os que apresentavam outras mutações estavam situados no estrato 60 ou mais anos (aproximadamente 53,8%). Quantitativamente, a mediana da idade foi 45 (Q1: 32 Q3: 57) entre os participantes com mutações em MYBPC3, 46 (Q1: 35 Q3: 54) entre os participantes com mutações em MYH7 e 61 nos outros genes (Q1: 43 e Q3: 77). Houve diferença estatisticamente entre os grupos em relação à idade (p -valor = 0,011) e a idade por faixa etária (p -valor = 0.034).

No que se refere à procedência, a maioria eram de Aracaju (aproximadamente 58,9%), assim como a maioria possui plano de saúde privado (aproximadamente 57,1%). Entretanto, nenhuma das variáveis apresentou associações significativas com as diferentes mutações avaliadas (p -valor <0,05 em ambos).

Tabela 2 - Características dos participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Variável	MYH7 N= 23	MYBPC3 N= 7	Outros Genes N= 26	Total N= 56	p-valor
Sexo					0.2
Feminino	15 (48,4%)	5 (16,1%)	11 (35,5%)	31 (55,3%)	
Masculino	8 (32%)	2 (8%)	15 (60%)	25 (44,7%)	
Idade	46 (35 a 54)	45 (32 a 57)	61 (43 a 77)	49 (38 a 69)	0.011
Idade por faixa etária (anos)					0.034
10 - 19	0	0	1 (100%)	1 (1,7%)	

20 - 29	4 (80%)	0	1 (20%)	5 (9%)	
30 - 39	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	9 (16%)	
40 - 49	9 (60%)	1 (6,7%)	5 (33,3%)	15 (26,8%)	
50 - 59	2 (28,6%)	2 (28,6%)	3 (42,8%)	7 (12,5%)	
60 ou mais	4 (21%)	1 (5,3%)	14 (73,7%)	19 (34%)	
Procedência					0.6
Aracaju	12 (36,3%)	4 (12,1%)	17 (51,6%)	33 (58,9%)	
Outras	11 (47,8%)	3 (13%)	9 (39,1%)	23 (41,1%)	
Assistência em saúde					0.4
Privada	11 (34,4%)	4 (12,5%)	17 (53,1%)	32 (57,1%)	
Pública (SUS)	12 (50%)	3 (12,5%)	9 (37,5%)	24 (42,9%)	

(): frequência relativa em porcentagem.

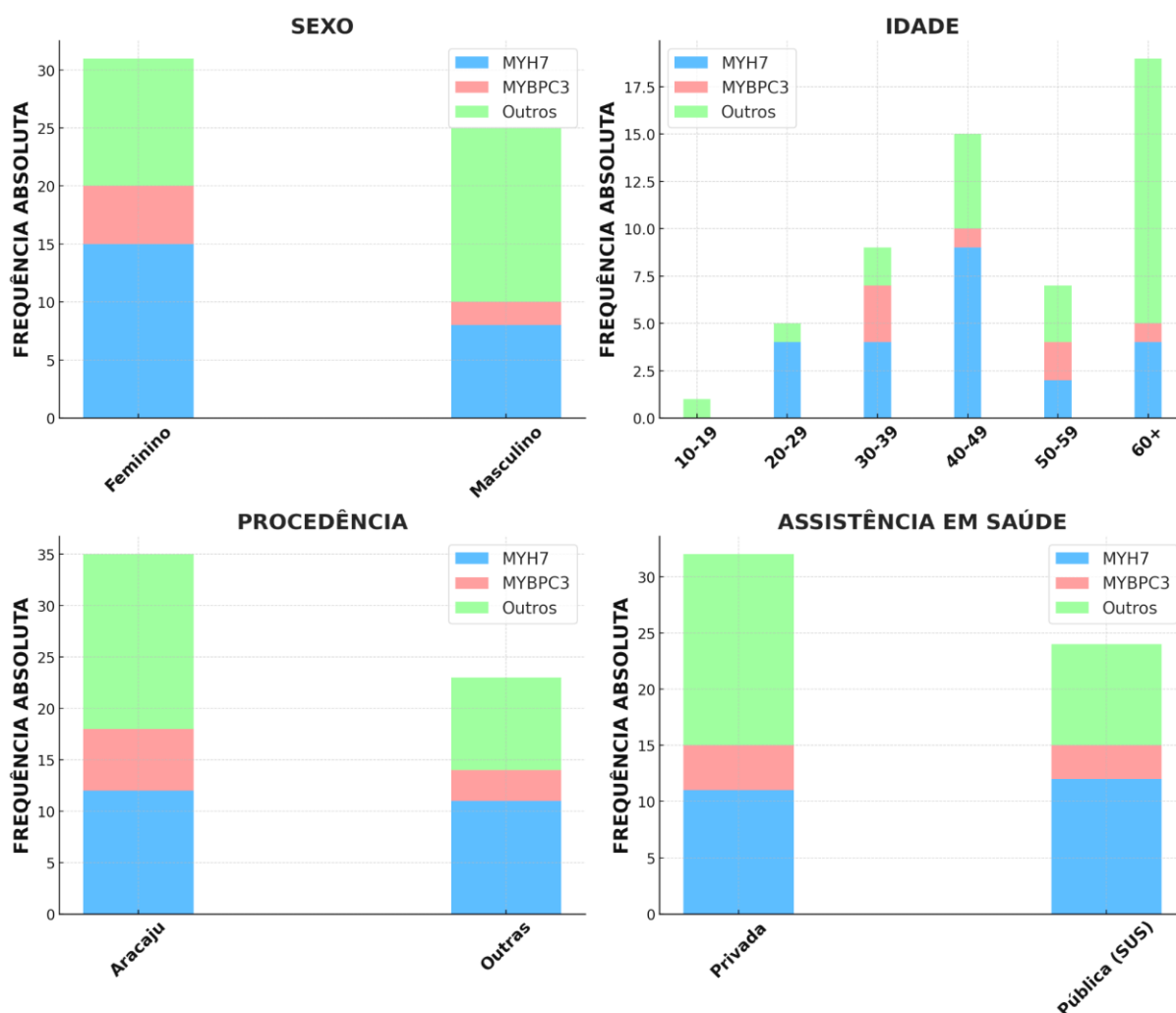


Figura 7 - Características dos participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

A Tabela 3 e a Figura 8 apresentam as frequências absolutas das características dos participantes de acordo com os genes associados aos casos de cardiomiopatia hipertrófica, como foco no quantitativo de probandos, na espessura do septo geral e no histórico familiar de morte súbita. Observou-se que a maioria dos participantes eram probandos (aproximadamente 89,3%), com predomínio em todas as mutações avaliadas, sem associações significativas (p -valor = 0,120). Em relação à espessura do septo atrioventricular (em milímetros), a mediana e a amplitude interquartil foi igual a 20 (7,3) em MYH7, 18,5 (4,2) em MYBPC3 e 16 (3,0) em outros genes. Observou-se que há diferença estatística significativa entre os genes (p -valor = 0.035). Em relação ao histórico familiar de morte súbita, observou-se que a maioria dos participantes apresentavam casos (aproximadamente 66,1%). Entretanto, houve uma associação significativa com o gene MYBPC3, que apresentou uma quantidade significativamente menor de casos em relação à MYH7 e as outras mutações avaliadas (p -valor = 0,023).

Tabela 3 - Quantitativo de probandos, espessura do septo geral e histórico familiar de morte súbita entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Variável	MYH7 N= 23	MYBPC3 N=7	Outros Genes N=26	Total N=56	p-valor
Septo Geral	20.0 (16.7 a 24.0)	18.5 (13.0 a 20.1)	16.0 (15.0 a 18.0)	17.7 (16.0 a 22.0)	0.035
Probando					0.12
Sim	20 (40%)	5 (10%)	25 (50%)	50 (89,2%)	
Não	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	6 (10,8%)	
Histórico familiar de morte súbita					
Sim	16 (43,2%)	1 (2,7%)	20 (54,1%)	37 (66%)	0.023
Não	7 (36,8%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	19 (34%)	

(): frequência relativa em porcentagem.

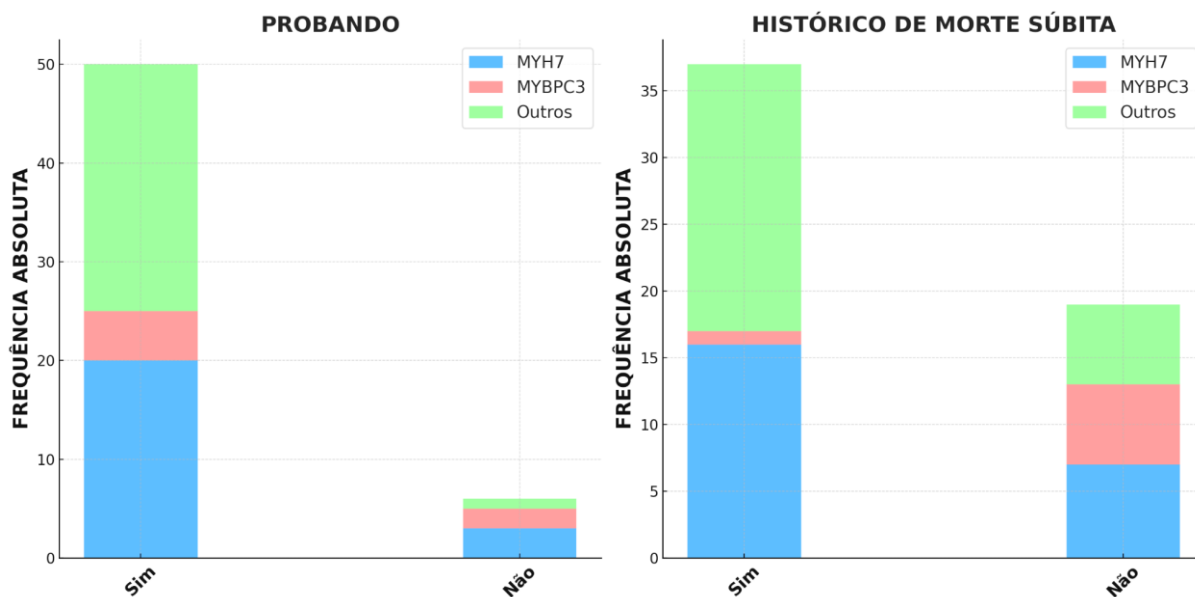


Figura 8 - Quantitativo de probandos e histórico familiar de morte súbita entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

A Tabela 4 e a Figura 9 detalham o uso de medicamentos entre os participantes. Sem considerar os genes avaliados, betabloqueadores foram os medicamentos mais relatados na amostra (aproximadamente 69,6%), seguidos por estatinas (aproximadamente 39,3%), diuréticos (aproximadamente 32,1%), inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos (aproximadamente 30,4% cada). Os medicamentos menos relatados foram bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos e metformina (aproximadamente 5,4% e 7,1%, respectivamente). Considerando os genes avaliados, betabloqueadores também foram os mais frequentes em todos. Explorando as associações estatísticas, participantes com mutações em MYH7 ou MYBPC3 foram menos propensos a relatar uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) em relação aos que possuem outras mutações (p -valor = 0,036).

Tabela 4 - Uso de medicamentos entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Variável	MYH7 N=23	MYBPC3 N=7	Outros Genes N=26	Total N=56	p-valor
Medicamento					
Betabloqueador	15 (38,5%)	7 (17,9%)	17 (43,6%)	39 (69,6%)	0.4
IECA/BRA	3 (17,6%)	4 (23,5%)	10 (58,8%)	17 (30,4%)	0.036
Diurético	5 (27,8%)	2 (11,1%)	11 (61,1%)	18 (32,1%)	0.4
AAS	0	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (10,7%)	0.069
Estatina	6 (27,3%)	3 (13,6%)	13 (59,1%)	22 (39,3%)	0.3
Metformina	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (7,15%)	0.5
BCC DHP	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)	3 (5,4%)	>0.9
BCC NÃO-DHP	8 (47,1%)	3 (17,6%)	6 (35,3%)	17 (30,4%)	0.10
Amiodarona	6 (40%)	3 (20%)	6 (40%)	15 (26,8%)	0.7

(): frequência relativa em porcentagem.

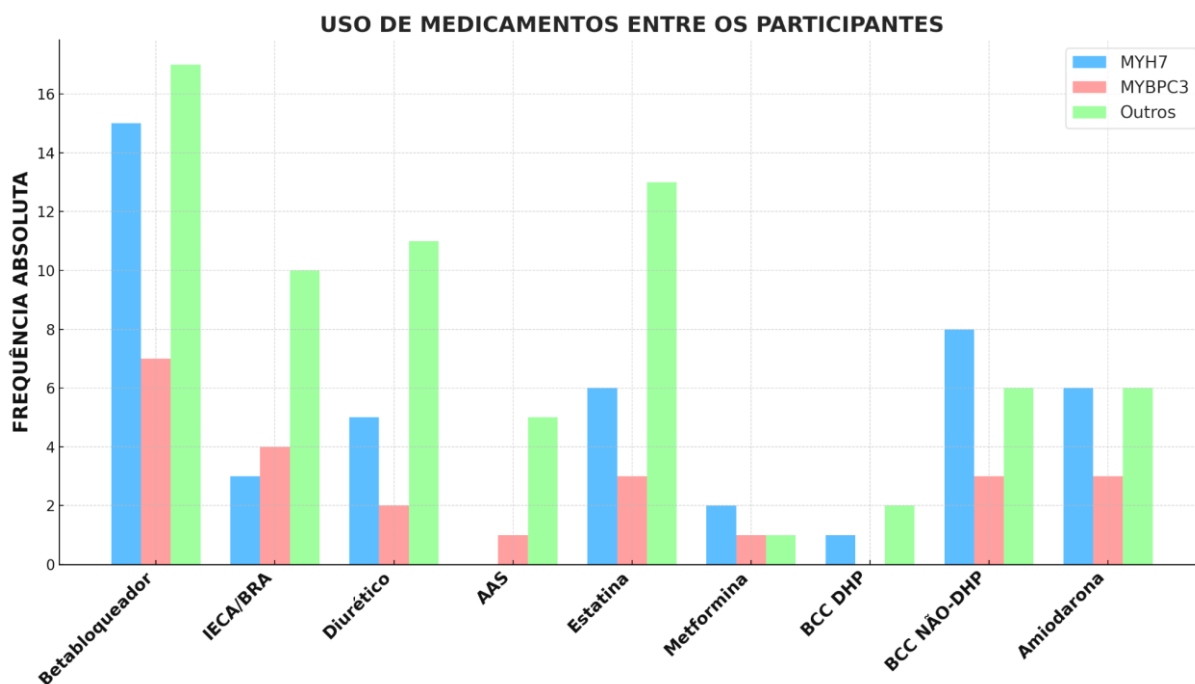


Figura 9 - Uso de medicamentos entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025)

A Tabela 5 apresenta aspectos de saúde, comorbidades e sintomas entre os participantes. Em relação aos aspectos de saúde, observou-se que a maioria dos participantes não eram tabagistas ou etilistas, além de um quantitativo pequeno de portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. O sedentarismo foi o aspecto de saúde mais frequentemente relatado entre os participantes (aproximadamente 39,3%). Em relação às comorbidades, as mais frequentes entre os participantes foram hipertrofia ventricular esquerda (aproximadamente 91,1%), hipertensão arterial (50%), dislipidemia (46,4%) e os sintomas foram palpitação (aproximadamente 71,4%) e dispneia (aproximadamente 51,8%). Em contraste, as três variáveis menos frequentes foram proteinúria (aproximadamente 1,8%), morte súbita abortada e microalbuminúria (aproximadamente 3,6% cada). Nenhum dos aspectos de saúde, de comorbidades ou sintomas apresentou associação significativa com os genes avaliados.

Tabela 5 - Aspectos de saúde, comorbidades e sinais/sintomas entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

Variável					
Aspectos de saúde	MYH7 N=23	MYBPC3 N=7	Outros N=26	Total N=56	p-valor
Portadores de CDI	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (8,9%)	0.4
Sedentarismo	9 (40,9%)	3 (13,6%)	10 (45,5%)	22 (39,3)	>0.9
Tabagismo	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)	6 (10,7%)	>0.9
Alcoolismo	5 (55,6%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	9 (16,1%)	0.8
Comorbidades/ Alterações Laboratoriais	MYH7 N=23	MYBPC3 N=7	Outros N=26	Total N=56	p-valor
Diabetes	3 (50%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	6 (10,7%)	0.7
Dislipidemia	9 (34,6%)	3 (11,5%)	14 (53,8%)	26 (46,4%)	0.5
Arritmia cardíaca	10 (41,7%)	4 (16,7%)	10 (41,7%)	24 (42,9%)	0.3
Ansiedade /Depressão	13 (48,1%)	3 (11,1%)	11 (40,7%)	27 (48,2%)	0.7
Hipertensão arterial	7 (25%)	5 (17,9%)	16 (57,1%)	28 (50%)	0.052
Hipertrofia ventricular esquerda	22 (43,1)	7 (13,7)	22 (43,1)	51 (91,1%)	0.3
AVC ou AIT	1 (20%)	0	4 (80%)	5 (8,9%)	0.4
Insuficiência cardíaca	7 (43,8%)	0	9 (56,2%)	16 (28,6%)	0.3
Insuficiência renal	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)	3 (5,4%)	>0.9

Transtornos gastrointestinais	6 (42,9%)	3 (21,4%)	5 (35,7%)	14 (25%)	0.4
Morte súbita abortada	1 (50%)	0	1 (50%)	2 (3,6%)	>0.9
Hipotireoidismo	1 (14,3%)	0	6 (85,7%)	7 (12,5%)	0.10
Micro-albuminúria	0	0	2 (100%)	2 (3,6%)	0.6
Proteinúria	0	0	1	1 (1,8%)	>0.9
Creatinina elevada	2 (50%)	0	2 (50%)	4 (7,1%)	>0.9

Sinais/Sintomas

	MYH7 N=23	MYBPC3 N=7	Outros N=26	Total N=56	p-valor
Palpitação	19 (47,5%)	6 (15%)	15 (37,5%)	40 (71,4%)	0.11
Dispneia	12 (41,4%)	4 (13,8%)	13 (44,8%)	29 (51,8%)	>0.9
Precordialgia	11 (40,7%)	5 (18,5%)	11 (40,7%)	27 (48,2%)	0.4
Hipoacusia	4 (44,4%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	9 (16,1%)	>0.9
Angio-queratoma	0	1 (25%)	3 (75%)	4 (7,1%)	0.2
Acroparestesia	9 (39,1%)	2 (8,7%)	12 (52,2%)	23 (41,1%)	0.8
Síncope	8 (50%)	2 (12,5%)	6 (37,5%)	16 (28,6%)	0.8

(): frequência relativa em porcentagem.

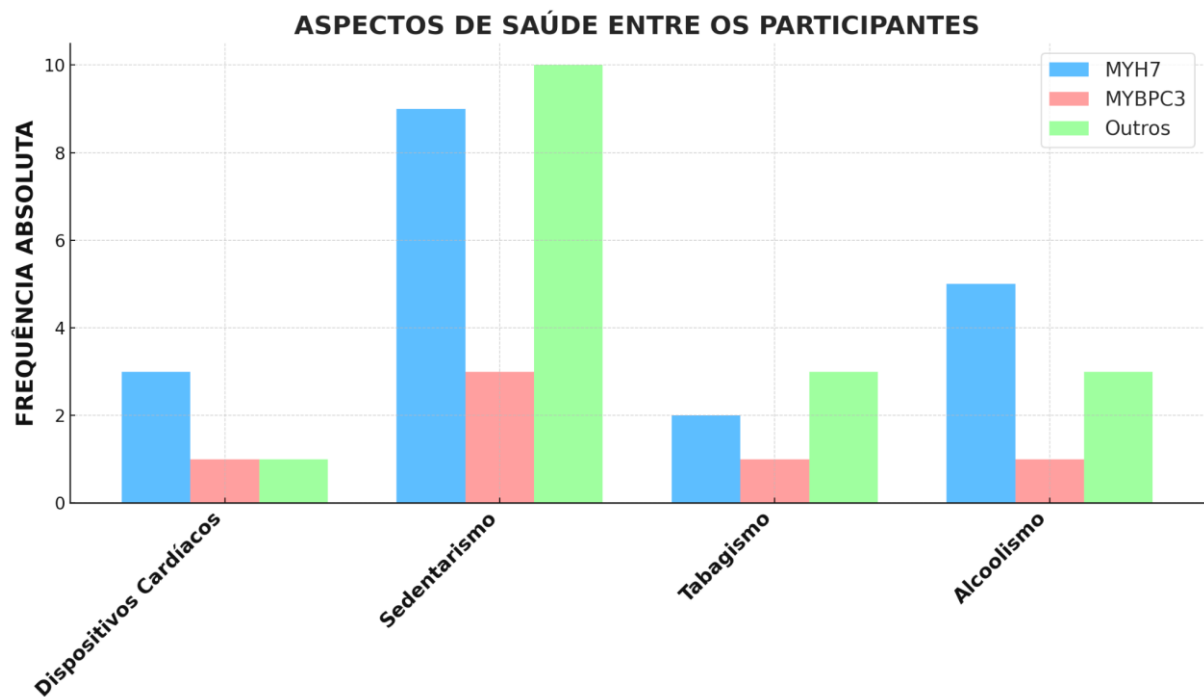


Figura 10 - Aspectos de saúde entre os participantes com cardiomiopatia hipertrófica em Sergipe (2025).

8. DISCUSSÃO

O presente estudo caracterizou clinicamente, epidemiologicamente e geneticamente os indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) associada a mutações nos genes MYH7 e MYBPC3 atendidos em um ambulatório de Genética Médica em Sergipe. A análise genética demonstrou que essas mutações estavam presentes na maioria dos casos, com o gene MYH7 (41,1%) sendo mais frequente que o MYBPC3 (12,5%). Em contraste a literatura cita frequentemente que o gene MYBPC3 como o gene sarcomérico mais prevalente, encontrado em cerca de 40-45% dos casos, seguido pelo MYH7, presente em 15-25% dos casos (OMMEN; HO; ASIF, 2024; MARIAN, 2021).

Evidências sugerem que mutações no MYH7 frequentemente resultam em formas mais graves da doença, com maior risco de hipertrofia severa e arritmias ventriculares, enquanto mutações no MYBPC3 podem apresentar um início tardio e um curso clínico mais brando (CIRINO & HO, 2019; ELLIOTT et al., 2014). Embora o estudo tenha identificado uma maior frequência de participantes em uso de CDI, o que denota maior gravidade, em participantes com gene MYH7 (3) comparado aos participantes MYBPCE (1), não houve diferença estatística neste aspecto e o estudo também não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos genéticos na maioria dos aspectos clínicos e epidemiológicos, reforçando a heterogeneidade fenotípica da CMH, um fator amplamente discutido na literatura (SEMSARIAN et al., 2015).

Do ponto de vista clínico, a maior parte dos participantes relatou hipertrofia ventricular esquerda, palpitações e dispneia, independentemente do perfil genético. Tais achados são compatíveis com outros registros epidemiológicos que analisaram coortes de indivíduos com CMH, como Maron et al. (2018), convergindo com a literatura. Além disso, foi identificado que sujeitos com mutação MYBPC3 apresentaram menor histórico de morte súbita na família (2,7%), um achado que também corrobora estudos anteriores que sugerem uma menor penetrância e progressão mais lenta nessas mutações (OMMEN et al., 2020). Somado a isso, a espessura de septo geral encontrada em MYBPC3 (mediana de 18,5) foi menor do que a encontrada em MYH7 (mediana de 20,0).

O tratamento farmacológico revelou uso predominante de betabloqueadores, enquanto IECA/BRA e bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos. No entanto, indivíduos com mutações MYH7 (17,6%) e MYBPC3 (23,5%) foram menos propensos ao uso de IECA/BRA quando comparados aos demais genes (58,8%), possivelmente devido a diferenças

na resposta terapêutica desses indivíduos, conforme observado em estudos sobre farmacogenética da CMH (AMMIRATI et al., 2016).

Ademais, o uso desses medicamentos está em conformidade com a literatura, onde betabloqueadores como metoprolol, atenolol e propranolol são amplamente utilizados para diminuir a contratilidade cardíaca e aliviar sintomas como dispneia e palpitações (AMMIRATI et al., 2016). Além disso, o diltiazem e o verapamil, que pertencem à classe dos bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos, são frequentemente indicados como alternativas em pessoas que não toleram betabloqueadores (OMMEN et al., 2020), convergindo com os resultados desse levantamento em Sergipe.

Outro achado relevante do estudo foi a menor prescrição de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) em sujeitos com mutações MYH7 e MYBPC3). Essa menor prescrição pode estar associada a diferenças na resposta terapêutica desses indivíduos, já que alguns estudos indicam que a CMH genética pode apresentar padrões distintos de remodelação cardíaca e disfunção diastólica, afetando a eficácia desses medicamentos (OMMEN et al., 2020; ALMEIDA & ANDRADE, 2023).

Por fim, novas terapias específicas vêm sendo exploradas para o tratamento da CMH. Um exemplo é o mavacamten, um inibidor seletivo da miosina que age reduzindo a hipercontratilidade do miocárdio e melhorando o relaxamento ventricular. Esse fármaco tem mostrado resultados promissores na redução do gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo e no alívio dos sintomas, podendo futuramente ser uma opção terapêutica relevante para portadores das mutações MYH7 e MYBPC3 (HO et al., 2020); (FERNANDES F, et al., 2024).

Os aspectos de saúde dos participantes com cardiomiopatia hipertrófica relacionado à genética positiva (56) indicaram predomínio do sedentarismo (39,7%), seguido por etilismo (16,1%) e tabagismo (10,7%) em menor proporção. Esse achado é preocupante, pois a inatividade física está associada a pior prognóstico cardiovascular, incluindo redução da capacidade funcional, piora da qualidade de vida e aumento do risco de arritmias (MARON et al., 2016). No entanto, a prática de atividade física em pessoas com CMH requer individualização, já que exercícios de alta intensidade podem aumentar o risco de morte súbita, especialmente em indivíduos com mutações genéticas de alto risco (FERNANDES F, et al., 2024).

As diretrizes contemporâneas recomendam que indivíduos com CMH realizem exercícios aeróbicos leves a moderados, como caminhadas e ciclismo de baixa intensidade, evitando atividades que envolvam competição intensa ou esforço físico extremo (OMMEN; HO; ASIF et al., 2024). Assim, a alta prevalência de sedentarismo pode estar relacionada não apenas a fatores comportamentais, mas também à orientação médica para restrição de esforços físicos, o que reforça a necessidade de programas supervisionados de reabilitação cardíaca para essa população.

Ademais, embora o tabagismo e o consumo de álcool tenham sido menos prevalentes na amostra, eles continuam sendo fatores potencialmente prejudiciais à progressão da CMH. O tabagismo está fortemente associado a disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e maior rigidez vascular, podendo agravar sintomas como dispneia e aumentar o risco de eventos tromboembólicos em indivíduos com CMH e fibrilação atrial concomitante (GERSH et al., 2011). Por outro lado, o consumo de álcool pode ser um fator de risco significativo para cardiomiopatia alcoólica, podendo complicar o diagnóstico diferencial e contribuir para disfunção diastólica e arritmias (MARON et al., 2015). Além disso, estudos indicam que o álcool pode potencializar os efeitos do gradiente obstrutivo da via de saída do ventrículo esquerdo, piorando sintomas em pessoas predispostas (OMMEN et al., 2020).

Uma das principais limitações deste estudo é o seu delineamento transversal, que impossibilita a avaliação da progressão clínica da CMH ao longo do tempo e a identificação de possíveis mudanças na gravidade dos sintomas e resposta ao tratamento. Além disso, o tamanho amostral relativamente pequeno e a seleção de indivíduos exclusivamente de um ambulatório específico podem limitar a generalização dos achados para outras populações. Para estudos futuros, recomenda-se a realização de coortes longitudinais, permitindo a investigação da evolução da doença em diferentes perfis genéticos, além da ampliação da amostra para incluir sujeitos de diferentes regiões e contextos socioeconômicos. Adicionalmente, pesquisas que explorem novas abordagens terapêuticas personalizadas, incluindo o impacto de terapias emergentes na resposta clínica dos portadores de mutações MYH7 e MYBPC3, podem contribuir para um manejo mais direcionado e eficaz da CMH.

9. CONCLUSÃO

O estudo permitiu traçar um perfil detalhado dos indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) associada às mutações nos genes *MYH7* e *MYBPC3*, destacando a ausência de diferenças relevantes na maioria dos fatores clínicos e epidemiológicos analisados. Contudo, observaram-se algumas distinções importantes: a mutação *MYH7* esteve associada a uma maior espessura do septo interventricular e maior frequência de uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI), sugerindo um curso clínico mais agressivo e de progressão mais rápida. Por outro lado, indivíduos com mutação em *MYBPC3* apresentaram menor associação com histórico familiar de morte súbita, refletindo uma evolução clínica mais branda. Tais achados, aliados às associações com uso de medicamentos e histórico familiar, reforçam a necessidade de investigações adicionais, especialmente por meio de coortes longitudinais, a fim de compreender com maior profundidade a influência genética na progressão da CMH. Isso se torna ainda mais relevante diante do advento de terapias específicas voltadas para a forma genética da doença.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA DR, ANDRADE FA. **Miocardiópatia Hipertrófica: Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico.** *Revista SOCESP*, v. 33, n. 3, p. 45-58, 2023. Disponível em: <https://soces.org.br/revista/leitor/revista-soces-v33-n3-2023-33-3/miocardiopatia-hipertrofica-diagnostico-tratamento-e-prognostico-976/>. Acesso em: 10 ago. 2024.

AMMIRATI E, CONTRI R, COPPINI R, CECCHI F, FRIGERIO M, OLIVOTTO I. **Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives.** *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1106-18

ARBELO E, PROTONOTARIOS A, GIMENO JR, et. al, ESC Scientific Document Group , **2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC),** *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503–3626, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

BAZAN, SILMÉIA GARCIA ZANATI; OLIVEIRA, GILBERTO ORNELLAS DE; SILVEIRA, et al. **Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão.** *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 115, n. 5, p. 927-935, nov. 2020.

BOGARET J, OLIVLOTO I. **MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From magnet to bedside.** *Radiology*: 2014;273(2):329-48

BRYDE, Robyn; MARTINEZ, Matthew W.; EMERY, Michael S. Exercise recommendations for patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 80, p. 53-59, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.05.004>. Acesso em: 07 jan. 2025

CARDIM N, BRITO D, LOPES LR, FREITAS A, ARAÚJO C, BELO A, GONÇALVES L, MIMOSO J, OLIVOTTO I, ELLIOTT P, MADEIRA H. **The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results.** *Rev Port Cardiol.* 2018;37(1):1-10.

CASELLI S, MARON MS, URBANO-MORAL JA, PANDIAN NG, MARON BJ, PELLICCIA A. **Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy.** Am J Cardiol. 2014;114:1383–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.070.

CIRINO AL, HO C. **Hypertrophic Cardiomyopathy Overview.** 2008 Aug 5 [Updated 2019 Jun 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

FERNANDES F, SIMÕES MV, CORREIA EB, MARCONDES-BRAGA FG, et al. **Diretriz sobre Diagnóstico e Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica – 2024.** Arq. Bras. Cardiol. 2024;121(7):e202400415.

FREITAS P, FERREIRA AM, FERNÁNDEZ EA, ANTUNES MO, MESQUITA J, ABECASIS J, et al. **The Amount of Late Gadolinium Enhancement Outperforms Current Guideline Recommended Criteria in the Identification of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy at Risk of Sudden Cardiac Death.** J Cardiovasc Magn Reson. 2019;21(1):50. doi: 10.1186/s12968-019-0561-4.

G, SIGNOROVITCH J, GREEN EM, OLIVOTTO I, et al. **Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy. Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (share).** Circulation. 2018;138:1387–98. PubMed PMID: 30297972.

GRUNER C, IVANOV J, CARE M, WILLIAMS L, MORAVSKY G, YANG H, et al. **Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy.** Circ Cardiovasc Genet. 2013;6(1):19-26.

HALAND TF, EDVARDSEN T. **The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy.** J Echocardiogr. 2020 Jun;18(2):77-85. doi: 10.1007/s12574-019-00454-9. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31858431; PMCID: PMC7244607.

HO CY, DAY SM, ASHLEY EA, MICHELS M, et al. **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.

KAWANA, Masataka; SPUDICH, James A.; RUPPEL, Kathleen M. Hypertrophic cardiomyopathy: Mutations to mechanisms to therapies. **Frontiers in Physiology**, v. 26, n. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.975076>. Acesso em: 07 jan. 2025.

LEE SP, ASHLEY EA, HOMBURGER J, CALESHU C, GREEN EM, JACOBY D, et al. **Incident Atrial Fibrillation Is Associated with MYH7 Sarcomeric Gene Variation in Hypertrophic Cardiomyopathy.** Circ Heart Fail. 2018;11(9):e005191. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005191

LEHMAN, Sarah J.; CROCINI, Claudia; LEINWAND, Leslie A. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. **Nature Reviews. Cardiology**, v. 19, n. 6, p. 353-363, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00682-0>. Acesso em: 07 jan. 2025.

MARON BJ, ROWIN EJ, MARON MS. **Global burden of hypertrophic cardiomyopathy.** JACC: Heart Fail. 2018;6(5):376-8.

MARON BJ, ROWIN EJ, CASEY SA, LINK MS, LESSER JR, CHAN RHM, et al. **Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies.** J Am Coll Cardiol. 2015;65(18):1915-28.11.

MARON BJ, ROWIN EJ, CASEY SA, LESSER JR, GARBERICH RF, MC GRIFF DM, et al. **Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies.** Circulation. 2016;133(1):62-73.

MARON BJ, WOLFSON JK, EPSTEIN SE, ROBERTS WC. **Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy.** J Am Coll Cardiol.1986; 8(3):545–557.

MARON BJ, TOWBIN JA, THIENE G, ANTZELEVITCH C, CORRADO D, ARNETT D, et al. **Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention.** *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

MARON MS, MARON BJ, HARRIGAN C, BUROS J, GIBSON CM, OLIVOTTO I, BILLER L, LESSER JR, UDELSON JE, MANNING WJ, APPELBAUM E. **Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance.** *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 14;54(3):220-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.006. PMID: 19589434.

MCLEOD CJ, OMMEN SR, ACKERMAN MJ, WEIVODA PL, SHEN WK, DEARANI JA, et al. **Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy.** *Eur Heart J*. 2007;28(21):2583-2588.

O'MAHONY C, JICHI F, OMMEN SR, et al. **International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM).** *Circulation*. 2018;137:1015–23.

OMMEN, S. R., HO, C. Y., ASIF, I. M., BALAJI, S., BURKE, M. A., et.al. (2024). **2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR guideline for the management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines.** *Circulation*, 149(23). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001250>.

OMMEN SR, MITAL S, BURKE MA, DAY SM, DESWAL A, ELLIOTT P, EVANOVICH LL, HUNG J, et al. **2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.** *Circulation*. 2020;142:e533-e557 [[PubMed](#)].

OMMEN SR, SEMSARIAN C. **Hypertrophic Cardiomyopathy: A Practical Approach to Guideline Directed Management.** Lancet. 2021;398(10316):2102-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01205-8

OTTAVIANI, Andrea; MANSOUR; Davide; MOLINARI, Lorenzo V.; et al. Revisiting Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Current Practice and Novel Perspectives. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12175710>. Acesso em: 07 jan. 2025.

SEMSARIAN C, INGLES J, MARON MS, MARON BJ. **New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy.** J Am Coll Cardiol. 2015;65(12):1249-54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019

SHIRANI J, PICK R, ROBERTS WC, MARON BJ. **Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death.** J Am Coll Cardiol. 2000;35(1):36-44.

SHEIKH N, PAPADAKIS M, GHANI S, ZAIDI A, GATI S, ADAMI PE, et al. **Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes.** Circulation. 2014;129(16):1637-49.

VON ELM, E. et al. **The Strengthening the Reportin of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.** PLOS Medicine, v.4, n. 10, p. e296, 2007.

11. APÊNDICE I

(TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Pesquisa: “Prevalência e Fenótipo Clínico de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Associada aos Genes MYH7 e MYBPC3 em um Ambulatório de Cardiogenética”.

Prezado (a), o (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo *intitulado “Prevalência e Fenótipo Clínico de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Associada aos Genes MYH7 e MYBPC3 em um Ambulatório de Cardiogenética”*. 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-los. 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 estudante de medicina Donizete Ferreira de Sousa Junior sob orientação do médico-pesquisador Prof. Ms. Emerson de Santana Santos, e coordenado pela docente Profa. Dra. Joselina Luzia Menezes e tem como objetivo principal identificar as variantes genéticas MYH7 e MYBPC3 em indivíduos afetados pela condição cardíaca previamente já diagnosticada em você: a 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 será coletada uma amostra de material genético por meio de swab bucal.

A finalidade deste trabalho é contribuir para o conhecimento e informações acerca da Cardiomiopatia Hipertrófica e suas principais variantes patogênicas na população sergipana. 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, dentre inúmeras causas, pode ser decorrente dessas variantes genéticas. 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 e não serão coletadas imagens e/ou filmagens dos mesmos. Os riscos indiretos seriam vazamento das informações coletadas no questionário. Entretanto, estes riscos serão minimizados, uma vez que não será divulgado a identificação de cada participante durante as etapas do estudo.

Não haverá riscos diretos à saúde, pois não serão realizados exames/procedimentos invasivos ou com radiação ionizante. Para a realização dos testes genéticos será necessário coletar amostras de swab bucal, a qual será realizado por você mesmo esfregando o swab na região interna das bochechas.

O participante terá como benefício direto, realizar gratuitamente testes genéticos para rastreio de cardiomiopatia hipertrófica e suas etiologias genéticas, que são exames de alto custo e não estão disponibilizados pelo SUS. Além disso, todos os participantes irão receber aconselhamento genético sobre sua condição, e como benefício indireto contribuirá com a discussão sobre melhorias no atendimento de pessoas com estas variantes. A não aceitação deste termo, não irá, de forma alguma, gerar danos ou influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe de pesquisa. 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. Emerson de Santana Santos, poderá ser procurado no Departamento de Medicina de Lagarto, da Universidade Federal de Sergipe, Campus Lagarto, no telefone (79 91004371) ou no e-mail vicani@uol.com.br.

Concordo que meu caso seja apresentado ou publicado em eventos e situações científicas. Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como a importância deste estudo, seus possíveis benefícios e riscos. Tive a oportunidade de realizar perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas satisfatoriamente. Dessa forma, entendo que minha participação é voluntária, não terei custos financeiros referentes a pesquisa e nenhum dos meus direitos legais serão retirados. Receberei uma via assinada e datada deste documento.

Nome do voluntário:

Assinatura do Voluntário/responsável:

Assinatura do Pesquisador:

Data: ____de ____de ____

12. APÊNDICE II

(FICHA CLÍNICA)

FICHA Nº				RG/ HU/UF S											DATA: ____/____/____
RASTREIO DAS VARIANTES GENÉTICAS MYH7 E MYBPC3 EM PACIENTES DIAGNÓSTICADOS COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA EM SERGIPE															

FICHA CLÍNICA

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)

X. Achados Ecocardiográficos:

XI. Achados do Eletrocardiograma:

V. Renda familiar:

() até 1 salário mínimo

() de 06 a 10 salários mínimos

() de 02 a 05 salários mínimos

() Mais de 10 salários mínimos

VI. Sexo/Gênero:

() Masculino

() Feminino

VII. Consangüinidade Parental

☐ Não

☐ Sim

Qual?

VIII. Diagnóstico de CMH:

☐

Não

☐

Sim

se, sim desde quando: _____ (mês/ano)

IX. Recorrência familiar de Cardiomiopatia hipertrófica

☐

Não

☐

Sim

☐

Duvidoso

XII. Sintomas apresentados pelo entrevistado

☐	Indivíduo afetado	☐	Indivíduo normal com fator(es) de risco
☐	Indivíduo c/ hist. reprodutiva insatisfatória	☐	Outro (p ex. individuo convidado)

XVIII. Presença de uma ou mais das seguintes anormalidades:

Dispneia	☐	Sim	☐	Não
Dor torácica	☐	Sim	☐	Não
Presença de 4 bulha	☐	Sim	☐	Não
Arritmia cardíaca	☐	Sim	☐	Não
Ansiedade/depressão	☐	Sim	☐	Não
Aumento da creatinina	☐	Sim	☐	Não
Córnea verticilata	☐	Sim	☐	Não
Hipertensão arterial	☐	Sim	☐	Não
Hipoacusia	☐	Sim	☐	Não
Hipertrofia de VE	☐	Sim	☐	Não
AVC ou AIT	☐	Sim	☐	Não
Insuf. Cardíaca	☐	Sim	☐	Não
Insuf. Renal	☐	Sim	☐	Não
Hist. Familiar de morte súbi	☐	Sim	☐	Não

XXI. Feita Coleta de swab bucal ?

☐	Não	☐	Sim
--------------------------	-----	--------------------------	-----

