

Revista da SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 33 • N. 3 • Julho/Setembro 2023

Miocardiópatias

Editor Chefe

 Miguel Antonio Moretti

Coeditores

 Dirceu Almeida

 Fabio Fernandes



Baixe o app **SOCESP**
para visualizar a
publicação



Soluções que facilitam a sua rotina no consultório



◉ ECGV6

Eletrocardiógrafo que alia a praticidade da comunicação USB com a confiabilidade do registro em 12 derivações simultâneas.

◉ ERGO13

Garante agilidade e produtividade na realização dos testes ergométricos com a confiabilidade do registro em 13 derivações simultâneas.

◉ ERGOMET

Garante agilidade e produtividade na realização dos testes de esforço cardiopulmonar com a confiabilidade do registro em 13 derivações simultâneas.



Entre em contato e faça seu orçamento

Saiba mais em www.hw.ind.br

WhatsApp (31) 99711-7226

NOVO APP



DINÂMICO
COMPLETO
INTERATIVO
BAIXE AGORA O SEU



O SEU RELATO DE CASO NA REVISTA SOCESP

Saiba como ter seu relato
de caso publicado na
Revista digital da SOCESP



RESUMO

O funcionamento da valva mitral depende da perfeita
e o ventriculo esquerdo. Qualquer alteração, as cordas tend
a regurgitação ou insuficiência valvar. A insuficiência mitral é
quando ocorre a doença das folhetos, podendo ser primária e
em mobilidade excessiva dos folhetos, podendo ser primária e
mitral primária é a febre reumática seguida de prolaps
ao basear na história clínica e avaliação ecocardiogr
cirurgico, sempre preferindo-se a plástica mitral se an
de. Freqüentemente, o tratamento cirurgico
em casos de pacientes com alto

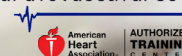
EM UMA SITUAÇÃO DE EMERGÊNCIA, escolha estar preparado!

CONHEÇA NOSSOS CURSOS
E GARANTA SUA VAGA!

DESCONTOS EXCLUSIVOS
PARA O ASSOCIADO SOCESP

CENTRO DE TREINAMENTO

Emergências
Cardiovasculares



Indexada em:

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)
Latindex – Sistema Regional de Informação em Língua para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, Espanha y Portugal
(www.latindex.unam.mx)



Editor Chefe: Miguel Antonio Moretti

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Corpo Editorial

Alfredo José Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Álvaro Avezum

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Amanda G. M. R. Sousa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Angelo Amato V. de Paola

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio Carlos Pereira-Barretto

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio de Pádua Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Ari Timerman

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Bráulio Luna Filho

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

Carlos Costa Magalhães

Cardioclin - Clínica e Emergência Cardiológica
São José dos Campos, SP, Brasil.

Carlos Eduardo Rochitte

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

Carlos V. Serrano Jr.

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Celso Amodeo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Dalmo Antonio R. Moreira

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Daniel Born

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Dirceu Rodrigues Almeida

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Edson Stefanini

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Expedito E. Ribeiro

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fábio B. Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fausto Feres

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Felix J. A. Ramires

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Instituto do Coração / INCOR, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Fernando Bacal

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernando Nobre

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Flavio Tarasoutchi

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Francisco A. Helfenstein Fonseca

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Francisco Rafael Martins Laurindo

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Henry Abensur

Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

Ibrahim Masciarelli F. Pinto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Ieda Biscegli Jatene

Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

João Fernando Monteiro Ferreira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

João Manoel Rossi Neto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

João Nelson R. Branco

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Nicolau

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Pachón Mateos

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

José Francisco Kerr Saraiva

Hospital e Maternidade Celso Pierro, São Paulo, SP, Brasil

Katashi Okoshi

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

Leopoldo Soares Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Lília Nigro Maia

Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

Luiz Aparecido Bortolotto

Instituto do Coração / INCOR. São Paulo, SP, Brasil

Luiz Mastrocola

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Franken

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Luiz Campos Vieira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcus Vinicius Simões

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Maria Cristina Oliveira Iزار

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Teresa Nogueira Bombig

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Max Grinberg

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Otávio Rizzi Coelho

Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

Paola Emanuela Poggio Smanio

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Paulo Andrade Lotufo

Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo M. Pêgo Fernandes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Pedro Silvío Farsky

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Raul Dias Dos Santos Filho

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renato Azevedo Jr

Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ricardo Ribeiro Dias

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Rui Póvoa

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Valdir Ambrosio Moises

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

Valter C. Lima

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

William Azem Chalela

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Diretor de Publicações

Miguel Antonio Moretti - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Bruna Silva Fernandes D'Angelo - Hospital Sírio Libanês. São Paulo, SP, Brasil.

Educação Física e Esporte

Bruno do Nascimento Carvalho - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

Adriano dos Santos - Universidade São Judas Tadeu. São Paulo, SP, Brasil.

Enfermagem

Ana Maria Miranda Martins Wilson - Escola de Enfermagem da USP. São Paulo, SP, Brasil.
Nathalia Malaman Galhardi - Hospital de Clínicas da UNICAMP. Campinas, SP, Brasil.

Farmacologia

Leiliane Rodrigues Marcatto - Hospital São Camilo. São Paulo, SP, Brasil.
Bruna Silva Fernandes D'Angelo - Hospital Sírio Libanês. São Paulo, SP, Brasil.

Fisioterapia

Valéria Papa - Laboratório de Fisiologia do Exercício-Divisão de Cardiologia-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Renata Trimer - Universidade do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, RS, Brasil.
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Nutrição

Luciene de Oliveira - Hospital São Paulo. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP / EPM). São Paulo, SP, Brasil.
Regina Helena Marques Pereira - Clínica Cardiológica Dr. José Luís Aziz Ltda - Cardioaziz. São Paulo, SP, Brasil.

Odontologia

Paulo Sérgio da Silva Santos - Faculdade de Odontologia de Bauru- FOB/USP. Bauru, SP, Brasil.
Frederico Buhatem Medeiros - Hospital Samaritano. São Paulo, SP, Brasil.

Psicologia

Suzana Garcia Pacheco Avezum - Departamento de Psicologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
Priscila Maria Gabos - Hospital do Coração. São Paulo, SP, Brasil.

Serviço Social

Suellen Cristina De Jesus Silva - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.
Monica Pompiani - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (ISSN impresso: 0103-8559 e ISSN on line: 2595-4644) é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP.

Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br
Website: www.socesp.org.br

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.

É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.

Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/
Diretoria de Publicações
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução



Atha Comunicação e Editora

Tel.: 11 5087 9502 - 1atha@uol.com.br

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2010, **20:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2011, **21:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2012, **22:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2013, **23:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2014, **24:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2015, **25:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2016, **26:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2017, **27:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2018, **28:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2019, **29:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2020, **30:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2021, **31:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2022, **32:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2023, **33:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A),

ISSN 0103-8559 / 2595-4644
RSCESP 72594

CDD₁₆ 616.105
NLM W1

WG100
CDU 616.1(05)

DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2022 -2023

Presidente
Ieda Biscegli Jatene
Vice-Presidente
Alexandre Antonio C. Abizaid
1ª Secretária
Maria Cristina de Oliveira Izar
2ª Secretária
Auristela Isabel de Oliveira Ramos
1º Tesoureiro
Ricardo Pavanello
2ª Tesoureira
Salete Aparecida da Ponte Nacif
Diretor de Publicações
Miguel Antonio Moretti

Diretor de Qualidade Assistencial
Carlos Gun
Diretor Científico
Felix José Alvarez Ramires
Diretor de Comunicação
Marcelo Franken
Diretor de Relações Institucionais e Governamentais
Renato Azevedo Júnior
Diretor de Regionais
Andrei Carvalho Sposito
Diretor de Promoção e Pesquisa
Luciano Ferreira Drager
Diretor do Centro de Treinamento em Emergências
Agnaldo Piscopo

Coordenadores do Centro de Memórias
Alberto Francisco Piccolotto Naccarato
Ronaldo Fernandes Rosa
Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca
Dirceu Rodrigues Almeida
Múcio Tavares de Oliveira Junior
Coordenadores do Projeto Infarto
Antonio Claudio do Amaral Baruzzi
Jorge Zarur Neto
Roberta Saretta
Coordenadora do Projeto SOCESP Mulher
Líliá Nigro Maia

DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2022 -2023

ABCDM - Biênio 2022 -2023

Presidente
Kamal Yazbek Junior
Diretor Científico
Roberto Andres Gomes Douglas
Primeiro Secretário
José Alexandre da Silveira
Segundo Secretário
Fabio José Matheus

ARAÇATUBA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Richard Crevelaro
Diretor Científico
Marco Antonio Coelho Goiato
Primeiro Secretário
Paulo Francisco De Mesquita Barros
Segunda Secretária
Helena Cordeiro Barroso

ARARAQUARA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Cecília Meirelles Barros
Diretora Científica
Argenzia Mestria Bonfa
Primeiro Secretário
Edson Akira Kusumoto
Segundo Secretário
Flavio Magnani Lauand

ARARAS - Biênio 2022 -2023

Presidente
José Joaquim Fernandes Raposo
Diretor Científico
José Luiz Ferreira dos Santos
Primeiro Secretário
Valentim Patrício Valério
Segundo Secretário
Fernando Candido Martins

BAURU - Biênio 2022 -2023

Presidente
Alexandre Volney Villa
Diretor Científico
Edmir José Sia Filho
Primeiro Secretário
Roberto Chaim Berber
Segundo Secretário
Gustavo Buchalla

BOTUCATU - Biênio 2022 -2023

Presidente
Flavio de Souza Brito
Diretor Científico
Ricardo Mattos Ferreira
Primeiro Secretário
Renato Teixeira
Segundo Secretário
Marcos Mitsuo Seki

CAMPINAS - Biênio 2022 -2023

Presidente
Sérgio Luiz Polydoro

Diretora Científica
Carla Patricia Da Silva E Prado
Primeiro Secretário
Fernando Mello Porto
Segundo Secretário
Hugo Pazianotto

FRANCA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Hélio Rubens Crialezi
Diretor Científico
Luiz Alfredo Husemann Patti
Primeiro Secretário
Rossini Rodrigues Machado
Segundo Secretário
Ronaldo Américo Mandel

JUNDIAÍ - Biênio 2022 -2023

Presidente
Tarcio Figueiredo Silva
Diretor Científico
João Paulo de Mello Medeiros
Primeiro Secretário
Dennys Marcel Sanches Martins
Segundo Secretário
Marco Antonio Dias

MARÍLIA - Biênio 2022 -2023

Presidente
João Carlos Moron Saes Braga
Diretor Científico
Alexandre Rodrigues
Primeiro Secretário
André dos Santos Moro
Segundo Secretário
Marcelo Tadeu Blumer Peron

OSASCO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Marcos Valerio Coimbra de Resende
Diretor Científico
André Dabarian
Primeira Secretária
Ana Maria Rocha Pinto e Silva
Segunda Secretária
Valeria Fontenelle Angelim Pereira

PIRACICABA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Daniel de Araujo Collaco
Diretora Científica
Juliana Barbosa Previtalli
Primeiro Secretário
Dairo Bicudo Plai Junior
Segundo Secretário
Luis Gustavo Ramos

PRESIDENTE PRUDENTE - Biênio 2022 -2023

Presidente
Antonio Luiz Oliveira Rosas Junior
Diretor Científico
Nina Azevedo de Medeiros Couto

Primeiro Secretário
Romulo Cesar Arnal Bonini
Segundo Secretário
Luciane Schadeck

RIBEIRÃO PRETO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Divino Luiz Rattis Batista
Diretor Científico
Pedro Velloso Schwartzmann
Primeiro Secretário
Thiago Florentino Lascala
Segundo Secretário
Leonardo Pippa Gadioli

SANTOS - Biênio 2022 -2023

Presidente
Leonardo Martins Barroso
Diretor Científico
Fábio de Freitas Guimarães Guerra
Primeiro Secretário
Marcelo Pilnik
Segundo Secretário
Carlos Eduardo Mendonca Tome

São Carlos - Biênio 2022 -2023

Presidente
Rodrigo Santos Aguiar
Diretora Científica
Ana Candida A. Verzola de Castro
Primeira Secretária
Meliza Goi Roscani
Segundo Secretário
Carlos Alberto Rovina Almeida

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Thiago Baccili Cury Megid
Diretor Científico
Luiz Fernando Dal Col
Primeiro Secretário
Elzo Thiago Brito Mattar
Segunda Secretária
Mariana Facio Jabur de Goes

SOROCABA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Fábio Lourenço Moraes
Diretor Científico
Péricles Sidnei Salmazo
Primeiro Secretário
Juliana Buchmann Pereira
Segundo Secretário
Fernando Côrtes Remisio Figuinha

VALE DO PARAÍBA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Marcelle Sá Machado de Araújo
Diretora Científica
Yuri Gollino
Primeiro Secretário
Luiz Fernando Fagundes de Gouvea Filho
Segunda Secretária
Luana Lorena Moreira



Miguel Antonio Moretti
Diretor de Publicações

As cardiomiopatias são consideradas doenças primárias do miocárdio não explicadas por etiologia coronariana, valvar, hipertensiva ou defeitos congênitos. Representam um grupo extremamente heterogêneo de doenças cujo conhecimento está em processo de evolução. As cardiomiopatias são mais comuns do que se pensa, com prevalências estimadas em 1:250 (cardiomiopatia dilatada), 1:500 (cardiomiopatia hipertrófica), 1:2000-1:5000 (cardiomiopatia arritmogênica). Uma classificação universalmente aceita com capacidade de abranger todas as doenças e cenários clínicos, de fácil utilização na prática clínica e em pesquisa ainda não é disponível. Todavia, do ponto de vista clínico, a divisão em fenótipos dilatado, restritivo, hipertrófico e arritmogênico é considerada mais prática e funcional. Essas características justificam a importância da Revista da SOCESP em abordar esse tema.

As várias etiologias e manifestações clínicas, das cardiomiopatias, demandam do cardiologista um amplo espectro de informações para o diagnóstico, tratamento e seguimento. A disseminação do conhecimento da doença e dos seus sinais de alerta, e o surgimento de diretrizes, associados à chegada de novos tratamentos medicamentosos, têm mudado a história natural dos pacientes. A diminuição da jornada até o diagnóstico e tratamento permite um aumento da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes. Nos artigos aqui publicados, tanto na revista como no suplemento, o profissional da área da saúde irá encontrar uma atualização das cardiomiopatias mais importantes.

Dentre esses artigos destaco a miocardiopatia hipertrófica (MCH), que é a doença genética cardíaca mais comum, caracterizada por hipertrofia exagerada dos miócitos geneticamente determinada. Destaque também para a Sarcoidose e a Amiloidose. Duas condições derivadas de doenças sistêmicas que demandam recursos de alta tecnologia e que se manuseadas de forma correta (o que exige uma expertise do cardiologista) pode-se modificar o desfecho clínico.

Por fim duas outras importantes situações apresentadas nesse número são a pericardite, que decorre de um processo inflamatório do pericárdio e que na sua forma crônica representa importante causa de morbidade e mortalidade cardiovascular, e a Endomiocardiofibrose (EMF) uma importante causa de cardiomiopatia restritiva que atinge de 10 a 12 milhões de pessoas no mundo. Uma doença negligenciada, importante sobretudo em países tropicais e subtropicais.

Desde já agradeço aos co-editores dessa edição os Professores Doutores Dirceu Almeida e Fabio Fernandes pelo brilhante trabalho de selecionar os temas, os autores e por conduzir mais um importante número da Revista da SOCESP.

Boa Leitura a todos.

Miocardopatias

REVISÃO/REVIEW

EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DAS CARDIOMIOPATIAS 261

EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION OF CARDIOMYOPATHIES

Ciro Mancilha Murad, Sandrigo Mangini, Fernando Bacal

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303261-4>

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA – DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO 265

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY – DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS

Dirceu Rodrigues de Almeida, Fernanda Almeida Andrade

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303265-78>

MIOCARDIOPATIA PERIPARTO 279

PERIPARTUM MYOCARDIOPATHY

Fabiana Marques, Flávio Henrique Valicelli, Marcus V. Simões

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303279-85>

SARCOIDOSE CARDÍACA: COMO DIAGNOSTICAR? E COMO TRATAR? 286

CARDIAC SARCOIDOSIS: HOW TO DIAGNOSE? AND HOW TO TREAT IT?

Nathalia Conci Santorio, Pandreli Testa Santorio, Marília Taily Soliani

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303286-93>

AMILOIDOSE CARDÍACA: O QUE HÁ DE NOVO 294

CARDIAC AMYLOIDOSIS: WHAT'S NEW

Edileide de Barros Correia, Larissa Ventura Ribeiro Bruscky, Georgina del Cisne Jadán Luzuriaga, Bruno Vaz Kerges Bueno, Marcus Vinicius Simões

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303294-303>

PERICARDIOPATIA CRÔNICA. COMO ABORDAR E TRATAR PACIENTE COM DERRAME PERICÁRDICO E PERICARDITE CONSTRICTIVA 304

CHRONIC PERICARDIOPATHY. HOW TO APPROACH AND TREAT A PATIENT WITH PERICARDIAL EFFUSION AND CONSTRICTIVE PERICARDITIS

Dirceu Thiago Pessoa de Melo, Henrique Martins de Souza, Vagner Madríni Junior, Paulo M. Pêgo-Fernandes

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303304-11>

ENDOMIOCARDIOFIBROSE: COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR? 312

ENDOMYOCARDIAL FIBROSIS: HOW TO DIAGNOSE AND TREAT?

Gardênia da Silva Lobo Oishi, Rafael Ruas Nastari, Ruiza Gonçalves Rocha, Juliana Alzira Gonzales Oliveira Leguizamón, Vera Maria Cury Salemi,

Viviane Tiemi Hotta

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303312-9>

RELATO DE CASO/CASE REPORT

CISTO DE VALVA TRICÚSPIDE EM ADULTO 320

TRICUSPID VALVE CYST IN ADULTS

Noessa Hiroimi Assano Stangler, Luísa Matos Antoniassi, Amanda de Nadai Costa, Rafael Petracca Pistori, Claudinei Collatusso, Sarah Fagundes Grobe

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303320-1>

PROTOCOLO FATE NO CHOQUE INDIFERENCIADO: UM RELATO DE ENDOCARDITE MISTA 322




FATE PROTOCOL IN UNDIFFERENTIATED SHOCK: A REPORT OF MIXED ENDOCARDITIS

Werley de Almeida Januzzi, Marcos Vinicius de Oliveira Alves, Maria Daher Bonacossa

<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233303322-3>

EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DAS CARDIOMIOPATIAS

EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION OF CARDIOMYOPATHIES

Ciro Mancilha Murad¹ 
Sandrigo Mangini^{1,2} 
Fernando Bacal^{1,2} 

1. Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração, Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:
Ciro Mancilha Murad
Rua Palestra Itália, 73, conj 147.
CEP: 05005-030, São Paulo, SP, Brasil.
ciromurad@hotmail.com

RESUMO

Classificações nosológicas são fundamentais para padronizar nomenclatura de doenças, agrupando-as mediante características comuns. Cardiomiopatias representam um grupo extremamente heterogêneo de doenças. Vários sistemas de classificações já foram propostos, todos com limitações. Numa acepção bastante ampla, podemos considerar cardiomiopatias como doenças primárias do miocárdio não explicadas por etiologia coronariana, valvar, hipertensiva ou defeitos congênitos. Em relação ao fenótipo morfofuncional, podem ser divididas em dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica. A real prevalência das cardiomiopatias é desconhecida e em grande parte subestimada devido à escassez de estudos epidemiológicos robustos e à variabilidade dos critérios diagnósticos utilizados. Com os dados disponíveis, podemos estimar a prevalência da cardiomiopatia dilatada em 1:250; cardiomiopatia hipertrófica em 1:500; cardiomiopatia arritmogênica em 1:2000–1:5000; e cardiomiopatia restritiva primária, bastante rara.

Descritores: Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada; Cardiomiopatia Restritiva; Cardiomiopatia Hipertrófica; Displasia Arritmogênica Ventricular Direita.

ABSTRACT

Classification systems are paramount to standardize nomenclature of diseases, grouping them based on similar characteristics. Cardiomyopathies are highly heterogenous, and several classification systems have been proposed. Broadly speaking, cardiomyopathies are primary disorders of the heart muscle, not explained by hypertension, coronary artery disease, valvular disease, or congenital disease. According to morphofunctional phenotypes, cardiomyopathies can be classified as dilated, hypertrophic, restrictive and arrhythmogenic. The real prevalence of cardiomyopathies is unknown and largely underestimated due to the lack of robust epidemiologic studies and variability of diagnostic criteria. With available data, estimated prevalence is 1:250 for dilated cardiomyopathy, 1:500 for hypertrophic cardiomyopathy, 1:200–1:500 for arrhythmogenic cardiomyopathy, and primary restrictive cardiomyopathies are very rare.

Keywords: Heart Failure; Cardiomyopathy, Dilated; Cardiomyopathy, Restrictive; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia.

INTRODUÇÃO

Classificações nosológicas são fundamentais para padronizar nomenclatura de doenças, agrupando-as mediante características comuns (fenótipo clínico, alterações bioquímicas, genéticas, entre outras).¹ Cardiomiopatias representam um grupo extremamente heterogêneo de doenças, cujo conhecimento da fisiopatologia está em constante evolução.² Até chegarmos as definições atuais, foram propostas diversas classificações, que se tornaram progressivamente mais complexas e abrangentes.³ Nesse sentido, ao longo dos anos, percebemos que grande parte das cardiomiopatias inicialmente descritas como “idiopáticas” na verdade tem origem hereditária ou fazem parte de uma doença sistêmica.

Numa acepção bastante ampla, podemos considerar cardiomiopatias como doenças primárias do miocárdio não explicadas por etiologia coronariana, valvar, hipertensiva ou defeitos congênitos. Descreveremos aqui um breve histórico das principais classificações já propostas bem como suas limitações e perspectivas futuras. Descreveremos também dados epidemiológicos dos principais fenótipos clínicos.

HISTÓRICO DAS CLASSIFICAÇÕES DAS CARDIOMIOPATIAS

O termo “cardiomiopatias” remonta a década de 50, usado pela primeira vez por Wallace Bridgen, ao se referir a doenças miocárdicas “não coronarianas” de etiologia geralmente desconhecida.^{1,3} O objetivo era substituir termos

imprecisos usados na época, como: pernicioso, maligna, alérgica, entre outros.^{1,3}

Em 1995 a Organização Mundial de Saúde (OMS) em conjunto com *International Society and Federation of Cardiology* (ISFC) definiu cardiomiopatias como “doenças do miocárdio associadas a disfunção cardíaca” e propôs uma classificação baseada em aspectos anatômicos e fisiopatológicos predominantes.⁴ As cardiomiopatias foram divididas em:

- cardiomiopatia dilatada;
- cardiomiopatia hipertrófica;
- cardiomiopatia restritiva;
- displasia/cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito;
- cardiomiopatias específicas não classificadas (miocárdio não compactado, fibroelastose, p.e).

Em 2006, diante de avanços em genética e metodologias de imagem, *American Heart Association* (AHA) propôs a seguinte classificação para cardiomiopatias:

“Grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas a disfunção mecânica e/ou elétrica que usualmente (mas não invariavelmente) exibe hipertrofia ou dilatação ventricular inapropriada e ocorre devido a uma variedade de causas, frequentemente genéticas. Cardiomiopatias são restritas ao coração ou fazem parte de doenças sistêmicas, frequentemente evoluindo para morte cardiovascular ou insuficiência cardíaca progressiva”.⁵

Nessa classificação as cardiomiopatias foram divididas em primárias ou secundárias (manifestações cardiológicas de doenças sistêmicas). As cardiomiopatias primárias foram ainda subdivididas em: genéticas, mistas (genéticas e não genéticas) ou adquiridas. Curiosamente, nesta classificação foram incluídas canalopatias, apesar da ausência de alterações estruturais importantes.

Em 2008, por sua vez, *European Society of Cardiology* (ESC) propôs uma nova classificação para cardiomiopatias: “Desordem miocárdica na qual o músculo cardíaco é estrutural e funcionalmente anormal, na ausência de doença coronariana, congênita, valvar ou hipertensiva que seja suficiente para explicar as alterações miocárdicas”.⁶

Nesta classificação as cardiomiopatias foram divididas em fenótipos: dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificadas. Foram ainda subdivididas conforme etiologia em: familiar/genética e não familiares.

Em 2013, foi proposta uma nova classificação baseada no sistema de estadiamento tumoral TNM (tumor, linfonodo, metástase), conhecida pelo acrônimo MOGE(S).⁷ Nesta classificação são avaliados cinco atributos das cardiomiopatias:

- M: fenótipo morfofuncional (p.e.: dilatada, hipertrófica, etc)
- O: envolvimento orgânico (coração isolado ou associado a órgãos)
- G: genética, ou padrão de transmissão familiar
- E: etiologia (mutação ou gene específico)
- S: critério opcional – status funcional conforme classificação de NYHA.

A título de exemplificação: $M_H O_H G_{AD} E_{G-MYH7}$ representa uma cardiomiopatia de fenótipo hipertrófico, com acometimento de coração isolado sem envolvimento de outros órgãos, padrão de transmissão autossômico dominante

devido a mutação no gene MYH7.

Recentemente, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) publicou a primeira diretriz internacional para manejo das cardiomiopatias.⁸ Foi adotada uma classificação morfofuncional assumindo que existe sobreposição entre os fenótipos e que uma mesma etiologia pode apresentar diferentes fenótipos. Nessa classificação as cardiomiopatias foram divididas em: dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica e “cardiomiopatia não dilatada do ventrículo esquerdo”. Esta última denominação foi criada para abranger fenótipos intermediários que não preenchem critérios diagnósticos formais dos demais, dando ênfase à importância para ressonância magnética para pesquisa de fibrose e caracterização tecidual. Cardiomiopatia não dilatada do ventrículo esquerdo foi definida como: 1) presença de fibrose de padrão não isquêmico ou substituição gordurosa com ou sem alterações de contratilidade difusa ou segmentar; 2) presença de hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo isolada sem fibrose. A Tabela 1 demonstra uma comparação evolutiva dos respectivos critérios de cada classificação.

LIMITAÇÕES DAS CLASSIFICAÇÕES ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Podemos perceber que parte das classificações descritas são baseadas predominantemente em poucas características clínicas como a presença de dilatação ou hipertrofia ventricular, por exemplo.¹ Todavia, com o avanço da genética, sabemos hoje que uma determinada mutação pode apresentar diferentes fenótipos clínicos, inclusive em uma mesma família.² A mutação MYH7, usada como exemplo anteriormente, pode apresentar fenótipo hipertrófico, restritivo ou dilatado.⁷ Por outro lado, o remodelamento miocárdico pode alterar o fenótipo ao longo da evolução da doença (p.e. cardiomiopatia hipertrófica que evoluiu com dilatação em fase avançada).² Além disso um mesmo fenótipo clínico pode ter várias etiologias ou mesmo uma associação entre elas (alteração genética somada a *trigger* ambiental p.e.).^{1,2}

A última atualização proposta pela ESC aborda parte das limitações das classificações anteriores, todavia um sistema que englobe todas as etiologias e cenários clínicos possíveis, continua sendo uma aspiração ainda não atingida.⁸

A rápida evolução do conhecimento da etiologia das cardiomiopatias a nível molecular bem como o avanço de novas áreas da medicina como genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica pode abrir portas para novos tratamentos alvo-moleculares.¹ A eficácia do tafamidis para o tratamento da amiloiose transtirretina cardíaca é um exemplo que ilustra este cenário.⁹ Portanto acreditamos que no futuro, uma classificação baseada primariamente em fisiopatologia a nível molecular e genética possa suplantar as demais.

EPIDEMIOLOGIA DAS CARDIOMIOPATIAS

Assim como sua classificação, a epidemiologia das cardiomiopatias é complexa, inclusive pela própria variabilidade dos critérios diagnósticos de cada doença.¹⁰ Além disso, boa parte das doenças tem transmissão Mendeliana, com variantes de baixa penetrância. Logo, indivíduos com uma variante patogênica e ausências de manifestações clínicas

Tabela 1. Evolução das Classificações das Cardiomiopatias.

Ano	1957	1980	1996	2006	2008	2013	2023
Autores	Brigden et al	OMS/ISFC Task Force	OMS/ISFC Task Force	American Heart Association (AHA)	European Society of Cardiology (ESC)	Arbustini et al	European Society of Cardiology (ESC)
Classificação	“Doença miocárdica isolada, não coronariana”	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatada • Hipertrófica • Restritiva • Não classificadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatada • Hipertrófica • Restritiva • DAVD • Não classificadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Primárias: afeta predominantemente coração ✓ Genéticas (CMH, DAVD, MNC, PRKAG2, Danon, distúrbios de condução, miopatias mitocondriais, canalopatias). ✓ Mistas (CMD, CMR) ✓ Adquiridas (miocardite, takotsubo, periparto, taquicardiomiopatia) • Secundárias: doença sistêmica com envolvimento cardíaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatada • Hipertrófica • Restritiva • DAVD • Não classificadas 	<ul style="list-style-type: none"> • M: fenótipo morfofuncional • O: envolvimento orgânico • G: genética • E: etiologia 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatada • Hipertrófica • Restritiva • Arritmogênica* • Cardiomiopatia não dilatada do VE
Etiologia	Desconhecida	Desconhecida	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Viral • Autoimune • Tóxica • Hereditária 	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar/genética ✓ Subtipo de doença específica ✓ Defeito em gene não identificado • Não familiar ✓ Subtipo de doença específica ✓ Idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar/genética ✓ Subtipo de doença específica ✓ Defeito em gene não identificado • Não familiar ✓ Subtipo de doença específica ✓ Idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> • S: status funcional (NYHA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar/genética • Adquirida ✓ Interação entre genótipo e fatores ambientais

Legenda: OMS: Organização Mundial de Saúde. ISFC: International Society and Federation of Cardiology. DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito. CMH: cardiomiopatia hipertrófica. MNC: miocárdio não compactado. CMD: cardiomiopatia dilatada. CMR: cardiomiopatia restritiva. VE: ventrículo esquerdo. * Nas classificações mais recentes o termo “displasia arritmogênica do ventrículo direito” foi substituído por “cardiomiopatias arritmogênicas” devido a possibilidade de envolvimento de ventrículo direito e/ou ventrículo esquerdo.

ou fenótipos incompletos (p.e fração de ejeção intermediária ou alteração eletrocardiográfica isolada) nem sempre são diagnosticados.¹⁰ Portanto, indivíduos sintomáticos que preenchem critérios diagnósticos completos representam a “ponta do iceberg”, inferindo que a prevalência real das cardiomiopatias é desconhecida e em grande parte subestimada. Descreveremos a seguir dados epidemiológicos dos principais fenótipos clínicos das cardiomiopatias.

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A prevalência da cardiomiopatia hipertrófica é estimada em torno 0,2% (ou seja 1 a cada 500 adultos) sendo mais comum em homens.¹⁰ Essa prevalência é consistente em diversos estudos epidemiológicos realizados em diferentes países.¹⁰ Todavia, na maior parte desses estudos a presença de qualquer grau de hipertensão era suficiente para excluir o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, o que pode ter subestimado a real prevalência.¹⁰

Em até 60% dos indivíduos que preenchem critérios diagnósticos são encontradas variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas codificando proteínas dos sarcômeros, mais frequentemente *MYBPC3* ou *MYH7*.¹⁰ Indivíduos portadores de variante genética patogênica com apresentação fenotípica incompleta (p.e. hipertrófica ventricular < 15 mm ou alteração eletrocardiográfica isolada) também não foram incluídos nos cálculos de prevalência citados.¹⁰

CARDIOMIOPATIA DILATADA

Estudos epidemiológicos contemporâneos de base populacional descrevendo a real incidência e prevalência da cardiomiopatia dilatada são escassos. Em um estudo realizado entre 1975-1984 na província de Olmsted nos Estados Unidos, a prevalência de cardiomiopatia dilatada

foi estimada em aproximadamente 1:2700.^{10,11} Todavia, o estudo foi realizado numa época que o reconhecimento das cardiomiopatias e mesmo uso do ecocardiograma era bem menos frequente que hoje. Nesse mesmo trabalho a prevalência de cardiomiopatia hipertrófica foi dez vezes menor que a prevalência real que conhecemos hoje. Portanto, acredita-se que a prevalência das cardiomiopatias dilatadas esteja em torno de 1:250.¹⁰ Uma outra estimativa sugere que 30% dos portadores de insuficiência cardíaca nos Estados Unidos poderiam ser classificados como cardiomiopatia dilatada, resultando em uma prevalência de 1:400.¹² Segundo dados da *International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*, cardiomiopatia dilatada é a principal causa de transplante cardíaco no mundo.¹³ No Brasil, de acordo com dados do estudo BREATHE, cardiomiopatia dilatada foi a terceira principal causa de internação por insuficiência cardíaca (precedida por etiologia isquêmica e hipertensiva).¹⁴

CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA

Anteriormente era denominada como displasia arritmogênica do ventrículo direito devido a substituição dos cardiomiócitos por adipócitos no ventrículo direito.¹⁰ Atualmente a denominação foi expandida para “cardiomiopatia arritmogênica” devido a possibilidade de acometimento de ventrículo direito, esquerdo ou biventricular. Tem transmissão hereditária sendo caracterizada pela elevada incidência de arritmias ventriculares inclusive podendo se apresentar como morte súbita. A prevalência é estimada em 1:2000 - 1:5000 e a idade típica de apresentação é por volta dos 20 anos.¹⁰ Em até 60% casos são encontradas variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas codificando proteínas dos desmossomos entre outras.¹⁰ A penetrância é bastante baixa, muito influenciada a fatores externos como o grau de atividade física realizada, que tem um papel definitivo na

patogênese da desta doença.¹⁰ Cardiomiopatia arritmogênica é causa importante de morte súbita em jovens, sendo a principal causa em atletas, respondendo por 22% dos casos.¹⁵

CARDIOMIOPATIA RESTRITIVA

Cardiomiopatia restritivas são caracterizadas por aumento da rigidez ventricular, resultando em disfunção diastólica grave (do tipo restritivo) com fração de ejeção tipicamente preservada, ventrículos de tamanho normal, sem hipertrofia e átrios dilatados.¹⁶ As cardiomiopatias restritivas são divididas em primárias e secundárias. Etiologia secundária geralmente está associada a doenças sistêmicas em que ocorre deposição de proteínas anômalas no miocárdio como amiloidose, hemocromatose e doença de Fabry.¹⁶ A cardiomiopatia restritiva primária é uma desordem de transmissão hereditária extremamente rara e de prevalência desconhecida.¹⁰ Heredogramas de indivíduos acometidos revelam familiares com fenótipo hipertrófico, presença de miopatia esquelética e bloqueios atrioventriculares.¹⁰

Um tipo específico de cardiomiopatia restritiva é a endomiocardiofibrose endêmica em regiões equatoriais da África, Brasil, Venezuela e Índia.^{16,17} Sua prevalência real é desconhecida, mas estima-se que seja a principal causa de cardiomiopatia restritiva no mundo, com mais de 12 milhões de pessoas acometidas, sendo considerada umas das doenças cardiovasculares mais negligenciadas.^{16,17}

CONCLUSÃO

Cardiomiopatias representam um grupo extremamente heterogêneo de doenças cujo conhecimento está em franca evolução. Uma classificação universalmente aceita com capacidade de abranger todas as doenças e cenários clínicos, de fácil utilização na prática clínica e em pesquisa ainda não é disponível. Todavia, consideramos que uma avaliação multiparamétrica envolvendo aspectos clínicos, eletrocardiograma, ecocardiograma, ressonância magnética de coração e genética é capaz de fornecer uma caracterização detalhada das cardiomiopatias. Do ponto de vista clínico, a divisão em fenótipos dilatado, restritivo, hipertrófico e arritmogênico é prática e funcional apesar das limitações citadas. Do ponto de vista epidemiológico sabemos que as cardiomiopatias são mais comuns que pensávamos há alguns anos e as prevalências estimadas em 1:250 (cardiomiopatia dilatada), 1:500 (cardiomiopatia hipertrófica), 1:2000 -1:5000 (cardiomiopatia arritmogênica) são provavelmente conservadoras.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Elliott P. Towards a New Classification of Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(4):229-33. doi:10.1007/s11886-023-01849-y.
2. Salemi VMC, Mohty D, de Altavila SLL, de Melo MDT, Kalil Filho R, Bocchi EA. Insights into the classification of cardiomyopathies: Past, present, and future directions. *Clinics (São Paulo)*. 2021;76:e2808. doi:10.6061/clinics/2021/e2808.
3. Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet.* 1957;273(7007):1179-84. doi:10.1016/S0140-6736(57)90159-9.
4. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-2. doi:10.1161/01.cir.93.5.841.
5. 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.
6. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J.* 2008;29(2):144-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm585.
7. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the world heart federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
8. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;ehad194. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliot PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-16. doi:10.1056/NEJMoa1805689.
10. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(1):22-36. doi:10.1038/s41569-020-0428-2.
11. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation.* 1989;80(3):564-72. doi:10.1161/01.cir.80.3.564.
12. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531-47. doi:10.1038/nrcardio.2013.105.
13. Hsich E, Singh TP, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes Jr D, Perch M, et al. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report-2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(10):1366-75. doi:10.1016/j.healun.2022.07.018.
14. de Albuquerque DC, Neto JD de S, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian registry of heart failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42. doi:10.5935/abc.20150031.
15. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med.* 1998;339(6):364-9. doi:10.1056/NEJM199808063390602.
16. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1130-48. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.016.
17. Mocumbi AO, Stothard JR, Correia-de-Sá P, Yacoub M. Endomyocardial Fibrosis: an Update After 70 Years. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(11):148. doi:10.1007/s11886-019-1244-3.

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA – DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY – DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS

Dirceu Rodrigues de Almeida¹ 
Fernanda Almeida Andrade^{1,2}

1. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Dirceu Rodrigues de Almeida
Rua Bacaetava, 264. Apto 113. Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil.
CEP 04701005.
dirceualmeida.unifesp@gmail.com

RESUMO

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma doença genética caracterizada por hipertrofia geneticamente determinada e inexplicada por causas secundárias, e ventrículo esquerdo não dilatado e com fração de ejeção preservada ou aumentada. A hipertrofia é comumente assimétrica com hipertrofia mais grave envolvendo o septo interventricular basal. A obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo está presente em repouso em cerca de um terço dos pacientes e pode ser provocada em outro terço. As características histológicas da MCH incluem hipertrofia e desordem dos miócitos, fibrose intersticial e doença da microcirculação coronariana. A hipertrofia também está frequentemente associada à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Na maioria dos pacientes, a MCH tem um curso clínico benigno e não necessita de tratamentos invasivos, como a miomectomia septal ou a ablação septal. No entanto, a MCH também é uma importante causa de morte súbita cardíaca durante o esforço, particularmente em adultos jovens. Taquicardia ventricular não sustentada, síncope, história familiar de morte súbita cardíaca, hipertrofia cardíaca grave e fibrose >15% na ressonância magnética são os principais fatores de risco para morte súbita cardíaca. Essa complicação pode ser prevenida pela implantação de um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) nos pacientes de alto risco. A fibrilação atrial também é uma complicação comum e mal tolerada. Mutações em mais de uma dúzia de genes que codificam as proteínas associadas ao sarcômero causam MCH. As mutações MYH7 e MYBPC3, codificando cadeia pesada de β -miosina e ligação à miosina a proteína C, respectivamente, são os dois genes mais comuns envolvidos, representando juntos aproximadamente 60% das famílias de MCH. Em aproximadamente 40% dos pacientes com MCH, os genes causais ainda não foram identificados. Mutações em genes responsáveis por doenças de depósito também causam um fenótipo semelhante à MCH (fenocópias). As aplicações rotineiras da genética a testagem e a identificação pré-clínica dos familiares representam um avanço importante. As descobertas genéticas melhoraram a compreensão da patogênese molecular da MCH e estimularam esforços destinados a identificar novos agentes terapêuticos. Mavacamten é a primeira classe de um inibidor aloestérico seletivo e reversível da miosina β -cardíaca, inibe a ligação da miosina cardíaca à actina e reduz o número de pontes cruzadas actina-miosina, reduzindo a hipercontratilidade. Estudos clínicos têm demonstrado que Mavacamten reduz significativamente o gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo e melhora a capacidade de exercício, a classe funcional e a qualidade de vida em adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomática.

Descritores: Miocardiopatia Hipertrófica, Morte Súbita Cardíaca, Mutações humanas, Miosina de Cadeia Pesada.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disorder that is characterized by left ventricular hypertrophy unexplained by secondary causes, and nondilated left ventricle with preserved or increased ejection fraction. It is commonly asymmetrical. The most severe hypertrophy involves the basal interventricular septum. Left ventricular outflow tract obstruction is present at rest in about one third of the patients and can be provoked in another third. The histological features of HCM include myocyte hypertrophy and disarray, interstitial fibrosis and microcirculation coronary disease. Hypertrophy is also frequently associated with left ventricular diastolic dysfunction. In most patients, HCM has a relatively benign course and does not require invasive treatments such as myomectomy and septal

ablation. However, HCM is also an important cause of sudden cardiac death, particularly in adolescents and young adults. No sustained ventricular tachycardia, syncope, family history of sudden cardiac death, severe cardiac hypertrophy and fibrosis >15% in magnet resonance are major risk factors for sudden cardiac death. This complication can usually be averted by cardioverter-defibrillator (ICD) in appropriate high-risk patients. Atrial fibrillation is also a common complication and is not well tolerated. Mutations in over a dozen genes encoding sarcomere-associated proteins cause HCM, MYH7 and MYBPC3, encoding β -myosin heavy chain and myosin-binding protein C, respectively, are the two most common genes involved, accounting, together, for \approx 50% of the HCM families. In \approx 40% of HCM patients, the causal genes remain to be identified. Mutations in genes responsible for storage diseases also cause a phenotype resembling HCM (genocopy or phenocopy). Routine applications of genetic testing and preclinical identification of family members represent an important advance. The genetic discoveries have enhanced understanding of the molecular pathogenesis of HCM and have stimulated efforts designed to identify new therapeutic agents. Mavacamten, a first-in-class selective reversible allosteric inhibitor of β -cardiac myosin inhibits the binding of cardiac myosin to actin and reduces the number of actin-myosin cross bridges. Mavacamten was shown to significantly reduce the left ventricular outflow tract gradient and improve exercise capacity, New York Heart Association (NYHA) functional class, and health in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy, Sudden Cardiac Death, Heart Failure, Human mutation, Myosin Heavy Chains.

DEFINIÇÃO

A miocardiopatia hipertrófica (MCH), é a doença genética cardíaca mais comum, sendo caracterizada por hipertrofia exagerada dos miócitos geneticamente determinada, predominantemente assimétrica, com envolvimento do septo basal (80-90% dos casos) em menor frequência por envolver outros segmentos como médio-ventricular, apical, anterior e ântero-lateral e posterior do ventrículo esquerdo e mais raramente pode ocorrer em segmentos do ventrículo direito.^{1,2} Para sua definição segundo as diretrizes atuais o segmento miocárdico hipertrofiado tem que ser \geq 15 mm no fim da diástole avaliada pela ecocardiografia ou pela ressonância magnética (RM) Espessura de 13 a 14 mm presente em familiar de portador MCH ou associado ao teste genético positivo também permite o diagnóstico.^{3,5} A nível celular os miócitos são hipertrofiados, desorganizados e separados por fibrose intersticial.^{1,2} O ventrículo esquerdo tem cavidade normal ou reduzida e a fração de ejeção é normal ou supranormal. Esta condição não pode ser explicada por condições clínicas que causam hipertrofia como hipertensão arterial, estenose aórtica, membrana subaórtica ou coarctação da aorta.⁵ Da mesma forma deve ser diferenciada de entidades que aumentam a espessura cardíaca como as doenças genéticas sistêmicas ou de depósitos ou infiltrativas, as chamadas fenocópias que podem simular a MCH em 5 a 10% dos casos, principalmente em crianças e adultos jovens.^{3,5} Distúrbios sistêmicos incluem várias síndromes metabólicas como as rasopatias, miocardioaptia mitocondrial, doenças de depósitos de glicogênio ou lisossomas, como a doença de Danon, doença de Fabry, e infiltrativas como a amiloidose.^{3,5} Um dilema que não é infrequente é a diferenciação da MCH com a hipertrofia fisiológica que ocorre no coração do atleta.⁶

EPIDEMIOLOGIA

A MCH tem distribuição universal. está presente em todos os continentes, afetando todas as etnias e com ocorrência similar em ambos os sexos e afetando um em cada 200 a 500 indivíduos, afetando aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo.⁷ A expressão fenotípica da doença é extremamente variável e pode estar presente em todas as faixas etárias, sendo mais diagnosticada na faixa etária dos 25 aos 50 anos.⁸ No passado era tida como uma doença de ocorrência rara, mas atualmente com a difusão dos métodos de imagens e testes genéticos estima-se uma ocorrência de um caso para cada 200 a 500 indivíduos, predominando em adolescentes e adultos jovens e raramente encontrada na primeira infância.^{7,8} Cabe ressaltar que no grande universo de pacientes com MCH apenas 10-15% são sintomáticos e, portanto, recebem o diagnóstico e 80-90% deste universo não tem sintomas e não são identificados.^{7,8} Seguramente em virtude da disseminação dos métodos de imagem como a ecocardiografia, ressonância magnética e rastreamento através de testes genéticos tem propiciado um aumento na identificação dos casos assintomáticos.^{7,9} Cabe ressaltar que a MCH é a principal causa de morte súbita (MS) em atletas (36% dos casos) nos Estados Unidos e ocupa a segunda posição na Europa).^{10,11} Ressaltamos que com a prática clínica contemporânea e o acesso as múltiplas abordagens terapêuticas atuais tem permitido significativa redução da morbidade e mortalidade dos portadores de MCH e os dados atuais apontam para uma expectativa de vida próxima à da população saudável quando pareadas por sexo e idade.^{10,11}

ETIOPATOGENIA (BASES GENÉTICA E MOLECULAR DA MCH)

A MCH é uma desordem predominantemente monogênica, com padrão de transmissão autossômica dominante e

penetrância e expressão fenotípica variáveis.¹² A variabilidade fenotípica é em parte causada por mutações casuais de influência não genética. Aproximadamente 40 a 60% dos casos são claramente reconhecidas como uma doença familiar.^{13,14} Está estabelecido também que a MCH é uma doença heterogênea sob o aspecto genético com mutações de mais de 20 genes causais e múltiplas mutações de genes que codificam as proteínas do sarcômero que fazem a conexão da proteína contrátil miosina com a proteína C.¹⁴⁻¹⁶ Entre as milhares de mutações conhecidas destacam-se a MYH7 e MYBPC3 que codificam a beta miosina de cadeia pesada, são responsáveis por mais de 70% dos casos de MCH familiar.¹²⁻¹⁴ (Figura 1)

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E ANATOMIA PATOLÓGICA

Na macroscopia a hipertrofia cardíaca e a chave para o diagnóstico clínico da MCH e tipicamente é detectada pelos métodos de imagem cardíaca ou em estudos de necropsia. A hipertrofia frequentemente é assimétrica e predominantemente envolve a porção basal do septo interventricular e frequentemente se estende também a parede anterior do ventrículo esquerdo, este padrão predomina em aproximadamente 70 a 80% dos casos.¹⁵ (Figura 2) Em 10% dos casos a hipertrofia pode estar restrita ou predominar na região apical e menos frequentemente na parede lateral ou outros segmentos como a porção septo apical do ventrículo direito.^{15,16} Mais raramente a hipertrofia pode se apresentar de forma concêntrica na ecocardiografia o que exige diagnóstico diferencial com a hipertrofia secundária à hipertensão arterial sistêmica.^{15,16} Outras alterações patológicas frequentes 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 (VSVE), insuficiência da válvula mitral (IM), insuficiência cardíaca (IC) e arritmia ventricular.^{17,18} Na microscopia é clássica a descrição de hipertrofia e desarranjo dos miócitos, fibrose intersticial e alterações da microcirculação coronariana.^{2,14,19} (Figura 3) Os miócitos se encontram aumentados, com padrão bizarro de desarranjo e com núcleos aumentados. A presença deste desarranjo em mais de 10% do miocárdio é típica da MCH, e predomina nos segmentos mais hipertrofiados e desarranjo extenso e severo tem sido observado em necropsias de pacientes com MCH que tiveram morte súbita.^{20,21} Em paralelo com o desarranjo celular existe um aumento expressivo da fibrose intersticial que pode ser detectada e quantificada pelas técnicas de imagem da ressonância magnética (realce tardio) e sua presença quantitativa está associada a maior risco de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca e de morte súbita.^{22,23} Nas artérias coronárias intramurais observa-se um aumento da parede da espessura destes vasos por hipertrofia e fibrose da camada média e rarefação da microcirculação distal que associada a hipertrofia do miócito podem contribuir para isquemia miocárdica e conseqüente fibrose.²⁰⁻²²

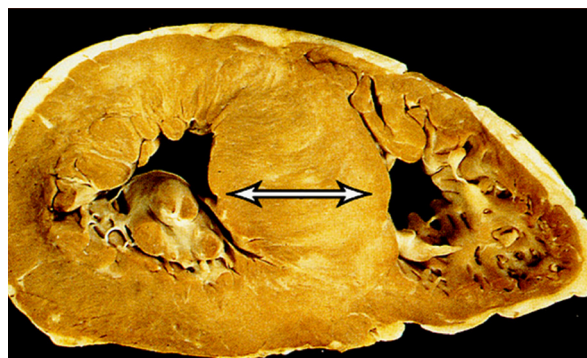


Figura 2. Aspecto macroscópico da miocardiopatia hipertrófica com predomínio de hipertrofia septal (arquivo próprio).

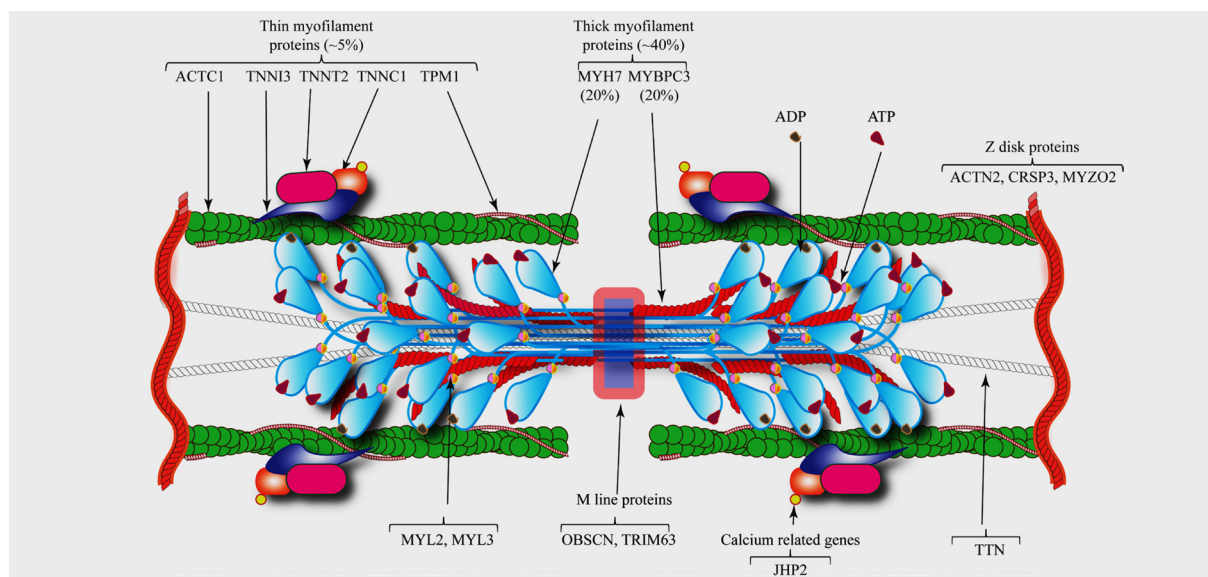


Figura 1. Proteínas do sarcômero envolvidas na patogênese da miocardiopatia hipertrófica compostas por filamentos espessos composto pela miosina de cadeia pesada (MYH7) e miosina ligadora na proteína C (MYBPC3 que são as proteínas mais afetadas pelas mutações (60%). Os filamentos delgados são compostos pela alfa actina-1 (ACT1) e pelo complexo troponina (TNNT2, TNNT3, e TNNC1) e a alfa tropomiosina (TPM1) que são afetadas em 5% dos casos. Reproduzido com permissão de de Marian AJ – Circ Res 2021; 128: 1533-1553.¹⁵

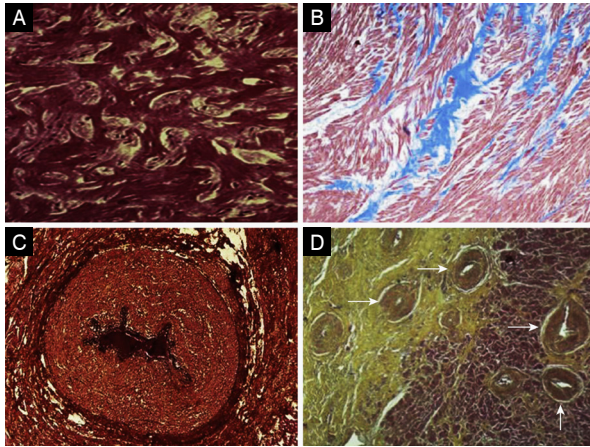


Figura 3. Microscopia da miocardiopatia hipertrófica. A: Desarranjo das fibras miocárdica. B: Fibrose intersticial (azul). C: Arteriola coronária intramural com redução luminal D: Doença da microcirculação coronariana e fibrose associada (setas). Reproduzido com autorização de Maron BJ. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:390-414. ⁴¹

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

Na MCH a cavidade ventricular esquerda é normal ou reduzida por influência da hipertrofia, o volume diastólico final é normal e o volume sistólico final costuma estar reduzido e a fração de ejeção se encontra normal ou elevada, com variação de 65 a 75% na maioria dos casos. A VSVE é parcialmente ocupada pelo septo hipertrofiado que devido ao estado hiperdinâmico causa elevação na velocidade do fluxo que determinam um movimento sistólico do folheto anterior da valva mitral de encontro ao septo contribuindo para obstrução da VSVE que resulta em um gradiente pressórico.^{24,25} O gradiente na VSVE é dinâmico e extremamente variável e depende de vários fatores hemodinâmicos com pré-carga, pós-carga, volume ventricular e contratilidade ventricular.²⁵ Gradiente significativo (acima de 30 mmHg) em repouso está presente em 1/3 dos casos e estando associado a intensidade maior de sintomas, maior necessidade de intervenções terapêuticas invasivas e maior risco de morte.^{24,25} Outro 1/3 dos pacientes não tem gradiente em repouso só apresentam o gradiente diante de manobras provocativas como a manobra de valsalva, drogas vasodilatadoras (nitrito de amilo) e drogas adrenérgicas como a dobutamina e o isoproterenol.²⁶ Disfunção diastólica é a marca registrada da MCH nos pacientes sintomáticos, estando relacionada a vários fatores como a fibrose intersticial, isquemia miocárdica, aumento da espessura da parede, aumento da rigidez e redução do relaxamento e consequente insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.²⁶ O aumento do volume atrial esquerdo é frequente, sendo um indicador indireto e precoce do aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e está associado aos sintomas de insuficiência cardíaca e maior incidência de fibrilação atrial que pode ocorrer em 20 a 30% dos casos, principalmente em pacientes com idade acima de 50 anos.²⁷ Em 5 a 10% dos casos, na evolução pode-se observar um remodelamento ventricular desfavorável com declínio da função ventricular, redução da fração de ejeção, redução da espessura da parede e dilatação da cavidade ventricular.²⁸ Este fenótipo dilatado se observa mais frequentemente em pacientes mais idosos, pacientes com mais tempo de doença e com

extensa fibrose nas paredes ventriculares estando associado a maior incidência de insuficiência cardíaca e fibrilação atrial e consequente pior prognóstico, merecendo consideração precoce para transplante cardíaco.²⁹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA MCH

A despeito das alterações morfológicas e funcionais presentes na MCH a maioria dos pacientes são assintomáticos ou pouco sintomáticos e tem bom prognóstico.^{10,11} A tríade sintomática mais frequente nos portadores de MCH são a dispneia (intolerância ao esforço), palpitações e dor precordial. Esses sintomas são decorrentes das condições fisiopatológicas presentes como a disfunção diastólica, a obstrução da VSVE e isquemia miocárdica por desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio no miocárdio, doença da microcirculação e/ou ponte miocárdica.^{6,22,28,29} As arritmias supraventriculares e ventriculares são frequentes e podem explicar a elevada incidência de palpitações nesta população. A disfunção diastólica determina elevação da pressão diastólica final do VE, elevação da pressão atrial esquerda e hipertensão venocapilar pulmonar que determinam os sintomas de dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística noturna e na evolução pode ocorrer sintomas de insuficiência cardíaca direita como a congestão sistêmica, caracterizando o fenótipo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).²⁶ Pacientes com obstrução severa da VSVE apresentam sintomas de IC mais proeminentes e sintomas de síncope ou pré-síncope durante ou imediatamente após o exercício físico decorrente de queda do débito cardíaco e da pressão arterial e/ou arritmias supraventriculares ou mesmo ventriculares.^{24,25} A dor precordial é frequente, geralmente com caráter mais atípico em relação a angina clássica sendo esta decorrente de múltiplos mecanismos como o aumento do consumo de oxigênio pelo aumento da frequência cardíaca, aumento da contratilidade, aumento da tensão parietal, hipertrofia cardíaca e presença de gradiente intraventricular na e redução da oferta de oxigênio determinada pela presença de doença da microcirculação coronariana e eventual ponte miocárdica.²²

Palpitações arrítmicas, pré-síncope ou mesmo a síncope são causadas por arritmias como as extrassístoles ventriculares (ESV) ou taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) que são encontradas em 30 a 50% dos pacientes.³⁰ A presença de TVNS se destaca com um importante fator de risco para a morte súbita principalmente se associada a percentuais elevados de fibrose, aneurisma apical e isquemia miocárdica.^{18,30} Cabe ressaltar que a síncope também pode ser decorrente arritmias supraventriculares, de elevado gradiente na via de saída e/ou pela presença de disautonomia. A fibrilação atrial (FA) é a arritmia supraventricular mais frequente na MCH, principalmente na forma obstrutiva e em pacientes mais idosos. A FA está presente em 1/4 dos pacientes e tem uma incidência anual de 2 a 4%. Sua presença está associada a maior intensidade de sintomas de insuficiência cardíaca, palpitações e pré-síncope e alto risco de tromboembolismo sistêmico.^{27,31}

EXAME FÍSICO

Os achados do exame clínico são decorrentes das alterações anatômicas, hemodinâmica e funcionais que acompanham a MCH, principalmente na sua forma obstrutiva.

(Figura 4) Na palpação do precórdio podemos sentir um ictus cordis vigoroso, com dupla impulsão e levemente desviado para a esquerda, podendo ser hiperdinâmico na presença de insuficiência mitral importante. Na presença de ritmo sinusal o pulso arterial se mostra com a amplitude aumentada e com duplo pico sistólico (bisferiens). A contração atrial geralmente é vigorosa na presença de grandes hipertrofias e se traduz por proeminente onda a na inspeção do pulso venoso jugular. A primeira bulha pode ser hiper fonética e uma proeminente quarta bulha determinada pela vigorosa contração atrial frente a rigidez diastólica do VE está presente. Na presença de obstrução da VSVE se ausculta um sopro proto mesossistólico de grau III/IV que irradia do apex para a borda esternal esquerda, este sopro não irradia para a fúrcula e nem para as carótidas e o componente aórtico da segunda bulha se encontra normal. Este sopro tipicamente sofre variações de manobras que interferem na pré e pós carga do VE. A intensidade do sopro aumenta com a manobra de valsalva, posição ereta e durante e imediatamente após o exercício físico. Ao contrário a intensidade do sopro diminui com a manobra de handgrip, posição de cócoras e imediatamente após a manobra de valsalva. Na presença de insuficiência mitral auscultamos um sopro intenso (grau III/VI holossistólico que se irradia do apex para a axila. No exame físico devemos ficar atento para o diagnóstico diferencial com a estenose valvar aórtica por válvula aórtica bicúspide e membrana subaórtica.

EXAMES DIAGNÓSTICOS

a. Eletrocardiograma (ECG): é anormal em mais de 95% dos pacientes com MCH, mesmo na forma e não obstrutiva. As alterações mais proeminentes se referem as alterações de voltagem do QRS e alterações da onda T e do segmento ST decorrentes da hipertrofia ventricular esquerda e ondas Q proeminentes em V1 e V2 que podem refletir a despolarização do segmento septal hipertrofiado.³³ (Figura 5) Cabe ressaltar que estas alterações não são específicas da MCH e podem ser encontradas em outras etiologias de hipertrofia cardíaca. Ondas T invertidas e profundas nas derivações precordiais são indicativas da forma apical da MCH. Sinais

de sobrecarga atrial esquerda são frequentes. Em até 5% dos casos podemos encontrar intervalo PR curto e presença de onda delta que são indicativos da associação da síndrome de pré-excitação (síndrome de Wolf-Parkinson-White), este achado também deve nos alertar para o diagnóstico diferencial da MCH com algumas doenças de depósito como a doença de Fabry e doença de Danon.³⁵

b. Ecocardiograma: O advento da ecocardiografia bidimensional com Doppler Collor foi um marco no diagnóstico da MCH, particularmente no diagnóstico anatômico e distribuição da hipertrofia cardíaca e nas alterações hemodinâmicas funcionais que acompanham a doença.³⁴ (Figura 6) Inicialmente o critério diagnóstico proposto seria a presença de um segmento miocárdico hipertrofiado com 13 mm ou mais na ausência de causas secundarias de hipertrofia como a hipertensão arterial e a estenose valvar aórtica. Este critério ganha na sensibilidade para rastreamento de hipertrofia, mas perde na especificidade e aumenta a possibilidade de diagnóstico falso positivo. Mais recentemente, passou-se adotar um critério menos sensível, porém mais específico que é a presença de um segmento miocárdico hipertrofiado com pelo menos 15 mm de espessura no final da diástole, na ausência de outras causas conhecidas de hipertrofia.^{3,5,34} Além da localização e quantificação da

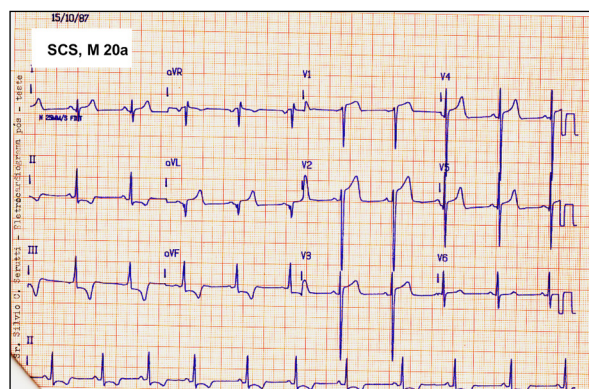


Figura 5. Eletrocardiograma sugestivo de miocardiopatia hipertrófica-sinais de hipertrofia ventricular esquerda e septal, inversão da onda T e infra desnivelamento do segmento ST.

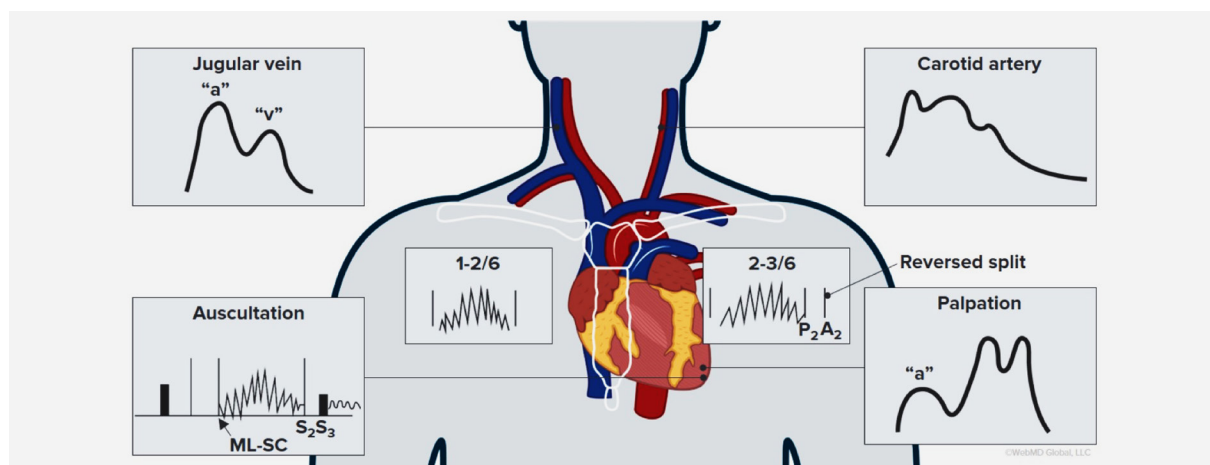


Figura 4. Sinais propedêuticos da miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (pulso arterial com dupla impulsão, onda a proeminente no pulso venoso, ictus com dupla impulsão, na ausculta presença de quarta bulha, sopro sistólico II/VI na borda esternal esquerda baixa (gradiente na VSVE), sopro sistólico III/VI na linha axilar, segunda bulha com desdobramento paradoxal. Reproduzido com permissão de Wigle ED. Heart 2001; 86: 709-714.

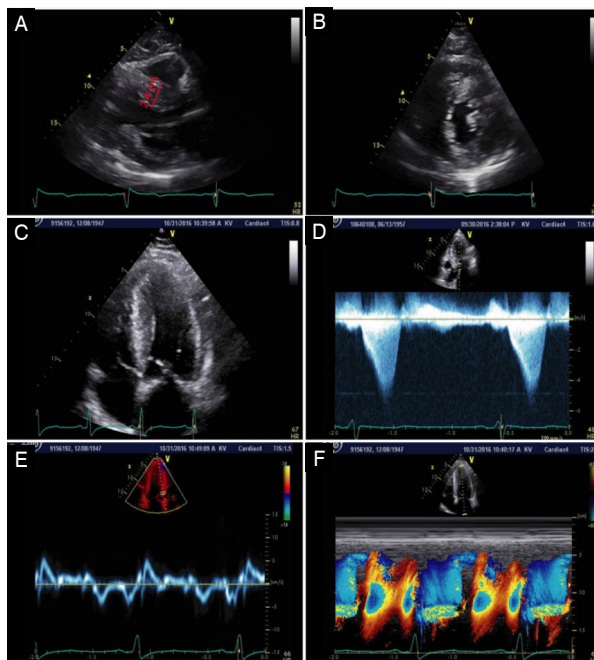


Figura 6. Achados ecocardiográficos clássicos na miocardiopatia hipertrofica. A e B Hipertrofia septal. C: Movimento sistólico anterior da V. mitral, D: Gradiente na via de saída do VE. E doppler tecidual e redução da mobilidade do septo. F: Fluxo diastólico mitral sugerindo disfunção diastólica impronte. (arquivo próprio).

hipertrofia cardíaca, avalia-se as os diâmetros e volumes cavitários, as funções sistólica e diastólica, estuda a anatomia e dinâmica da valva mitral, o grau de movimento sistólico anterior da válvula mitral e o aparato subvalvar e músculos papilares.³⁵ Com a técnica do doppler avalia-se o grau e o mecanismo predominante de refluxo mitral, procura-se o gradiente na via de saída do VE em repouso e com a manobra de valsalva e estima-se a pressão sistólica na artéria pulmonar. Na presença de grave insuficiência mitral o ecocardiograma transesofágico pode ser necessário para melhor avaliação da válvula mitral e aparato subvalvar. Cabe ressaltar que as informações anatômicas do septo (espessura) e das alterações hemodinâmicas (gradiente) são fundamentais no planejamento de eventual tratamento invasivo como a miomectomia cirúrgica (MC) ou a ablação septal (AS). Na ecocardiografia também se procura avaliar a possibilidade de diagnósticos diferenciais de aumento de espessura miocárdica (fenocópias), destacando-se a amiloidose cardíaca.³⁴ Neste aspecto a avaliação do *Strain* é muito importante principalmente na amiloidose que tem um aspecto característico de preservação do *strain* apical.³⁴

c. Ressonância Nuclear Magnética (RNM): A RNM emerge recentemente como o método diagnóstico de escolha na complementação do ecocardiograma para avaliação, diagnóstico diferencial, manejo e prognóstico da MCH e deve ser realizada em todos os pacientes.^{3,5} Método multiparamétrico de imagens com excelente resolução espacial e com maior acurácia na detecção e quantificação da hipertrofia cardíaca, na fase precoce da doença, hipertrofia focal em áreas difícil visualização pelo eco como a parede anterior basal e região apical.³⁵ Pode avaliar com maior precisão a localização, forma e extensão da hipertrofia, alterações de musculo papilar, envolvimento do ventrículo direito e a

presença de aneurisma apical.^{35,36} (Figuras 7 e 8) Na RNM dinâmica em cine podemos avaliar também as repercussões hemodinâmicas como medida da fração de ejeção, função diastólica, quantificação do gradiente na via de saída do médio ventricular e a e disfunção da válvula mitral.³⁵ Com a técnica de realce tardio podemos identificar, quantificar a localização distribuição da fibrose miocárdica que tem valores diagnóstico e prognóstico indicando maior risco de insuficiência cardíaca e de morte súbita.^{23,35-37} Pela precisão nas medidas da espessura e localização da hipertrofia é também indispensável na programação de terapias de redução septal e avaliação do resultado destas intervenções invasivas.³⁵ A RNM é de grande relevância no diagnóstico diferencial entre as diferentes etiologias de aumento da espessura cardíaca (fenocópias) tais como a amiloidose (realce subendocárdico difuso) e a doença de Fabry que apresentam uma localização ou distribuição do realce focal na parede infero-lateral.³⁵ A RNM é indispensável também na diferenciação entre MCH forma apical e obliteração apical pela endomiocardiofibrose.³⁵⁻³⁷ Tumores como fibroma e hemangioma localizados septo intramural ou parede anterior podem simular a MCH com hipertrofia focal e podem ser melhor diagnosticados através da RNM.³⁵

d. Cateterismo Cardíaco: Com a difusão do emprego da ecocardiografia e da ressonância magnética o cateterismo cardíaco com a ventriculografia esquerda, muito empregado do passado passou a ser pouco utilizados no diagnóstico da MCH. Como um percentual elevado de pacientes apresentam dor precordial e alterações eletrocardiográfica que podem simular a insuficiência coronariana muitos pacientes ainda são encaminhados para a coronariografia. Na coronariografia é frequente a presença de ponte miocárdica (30-40%) dos casos, principalmente no 1/3 proximal ou médio da artéria

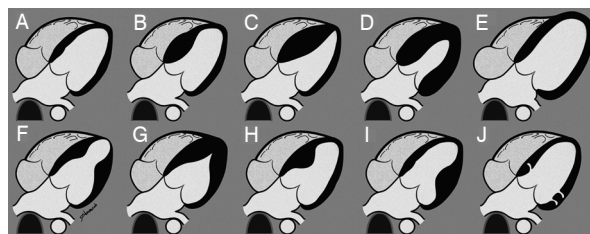


Figura 7. Formas ou fenótipos da miocardiopatia hipertrofica avaliada pela ressonancia magnética. A: morfologia do coração normal. B: Hipertrofia septal assimétrica (septo basal). C – Hipertrofia septal assimétrica difusa. D: hipertrofia difusa concentrada. E: hipertrofia com dilatação do VE (5-10%). F: hipertrofia concentrada medioventricular. G: hipertrofia Apical. H: hipertrofia assimétrica Medioseptal. I: hipertrofia de parede livre do VE. J: hipertrofia com criptas . Reproduzido com permissão de Baxi AJ Radiographics Published Online: March 10, 2016.

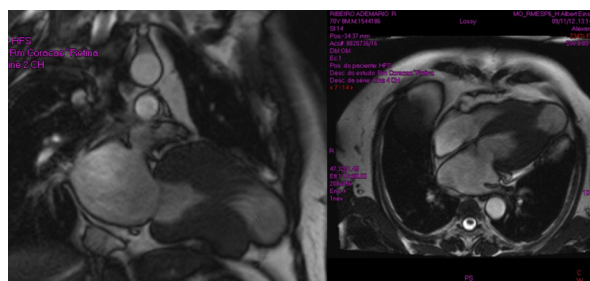


Figura 8. FMiocardiopatia hipertrofica com hipertrofia medioventricular e aneurisma apical. (arquivo próprio)

descendente anterior, também é achado frequente a presença de compressão sistólica das artérias septais. A ventriculografia na MCH é bem característica e seve para levantar a suspeita da doença demonstrando a obstrução da via de saída e a presença do aneurisma apical. (Figura 9) No estudo hemodinâmico em repouso ou com stress pode se avaliar o a pressão diastólica final do VE (disfunção diastólica) e os gradientes intraventricular ou da VSVE. Na projeção oblíqua esquerda é possível avaliar o movimento sistólico anterior da valva mitral e quantificar o grau de refluxo mitral. Cabe ressaltar que para os pacientes com proposta de AS a coronariografia é indispensável para avaliação anatômica da artéria septal que será abordada. Apesar da maioria dos pacientes com MCH com angina ou mesmo teste isquêmico positivo terem coronárias normais, os pacientes mais velhos ou com fatores de risco devem ser submetidos a angiogramografia de coronárias ou mesmo coronariografia para afastar obstrução aterosclerótica coronariana.

e. Teste Genético: A MCH é uma genética com padrão mendeliano, de herança monogênica, ocasionada por variantes patogênicas em genes que codificam as proteínas do sarcômero, e se apresenta com grande heterogeneidade genética com mais de duas mil mutações descritas associadas a MCH.³⁸ A transmissão predominante ocorre de maneira autossômica dominante, embora algumas variantes muito raras apresentem herança autossômica recessiva. Em pacientes com suspeita ou diagnosticados com MCH, é altamente recomendada uma avaliação minuciosa da história familiar, abrangendo pelo menos três gerações focando a possibilidade de morte súbita antes dos 50 anos de idade. Em todos os indivíduos com um fenótipo suspeito de CMH está indicada a realização do teste genético por meio de técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS), como painéis genéticos, exomas ou genomas.³⁸⁻⁴⁰ Além da confirmação do diagnóstico suspeito de MCH o

teste genético tem grande importância no aconselhamento genético e rastreio familiar.³⁸ Familiares com teste genético positivo e fenótipo negativo devem ser avaliados a cada cinco anos para detecção precoce da doença. Outra grande importância do teste genético é o diagnóstico diferencial de fenocópias e na diferenciação entre MCH e hipertrofia do coração de atleta.^{6,38,39} Cabe ressaltar que O rendimento dos testes genéticos para CMH é de aproximadamente 50-60%. Para a execução do teste genético um painel de genes associados à MCH pode ser utilizado, e caso não se identifiquem variantes patogênicas, pode-se recorrer ao sequenciamento do exoma.³⁸⁻⁴⁰ Geralmente, o painel inclui cerca de oito genes sarcoméricos, entre eles *MYH7* e *MYBPC3*, responsáveis por aproximadamente 60-70% dos casos.³⁸ Isso costuma resultar na identificação de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, isto é, causadoras da doença em cerca de 30% dos casos esporádicos e 60% dos casos familiares. Existem condições que mimetizam o fenótipo da MCH, chamadas de fenocópias, exibindo aumento na espessura ventricular em exames de imagem, porém sem a verdadeira hipertrofia das fibras miocárdicas, resultando em preenchimento do miocárdio por substâncias de depósitos ou infiltrativas.⁶ As fenocópias de maior importância incluem a amiloidose (*TTR*), doença de Fabry (GLA), doença de Pompe, doença de Danon (*LAMP2*), síndrome do *PRKAG2* e doença de Pompe (*GAA*). Um painel de genes abrangente para cardiomiopatias deve englobar tantos genes sarcoméricos (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* e *ACTC1*) quanto genes associados às fenocópias (*TTR*, *PRKAG2*, *LAMP2*, *GLA*, *GAA*).⁷ A avaliação da patogenicidade das variantes genéticas deve ser realizada por laboratórios ou equipes qualificadas de medicina de precisão, seguindo os critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).⁴⁰ O teste genético apresenta limitações devido a grande heterogeneidade genética da doença, com mais de duas mil mutações descritas e pela falta de poder preditivo positivo para a gravidade da hipertrofia e o risco de desenvolver insuficiência cardíaca e apresentar morte súbita.

f. Biópsia Endomiocárdica: A biópsia endomiocárdica do ventrículo esquerdo e/ou direito pode ser necessária em situações raras para o diagnóstico de fenocópias ou diagnóstico diferencial entre hipertrofia e tumor primário cardíaco (fibroma ou leiomiossarcoma) Na MCH o achado histológico típico é o desarranjo das fibras cardíacas, fibrose intersticial e as alterações microvasculares.^{14,19}

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

A avaliação dos pacientes com MCH deve começar com uma detalhada história clínica, história familiar de três gerações com a construção de um heredograma avaliando a presença de doença ou morte precoce em familiares.⁴⁷ Exame físico detalhado focando os dados propedêuticos mais frequentes, e ausculta para a detecção de sopros cardíacos, procura de sinais incipientes de insuficiência cardíaca. Avaliar a presença de arritmias com eletrocardiograma e holter de longa duração principalmente nos pacientes com sintomas de síncope ou pré-síncope.^{3,5,30} Exame ecocardiográfico detalhado por um ecocardiografista



Figura 9. Miocardiopatia hipertrófica com aneurisma apical (ventriculografia) arquivo próprio.

experiente na avaliação desta doença com pesquisa de gradiente em repouso e com manobras provocativas ou esforço.³⁴ Entendemos que a ressonância nuclear magnética (RNM) é exame complementar obrigatório, para a caracterização dos diferentes padrões de hipertrofia, caracterização e quantificação da fibrose através do realce tardio e possível diagnóstico diferencial com outras causas de aumento da espessura cardíaca.^{33,36} Na suspeita de insuficiência cardíaca pode-se dosar o NT-pró BNP para detecção de congestão incipiente ou oculta. Teste de esforço ou teste cardiopulmonar deve ser solicitado para avaliação mais objetiva da limitação funcional, tolerância ao esforço, avaliação do comportamento de pressão arterial no esforço e para prescrição e/ou liberação para atividade física e reabilitação.^{42,43} Como a maioria dos pacientes são assintomáticos estes não receberão tratamento farmacológico, mas devem ser orientados quando aos riscos da doença, aconselhamento genético e orientações para prática de atividade física e necessidade de acompanhamento cardiológico com reavaliações periódicas.^{2,3} Há um consenso que os pacientes sintomáticos ou com escores de risco elevados para morte súbita devem ser encaminhados a centros de referência no manejo da doença para uma abordagem multiprofissional e discussão de tratamento com fármacos modernos específicos, emprego intervenções invasivas e/ou indicações de cardiodesfibrilador implantável (CDI).^{3,5,41}

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO GERAL

Os pacientes sintomáticos representam apenas 10-15% dos pacientes portadores de MCH.⁴¹ Estes podem ser apresentar com dispneia ou intolerância aos esforços, palpitações, síncope ou pré-síncope e dor precordial. Estes sintomas podem se apresentar isoladamente ou mais frequentemente em associação com a chamada tríade sintomática. Para os pacientes sintomáticos o tratamento deve iniciar com betabloqueador adrenérgico, sem efeito vasodilatador e sem atividade simpaticomimética intrínseca.⁴⁵ O metoprolol e a droga mais estudada e deve ser utilizado em doses que varia de 100 a 300 mg/dia, de acordo com a intensidade dos sintomas. Seu efeito inotrópico negativo, cronotrópico negativo e reduzindo a velocidade de contração cardíaca (reduz a hipercontratibilidade) promove melhora da classe funcional, alivia os sintomas anginosos e as palpitações, reduz arritmias supraventriculares e ventriculares e melhora o gradiente de repouso ou provocado.^{45,46} Se o paciente continuar sintomático ou não tolerar o betabloqueador pode-se associar bloqueadores de canal de cálcio como o diltiazem ou verapamil.^{5,45} Se o paciente apresentar hipertensão arterial ou sinais de insuficiência cardíaca congestiva e com BNP elevado devemos acrescentar diurético e drogas de bloqueiam o sistema renina-angiotensina aldosterona como os antagonistas do receptor da angiotensina II e antagonista mineralocorticoide como a espirolactona ou eplerenone. Cabe ressaltar que na nossa experiência estas drogas são bem toleradas pela maioria dos pacientes. Nos pacientes que tem gradiente em repouso elevado devemos evitar a hipovolemia e drogas vasodilatadoras como nitrato, amlodipina, hidralzina e inibidores de fosfodiesterase F5 (tardalafila ou sildenafil) e riociguat. A abstenção alcoólica também é

recomendada pois o álcool também aumenta o gradiente.

Existe um percentual de 5 a 10% dos casos de MCH que na evolução progridem para a dilatação ventricular (fenótipo dilatado) e regressão parcial da hipertrofia (remodelamento excêntrico) acompanhada de disfunção sistólica e fração de ejeção reduzida, são pacientes mais graves, com maior percentual de fibrose, muitos evoluem com bloqueio do ramo esquerdo e fibrilação atrial, estes devem ser tratados como todos os pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida e devem merecer consideração precoce para indicação transplante cardíaco devido ao seu elevado risco de morte.^{28,29}

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DA MCH

A nova opção farmacológica específica para tratamento da CMH é o mavacamten, um inibidor alostérico reversível, altamente específico da miosina ATPase cardíaca, direcionado a reduzir as pontes de interação entre miosina e actina, culminando na atenuação da excessiva força contrátil do miocárdio e reduzindo o gradiente na via de saída.⁴⁷ Ao modular este processo contrátil, o composto também promove uma otimização do gasto energético e uma melhoria no comportamento do relaxamento cardíaco (lusotropismo) melhorando a função diastólica. Os ensaios clínicos randomizados controlados por placebo EXPLORER-HCM e VALOR-HCM avaliaram o mavacamten em pacientes com MCH obstrutiva.^{48,49} Em 16 semanas se observou melhora significativa da classe funcional, melhor do consumo de oxigênio (VO₂) e redução significativa do gradiente em repouso e provocado. Observou-se também com o estudo VALOR-HCM a redução da necessidade de procedimentos de redução septal. Um estudo mais recente (The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial) de fase III na população chinesa também reproduziu os mesmos resultados do estudo EXPLORER e com os mesmos benefícios em 30 semanas.⁵⁰ Nestes estudos, observou-se também benefícios adicionais como redução de biomarcadores como troponina (marcador de injúria miocárdica) e NT-pró BNP (marcador de stress miocárdico) e efeito positivo no remodelamento com redução de hipertrofia septal e da massa ventricular. A titulação terapêutica se inicia com doses iniciais de 2.5 ou 5 mg/dia, e aumento progressivo guiado por avaliações subsequentes a cada quatro semanas, considerando-se os gradientes de pressão da via de saída do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção do VE. A dose máxima pode chegar até a 15 mg/dia. O único efeito adverso relevante observado é a possibilidade de queda da fração de ejeção, situação em a droga deve ser suspensa e havendo normalização da mesma a droga pode ser reintroduzida em uma dose menor. Esta molécula já está aprovada pelas agências regulatórias e disponível no nosso país para uso clínico em pacientes portadores de MCH sintomáticos, na forma obstrutiva e com fração de ejeção preservada. Cabe ressaltar que estes resultados com mavacamten são precoces, em casuísticas pequenas e bem selecionadas, não sabemos ainda seus efeitos a longo prazo sobre eventos mais importantes como progressão da fibrose, redução de arritmias e redução de mortalidade.

As pesquisas por terapias específicas para a CMH estão em constante evolução, com abordagens ainda em estágios iniciais, como demonstrado por terapias em fase pré-clínica.

Na busca pela manipulação genética, seja por edição ou silenciamento gênico, tecnologias como CRISPR/Cas9 e RNAi figuram como possíveis abordagens futuras.⁵¹

ABORDAGEM DA FIBRILAÇÃO ATRIAL NA MCH

Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes portadores de MCH irão apresentar fibrilação atrial (FA) durante o curso clínico da doença, este percentual é significativamente maior que aquele observado na população geral.^{27,31,32} A instalação da FA determina piora imediata na classe funcional ou precipita quadros de IC aguda ou mesmo edema agudo de pulmão e alto risco eventos tromboembólicos, e conseqüente maior risco de morte na evolução destes pacientes. A ocorrência de FA é maior em pacientes mais velhos, com mais tempo de doença, com mais disfunção diastólica, na forma obstrutiva da MCH, na presença de insuficiência mitral importante e naqueles com maiores volumes de átrio esquerdo. A abordagem da FA envolve a cardioversão imediata para os pacientes instáveis e anticoagulação permanente, independe do CHADS-VASC.^{27,31} Após a estabilização clínica, a cardioversão elétrica eletiva após a impregnação com amiodarona deve sempre ser tentada.^{38,39} Na recorrência ou na dificuldade de controle de frequência cardíaca a ablação por catéter deve ser fortemente considerada.⁵² As diretrizes recentes recomendam o controle de ritmo na MCH, visto que os estudos e meta-análises demonstram superioridade do controle de ritmo com a ablação por catéter versus o controle de frequência.^{5,52} Cabe ressaltar que nesta população as taxas de sucesso são mais baixas (50%) e as recorrências após ablação são maiores e demandam procedimentos repetidos, isto se deve ao substrato anatômico hipertrófico, grande disfunção diastólica, hipertrofia e fibrose atrial esquerda.⁵²

TRATAMENTO INVASIVO DA MCH (MIOMECTOMIA E ABLAÇÃO SEPTAL)

Felizmente, na era contemporânea, a maioria dos pacientes portadores de MCH se apresentam assintomáticos ou com poucos sintomas e terão uma expectativa de vida muito próxima dos indivíduos sem doença pareados por sexo e idade.^{10,11} Aproximadamente 2/3 dos pacientes portadores de MCH apresentam significativo gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo (VE) em repouso ou durante manobras provocativas com drogas ou esforço.^{24,25} A presença de gradiente significativo, principalmente em repouso caracteriza a forma obstrutiva da MCH e a presença do gradiente está relacionada com maior incidência e intensidade de sintomas e também maior risco de morte.^{24,25} O tratamento padrão dos pacientes sintomáticos e a utilização de drogas como os betabloqueadores e/ou bloqueadores dos canais de cálcio, que reduzem gradiente e melhora a angina, a função diastólica e aumenta a tolerância ao esforço. Entretanto, 5 a 10% dos pacientes com MCH obstrutiva são refratários ao tratamento farmacológico e devem receber consideração para tratamento invasivo com a miomectomia cirúrgica (MC) ou ablação (alcoólização) septal (AS) com o objetivo de reduzir a massa muscular septal e aliviar a obstrução da via de saída do VE.⁵⁴⁻⁵⁶

Por ter mais de seis décadas a cirurgia de miomectomia septal vem mostrando resultados consistentes a longo prazo por ser efetiva em reduzir o gradiente (elimina o gradiente em >90% dos casos) as diretrizes recomendam a cirurgia (miomectomia septal) deva ser realizada em centros especializados com mortalidade operatória <2.0% e taxa de complicações < 5% como o procedimento de escolha (grau de recomendação IA e nível de evidencia **B**) para os pacientes refratários ao tratamento clínico.^{3,5,55} Cabe ressaltar que a cirurgia moderna para MCH em centros de grande experiência envolve a miomectomia septal pela via transaórtica e guiada pela ecocardiografia transesofágica e em até 20% dos casos se associa a procedimentos adicionais como encurtamento de folheto anterior da válvula mitral, transposição de cordoalhas e até realinhamento de músculos papilares.⁵⁶ As complicações são raras em centros especializados, mas podem ocorrer infarto perioperatório, arritmias ventriculares e necessidade de marca passo por bloqueio atrioventricular total (BAVT) com mortalidade operatória de 1 a 3% nos centros especializados.^{55,56}

Desde a sua introdução em 1995 por Sigwart e cols a ablação septal (AS) passou a ser uma alternativa ao tratamento cirúrgico.⁵⁷ Após a introdução da AS, por ser atrativa para o paciente e para o médico se verificou um rápido e progressivo crescimento no número de procedimentos realizados, principalmente nos países europeus e rapidamente superou o número de cirurgias realizadas anualmente em todo o mundo e com resultados a curto e médio prazo semelhantes aos resultados obtidos com a cirurgia em centros de excelência.⁵⁸⁻⁶⁰ Mas a despeito do crescimento expressivo no número de AS realizadas e após duas décadas de experiência ainda existe certa controvérsia sobre a escolha do procedimento invasivo AS ou MC no tratamento da MCH obstrutiva refratária ao tratamento clínico. As diretrizes colocam a AS como alternativa a MC com grau de recomendação IIA e nível de evidencia C para pacientes selecionados, com contra-indicação a cirurgia ou com alto risco cirúrgico ou ainda nos casos de insucesso da miomectomia.^{3,5} Em comparação com a miectomia, a ablação septal está associada a: redução do gradiente menos uniforme e mais lenta (mais de três meses em comparação com a redução imediata na miectomia); uma taxa mais elevada de BAVT que requer marca-passo permanente (10%-15% versus menos de 5% na miectomia); resultados inconsistentes com hipertrofia septal extrema ou leve ou com anormalidades associadas do aparato da válvula mitral; e a longo prazo uma preocupação permanente com arritmias ventriculares devido à cicatriz fibrótica septal induzida pelo álcool.⁵⁸⁻⁶⁰ Cabe ressaltar que o fator determinante para se ter bons resultados com ambos os procedimentos e a experiência dos centros que devem ser medidas por mais de 50 procedimentos realizados/ano e mais de 20 procedimentos realizados por operador seja cirurgião ou cardiologista intervencionista buscando taxas de mortalidade inferior a 2,0% e taxas de complicações abaixo de 5%.^{58,60}

Na seleção dos pacientes para tratamento invasivo devemos nos assegurar da real refratariedade ao tratamento clínico (presente em 5% dos pacientes no nosso centro),

avaliar a presença e impacto das comorbidades, avaliação criteriosa do gradiente, principalmente o gradiente em repouso, já que não sabemos a real influência do gradiente provocado por estímulo inotrópico na gênese dos sintomas e no risco de morte. O gradiente em repouso deve ser >30 mmHg ou idealmente >50 mmHg, a espessura septal basal idealmente >18 mm, assegurar que o gradiente está na via de saída e não na porção médio ventricular (10-15% dos casos), presença do movimento sistólico anterior do folheto mitral, grau e mecanismo da insuficiência mitral, anatomia do músculo papilar e no caso da AS fundamentalmente a anatomia da artéria septal dominante, a dependência de colateral, fonte de colateral, risco de infarto remoto e por fim fatores técnicos com material apropriado, teste com balão para ver se há redução do gradiente, quantidade de álcool a ser injetada e monitoração do procedimento com eco com contraste para se evitar grandes infartos.⁶¹⁻⁶³ Na escolha do tipo de procedimento invasivo, MC ou AS, além da criteriosa seleção dos pacientes, o que tem de se considerar com muito rigor e que mesmo pacientes sintomáticos tem risco de morte anual < 3%, assim a disponibilidade de centros especializados e operadores com experiência nos dois procedimentos é mandatória, visto que ambos os procedimentos invasivos só demonstraram até aqui impacto e reduzir sintomas e melhorar qualidade de vida e nenhum se mostrou capaz de reduzir o risco da morte súbita, que é a grande preocupação, principalmente nos pacientes mais jovens. Lembrando sempre que o mais importante é tratar o paciente e não apenas o gradiente.⁶³

PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA NA MCH

O risco de MS na MCH varia em média de 0.5 a 2% por ano em pacientes adultos, sendo a principal causa de MS em adolescentes e os atletas competitivos apresentam maior risco.^{64,65} É mandatório que todo paciente com diagnóstico de MCH passe por uma avaliação rigorosa com o objetivo de identificar o subgrupo de pacientes com maior risco para morte súbita (MS) que é o principal mecanismo de morte na doença, principalmente nos pacientes mais jovens.^{64,65} Na diretriz da AHA os pacientes recuperados de MS ou com TVS tem indicação de implante de CDI (Classe I) para prevenção secundária de MS.^{3,5} Na MCH vários estudos prospectivos e retrospectivos identificaram vários parâmetros epidemiológicos, morfológicos, anatômicos, hemodinâmicos e clínicos que se associam a maior risco de MS. (Tabela 1) A associação destes fatores de risco possibilitou a elaboração de escores de risco que são úteis na estratificação de risco para a tomada de decisão na indicação de CDI para a prevenção primária de MS.^{66,67} Os escores da ESC e da AHA (disponíveis nas plataformas digitais) são validados e devem ser empregados na população acima de 18 anos para auxílio na estratificação do risco de MS e orientação para a indicação do CDI.^{66,67} Os casos de alto risco (maior que 5% de risco de MS em cinco anos), é recomendado o implante de CDI e os de risco intermediários (3 a 5%) devem ser considerados para possível implante de CDI.⁶⁸⁻⁷⁰ Nas situações de risco intermediário, a consideração de um CDI para prevenção primária é determinada individualmente

Tabela 1. Principais preditores de maior risco de morte súbita utilizados nos escores de risco para estratificação de morte súbita na miocardiopatia hipertrófica.

História familiar de morte súbita	Morte súbita definitiva ou provavelmente causada por MCH, geralmente considerada quando ocorre em 1 ou + parentes de primeiro grau, ou outros parentes próximos com morte súbita ocorrendo antes de 50 anos de idade.
Magnitude da Hipertrófia do VE.	Espessura da parede >30 mm em qualquer segmento do VE por ECO e/ou RMC; consideração para este marcador morfológico também é dada a valores limítrofes de 25 ou 29 mm em pacientes mais jovens.
Síncope recente inexplicada	Um ou mais eventos recentes e inexplicados envolvendo perda de consciência, com características de síncope cardiogênica julgados pela história clínica.
Taquicardia Ventricular não sustentada	Três ou mais breves episódios de batimentos ventriculares consecutivos e/ou prolongado com >10 batimentos, a uma frequência de > 130/min, geralmente durante 24-48 h de monitoramento ambulatorial contínuo de ECG.
Percentual de Fibrose / realce tardio na RMC	Distribuição difusa e extensa de realce tardio representando fibrose, quantificada cerca de >15% da massa do VE, isoladamente ou em associação com outros marcadores de risco, e uma provável fonte de taquiarritmias ventriculares. Há relação linear entre o risco de morte súbita e a extensão do realce, sugerindo que valores de 10 a 15% podem ser clinicamente relevantes em alguns pacientes.
Fenótipo dilatado da MCH	Disfunção sistólica com fração de ejeção <50%, geralmente em pacientes sintomáticos sem obstrução do fluxo de saída.
Aneurisma apical de VE	Geralmente identificado por RNM, com cicatriz fibrótica miocárdica contígua em "zona limítrofe", frequentemente associada a hipertrofia apical e taquiarritmias ventriculares malignas.
Gradiente em repouso na via de saída do VE >50mmHg	Pode ser usada para apoiar seletivamente as decisões de CDI em alguns pacientes com pelo menos 1 outro marcador de risco, mas isoladamente geralmente não tem evidências suficientes para apoiar recomendações.
Diâmetro do Átrio Esquerdo	Pode ser usada para apoiar seletivamente as decisões de CDI em alguns pacientes com pelo menos 1 outro marcador de risco, mas isoladamente geralmente não tem evidências suficientes para apoiar recomendações.

Adaptado: Recomendações de Ommen et al (2020) e Maron et al (2021).^{5,11}

para cada caso. A atual diretriz da AHA considera que se o paciente apresenta pelo menos um dos seguintes fatores de risco: hipertrofia maciça, história familiar positiva para MS, síncope inexplicada, TVNS, aneurisma apical ou fração de ejeção < 50%, a indicação do CDI é razoável (Classe IIa).⁵ A fibrose isolada na RNM > 15% a indicação do CDI pode ser considerada (Classe IIb). Para os pacientes pediátricos e adultos jovens a decisão de implante de CDI deve ser individualizada e há uma tendência para indicação do CDI subcutâneo nesta população.⁷¹

ATIVIDADE FÍSICA E REABILITAÇÃO

Historicamente a MCH ocupa a liderança na causa de MS em atletas competitivos, portanto, esses pacientes eram considerados de muito alto risco para ter morte súbita cardíaca durante o exercício e com isso eles eram proibidos pelos médicos de se exercitar e condenados ao sedentarismo.⁷² Entretanto estudos de necropsia recentes têm demonstrado que a proporção de MS por MCH em atletas é bem mais baixa do que se acreditava. Os estudos iniciais revelaram que pacientes atletas com MCH que optaram por continuar competindo não apresentaram mais efeitos adversos ou eventos que aqueles que optaram pela descontinuidade da atividade esportiva.⁷³ Pacientes que receberam CDI e continuaram a se exercitar não tiveram maior incidência de choques apropriados ou outros efeitos adversos.⁷³ Posteriormente os estudos mais robustos e randomizados demonstram que os pacientes submetidos a exercícios de moderada e alta intensidade não apresentam maior risco de eventos que os pacientes dos grupos controles em com benefícios em melhora de classe funcional e qualidade de vida.⁷⁴ Portanto, esses dados de segurança promoveram uma mudança de paradigma no tocante as recomendações e proibições de exercícios na MCH.⁷⁵ As diretrizes contemporâneas são mais liberais em recomendar a atividade física, mesmo de moderada a alta intensidade em portadores de MCH estratificados como de baixo risco para MS.^{5,76,77} Não há recomendação para implante de CDI para profilaxia primária com vistas a participação em atividades esportivas e competitivas. Os pacientes devem ser avaliados individualmente com teste de esforço máximo ou com um teste cardiopulmonar antes de iniciar o seu programa de treinamento ou de atividades esportivas recreativas. Na prescrição de um programa de exercício/reabilitação a carga máxima inicial não deve exceder 70% da preconizada para sexo e idade, com 80% da frequência cardíaca máxima em um volume de 150 horas semanais.^{76,77} Exercícios de alto rendimento ou alta intensidade como maratona, ciclismo e futebol profissional ainda devem ser desaconselhado para os portadores de MCH.^{75,77}

PROGNÓSTICO DA MCH

Com os avanços no conhecimento dos mecanismos patogênicos envolvidos na MCH, das múltiplas abordagens de imagens para diagnóstico mais precoce e para a estratificação do risco de MS o e o emprego de terapêuticas mais modernas, particularmente o emprego do CDI nos pacientes de alto risco para MS vem se traduzindo em melhora do cuidado médico e melhora na sobrevida e

qualidade de vida dos pacientes portadores de MCH. A expectativa de vida da imensa maioria dos portadores de miocardiopatia hipertrófica se assemelha a da população normal em vários estudos prospectivos e em diferentes continentes, com taxas de mortalidade anual na faixa de 1 a 2%.^{11,12} Desta forma as terapias invasivas e agressivas que carregam maior risco de morte só devem ser indicadas para os pacientes refratários ao tratamento clínico otimizado que nas diferentes casuísticas não representam mais que 10% dos pacientes. Todos os pacientes diagnosticados devem ser acompanhados clinicamente, de preferência em centros de referência. As mulheres portadoras de MCH em idade fértil devem ser esclarecidas sobre a doença e risco materno fetal e o aconselhamento genético é fundamental. As mulheres que desejarem engravidar devem ter um acompanhamento pré-natal multiprofissional para uma boa evolução do binômio materno-fetal, o que tem na maioria dos casos.^{78,79}

PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde a descrição da MCH há 65 anos tem havido um enorme progresso no entendimento, diagnóstico e manejo da doença associado a grandes avanços tecnológicos como as metodologias de imagens, teste genético, prevenção da morte súbita com o implante de CDI, avanços no tratamento intervencionistas como a miomectomia cirúrgica e com a ablação septal. Outro grande avanço e o tratamento farmacológico com a introdução de nova uma droga específica que atuam nas proteínas do sarcômero com a redução do gradiente e proporcionando melhora dos sintomas e qualidade de vida. Ao se confirmar a longo prazo os efeitos do mavacamten sobre a manutenção da redução do gradiente a necessidade de intervenções invasivas devem ficar ainda mais restrita. Pesquisas por terapias específicas para a CMH está em constante evolução. Na busca pela manipulação genética, seja por edição ou silenciamento gênico, tecnologias como CRISPR/Cas9 e RNAi figuram como possíveis abordagens futuras. Através da pesquisa genética podemos identificar as mutações patogênicas identificando os portadores destes genes antes do aparecimento fenotípico da doença e com a possibilidade de intervenções terapêuticas capazes de retardar o impedir o aparecimento da hipertrofia nos pacientes com teste genético positivo e sem doença detectável. O tratamento não deverá ser focado na população doente e deve ser personalizado para cada paciente individualmente com base no seu genótipo, fenótipo, sintomas, marcadores de risco, preferências e expectativas. Esta abordagem já era elegantemente expressa há mais de um século por Sir William Osler.

“O bom médico trata a doença; o grande médico trata o paciente que tem a doença” (<http://www.osler.org.uk/osleriana-2/oslers-aphorisms/>. Acessado em 09/2023).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Teare D. Asymmetric hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1-8.
2. Minami Y, Haruki S, Hagiwara N. Phenotypic overlap in hypertrophic cardiomyopathy: Apical hypertrophy, midventricular obstruction, and apical aneurysm. *J Cardiol*. 2014;64(6):463-9.
3. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borges MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
4. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000;84(5):476-82.
5. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 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(25):e558-631.
6. 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(9):1383-9. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.070.
7. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *JACC: Heart Fail*. 2018;6(5):376-8.
8. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
9. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1590-5.
10. 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, McGriff 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.
12. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1248-57.
13. Maron BA, Wang RS, Carnethon MR, Rowin EJ, Loscalzo J, Maron BJ, et al. What Causes Hypertrophic Cardiomyopathy?. *Am J Cardiol*. 2022;179:74-82.
14. Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1533-53.
15. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1981;48(3):418-28.
16. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Wigle ED, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):638-45.
17. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, Hausvater A, Wang W, Rastegar H, et al. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2256-64.
18. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(15):1541-9.
19. Davies MJ. The current status of myocardial disarray in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1984;51(4):361-3.
20. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001;104(12):1380-4.
21. Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH, Scott H, Dahl CP, Leren TP, et al. Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2013;15(9):1319-27. doi:10.1093/europace/eut028.
22. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(3):545-57.
23. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):857-70.
24. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Iosi 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.
25. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232-9.
26. Carasso S, Yang H, Woo A, Jamorski M, Wigle ED, Rakowski H. Diastolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):164-71.
27. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e001002. doi:10.1161/JAHA.114.001002.
28. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2111-23.
29. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114(13):216-25.
30. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):697-704.
31. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(21):2517-24.
32. Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014;100(6):465-72.
33. 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.
34. Haland TF, Edvardsen T. The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr*. 2020;18(2):77-85.
35. Bogaret J, Olivetto I. MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From magnet to bedside. *Radiology*. 2014;273(2):329-48.
36. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina J, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484-95.
37. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):857-70.
38. 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.
39. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AD, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Europace*. 2022;24(8):1307-67. doi:10.1093/europace/euac030.
 40. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med*. 2018;20(3):351-9.
 41. Maron BJ, Desai MY, Nishimura R, Soirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. State of the art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390-414.
 42. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, Patel A, Mist B, McKenna WJ, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1022-31.
 43. Conway J, Min S, Villa C, Weintraub RG, Nakano S, Godown J, et al. The Prevalence and Association of Exercise Test Abnormalities with Sudden Cardiac Death and Transplant-Free Survival in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2023;147(9):718-27.
 44. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-85.
 45. Ammirati E, Contri R, Coppini R, Cecchi F, Frigerio M, Olivetto I. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1106-18.
 46. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(25):2505a-17.
 47. Ho CY, Olivetto I, Jacoby D, Lester SJ, Wang A, Waldman CB, et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM Evaluation of Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e006853.
 48. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69.
 49. Kumbhani DJ. Mavacamten in adults with symptomatic obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy - VALOR-HCM. *Am Coll Cardiol*. 2023. [Acesso em 15 de ago de 2023]. Disponível em: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2022/04/01/02/42/VALOR-HCM>.
 50. Tian Z, Li L, Li L, Li X, Wang J, Zhang Q, et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. The EXPLORER-CN randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2023;e233030.
 51. Mosqueira D, Smith JGW, Bhagwan JR, Denning C. Modeling Hypertrophic Cardiomyopathy: Mechanistic Insights and Pharmacological Intervention. *Trends Mol Med*. 2019;25(9):775-90.
 52. Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu YH, Chen BT, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18(4):508-20.
 53. Marian AJ, Braunwal E. Hypertrophic Cardiomyopathy Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70.
 54. Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, Kiernan MS, Vest A, Constantino F, et al. Impact of advanced therapies for improving survival to heart transplant in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121(8):986-96.
 55. Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Dearani JA, Li Z, et al. Mitral Regurgitation in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Implications for Concomitant Valve Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(14):1497-504.
 56. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical myectomy and septal ablation. *Circ Res*. 2017;121(7):771-83.
 57. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346(8969):211-4.
 58. Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-up study based on the Euro-Alcohol Septal Ablation Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005735.
 59. Rigopoulos AG, Seggewiss H. Twenty Years of Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(4):285-96.
 60. Liembrechts M, Faber L, Jansen MK, Vrisendorp A, Jamuska J, Krejci J, et al. Outcomes of Alcohol Septal Ablation in Younger Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10(11):1134-43.
 61. Rigopoulos AG, Seggewiss H. Twenty Years of Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(4):285-96.
 62. Osman M, Kheiri B, Osman K, Barbarawi M, Alhamoud H, Alqahtani F, et al. Alcohol septal ablation vs myectomy for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019;42(1):190-7.
 63. Almeida DR. Septal ablation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):439-40.
 64. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):644-57. doi:10.1001/jamacardio.2019.1391.
 65. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, Haas TS, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1481-6.
 66. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):365-73.
 67. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):1012-23. doi:10.1016/j.hrthm.2021.01.019.
 68. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
 69. Leong KMW, Chow JJ, Ng FS, Falaschetti E, Qureshi N, Koa-Wing M, et al. Comparison of the prognostic usefulness of the European Society of Cardiology and American Heart Association/American College of Cardiology Foundation risk stratification systems for patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121(3):349-55.
 70. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484-95.
 71. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142(3):217-29.
 72. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1636-43.



-
73. Pelliccia A, Lemme E, Maestrini V, Di Paolo FM, Pisicchio C, Di Gioia G, et al. Does sport participation worsen the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy? Clinical outcome of hypertrophic cardiomyopathy in athletes. *Circulation*. 2018;137(5):531-3.
74. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, Hornsby W, Agarwal PP, Attili A, et al. Effect of moderate intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(13):1349-57.
75. Basu J, Malhotra A, Papadakis M. Exercise and hypertrophic cardiomyopathy: Two incompatible entities?. *Clin Cardiol*. 2020;43(8):889-96.
76. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the sport cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019;40(1):19-33.
77. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96.
78. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2014;22(5):217-22.
79. Goland S, Hagen V, Elbaz-Greener, Elkayam GU, Shotan A, Merz VM, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2017;38(35):2683-90.

MIOCARDIOPATIA PERIPARTO

PERIPARTUM MYOCARDIOPATHY



Clique para acessar
o Podcast

Fabiana Marques¹ 
Flávio Henrique Valicelli¹
Marcus V. Simões¹ 

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Divisão de Cardiologia. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Correspondência:
Marcus Vinicius Simões
Divisão de Cardiologia - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900 Cep 14040-906 - Bairro Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
msimoes@fmp.usp.br

RESUMO

A miocardiopatia periparto é uma forma de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) que se manifesta no final da gravidez ou nos meses seguintes ao parto. A incidência é maior entre mulheres negras, multíparas, em idade materna mais avançada e ou na presença de síndrome hipertensiva da gravidez. Os sintomas de insuficiência cardíaca simulam os de uma gestação saudável, muitas vezes resultando em diagnóstico tardio. O achado de fração de ejeção inferior a 45% na ecocardiografia é fundamental para o diagnóstico. O tratamento é o mesmo utilizado na ICFER por outras etiologias, mas com necessidade de alguns ajustes durante a gravidez e lactação para garantir a segurança fetal e do lactante. Avanços mais recentes no conhecimento fisiopatológico apontam para desbalanço angiogênico causado pelo aumento de produção de prolactina na hipófise e pela produção de forma solúvel de sFlt-1 pela placenta no final da gestação em mulheres com suscetibilidade genética. Tratamento com inibidores da prolactina tornaram-se uma opção no tratamento farmacológico desta doença, mas ainda necessitam de evidências científicas mais robustas para consolidação de seu uso como tratamento de rotina.

Descritores: Miocardiopatia; Periparto; Insuficiência Cardíaca; Gravidez.

ABSTRACT

Peripartum cardiomyopathy is a form of heart failure with reduced ejection fraction (HFFER) that manifests itself in late pregnancy or in the months following delivery. The incidence is higher among black women, multiparous, of more advanced maternal age and/or in the presence of hypertensive pregnancy syndrome. Symptoms of heart failure mimic those of a healthy pregnancy, often resulting in late diagnosis. The finding of an ejection fraction of less than 45% on echocardiography is essential for the diagnosis. The treatment is the same used in HFFER for other etiologies, but it requires some adjustments during pregnancy and lactation to ensure fetal and lactating safety. More recent advances in pathophysiological knowledge point to an angiogenic imbalance caused by increased production of prolactin in the pituitary and by the production of a soluble form of sFlt-1 by the placenta at the end of pregnancy in women with genetic susceptibility. Treatment with prolactin inhibitors has become an option in the pharmacological treatment of this disease, but more robust scientific evidence is still needed to consolidate its use as a routine treatment.

Keywords: Cardiomyopathy ; Peripartum; Heart Failure; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

Miocardiopatia periparto (MCP) é causa incomum de insuficiência cardíaca cursando com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) que atinge mulheres previamente saudáveis no final da gravidez ou no início do puerpério. Desde sua primeira descrição em 1849 até os dias atuais, a MCP constitui-se em uma patologia intrigante e representa ainda um grande desafio para seu completo entendimento etiológico e fisiopatológico. Os sintomas e sinais de MCP são similares aos encontrados na Miocardiopatia Dilatada (MCP) sendo inicialmente considerada uma variante desta

entidade, mas, apesar das similaridades existentes, há consenso geral de que a MCP seja uma condição independente.¹

DEFINIÇÃO

Em 2010 o grupo de estudos de MCP da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) definiu MCP como miocardiopatia se que apresenta com insuficiência cardíaca secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com fração de ejeção (FEVE) inferior a 45%. Manifesta-se no final da gestação ou nos meses subsequentes ao parto, na ausência de outras causas identificáveis ou de

cardiopatias pré-existent à gestação. É considerada um diagnóstico de exclusão. Geralmente o ventrículo esquerdo não se apresenta dilatado.² A definição proposta pela ESC difere dos critérios estabelecidos em 2000 pela OMS onde determinava-se que o aparecimento de IC deveria ocorrer necessariamente entre o último mês de gestação e os cinco meses subsequentes ao parto.¹

EPIDEMIOLOGIA

A real frequência de MCP é desconhecida e as estimativas variam muito entre as regiões geográficas ao redor do mundo. A maioria das estimativas derivam de coortes retrospectivas de centros isolados. Os dados epidemiológicos apontam para maior ocorrência em afrodescendentes e menor em asiáticos. Países como Nigéria e Haiti apresentam as maiores incidências.³ Nos EUA a maioria dos casos identificados ocorre em afrodescendentes e existe nítida variação epidemiológica entre regiões, sendo maior na região sul.⁴ Estudo americano mostra que incidência de MCP é 15 vezes maior em mulheres negras em relação à mulheres de outras etnias.⁵ A maior incidência em determinadas regiões geográficas e em determinados grupos étnicos sugere participação de fatores genéticos na origem desta patologia.

FATORES DE RISCO

A investigação da fisiopatogenia da MCP é seriamente limitada pela baixa incidência da doença. Conforme acima descrito, afrodescendência é característica fortemente encontrada. Síndromes hipertensivas da gestação como pré-eclâmpsia, eclâmpsia e hipertensão gestacional são fortemente associadas a MCP, em meta-análise de 979 casos, pré-eclâmpsia esteve presente em 22% das mulheres enquanto que a prevalência global de pré-eclâmpsia entre gestantes é de 5%.⁶ Hipertensão e pré-eclâmpsia foram encontradas em 39 e 25% dos casos do registro de MCP da Sociedade Europeia de Cardiologia.⁷ Idade materna avançada está associada a MCP, metade dos casos ocorrem em mulheres acima de 30 anos, gestantes com idade superior a 40 anos apresentam risco 10 x maior quando comparadas a gestantes com idade inferior a 20 anos.⁸ Outros fatores de risco descritos incluem multiparidade, gestação gemelar, histórico familiar de miocardiopatia, obesidade, gestação em adolescentes e diabetes.^{4,9,10}

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A causa precisa da MCP permanece incerta, evidências sugerem etiologia multifatorial. A sua fisiopatogênese envolve mecanismos hormonais, inflamatórios, autoimunes, infecciosos, genéticos e ambientais. Novos conceitos fisiopatológicos abordam o papel do estresse oxidativo, do desequilíbrio angiogênico e da prolactina. Mecanismos já sugeridos para desenvolvimento do MCP mas sem comprovação incluem: miocardite viral, deficiência nutricional, resposta imunológica anormal durante a gestação com formação de auto-anticorpos contra proteínas do tecido miocárdico, elevação dos níveis de marcadores inflamatórios como IL6, interferon gama e proteína C reativa e má adaptação ao stress hemodinâmico da gravidez.⁹

O estresse hemodinâmico da gravidez pode ser o gatilho para manifestação clínica de formas genéticas de miocardiopatia previamente silenciosas. Mais recentemente tem surgido evidências desta possível contribuição na etiologia da MCP. Uma pequena porcentagem de pacientes apresenta histórico familiar de miocardiopatia dilatada (MCD). A predisposição genética tem sido também sugerida pelos achados de cluster familiares com a doença. Um subgrupo de 15 a 20% de portadoras de MCP apresentam mutações genéticas ligadas à MCD predominantemente no gene TTN que codifica a proteína titina que é fundamental para a estrutura do miócito. Mutações da TTN foram mais frequentemente encontradas em mulheres com pré-eclâmpsia e em mulheres de raça negra que desenvolveram MCP. O significado das mutações da TTN no cenário de MCP ainda permanece incerto pois a maioria dos indivíduos portadores de mutação da TTN na população geral nunca desenvolvem miocardiopatia.^{3,11-13}

Novos conceitos fisiopatológicos foram apresentados na literatura a partir de modelos animais, sugerindo que alterações hormonais presentes no final da gestação conduzem a um cenário de toxicidade vascular e desequilíbrio angiogênico principalmente em mulheres suscetíveis levando à instalação de MCP. Altos níveis de prolactina são secretados pela hipófise no final da gestação. O estresse oxidativo também exacerbado nesta fase da gestação estimula a enzima Catepsina D no cardiomiócito, resultando na clivagem proteolítica da prolactina com formação de um fragmento de peso molecular de 16 kDa. Esta partícula apresenta potentes características pró-inflamatória, anti-angiogênica, pró-apoptótica e vasoconstritora. No endotélio o fragmento de 16 kDa induz a expressão de micropartículas (miR-146a) que alteram o metabolismo miocárdico promovendo morte e disfunção de cardiomiócitos. Em concordância com estes achados, a inibição da secreção de prolactina com bromocriptina, um agonista do receptor dopaminérgico, previne o desenvolvimento de MCP em modelos animais.¹⁴⁻¹⁶

Um ambiente anti-angiogênico está presente na placenta no final da gestação e encontra-se significativamente exacerbado em gestações múltiplas e em contexto de pré-eclâmpsia. Estudos mostram que na segunda metade da gestação a placenta libera altas quantidades de um fator com características anti-angiogênicas: forma solúvel de sFlt-1 (*fms-like tyrosine kinase receptor-1*). Em mulheres com pré-eclâmpsia ocorre produção excessiva de sFlt-1 pela placenta. Este fator é um antagonista de dois fatores angiogênicos: VEGF fator vascular de crescimento endotelial e PlGF fator de crescimento endotelial placentário. Em estudos com modelos animais a infusão de sFlt-1 em camundongos é suficiente para causar disfunção sistólica acentuada mesmo na ausência de gestação. O fato de uma porcentagem relativamente alta de portadoras de MCP apresentarem histórico de alterações pressóricas e pré-eclâmpsia durante a gravidez^{17,18} representa um elo de conexão fisiopatológica entre as duas condições.¹⁹

Apesar dos modelos envolvendo prolactina e sFlt-1 serem atraentes não conseguem explicar todo o mecanismo fisiopatológico uma vez que apenas uma pequena minoria de mulheres expostas normalmente a estes fatores durante a gestação desenvolve MCP. Variações genéticas podem

explicar o motivo de pequena porcentagem de mulheres expostas às injúrias vasculares no final da gestação desenvolvem disfunção miocárdica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

O quadro clínico pode ser bastante variável, mas os sintomas geralmente são semelhantes aos apresentados pelos pacientes com insuficiência cardíaca de outras etiologias. Na maioria das pacientes os sintomas se desenvolvem dentro dos primeiros quatro meses após o parto. (Figura 1)² No registro global de MCP em 44% dos casos avaliados os sintomas e sinais se manifestaram no primeiro mês de puerpério. (Figura 2) Em um terço da casuística os sintomas se apresentaram antes do parto.⁷ Por ocasião do diagnóstico a maioria das pacientes apresenta-se em classe funcional III ou IV. Esse fato se deve, à dificuldade de diagnóstico precoce de MCP, uma vez que os sintomas cardinais de IC como fadiga, dispnéia e edema de membros inferiores são também comumente encontrados no final da gestação normal. Quadros de embolização periférica, cerebral e ou coronariana podem ser a primeira manifestação estando associados muito frequentemente à presença de trombo intracavitário de ventrículo esquerdo.²⁰

Uma vez que os sintomas da IC devida à MCP podem ser similares àqueles associados à gravidez fisiológica, o diagnóstico de MCP exige alto nível de suspeição clínica. O diagnóstico tardio está associado a pior prognóstico incluindo disfunção miocárdica persistente e aumento de mortalidade. O diagnóstico baseia-se fundamentalmente na apresentação clínica de insuficiência cardíaca congestiva e evidências objetivas de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, com fenótipo clínico de miocardiopatia dilatada, incluindo graus variáveis de dilatação cavitária cardíaca e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com valor inferior a 45%. Vale ressaltar que a MCP deve ser considerada um diagnóstico de exclusão como causa da

síndrome de IC, deste modo, todas as pacientes devem ser investigadas quanto à possibilidade de cardiopatias pré-existentes, ou patologias que cursam com dispnéia como tromboembolismo pulmonar, infarto agudo do miocárdio e embolia amniótica.^{2,21}

INÍCIO DOS SINTOMAS

Os achados de exames complementares como radiografia de tórax e ECG são inespecíficos, seguindo o mesmo padrão visto em outras formas de miocardiopatia dilatada. Eletrocardiograma normal não exclui a doença. O ecocardiograma é a principal ferramenta para diagnóstico, por definição a fração de ejeção deve apresentar valores inferiores a 45%. O ventrículo esquerdo pode apresentar-se ao diagnóstico sem dilatação, no entanto a presença de

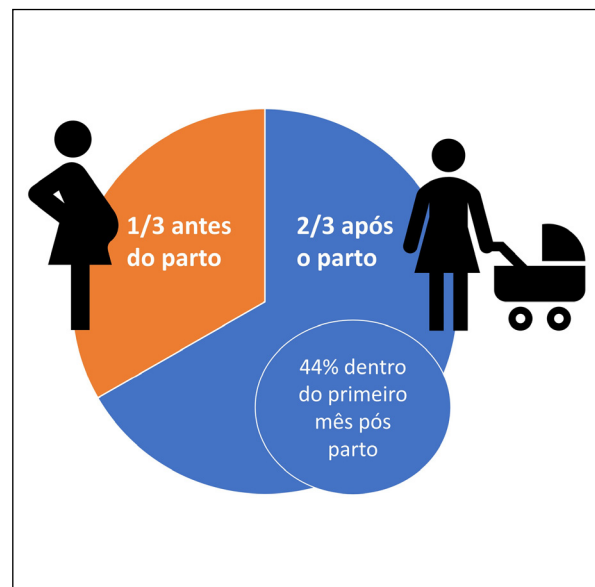


Figura 2. Desenvolvimento de sinais e sintomas de IC de acordo com registro global de MCP da ESC.⁷

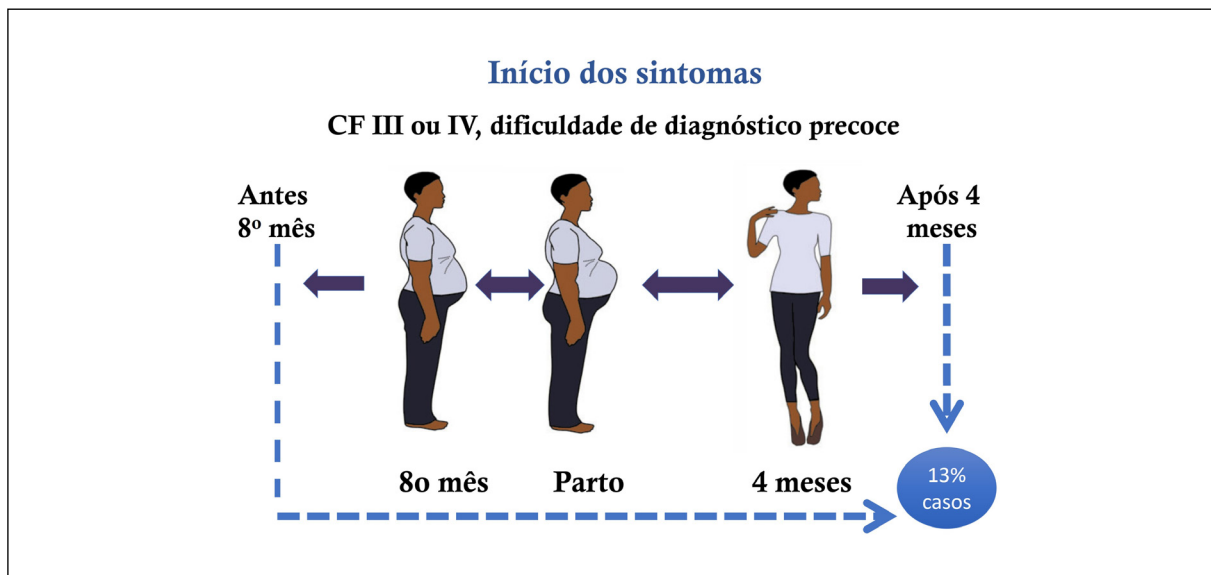


Figura 1. Ilustração delineando a frequência estimada do início dos sintomas de MCP em diferentes intervalos temporais no período gravídico-puerperal.²

diâmetro diastólico final de VE superior a 55 mm sugere menor possibilidade de recuperação da função sistólica.²² Avaliação do ventrículo direito (VD) é de fundamental importância, publicações recentes demonstram presença de disfunção sistólica do VD associada a maiores taxas de eventos adversos na MCP.³ Formação de trombos intracardíacos é relativamente comum, ocorrendo em 10 a 17% dos pacientes, principalmente na presença de FEVE inferior a 35%, o que faz com que a MCP se associe a risco aumentado de tromboembolismo quando comparada a outras MCD.²³

A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode ser empregada apenas após o parto uma vez que gadolínio não é recomendado durante a gestação. Ainda que não mostre qualquer padrão de imagem específico da MCP, a RMC tem sido utilizada para caracterizar o remodelamento ventricular, a lesão miocárdica ou inflamação com a perspectiva de auxiliar na predição da recuperação da função ventricular e prognóstico.²⁴

Vários biomarcadores inflamatórios, como PCR, fator de necrose tumoral, IL6, interferon gama e hormônios relacionados a gestação e lactação como prolactina e relaxina 2 estão elevados no cenário da MCP. Marcadores relacionados a vasculotoxicidade como sFlt-1, PlGF e micro RNA (miR-146a e miR-1991) também podem encontrar-se elevados. No entanto nenhum destes biomarcadores pode ser utilizado isoladamente para confirmar o diagnóstico por não serem completamente específicos.³ Marcadores que refletem a função miocárdica como BNP, NTproBNP e troponina são ferramentas auxiliares no diagnóstico. Os níveis de peptídeos natriuréticos não apresentam alteração significativa durante gestação normal, podem estar levemente aumentadas em contexto de pré-eclâmpsia e encontram-se marcadamente elevados na MCP.⁸

TRATAMENTO

Ainda não existe terapia específica estabelecida em grandes ensaios clínicos para tratamento da MCP. O tratamento é similar ao empregado para outras formas de insuficiência cardíaca com disfunção sistólica e segue as recomendações das diretrizes atuais para tratamento de IC. Não existe estudo clínico randomizado avaliando o efeito destas terapias tradicionalmente usadas em ICFER especificamente na MCP. No entanto, algumas modificações na terapia padrão durante a gestação e lactação são necessárias para segurança da mãe e do feto. Deste modo, os IECA, os BRA, espirolactona, ivabradina, sacubril-valsartana e varfarina são contra-indicados durante a gestação devido risco de teratogênese mas podem ser considerados na lactação.²¹ Durante a gestação, hidralazina associada a nitrato é a terapêutica vasodilatadora de escolha. Beta-bloqueadores não apresentam efeito teratogênico, portanto não são contra-indicados. Parte das mulheres recuperam função sistólica de forma rápida e completa mesmo em uso de medicações classicamente usadas em ICFER em doses baixas ou mínimas, não há evidências sobre a otimização terapêutica nesta parcela de pacientes.²¹

Em relação ao tratamento não farmacológico de MCP, para casos que se apresentam com refratariedade clínica deve-se considerar implante de CDI, resincronização

cardíaca, dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco. Os dispositivos de assistência circulatória mecânica do ventrículo esquerdo podem ser uma opção nas pacientes criticamente graves, como “ponte para transplante” ou como “ponte para recuperação uma vez que esta patologia manifesta-se em mulheres jovens geralmente sem comorbidades graves e, além disso, a taxa de recuperação ou melhora parcial da função ventricular é superior a outras etiologias de IC.

Os trombos intracardíacos e eventos embólicos são comuns. Trombo intracavitário é detectado no primeiro ecocardiograma em 10 a 17% dos casos e complicações embólicas são reportadas em 5 a 10%.²³ A elevada taxa de eventos tromboembólicos está associada ao estado de hipercoagulabilidade da gravidez, disfunção miocárdica, dilatação de câmaras, estase venosa e repouso no leito. Anticoagulação está formalmente indicada na presença de trombo de ventrículo esquerdo e deve ser considerada nas portadoras de disfunção do VE com FEVE < 35%. Varfarina atravessa a placenta e deve ser evitada no final da gestação enquanto heparina de baixo peso molecular não atravessa barreira placentária e pode ser utilizada durante toda a gestação. Durante a lactação ambas varfarina e heparina de baixo peso molecular são consideradas seguras. Os novos anticoagulantes não foram avaliados em gestação e puerpério não sendo recomendado sua utilização.²⁵

Bromocriptina

A inibição da liberação da prolactina mediante administração de bromocriptina representa uma nova alternativa terapêutica. A bromocriptina é um alcaloide semissintético do ergot, agonista potente do receptor D2 de dopamina com habilidade de bloquear a liberação de prolactina pela hipófise. Estudos de pequena casuística mostraram efeito benéfico do tratamento com bromocriptina na MCP de início recente. Estudo randomizado realizado na África do Sul com 20 mulheres com diagnóstico recente de MCP em CF III ou IV e fração de ejeção inferior a 35% mostrou que a utilização de bromocriptina resultou em menores taxas de mortalidade e maior taxa de recuperação da função ventricular em seis meses.²⁶ Estudo randomizado multicêntrico na Alemanha com 63 participantes comparou dois regimes de dosagem de bromocriptina, tratamento curto por uma semana contra tratamento por oito semanas) em adição à terapia medicamentosa otimizada para IC. Ocorreu recuperação completa da FEVE com valores superiores a 50% em 52% das pacientes do grupo bromocriptina por uma semana e recuperação completa em 68% no grupo bromocriptina utilizada por oito semanas. A falta de grupo controle neste estudo limita a aplicabilidade desses resultados em prática clínica.²⁷ Existem potenciais efeitos adversos na administração de rotina de bromocriptina na prática clínica que não foram avaliados de modo rigoroso nestes pequenos ensaios clínicos como aumento do risco de AVC, infarto e convulsões. Os eventos tromboembólicos relatados com bromocriptina ocorrem em doses bem mais elevadas do que as recomendadas na MCP. Durante utilização de bromocriptina é necessária a anticoagulação no mínimo profilática durante todo o período de tratamento uma vez que mulheres em período periparto apresentam estado de hipercoagulabilidade e a medicação pode intensificar

este perfil. Se a bromocriptina não estiver disponível, a cabergolina 1mg em dose única pode ser usada como um medicamento alternativo. O mais recente posicionamento da ESC sobre MCP lista a bromocriptina como recomendação IIb enquanto que AHA não recomenda utilização de rotina.²⁵ As evidências de utilização da bromocriptina em MCP apresentam limitações sendo ainda necessária a realização de grandes ensaios clínicos para a que recomendação desse tratamento torne-se uma rotina na MCP.²⁶

PROGNÓSTICO E PERSPECTIVAS

De maneira geral, o prognóstico da MCP é bom principalmente se comparado com outras etiologias de IC mesmo na era anterior ao tratamento otimizado com bloqueadores neuro-hormonais. (Figura 4)

O principal fator prognóstico para mortalidade,

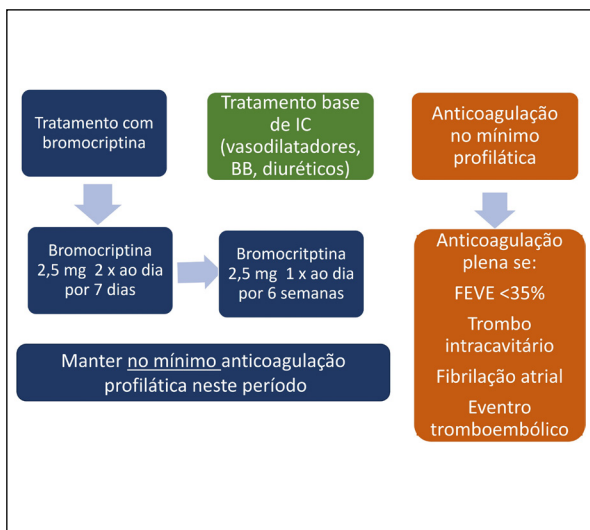


Figura 3. Esquema de tratamento de MCP.^{21,26}

hospitalização e recuperação de função sistólica em MCP é o valor da fração de ejeção do VE no momento do diagnóstico. Valores inferiores a 30% estão associados a pior prognóstico. Mesmo na presença de grave disfunção sistólica, pode ocorrer melhora ou até recuperação da função ventricular nos primeiros meses de evolução. Ao redor de 30 a 50% das pacientes apresentam recuperação da FEVE, principalmente naquelas com FEVE superior a 30% no momento do diagnóstico.¹ No registro de global de MCP da ESC, a recuperação da FEVE (considerando valores superiores a 50%) ocorreu em 46 % dos casos, no entanto existe grande variabilidade demográfica oscilando entre valores de 28% no Haiti até valores de 47% na Alemanha. O tempo para recuperação da função sistólica também apresenta variabilidade podendo ocorrer em dias a semanas enquanto algumas mulheres podem apresentar recuperação tardia em tempo superior a um ano.³ Persistência de disfunção sistólica grave após seis meses de evolução foi observada em 25% dos casos e mortalidade em seis meses de 6% no registro global da ESC.⁷ Outros fatores além da FEVE estão associados a pior prognóstico como raça negra, dilatação do VE com diâmetro superior a 60 mm, presença de trombo intra-cardíaco, disfunção sistólica do VD e histórico de pré-eclampsia.⁸

Muitas das mulheres com histórico de MCP desejam uma nova gestação, estudo recente aponta taxa de 74%. A contra-indicação de uma nova gestação em pacientes que apresentaram recuperação completa da função sistólica é controversa e não existem evidências robustas em que possam apoiar uma orientação neste contexto clínico. Todas as mulheres com MCP apresentam risco de declínio da função ventricular em gestação subsequente, no entanto este risco é variável e em muitos casos não é proibitivo, infelizmente não há uma ferramenta capaz de prever com exatidão quais mulheres desenvolverão deterioração em gestação futura. Não está claro se a recorrência da MCP em uma nova gestação é

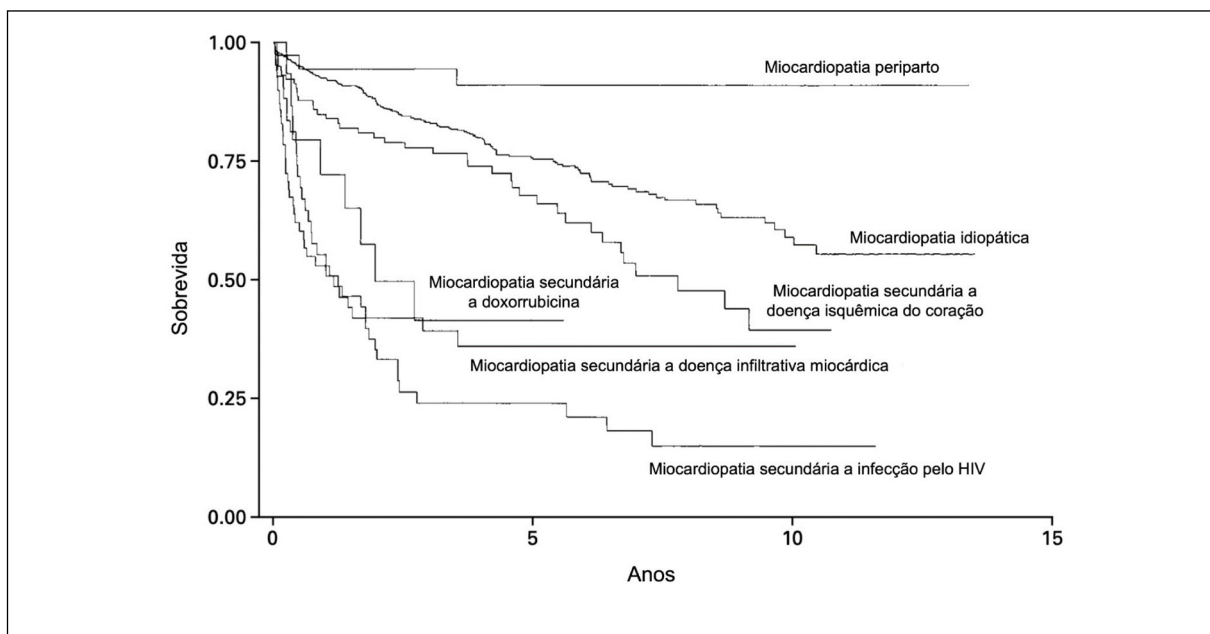


Figura 4. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com diferentes causas de miocardiopatia dilatada, mostrando melhor prognóstico para miocardiopatia periparto.²⁸

consequência de exacerbação de falência subclínica prévia ou de reativação do mesmo processo patológico. O risco encontra-se claramente elevado em mulheres que persistem com disfunção com FEVE abaixo de 50%. Aproximadamente 20% das mulheres que com FEVE recuperada desenvolveram queda da fração de ejeção de forma assintomática ou associada a sintomas de IC em gestação futura.²⁹ As principais diretrizes consideram contra-indicação absoluta nova gestação em mulheres que persistem com FEVE inferior a 50%.³

A contracepção deve ser discutida antes da alta hospitalar. Na fase inicial do puerpério no cenário de disfunção ventricular e risco aumentado de tromboembolismo o uso de contraceptivos compostos por estrogênios é desaconselhado, implantes com liberação subcutânea de progesterona ou dispositivos intrauterinos (DIU) são escolhas seguras e efetivas. Outras opções como vasectomia e laqueadura devem ser consideradas em casos específicos. Em mulheres com disfunção sistólica persistente o risco de uma gestação subsequente é muito superior a qualquer risco associado ao método contraceptivo devendo nestes casos ser estimulado o uso de método mais efetivo.³

PARTO E LACTAÇÃO

O modo e o momento do parto devem ser discutidos com a paciente e a equipe responsável por seus cuidados (obstetra, cardiologista e anestesista) devendo-se levar em consideração a estabilidade hemodinâmica e a severidade de sintomas da gestante. O parto vaginal poderá ser indicado em pacientes estáveis. O parto deverá ser prontamente indicado na presença de instabilidade hemodinâmica persistente mesmo após o estabelecimento de terapia medicamentosa adequada, nesta situação monitorização hemodinâmica invasiva também está indicada, não somente no período

do parto, mas também no puerpério imediato uma vez que a remoção do feto promove descompressão da cava, além de aumento do volume líquido circulante pela mobilização e reabsorção de fluidos com risco de sobrecarga volêmica e edema pulmonar.³

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Na presença de disfunção ventricular o tratamento medicamentoso deve ser mantido indefinidamente. Diuréticos devem ser mantidos enquanto persistirem sinais de congestão. Ainda não está completamente definido por quanto tempo a terapia medicamentosa deve ser mantida após recuperação da função ventricular de forma completa e sustentada. Existe um argumento favorável à manutenção da terapia medicamentosa por longo prazo considerando-se o risco teórico de deterioração da função ventricular, em contra-oposição existe posicionamento favorável à interrupção gradativa monitorada por avaliação clínica, métodos de imagem e biomarcadores. Dados científicos neste cenário são escassos. As principais diretrizes recomendam manutenção das medicações por no mínimo 12 a 24 meses. O descalonamento sugerido pela ESC inicia-se com suspensão de espirolactona, seguindo-se após 6 meses de suspensão de IECA/BRA por último após 6 a 12 meses suspensão de beta-bloqueadores. Vale lembrar que cada etapa de descalonamento deve ser precedida de verificação de manutenção da função sistólica ventricular esquerda normal.²⁵

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000;283(9):1183-8.
2. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):767-78.
3. Douglass EJ, Blauwet LA. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Clin*. 2021;39(1):119-42.
4. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):302-4.
5. Gentry MB, Dias JK, Luis A, Patel R, Thornton J, Reed GL. African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):654-9.
6. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1715-23.
7. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3787-97.
8. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Golland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):207-21.
9. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006;368(9536):687-93.
10. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Ewald G, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):905-14.
11. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbled JDH, Paulus QJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as part of clinical dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;121(20):2169-75.
12. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berf M, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IAE, Sliwa K, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2165-73.
13. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(3):233-41.
14. Hilfiker-Kleiner D, Struman I, Hoch M, Podewski E, Sliwa K. 16-kDa prolactin and bromocriptine in postpartum cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(3):174-82.
15. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(5):173-9.
16. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589-600.

17. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, Nakatani S, Murohara T, Tomoike H, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J*. 2011;75(8):1975-81.
18. Haghikia A, Podewski W, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(4):366.
19. Rana S, Powe CA, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125(7):911-9.
20. Box LC, Hanak V, Arciniegas JG. Dual coronary emboli in peripartum cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(4):442-4.
21. Avila WS, Alexandre ERG, Castro ML, Lucena AJG, Marques-Santos C, Freire CMV, et al. Brazilian Cardiology Society Statement for management of pregnancy and family planning in women with heart disease – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):849-942.
22. Duran N, Gunes H, Duran I, Biteker M, Ozkan M. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(2):137-40.
23. Napporn AG, Kane A, Damorou JM, Dia AA, Diop IB, Sarr M, et al. [Intravascular thrombosis complicating peripartum idiopathi myocardioyopathy]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2000;49(5):309-14.
24. Shah T, Ather S, Bavishi C, Bambhroliya A, Ma T, Bozkurt B. Peripartum cardiomyopathy: a contemporary review. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2013;9(1):38-43.
25. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):827-43.
26. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121(13):1465-73.
27. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38(35):2671-9.
28. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.
29. Sliwa K, Forster O, Zhanje F, Candy G, Kachope J, Essop R. Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1441-3.

SARCOIDOSE CARDÍACA: COMO DIAGNOSTICAR? E COMO TRATAR?

CARDIAC SARCOIDOSIS: HOW TO DIAGNOSE? AND HOW TO TREAT IT?



Clique para acessar
o Podcast

Nathalia Conci Santorio¹ 
Pandrelis Testa Santorio¹ 
Marília Taily Soliani¹ 
Otávio Rizzi Coelho Filho² 

1. Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:

Nathalia Conci Santorio
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 -
Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil.
05403-900.
nathalia.conci@hc.fm.usp.br

RESUMO

A sarcoidose é uma doença sistêmica de etiologia imune ainda não completamente elucidada. Caracteriza-se pela formação de granulomas não caseosos, com acometimento preferencial dos pulmões e sistema linfático. O envolvimento cardíaco é clinicamente diagnosticado em 5% dos pacientes com sarcoidose sistêmica, porém presente em até 25% em estudos de autópsia. As três principais manifestações cardíacas incluem arritmias ventriculares, anormalidades do sistema de condução e insuficiência cardíaca, podendo ser a manifestação inicial com morte súbita. O diagnóstico é desafiador, exigindo alta suspeição clínica e uso de métodos de imagens complementares, em especial a ressonância magnética cardíaca e a tomografia por emissão de pósitrons com 18 F-fluorodeoxiglicose, seguindo critérios diagnósticos propostos. A biópsia endomiocárdica, apesar de altamente específica, é um método invasivo e com sensibilidade baixa, em torno de 25%, o que limita sua utilização mais ampla. O tratamento da sarcoidose cardíaca consiste em uma tríade composta por tratamento imunossupressor (sendo os corticosteróides as medicações de escolha), terapia específica para insuficiência cardíaca (semelhante ao proposto para outras etiologias) e manejo de bradi/taquiarritmias (podendo ser indicado uso de dispositivos eletrônicos implantáveis e/ou drogas antiarrítmicas). O prognóstico dos pacientes com sarcoidose cardíaca é menos favorável do que aqueles sem acometimento cardíaco e dos portadores de miocardiopatia dilatada associada a outras etiologias. O fator prognóstico mais relevante é o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda, reforçando a importância do diagnóstico e tratamento precoces antes do surgimento dessa complicação.

Descritores: Sarcoidose; Imunossupressão; Arritmias Cardíacas; Insuficiência Cardíaca; Morte Súbita.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic disease of immune etiology that has not yet been fully elucidated. It is characterized by the formation of non-caseating granulomas, with preferential involvement of the lungs and lymphatic system. Cardiac involvement is clinically diagnosed in 5% of patients with systemic sarcoidosis, but present in up to 25% in autopsy studies. The three main cardiac manifestations include ventricular arrhythmias, conduction system abnormalities and heart failure, and the initial manifestation may be sudden death. Diagnosis is challenging, requiring high clinical suspicion and the use of complementary imaging methods, especially cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography with 18 F-fluorodeoxyglucose, following proposed diagnostic criteria. Endomyocardial biopsy, despite being highly specific, is an invasive method with low sensitivity, around 25%, which limits its broader use. The treatment of cardiac sarcoidosis consists of a triad composed of immunosuppressive treatment (with corticosteroids being the medication of choice), specific therapy for heart failure (similar to that proposed for other etiologies) and management of arrhythmias (with cardiac implantable devices and/or antiarrhythmic drugs). The prognosis of patients with cardiac sarcoidosis is less favorable than that of those without cardiac involvement and when compared with patients with dilated cardiomyopathy associated with other etiologies. The most relevant prognostic factor is the development of left ventricular dysfunction, reinforcing the importance of early diagnosis and treatment before the onset of this complication.

Keywords: Sarcoidoses; Immunosuppression; Arrhythmias, Cardiac; Heart Failure; Death, Sudden.

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1889,¹ a sarcoidose ainda permanece uma doença sistêmica de etiologia imune não completamente elucidada. É caracterizada pela formação de granulomas não caseosos em diversos órgãos, com acometimento preferencial dos pulmões e do sistema linfático.² Acredita-se que a inflamação granulomatosa seja associada a uma resposta antigênica exacerbada associada a uma exposição ambiental desconhecida, em um indivíduo geneticamente suscetível, na ausência de outras possíveis causas.³

A sarcoidose geralmente acomete adultos com idade inferior a 50 anos, sendo que 70% dos casos ocorrem entre 25 e 40 anos, com um segundo pico em mulheres acima de 50 anos.⁴ Possui prevalência em torno de 0,05%, sendo mais frequente em países nórdicos e em afro-americanos.⁵

O diagnóstico é baseado na presença de três fatores principais: apresentação clínica compatível, presença de granulomas não necrotizantes na biópsia de tecidos acometidos e exclusão de outras causas de doença granulomatosa,⁶ como infecções (em especial toxoplasmose, tuberculose, leishmaniose e histoplasmoses), neoplasias (destacando-se doenças linfoproliferativas) ou outras doenças autoimunes já estabelecidas. Como os sintomas são variados e frequentemente inespecíficos, o diagnóstico se torna bastante desafiador e muitas vezes tardio, exigindo um alto grau de suspeição e de conhecimento médico sobre o tema.

Em aproximadamente 90% dos pacientes com sarcoidose, são encontradas alterações na radiografia de tórax, com adenopatia hilar e/ou micronódulos pulmonares difusos, principalmente ao longo de estruturas linfáticas.⁷ Dentre as manifestações extrapulmonares, com prevalência de 25-50%, destacam-se lesões cutâneas, uveíte, envolvimento esplênico, linfadenopatia periférica e artrite periférica.⁷ O envolvimento cardíaco é clinicamente diagnosticado em 5% dos pacientes com sarcoidose, embora esteja presente em até 25% dos casos submetidos à autópsia.⁸ A sarcoidose cardíaca é mais frequente entre japoneses, especialmente do sexo feminino, quando comparada a caucasianos e afro-americanos.⁹

Em até dois terços dos pacientes, ocorre remissão da doença, geralmente nos primeiros dois a três anos após o diagnóstico. Nos demais, a doença se apresenta de forma crônica e ininterrupta, geralmente com progressão lenta na ausência de tratamento.¹⁰ Não está claro se o tratamento com corticoides afeta a história natural da doença,¹¹ sendo indicado apenas se alta carga de sintomas e/ou evidência de lesões de órgãos-alvo, em especial na presença de acometimento neurológico, oftálmico ou cardíaco.¹²

Apesar de afetar teoricamente qualquer parte do coração, o envolvimento miocárdico é mais expressivo,¹³ especialmente na porção subepicárdica.¹⁴ Em estágios iniciais, observam-se edema e infiltração linfocítica, que evoluem para formação de granulomas e, posteriormente, para fibrose cicatricial.¹⁴ As áreas mais acometidas são o septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo.¹⁴

As manifestações clínicas são amplas, variando desde alterações eletrocardiográficas assintomáticas até morte cardíaca súbita em 17% dos casos.^{15,16} A sarcoidose cardíaca é responsável por cerca de 50% das mortes em pacientes com

sarcoidose.¹⁷ Em pacientes não tratados com acometimento cardíaco, a sobrevivência é apenas de 10% em cinco anos, com aumento para 75% em cinco anos em pacientes submetidos a corticoterapia.¹⁸ O fator prognóstico mais importante é a presença de disfunção ventricular esquerda,¹⁸ justificando a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado antes do surgimento dessa complicação. Nota-se que pacientes com sarcoidose cardíaca apresentam envolvimento extra-cardíaco de menor gravidade.¹⁹

Logo, pelo grande impacto prognóstico e terapêutico, todos os pacientes diagnosticados com sarcoidose sistêmica devem ser avaliados quanto a possibilidade de acometimento cardíaco, inicialmente com questionamento ativo sobre sintomas de palpitações, tontura, dor torácica e síncope.⁸ Além disso, devem ser submetidos a um eletrocardiograma de doze derivações em repouso, com indicação individualizada para o ecocardiograma transtorácico e para o Holter de 24 horas.⁶

Nesse artigo, será realizada uma revisão sobre as principais manifestações da sarcoidose cardíaca, bem como aspectos diagnósticos, terapêuticos e prognósticos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As três principais manifestações cardíacas incluem arritmias ventriculares, anormalidades do sistema de condução e insuficiência cardíaca.²⁰ Além disso, o acometimento pericárdico pode ocorrer por extensão direta do envolvimento miocárdico e estar associado ao desenvolvimento de derrame pericárdico exsudativo.¹⁹ A prevalência reportada das principais manifestações é mostrada na Tabela 1.

As manifestações variam de acordo com a extensão e localização do acometimento. (Figura 1) A presença de hipertrofia ventricular pode ocorrer pela inflamação granulomatosa e edema, e também pode haver evolução para cardiomiopatia dilatada e formação de aneurismas.²¹ Porém, com a recomendação de triagem universal para pacientes diagnosticados com sarcoidose sistêmica, a apresentação inicial com disfunção ventricular esquerda (FEVE < 55%) tem sido cada vez mais rara, estando presente em 18% dos casos na apresentação

Tabela 1. Manifestações clínicas da sarcoidose cardíaca.

Manifestações clínicas	Prevalência
Arritmias	
Bloqueio atrioventricular	26 - 62%
Bloqueio de ramo	12 - 61%
Taquicardia supraventricular	0 - 15%
Taquicardia ventricular	2 - 42%
Morte súbita cardíaca	12 - 65%
Insuficiência cardíaca	
Insuficiência ventricular esquerda Insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada Disfunção ventricular direita secundária a doença pulmonar	10 - 30%
Doença pericárdica	
Derrame pericárdico Pericardite (acometimento mais raro)	20%

Adaptado de: Houston BA, Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. Houston BA, Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl 1):31-7. doi: 10.4137/CMC.S15713. PMID: 25452702. PMID: PMC4240214.

inicial.²² A infiltração granulomatosa do ventrículo direito também pode levar à sua disfunção primária,²³ podendo ainda ocorrer disfunção secundária à hipertensão pulmonar.

O acometimento do sistema de condução pela infiltração granulomatosa constitui uma das manifestações mais frequentes.²³ O bloqueio atrioventricular costuma ocorrer em idades mais jovens em relação a outras etiologias,²³ sendo fundamental considerar esse diagnóstico em pacientes com menos de 60 anos.²⁴

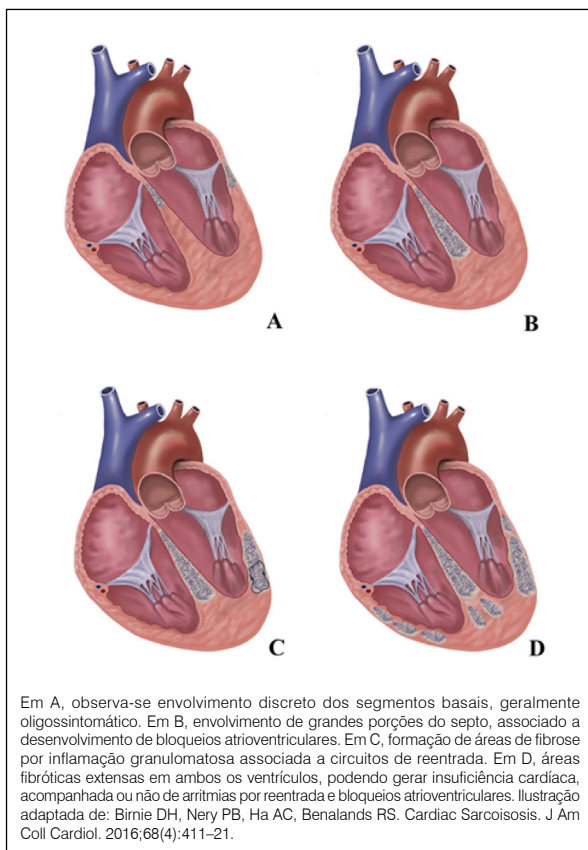


Figura 1. Padrões de acometimento cardíaco pela sarcoidose.

Geralmente, as valvas cardíacas e vasos coronarianos não são primariamente afetados.²⁵ Porém, existe aumento do risco de doença arterial coronariana associado ao estado inflamatório crônico,²⁶ sendo fundamental o controle de fatores de risco cardiovasculares.

As arritmias supraventriculares também são frequentes, sendo a fibrilação atrial a mais comum, seguida pela taquicardia atrial.²⁷ Os fatores mais associados ao seu surgimento foram aumento atrial esquerdo, disfunção diastólica e hipertensão arterial sistêmica.²⁷

Arritmias ventriculares são observadas em 23-36% dos pacientes recém diagnosticados com sarcoidose cardíaca,²⁸ e seu principal mecanismo é a formação de circuitos de reentrada decorrentes da inflamação e consequente fibrose miocárdica, podendo estar presentes mesmo em pacientes com função ventricular preservada.²⁹

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sarcoidose cardíaca permanece desafiador. Como o acometimento miocárdico não é homogêneo, a biópsia endomiocárdica, apesar de altamente específica, possui baixa sensibilidade, em torno de 25%,¹⁴ o que, associado aos riscos inerentes a um procedimento invasivo, não justifica sua utilização rotineira. Nesse contexto, o avanço dos métodos de imagem, em especial a ressonância magnética cardíaca (RMC) e a tomografia por emissão de pósitrons com 18 F-fluorodeoxiglicose (PET/TC 18 F-FDG), aliados a critérios clínicos, (Tabelas 2 e 3) permitiram aumento das taxas de diagnóstico.^{24,30} A última atualização dos critérios da *Japanese Ministry of Health and Welfare* (2016) contempla ainda o diagnóstico de sarcoidose cardíaca isolada na ausência de biópsia endomiocárdica, seguindo o fluxograma detalhado na Figura 2.

A RMC possui sensibilidade de 93% e especificidade de 85% para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca,³¹ com um alto valor preditivo negativo, superior a 90%.³² Nos casos mais agudos, o espessamento miocárdico e o hipersinal de T2 podem indicar a presença de edema e inflamação granulomatosa.³³ Já o realce tardio pelo gadolínio pode ser visualizado em áreas fibróticas e cicatriciais,³⁴ sendo

Tabela 2. Critérios diagnósticos da Heart Rhythm Society para definição de sarcoidose cardíaca (2014).

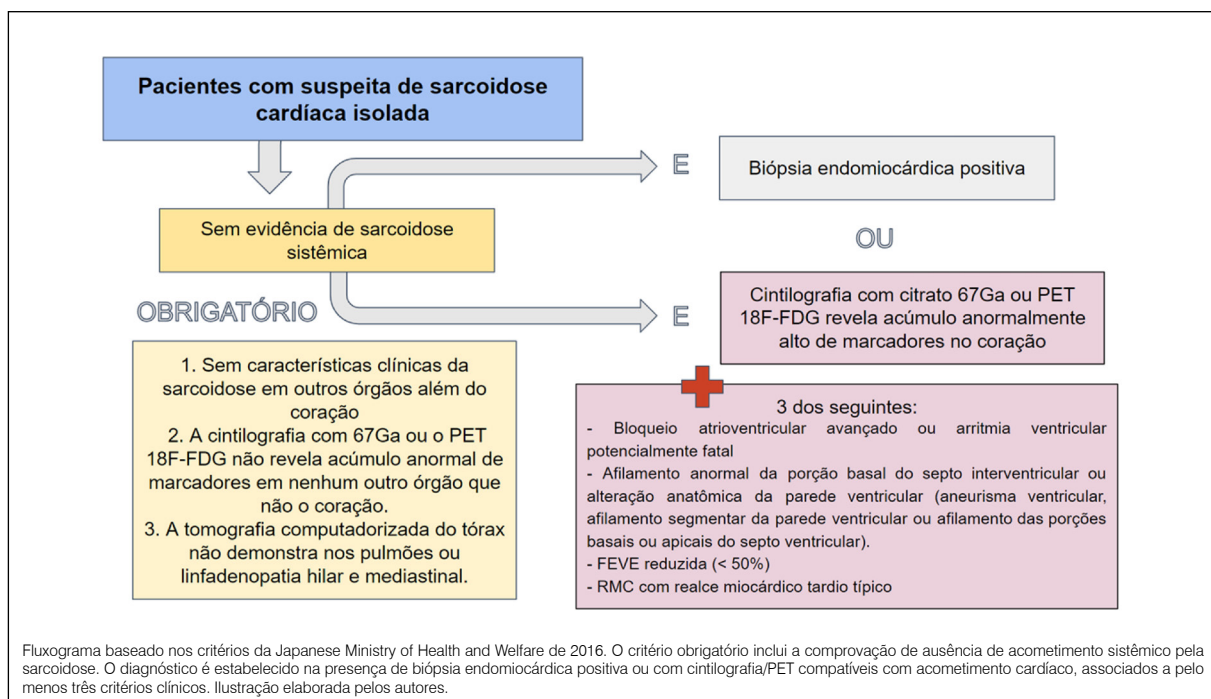
Diagnóstico histológico	Diagnóstico clínico
Presença de granuloma não caseoso no exame histológico de biópsia endomiocárdica	O diagnóstico de sarcoidose cardíaca é provável se:
E	a) Diagnóstico histológico de sarcoidose extracardíaca
Sem outra causa alternativa identificada	E
	b) Um ou mais dos seguintes estão presentes: - Cardiomiopatia ou distúrbio de condução responsivos a corticosteroides e/ou imunossuppressores - FEVE reduzida sem causa aparente (< 40%) - Taquicardia ventricular sustentada inexplicada (espontânea ou induzida) - Bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou bloqueio atrioventricular total - PET/TC F18-FDG positivo em um padrão consistente com sarcoidose cardíaca - Realce tardio de gadolínio na RMC em um padrão consistente com sarcoidose cardíaca - Cintilografia com gálio positiva em um padrão consistente com sarcoidose cardíaca
	E
	c) Outras causas para a(s) manifestação(ões) cardíaca(s) foram razoavelmente excluídas

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PET/TC ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluorodeoxiglicose; RMC: ressonância magnética cardíaca. Adaptado de: Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS. *HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis*. Heart Rhythm. 2014;11(7):1305-23. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.03.043. Epub 2014 May 9. PMID: 24819193.

Tabela 3. Critérios diagnósticos da Japanese Ministry of Health and Welfare para definição de sarcoidose cardíaca (2016).

Diagnóstico histológico	Diagnóstico clínico (1 ou 2)
Biópsia endomiocárdica com granulomas não caseosos	1- Presença de sarcoidose extracardíaca diagnosticada com base em critérios histológicos ou clínicos mais qualquer um dos seguintes: - ≥ 2 dos 5 critérios maiores - 1 critério maior e ≥ 2 critérios menores
	2- Achados clínicos fortemente sugestivos de acometimento oftalmológico ou pulmonar e Ao menos 2 dos 5 achados em exames complementares: - Linfadenopatia hilar bilateral - Altos níveis de atividade da ECA ou níveis elevados de lisozima - Altos níveis do receptor solúvel de interleucina-2 - Acúmulo significativo de radiotraçador na cintilografia com gálio ⁶⁷ ou PET/TC F18-FDG - Alta porcentagem de linfócitos com uma relação CD4/CD8 > 3.5 no líquido broncoalveolar. E qualquer um dos seguintes: - ≥ 2 dos 5 critérios maiores - 1 critério maior e ≥ 2 critérios menores
	Critérios maiores: - Bloqueio atrioventricular avançado ou arritmia ventricular potencialmente fatal - Afilamento anormal da porção basal do septo interventricular ou alteração anatômica da parede ventricular (aneurisma ventricular, afilamento segmentar da parede ventricular ou afilamento das porções basais ou apicais do septo ventricular). - FEVE reduzida (< 50%) - Cintilografia cardíaca de gálio ⁶⁷ ou PET/TC ¹⁸ F-FDG positivos - RMC com realce miocárdico tardio típico
	Critérios menores: - Eletrocardiograma alterado: arritmias ventriculares não sustentadas, exsístoles ventriculares polimórficas ou frequentes, bloqueio de ramo, desvio de eixo ou ondas Q. - Alteração no SPECT - Biópsia endomiocárdica com infiltração monocítica e fibrose intersticial moderada a grave.

ECA: enzima conversora da angiotensina; PET/TC ¹⁸F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluorodeoxiglicose; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único. Adaptado de: Terasaki F, Azuma A, Toshihisa A, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis – Digest Version. Circ J. 2019; 83(11):2329-88.

**Figura 2.** Fluxograma para diagnóstico da sarcoidose cardíaca isolada.

um fator prognóstico independente para desenvolvimento de bloqueios atrioventriculares, taquicardias ventriculares, disfunção ventricular e morte súbita.³⁵

Geralmente, a distribuição do realce é multifocal e nodular, mais comum nos segmentos basais das paredes septal e lateral do ventrículo esquerdo, com predomínio mesocárdico e subepicárdico³⁶ e com um padrão de distribuição não coronariano. No entanto, não há um padrão patognomônico para sarcoidose cardíaca.²⁴ Para fins diagnósticos, o exame também adiciona outras informações relevantes, como estudo da função biventricular, avaliação da espessura das paredes ventriculares e da presença de aneurismas.³⁶

Na Figura 3, mostramos a RMC de um caso típico de sarcoidose cardíaca.

O PET/TC 18 F-FDG possui sensibilidade de 89% e especificidade de 78% para diagnóstico de sarcoidose cardíaca,³⁷ além de permitir a avaliação de captação por estruturas extra-cardíacas. A avaliação de sequências de perfusão e captação de 18 F-FDG permite identificar áreas cicatríciais e inflamatórias, com impacto prognóstico.³⁸

A comparação direta, utilizando os critérios diagnósticos da *Japanese Ministry of Health and Welfare* (2006) como padrão-ouro, mostrou sensibilidade e especificidade de 87,5% e 38,5%, respectivamente, para o PET/TC 18 F-FDG, e 75% e 76,9%, respectivamente, para RMC.³⁹ As diferenças entre essas duas modalidades são explicadas pela melhor identificação do processo inflamatório pelo PET/TC 18 F-FDG, enquanto a RMC é mais dedicada ao diagnóstico de lesões fibróticas, em estágio mais avançado.³⁹

Dado o alto valor preditivo negativo da RMC e a probabilidade de 10-20% de falsos negativos com PET/TC 18 F-FDG, a RMC tem prioridade como modalidade de diagnóstico inicial³⁶ em pacientes com sarcoidose extra-cardíaca diagnosticada e com achados anormais na avaliação inicial, composta primariamente de anamnese, exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações e, em casos selecionados, Holter de 24h e ecocardiograma transtorácico. Quando a RMC é negativa e a suspeita clínica permanece alta, o PET/TC 18 F-FDG deve ser associado para aumentar a acurácia diagnóstica.⁴⁰ A partir dessa avaliação mais detalhada, devem ser aplicados os critérios diagnósticos já explicitados para definição de acometimento cardíaco. Porém, o custo elevado e a baixa disponibilidade frequentemente inviabilizam essa abordagem diagnóstica em grande parte dos centros brasileiros.

O ecocardiograma transtorácico, apesar de ser amplamente disponível e, na maioria das vezes, o exame de imagem inicial, apresenta baixa sensibilidade para diagnóstico de sarcoidose cardíaca,⁴¹ especialmente nas fases precoces. Os achados mais comumente encontrados são aneurismas, afilamento da porção basal do septo interventricular, dilatação do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica ou sistólica do ventrículo esquerdo, incluindo alteração de contratilidade segmentar, e disfunção ventricular direita.⁴²

Recentemente, a medida do *strain* miocárdico dos ventrículos direito e esquerdo mostrou boa acurácia para diagnóstico de sarcoidose cardíaca, inclusive em pacientes com função biventricular preservada. O valor de *strain* miocárdico do ventrículo esquerdo inferior a -16,3% mostrou sensibilidade de 82,2% e especificidade de 81,2%, enquanto

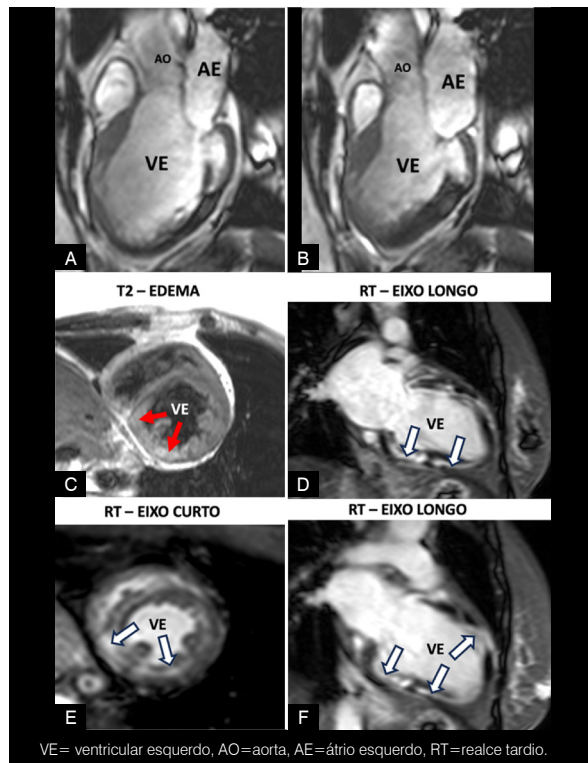


Figura 3. Paciente de 53 anos, do sexo feminino, com diagnóstico histopatológico de sarcoidose por biópsia pulmonar, foi encaminhada para avaliação de arritmia ventricular. Cateterismo cardíaco revelou a ausência de lesões coronárias. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de 38%. Disfunção segmentar do VE, conforme demonstrado nas imagens A e B, obtidas em cortes de 3 câmaras durante a diástole (A) e sístole (B). Presença de edema na parede inferior e lateral do VE, destacado nas imagens C, indicadas pelas setas vermelhas. As imagens D foram obtidas usando ponderação em T2 para avaliação do edema. Nota-se a presença de realce tardio com padrão epicárdico em áreas específicas, conforme evidenciado nas imagens D, E e F. Essas áreas com realce tardio são indicadas pelas setas brancas. As imagens D, E e F foram adquiridas em eixos curtos e longos. Esses achados sugerem complicação cardíaca relacionada à Sarcoidose, incluindo disfunção ventricular, disfunção segmentar, edema e realce tardio com padrão epicárdico em áreas correspondentes às regiões com edema.

o *strain* miocárdico do ventrículo direito inferior a -19,9% mostrou sensibilidade de 88,1% e 86,7% de especificidade.⁴³ A redução do *strain* do ventrículo esquerdo também se correlacionou com desenvolvimento de insuficiência cardíaca e admissões hospitalares.⁴³

TRATAMENTO

O tratamento farmacológico da sarcoidose cardíaca consiste em um tríade: imunossupressores (para objetivo de controle sintomático e da atividade inflamatória), terapia específica para insuficiência cardíaca (semelhante a proposta para outras etiologias) e tratamento de bradi/taquiarritmias, incluindo drogas antiarrítmicas e avaliação para CDI (cardiodesfibrilador implantável) como profilaxia primária ou secundária de novos eventos arrítmicos.

Os corticosteróides são considerados drogas imunossupressoras de primeira linha. Recomenda-se sua introdução em pacientes com acometimento cardíaco, principalmente

naqueles pacientes com bloqueio atrioventricular avançado, arritmias ventriculares e disfunção ventricular.

Ainda não existem protocolos bem estabelecidos para guiar a introdução e o manejo da dose de corticoide em sarcoidose cardíaca. Algumas referências sugerem que a corticoterapia oral deve ser iniciada com Prednisolona (ou dose equivalente) na dose de 30 mg diariamente ou 60 mg em dias alternados, por quatro semanas,⁴⁴ como demonstrado na Figura 4. Na prática clínica, a dose de corticoide é ajustada conforme achados clínicos e exames de imagem, como 18F-FDG PET.⁴⁵

Os imunossuppressores de segunda linha são destinados para pacientes que não respondem bem aos corticosteróides e que não podem usá-los em doses maiores ou por tempo prolongado devido a suas reações adversas. Esses medicamentos podem ser usados em monoterapia ou em combinação com os corticóides. Dentre eles estão: ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, talidomida, hidroxilcloroquina, pentoxifilina e micofenolato. Desses, o metotrexato é o mais largamente utilizado, na dose recomendada de 10 a 20 mg por semana.⁴⁶

Recentemente, o Infliximabe (um anticorpo anti TNF- α) tem ganhado espaço como terceira droga no tratamento de sarcoidose pulmonar. Dessa forma, tem sido considerado como uma alternativa para pacientes com sarcoidose cardíaca que não respondem ao corticoide em adição a pelo menos um tratamento de segunda linha.⁴⁷

Nos pacientes que desenvolvem insuficiência ventricular esquerda, deve-se propor tratamento farmacológico adicional com benefícios já comprovados para essa população (com inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona).⁴⁸ Da mesma forma, naqueles pacientes que mantêm dispneia em classe funcional NYHA II ou III a despeito do tratamento medicamentoso otimizado, deve-se considerar o implante de terapia de ressincronização cardíaca se FEVE < 35% e bloqueio de ramo esquerdo com QRS > 150ms, semelhante ao proposto a insuficiências cardíacas associadas a outras etiologias.

Existem evidências de que o emprego dos corticosteróides pode melhorar a condução atrioventricular em

pacientes com bloqueios atrioventriculares causados pela sarcoidose cardíaca,⁴⁸ porém com resposta individual e incerta. Portanto, é recomendado que os pacientes com indicação de implante de marcapasso permanente sejam submetidos a tal procedimento antes de iniciar a terapia imunossupressora.

Da mesma forma, o controle de inflamação através da imunossupressão contribui para a redução de áreas cicatriciais e de fibrose ventricular que estariam relacionados a presença de taquiarritmias ventriculares.⁴⁹ Deve-se considerar o uso adicional de betabloqueadores e de antiarrítmicos que prolonguem a repolarização ventricular, como amiodarona e sotalol,⁴⁴ além de avaliar indicações para implante de CDI para profilaxia primária e secundária de morte súbita, como mostrado na Tabela 4.^{44,50}

Outra opção terapêutica para os casos de taquiarritmias relacionadas à Sarcoidose Cardíaca é a ablação por cateter que está indicada para os pacientes com taquicardia ventricular não controlada com corticosteróides ou antiarrítmicos, taquicardia ventricular paroxística com contraindicação ou intolerância aos antiarrítmicos e tempestade elétrica, mesmo nos pacientes com implante prévio de CDI.⁵¹

Nos pacientes que evoluem com refratariedade clínica apesar do tratamento otimizado, seja associada a disfunção ventricular ou arritmias malignas, o uso de dispositivos de assistência ventricular e o transplante cardíaco podem ser considerados. Existem poucos dados na literatura sobre a recidiva de sarcoidose cardíaca após o transplante cardíaco, porém acredita-se que essa hipótese deve estar relacionada com recorrência do envolvimento cardíaco em casos de sarcoidose sistêmica.⁵²

PROGNÓSTICO

Geralmente, o prognóstico dos pacientes com sarcoidose cardíaca é menos favorável do que aqueles sem

Tabela 4. Indicações para implante de CDI (cardiodesfibrilador implantável) em pacientes com sarcoidose cardíaca.

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Taquicardia ventricular / morte súbita abortada	I	C
FEVE < 35% a despeito de tratamento otimizado e período de imunossupressão e inflamação ativa	I	C
Síncope inexplicada de provável causa arritmica	IIa	C
FEVE entre 35 e 49% à despeito de tratamento otimizado e imunossupressor e evidência pela ressonância ou PET de extensa cicatriz miocárdica	IIa	C
FEVE entre 35 e 49% e/ ou FEVD < 40% à despeito de tratamento otimizado e imunossupressor	IIb	C

CDI: cardiodesfibrilador implantável; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PET: tomografia por emissão de pósitron. Adaptado de: Montera MW et al. *Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis* - 2022. Arq Bras Cardiol. 2022 Jul;119(1):143-211. doi: 10.36660/abc.20220412. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2022 Dec;119(6):1008. PMID: 35830116; PMID: PMC9352123.

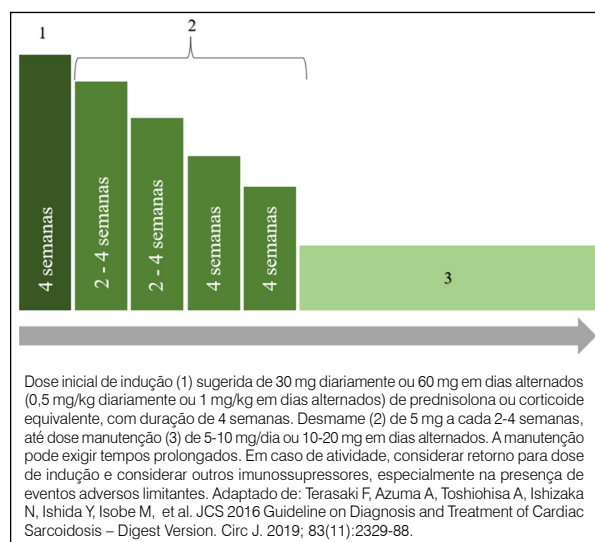


Figura 4. Tratamento da sarcoidose cardíaca.

comprometimento cardíaco e dos portadores de miocardiopatia dilatada associadas a outras etiologias.⁵⁰ Além disso, pacientes com sarcoidose cardíaca isolada têm pior prognóstico quando comparados com pacientes com sarcoidose sistêmica com comprometimento cardíaco.⁵³

Em pacientes não tratados com acometimento cardíaco, a sobrevida é apenas de 10% em cinco anos, com aumento importante com uso de corticoterapia, em especial antes do desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda,¹⁸ o que justifica o diagnóstico e tratamento precoces.

Atualmente, a principal causa de mortalidade nos pacientes com sarcoidose cardíaca são as arritmias ventriculares.⁵⁴ Alguns preditores como o grau de disfunção ventricular esquerda,¹⁸ realce tardio pelo extenso pelo gadolínio³⁵ e redução do *strain* miocárdico⁴³ devem ser pesquisados e podem auxiliar na identificação dos pacientes de maior risco.

CONCLUSÕES

As miocardiopatias, de forma geral, abrangem várias etiologias e manifestações, o que demanda do médico cardiologista um amplo conhecimento para diagnóstico, tratamento e seguimento. O cenário se torna ainda mais

desafiador para a sarcoidose cardíaca, tendo em vista múltiplas manifestações clínicas inespecíficas e possibilidade de morte súbita como primeira manifestação. Além disso, a investigação demanda recursos de alta tecnologia, presentes somente em grandes centros e disponíveis para a minoria da população brasileira.

Como se trata de uma doença sistêmica, a interação com outras especialidades, como pneumologia e reumatologia, em especial para pacientes que exigem tratamento imunossupressor de segunda-linha, é fundamental. Por outro lado, o correto manejo da insuficiência cardíaca e de arritmias, parte fundamental do tratamento, exige grande expertise do cardiologista, que possui nessa patologia um grande potencial para modificação de desfechos clínicos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Besnier E. Lupus Pernio de La Face; Synovites Fongueuses (Scrofulo-Tuberculeuses) Symétriques Des Extrémités Supérieures. *Ann Derm Syph.* 1889;10:333-6.
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383(9923):1155-67. doi:10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
- Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol.* 2020;11:545413. doi:10.3389/fimmu.2020.545413.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55.
- Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):227-40. doi:10.1177/2040622318790197.
- Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):e26-e51. doi:10.1164/rccm.202002-0251ST.
- Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells.* 2021;10(4):766. doi:10.3390/cells10040766.
- Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43(7-8):372-6. doi:10.1111/j.1440-1827.1993.tb01148.x.
- Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis.* 1994;11(1):26-31.
- Pereira CA, Dornfeld MC, Baughman R, Judson MA. Clinical phenotypes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(5):496-502. doi:10.1097/MCP.0000000000000077.
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(2):CD001114. doi:10.1002/14651858.CD001114.pub.
- Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol.* 2020;11:545413. doi:10.3389/fimmu.2020.545413.
- Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation.* 1978;58(6):1204-11. doi:10.1161/01.cir.58.6.1204.
- Tavora F, Cresswell N, Li L, Ripple M, Solomon C, Burke A. Comparison of necropsy findings in patients with sarcoidosis dying suddenly from cardiac sarcoidosis versus dying suddenly from other causes. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):571-7. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.068.
- Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT Jr, Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J.* 2009;157(1):9-21. doi:10.1016/j.ahj.2008.09.009.
- Fleming HA, Bailey SM. Sarcoid heart disease. *J R Coll Physicians Lond.* 1981;15(4):245-6, 249-53.
- Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(2):167-72.
- Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol.* 2001;88(9):1006-10. doi:10.1016/s0002-9149(01)01978-6.
- Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am J Med.* 1977;63(1):86-108. doi:10.1016/0002-9343(77)90121-8.
- Alba AC, Gupta S, Kugathasan L, Ha A, Ochoa A, Balter M, et al. Cardiac Sarcoidosis: A Clinical Overview. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(10):100936. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100936.
- Serei VD, Fyfe B. The Many Faces of Cardiac Sarcoidosis. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(3):294-302. doi:10.1093/ajcp/aqz169.
- Schuller JL, Lowery CM, Zipse M, Aleong RG, Varosy PD, Weinberger HD, et al. Diagnostic utility of signal-averaged electrocardiography for detection of cardiac sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(1):70-6. doi:10.1111/j.1542-474X.2010.00411.x.
- Zipse MM, Sauer WH. Cardiac sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(8):514. doi:10.1007/s11886-014-0514-3.

24. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305-23. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
25. Bagwan IN, Hooper LVB, Sheppard MN. Cardiac sarcoidosis and sudden death. The heart may look normal or mimic other cardiomyopathies. *Virchows Arch*. 2011;458(6):671-8. doi:10.1007/s00428-010-1003-8.
26. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Risk of cardiovascular disease among patients with sarcoidosis: a populationbased retrospective cohort study, 1976-2013. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601290.
27. Viles-Gonzalez JF, Pastori L, Fischer A, Wisnivesky JP, Goldman MG, Mehta D. Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications. *Chest*. 2013;143(4):1085-90. doi:10.1378/chest.11-3214.
28. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis – Digest Version. *Circ J*. 2019;83(11):2329-88. doi:10.1253/circj.CJ-19-0508.
29. Kysperska K, Kuchynka P, Palecek T. Cardiac sarcoidosis: from diagnosis to treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2021;165(4):347-59. doi:10.5507/bp.2021.057.
30. Terasaki F, Yoshinaga, K. New guidelines for diagnosis of cardiac sarcoidosis in Japan. *Ann Nucl Cardiol*. 2017;3(1):42-5.
31. Zhang J, Li Y, Xu Q, Xu B, Wang H. Cardiac magnetic resonance imaging for diagnosis of cardiac sarcoidosis: a meta-analysis. *Can Respir J*. 2018;2018:7457369.
32. Cheong BY, Muthupillai R, Nemeth M, Lambert B, Dees D, Huber S, et al. The utility of delayed enhancement magnetic resonance imaging for identifying nonischemic myocardial fibrosis in asymptomatic patients with biopsy-proven systemic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(1):39-46.
33. Ordovas KG, Reddy GP, Higgins CB. MRI in nonischemic acquired heart disease. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(6):1195-213.
34. Vignaux O. Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(1):249-54.
35. Nadel J, Lancefield T, Voskoboinik A, Taylor AJ. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):634-41.
36. Markatis E, Athinos A, Antonakis E, Papanikolaou IC. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. *RCM*. 2020;21(3):321-38.
37. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18FFDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med*. 2012;53(2):241-8.
38. Bois JP, Muser D, Chareonthaitawee P. PET/CT Evaluation of Cardiac Sarcoidosis. *PET Clin*. 2019;14(2):223-32. doi:10.1016/j.cpet.2018.12.004.
39. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(5):933-41. doi:10.1007/s00259-007-0650-8.
40. Writing group; Document reading group; EACVI Reviewers: This document was reviewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014- 2016 and 2016-2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation and Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(10):1073-89.
41. Ramirez R, Trivieri M, Fayad ZA, Ahmadi A, Narula J, Argulian E. Advanced imaging in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2019;60(7):892-8.
42. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, DeRemee RA, Taliencio CP. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 1989;63(7):478-82. doi:10.1016/0002-9149(89)90323-8.
43. Di Stefano C, Bruno G, Arciniegas Calle MC, Acharya GA, Fussenner LM, Ungprasert P, et al. Diagnostic and predictive value of speckle tracking echocardiography in cardiac sarcoidosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):21.
44. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Digest Version. *Circ J*. 2019;83(11):2329-88. doi:10.1253/circj.CJ-19-0508.
45. Yazaki Y. How should we evaluate the activity of myocardial inflammation and guide corticosteroid treatment in patients with cardiac sarcoidosis?. *Circ J*. 2015;79(7):1450-2.
46. Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC, Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: Which one should we choose?. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(5):479-87.
47. Barnabe C, McMeekin J, Howarth A, Martin L. Successful treatment of cardiac sarcoidosis with infliximab. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1686-7.
48. Yodogawa K, Seino Y, Shiomura R, Takahashi K, Tsuboi I, Uetake S, et al. Recovery of atrioventricular block following steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol*. 2013;62(5):320-5.
49. Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Takayama H, Katoh T, Mizuno K. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011;16(2):1400-7.
50. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):143-211. doi:10.36660/abc.20220412. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(6):1008.
51. Stees CS, Khoo MS, Lowery CM, Sauer WH. Ventricular tachycardia storm successfully treated with immunosuppression and catheter ablation in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(2):210-3.
52. Yager JE, Hernandez AF, Steenbergen C, Persing B, Russell SD, Russell SD, et al. Recurrence of cardiac sarcoidosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1988-90.
53. Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2015;182:132-40. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.056.
54. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008;133(6):1426-35.

AMILOIDOSE CARDÍACA: O QUE HÁ DE NOVO

CARDIAC AMYLOIDOSIS: WHAT'S NEW



Clique para acessar
o Podcast

Edileide de Barros Correia¹
Larissa Ventura Ribeiro
Bruscky¹
Georgina del Cisne Jadán
Luzuriaga²
Bruno Vaz Kerges Bueno²
Marcus Vinicius Simões³

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração do Hospital
das Clínicas da Universidade de São
Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Edileide de Barros Correia
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500,
Vila Mariana, São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 04012-909,
edileide.barros@dantepazzanese.org.br

RESUMO

Amiloidose se refere a um conjunto de doenças causadas pelo depósito de fragmentos anômalos de diferentes proteínas. O coração é um dos principais órgãos afetados, nas formas mais comuns de amiloidose, com os pacientes apresentando mau prognóstico e sobrevida curta, conforme o grau de acometimento. Embora considerada uma afecção rara, vários trabalhos têm demonstrado um aumento expressivo no número de diagnósticos nos últimos anos. Tem contribuído para isso o maior arsenal diagnóstico não invasivo, com novas ferramentas de avaliação mais específicas em exames já consagrados na prática clínica diária, como o ecocardiograma, a cintilografia com marcadores ósseos e a ressonância magnética cardíaca. A disseminação do conhecimento da doença e dos seus sinais de alerta, e o surgimento de diretrizes da doença, associados à chegada de novos tratamentos medicamentosos, têm mudado a história natural desses pacientes. A diminuição da jornada até o diagnóstico e tratamento tem permitido aumento da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes.

Descritores: Amiloidose; Cadeias Leves de Imunoglobulina; Pré-Albumina; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Hipertrofica.

ABSTRACT

Amyloidosis refers to a set of diseases caused by the deposition of anomalous fragments of different proteins. The heart is one of the mostly affected organs, in most common forms of amyloidosis, with patients presenting poor prognosis and short survival, according to the degree of involvement. Although considered a rare condition, several studies have shown a significant increase in the number of diagnoses in recent years. A larger non-invasive diagnostic arsenal, with new more specific assessment tools in tests that are well-established in daily clinical practice, such as echocardiography, scintigraphy with bone markers and magnetic cardiac resonance, have contributed to this. The dissemination of knowledge about the disease and its warning signs, publication of associated disease guidelines, and the arrival of new drug treatments has changed the natural history of these patients. Decreasing the journey to diagnosis and treatment has allowed increased survival and better quality of life for these patients.

Keywords: Amyloidosis; Immunoglobulin Light Chains; Prealbumin; Heart Failure; Cardiomyopathy; Hypertrophic.

INTRODUÇÃO

Amiloidose se refere a um conjunto de doenças onde fragmentos de diferentes proteínas depositam-se de forma patogênica no espaço extracelular dos mais variados órgão e tecidos. Estes fragmentos originam-se após determinadas proteínas sofrerem alterações conformacionais, adotando uma configuração altamente estável (folhas com pregueado do tipo "beta"), que se depositam na forma de fibrilas insolúveis.

Conforme o tipo de polímeros de subunidades (monômeros) de proteína depositado e o tecido acometido, tem-se diferentes subtipos de doença. Especificamente, amiloidose cardíaca (AC) refere-se ao envolvimento do coração como resultado da deposição de material amiloide no espaço extracelular cardíaco.¹

Até o momento 42 diferentes tipos de fibrilas de proteínas amiloides foram identificadas. Destas, 24 são de acometimento exclusivamente local, 14 são sistêmicas e quatro podem se apresentar de ambas as formas. O acometimento cardíaco é frequente e cerca de 95% dos casos de AC devem-se principalmente ao depósito de duas proteínas: cadeias leves (AL) de imunoglobulinas e transtirretina (ATTR).^{2,3}

TIPOS DE AMILOIDOS E CARDÍACA

A forma sistêmica mais comum é causada por depósitos de cadeias leves, que se referem a clones destas cadeias associados a anticorpos formados por clones de plasmócitos, na medula óssea (AL). Em seguida a forma mais comum é a causada pela transtirretina, proteína produzida no fígado,

carreadora principalmente do retinol, e secundariamente da tiroxina. Sua forma monomérica é mais propensa a se dobrar erroneamente e se depositar nos tecidos, gerando amiloidose.⁴

A cardiomiopatia por transtirretina (CM-ATTR) pode ser dividida em dois subgrupos: a hereditária ou variante (ATTRv), quando há mutação no gene da TTR, predispondo ao depósito acelerado desta proteína, havendo mais de 140 mutações descritas até o momento; ou de tipo selvagem (ATTR *wild type* ou ATTRwt), previamente definida como “senil”, onde ao longo dos anos, fragmentos da transtirretina se acumulam nos tecidos.⁵

EPIDEMIOLOGIA

Os dados reais sobre a amiloidose ainda são desconhecidos, dado o grande desconhecimento da doença, sendo considerada subdiagnosticada. Classificada dentro do grupo de doenças raras, cada vez mais seu diagnóstico tem sido feito, sugerindo-se que se trata de doença muito mais prevalente do que se imagina.⁵

Especificamente analisando a forma AL, um estudo retrospectivo de bancos de dados de mais de 30 países, incluindo o Brasil, sobre incidência e prevalência desta forma da doença, encontrou uma incidência de 10 casos por milhão e uma prevalência em 20 anos de 51 por milhão. Mas também encontrou uma grande heterogeneidade dos dados, impossibilitando análise pormenorizada e limitando a interpretação dos mesmos.⁶

Embora a forma AL fosse considerada a principal causadora de acometimento cardíaco, o uso de diferentes metodologias de exames e surgimento de novos critérios específicos para a doença evidenciaram que a CM-ATTR é atualmente a forma mais prevalente.⁷

Estudo do Reino Unido, com 11.006 pacientes diagnosticados de 1987 a 2019, observou um aumento de 670% no número de casos quando se comparou o período de 1987-1999 e de 2010-2019. A amiloidose AA, secundária a processos inflamatórios crônicos, caiu de 13% para 3%, quando consideradas todas as formas de amiloidose registradas no banco de dados. Já a forma ATTRwt teve seu diagnóstico passando de 3% no período de 1987-2009 para 25% de 2015 a 2019.⁸

Este aumento de casos de ATTRwt, evidenciado em outros estudos, incluindo dados brasileiros, tem consolidado esta forma como a que mais frequentemente tem acometimento cardíaco, sendo responsável por cerca de 70% dos casos. Os cerca de 30% restantes apresentaram ATTRv, sendo as mutações Val142Ile e a Val50Met de apresentação tardia, as principais.⁹

A mutação mais prevalente no mundo é a Val50Met, sendo endêmica em Portugal, sendo provavelmente a mais frequente no Brasil. A mutação Val142Ile, originária principalmente do oeste da África, também apresenta importante prevalência entre a população autodeclarada afrodescendente, variando de 2 a 4% em estudo americano.⁵

Considerando-se os dados mais recentes do IBGE, onde há cerca de 56 milhões de brasileiros autodeclarados afrodescendentes,¹⁰ e extrapolando-se os dados americanos, dada a origem em comum desta população, teríamos entre 1,1 e 2,2 milhões de brasileiros portadores da mutação. Já a penetrância da mesma em nossa população ainda não foi amplamente estudada

Estudo unicêntrico com 107 pacientes com AC identificou ATTRwt como principal causa, acometendo 68% dos

pacientes. Os outros 32% eram compostos por ATTRv de diferentes mutações, sendo observado Val142Ile em 45% e Val50Met em 40%.¹¹ Com o intuito de se conhecer melhor o perfil dos portadores de CM-ATTR em nossa população encontra-se em andamento estudo multicêntrico, retrospectivo, prospectivo e observacional, contando com nove centros de referência em amiloidose no Estado de São Paulo.¹²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce é o maior desafio atual na amiloidose. Os impactos negativos na morbi-mortalidade dos pacientes já estão bem estabelecidos.

Em pacientes com cardiomiopatia amiloidótica por ATTRwt, aqueles que levaram seis meses ou mais para serem diagnosticados apresentaram maior mortalidade, com uma sobrevida média de 30 meses. O tempo até o diagnóstico é um fator independente de mortalidade por todas as causas, com o risco de morte aumentando 5% a cada mês.¹³

O impacto também se observa com a demonstração de que esta população tem maior taxa de readmissão hospitalar (19,6%), quando comparada com a taxa geral, de 14%, além de serem internações mais prolongadas e com maior custo, segundo estudo com mais de 4000 internações de portadores de CM-ATTR. As principais causas de reinternações foram variadas combinações de doença cardíaca hipertensiva associada, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca (IC) descompensada e sepse.¹⁴

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Por se tratar de formas sistêmicas de amiloidose, com depósitos em diferentes tecidos, como coração, rins, olhos, sistema nervoso central e periférico e fígado, há uma constelação de diferentes sintomas apresentados, porém não específicos, não havendo características patognômicas da doença.

São comumente relatados fadiga, dispneia aos pequenos esforços, edema de membros inferiores, hipotensão ortostática, síncope, palpitações, parestesias de extremidades, alteração de hábito intestinal com perda ponderal, entre outros. Manifestações ortopédicas podem preceder em alguns anos os sintomas cardiovasculares, destacando-se a síndrome do túnel do carpo bilateral e a ruptura espontânea do tendão do bíceps.

Na forma AL há dois sinais muito sugestivos da doença, a macroglossia e a púrpura periorbital espontânea, que podem facilitar a o diagnóstico, porém são infrequentes.

Na ATTRwt o acometimento mais comum é o cardíaco, habitualmente se apresentando com insuficiência cardíaca da fração de ejeção preservada em homens, acima dos 70 anos, sem outras comorbidades que justifiquem o quadro. Porém esta também é a faixa etária de apresentação da ATTRv com mutação Val142Ile, não devendo se considerar somente a idade para se aventar a hipótese da doença.

Já na forma ATTRv o quadro clínico e momento de sua apresentação depende da mutação encontrada, podendo haver predomínio de neuropatia, cardiopatia ou forma mista, sem predomínio. Na mutação Val50Met, a manifestação é predominantemente neurológica, quando se apresenta precocemente, e cardiológica quando se manifesta tardiamente. Já a mutação Val142Ile, forma mais comum em afrodescendentes, tem apresentação predominantemente cardiológica.³

Desta forma, os sinais de alerta da doença, descritos na Tabela 1, precisam ser conhecidos e quando presentes, principalmente se associados a um perfil clínico de insuficiência cardíaca, a possibilidade de se tratar de amiloidose deve ser investigada.

ANÁLISE LABORATORIAL

Até o momento não existe um marcador laboratorial específico comercializado para o diagnóstico de AC. A dosagem de BNP e NT-proBNP podem ajudar na suspeita clínica e no diagnóstico, assim como no acompanhamento de resposta ao tratamento. Particularmente na forma AL, valores de NT-proBNP muito elevados, quando se compara ao mesmo grau de acometimento cardíaco pela forma ATTR. Isso se deve ao fato de as cadeias leves amiloidogênicas modularem uma proteína cinase que diretamente promove a expressão do NT-proBNP.

A dosagem de troponina pode evidenciar níveis persistentemente elevados. Embora possa haver várias causas, dependendo do contexto clínico, a amiloidose deve ser aventada.¹⁵

ELETROCARDIOGRAMA

O eletrocardiograma (ECG) é o exame essencial na avaliação destes pacientes. Porém as alterações eletrocardiográficas em geral são tardias, quando já houve um importante comprometimento cardíaco.

Tabela 1. Sinais clínicos de alerta para a suspeita de AC em pacientes com manifestações de insuficiência cardíaca.

História clínica e exame físico
ICFEp, particularmente em homens idosos (acima de 65 anos)
Intolerância a iECA/BRA/INRA e/ou betabloqueadores
Bloqueio AV inexplicado, com implante prévio de marca-passo
Síndrome do túnel do carpo bilateral
Estenose do canal vertebral
Ruptura espontânea do tendão do bíceps
Polineuropatia sensorial/motora não explicada (parestesia, dor neuropática, fraqueza)
Disfunção autonômica (hipotensão postural, síncope, diarreia pós-prandial alternando com constipação, disfunção erétil)
Púrpura periorbitária espontânea ou com traumatismo mínimo
Macroglossia
Opacidade vítrea e alterações pupilares
História familiar de miocardiopatia ou polineuropatia
Exames de imagem
Fenótipo infiltrativo ao ecocardiograma (SIV \geq 12 mm), hipertrofia biventricular, hiper-refringência do miocárdio, espessamento valvar, espessamento do septo interatrial
Espessamento concêntrico das paredes do VE com amplitude do QRS reduzida ou não aumentada na proporção do aumento da espessura das paredes do VE
Pistas combinadas
Estenose aórtica em pacientes idosos (acima de 60 anos) com baixo fluxo/baixo gradiente
Apresentação clínica de miocardiopatia hipertrófica iniciada tardiamente (acima de 60 anos)

ICFEp: insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; INRA: inibidor da neprililina e do receptor da angiotensina. Adaptado da ref. 3.

O achado mais comum é a perda de forças septais, apresentando um padrão de pseudo-infarto ântero-septal. Observação de baixa voltagem nos complexos QRS, de apresentação geralmente tardia, e indicativa de pior prognóstico. A discrepância entre a voltagem relativamente normal ou baixa do QRS frente ao grau de hipertrofia ventricular esquerda encontrado nos exames de imagem é um sinal importante de alerta para amiloidose.

As alterações de condução são também frequentes, com bloqueios atrioventriculares e intraventriculares de graus variados, ressaltando-se o alerta ao se deparar com pacientes com BAVs avançados e necessidade de marcapasso, sem comorbidade que justifique.

A prevalência de fibrilação atrial é notadamente maior nos pacientes com AC quando comparada com indivíduos das mesmas faixas etárias não acometidos pela doença, com trabalhos mostrando de 38 a 69% de prevalência nesta população.¹⁶

ECOCARDIOGRAMA

Conforme o grau de depósito de tipo de amiloidose, diferentes padrões podem ser encontrados no ecocardiograma. Em fase avançada, todas as formas confluem para uma cardiomiopatia restritiva do tipo infiltrativa.

Desta forma, observam-se evolutivamente sinais de aumento de espessura miocárdica, associada a aumento biatrial, espessamento valvar e, eventualmente, aspecto de hiperrefringência sugestivo de depósito amiloide.

Enquanto a função sistólica permanece preservada até estágios avançados da doença, a disfunção diastólica já pode ser um sinal precoce. A deformação sistólica global longitudinal do ventrículo esquerdo (*strain* longitudinal global do VE – SLGVE) encontra-se precocemente reduzida.¹⁷ A alteração da deformação miocárdica não é uniforme, observando-se achado típico, porém não patognomônico, de preservação apical (*“apical sparing”*), referido como padrão de *“cereja do bolo”* ou sinal do alvo (*“bull’s eye”*).¹⁸

Dados ainda sob discussão é a relação entre estenose aórtica de baixo fluxo/baixo gradiente e amiloidose. Estudo em pacientes submetidos a troca valvar aórtica observou alta taxa de depósito amiloide nesta população. Contudo, trata-se de população com maior prevalência de CM-ATTR, devendo ainda ser mais bem estudada a possível associação.

CINTILOGRAFIA CARDÍACA COM PIROFOSFATO

As cintilografias com biomarcadores ósseos, em especial a cintilografia miocárdica com pirofosfato marcado com tecnécio 99 meta-estável (PYP-^{99m}Tc), demonstraram ser o exame mais importante no diagnóstico não invasivo da CM-ATTR, com elevada sensibilidade (99%) e especificidade (86%) para o diagnóstico, desde que afastada a forma AL.¹⁹

As imagens de captação cardíaca são comparadas (análise subjetiva) com as dos arcos costais, após três horas da injeção do traçador. Se não há captação ou essa é discreta, considera-se graus 0 e 1 de Perugini, respectivamente, e não são diagnósticas de CM-ATTR. Quando igual ou superior à captação dos arcos costais, considera-se como sendo grau 2 e 3, respectivamente, e considera-se fortemente sugestivo

que se trate de depósito por transtirretina. Também é realizada uma análise semiquantitativa, após uma e três horas após a injeção do radiotraçador, comparando-se o grau de captação cardíaca com a área contralateral do hemitórax direito. Valores $\geq 1,5$ após 1 hora e $\geq 1,3$ após três horas confirmam o diagnóstico de CM-ATTR, quando afastada a forma AL.²⁰

É muito importante salientar que a presença de captação graus 2 ou 3 não confirma cardiopatia por depósito de transtirretina se não for afastada a forma AL. Estudo realizado utilizando outro traçador, não disponível no Brasil, o ^{99m}Tc-DPD, avaliou 926 pacientes com a forma AL utilizando o método. Foi observado algum grau de captação em 39% dos exames, sendo 75% grau 1, 17% grau 2 e 8% grau 3.²¹

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

A ressonância magnética cardíaca (RMC) também se apresenta como importante exame no arsenal para o diagnóstico não invasivo. Ela permite avaliação morfológica, ao se analisar e quantificar aumento de espessura das paredes ventriculares. Além disso pode detectar presença e extensão de fibrose, através da presença de realce tardio com gadolínio, fundamental na análise da CM-ATTR. A extensão da fibrose demonstrou ter relação direta com maior mortalidade.³

Novas técnicas vieram aumentar o poder diagnóstico da RMC. Por ser um depósito extracelular, ao se quantificar o volume do espaço extracelular (VEC), é possível se confirmar a presença material depositado. Permite diferenciar doenças de acúmulo intracelular, como Fabry, e cardiomiopatia hipertrófica, que apresenta aumento de volume intracelular.

Por diferentes mecanismos ocorre aumento de água tecidual miocárdica, que aumenta tempos de relaxamento T1 e T2. O mapa de T1 não necessita de injeção de gadolínio, e quando elevado, é muito sugestivo de amiloidose. Um valor

<1.036 ms está associado a 98% de valor preditivo negativo para AC, e > 1.164 ms está associado a 98% de valor preditivo positivo para a doença de depósito.²²

Pacientes que apresentam VEC e mapa T1 elevados apresentam alta chance de serem portadores de amiloidose, não sendo possível diferenciar qual o tipo de material amiloide depositado.

Com o intuito de normatizar o diagnóstico da AC, um algoritmo foi desenvolvido, onde partindo-se a suspeita clínica, aliada a métodos diagnósticos não invasivos (ECG, ecocardiograma e RMC), inicia-se a investigação. (Figura 1). Ressalta-se a importância de sempre se afastar a forma AL, visto ser a mais grave e de evolução mais rápida.

ESCORES DIAGNÓSTICOS

Foi recentemente publicado estudo de validação de um escore criado para identificação de pacientes com cardiomiopatia amiloidótica por transtirretina. Denominado T-AMYLO, trata-se de escore baseado em pontuação, dependendo da presença das seguintes alterações: síndrome do Túnel do carpo (3 pontos); idade (Age) ≥ 80 anos (1 ponto); sexo Masculino (3 pontos); hipertrofia (hYpertrophy, considerando-se septo ≥ 16 (2 pontos) e baixa (Low) voltagem dos complexos QRS (2 pontos). Quando a soma for de 7 a 11 pontos, muito provavelmente se trata de CM-ATTR. Se abaixo de 3 pontos, é pouco provável que se trate da doença. Quando entre 3 e 6 pontos, o escore é considerado inconclusivo.²³

TRATAMENTO

O tratamento da AC inclui o tratamento específico voltado para a proteína envolvida no depósito, mas também exige um manejo adequado da insuficiência cardíaca, dos distúrbios do ritmo cardíaco e também prevenção de fenômenos tromboembólicos.

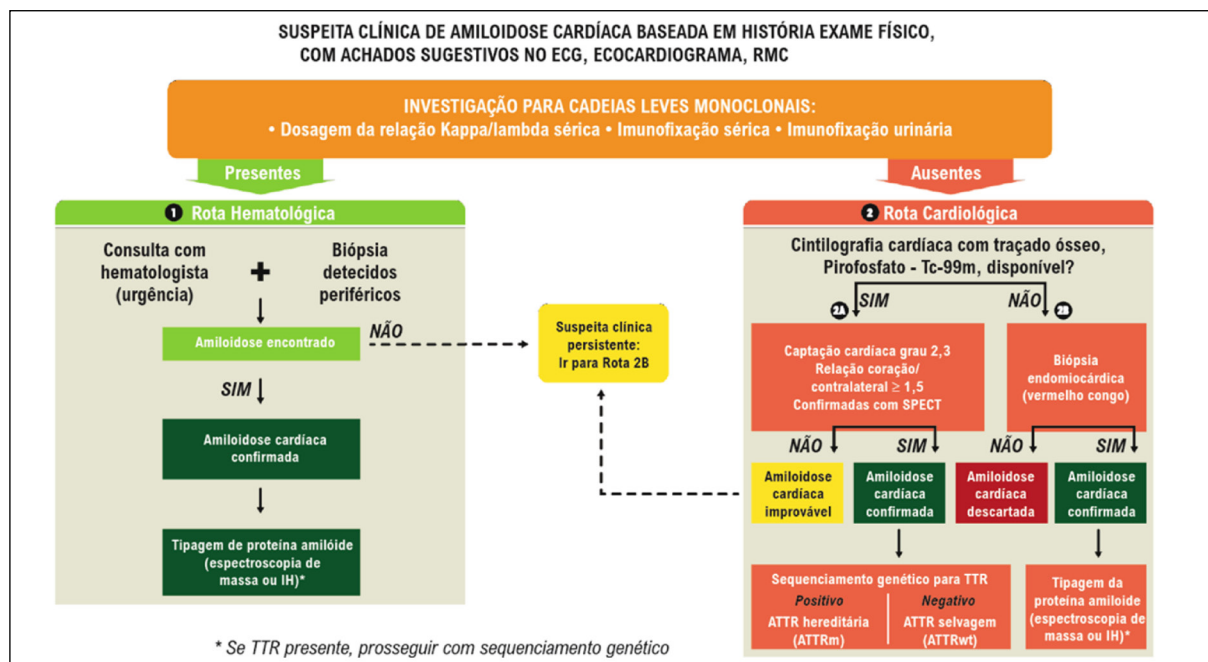


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico na suspeita clínica de AC. ECG: eletrocardiograma, RMC: ressonância cardíaca magnética, IH: imunohistoquímica; TTR: transtirretina, ATTRm: amiloidose por transtirretina forma mutante ou variante, ATTRwt: amiloidose por transtirretina forma selvagem. Reproduzido a partir da ref. 3.

NOVAS PERSPECTIVAS NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DOS DISTÚRBIOS DO RITMO CARDÍACO

Até a presente data, não temos estudos randomizados incluindo pacientes com IC por amiloidose avaliando possíveis benefícios dos betabloqueadores, IECA, BRA e INRA, ISGLT2 e espirolactona. Alguns estudos publicados, envolvendo pequeno número de pacientes, têm demonstrado resultados conflitantes; uns sugerindo que baixas doses de medicamentos da terapia modificadora de vida da IC são toleradas enquanto outros sugerem que além de não serem toleradas, estão associadas à pior evolução. Portanto, diferente do tratamento padrão para outras etiologias de IC com fração de ejeção reduzida, o papel destes medicamentos na IC por amiloidose não está consolidado. Geralmente, os pacientes com AC apresentam inicialmente quadro de IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), podendo evoluir para perda progressiva da função ventricular e então, IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr).^{24,25}

As diretrizes de AC recentemente publicadas alertam contra o uso de terapia médica padrão dirigida para ICFEr, como (inibidores da enzima conversora de angiotensina II, (IECA, BRA, INRA) bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores da neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II).²⁶

Betabloqueadores

Podem ser mal tolerados ou contraindicados por causa da hipotensão gerada pela disautonomia, distúrbios de condução que já propiciam bloqueios atrioventriculares, ou impossibilidade de aumentar adequadamente o débito cardíaco em casos com fisiopatologia restritiva, quando o débito cardíaco se torna criticamente dependente da frequência cardíaca.²⁷

Estudo recente avaliou retrospectivamente 2371 pacientes no centro de amiloidose do Reino Unido, 55% deles em uso de betabloqueadores, com maior frequência portadores de doença isquêmica, diabetes e fibrilação atrial, maiores valores de NT-proBNP e menor taxa de filtração glomerular comparados com os pacientes que não usavam betabloqueadores. Mais da metade dos pacientes estava usando menos de 25% da dose alvo do betabloqueador e 21% deles tiveram seu betabloqueador suspenso e 8,6% descontinuado, com apenas 4,8% tendo sua dose aumentada. Avaliou-se o risco de mortalidade em pacientes usando betabloqueadores com fração de ejeção $\leq 40\%$. Observou-se que o uso do betabloqueador foi associado a 39% de redução de risco de mortalidade.²⁸

Se betabloqueadores forem necessários por haver comitância de doença isquêmica ou frequências cardíacas muito elevadas, devem ser usados cautelosamente com doses muito pequenas, testando-se sua tolerância, principalmente se há padrão restritivo de enchimento.

Antagonistas dos receptores de mineralocorticoides

Em relação aos antagonistas mineralocorticoides, o estudo citado acima demonstrou que o uso desta classe de medicamentos foi associado à uma redução de 23% do risco de mortalidade. Além deste, uma análise retrospectiva

recente do estudo TOPCAT (Tratamento da Insuficiência Cardíaca Preservada com um Antagonista da Aldosterona) que avaliou um subgrupo de pacientes suspeitos para o diagnóstico de amiloidose com base em características ecocardiográficas, (mas não casos confirmados) observou benefício da espirolactona, com redução do desfecho combinado de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou parada cardíaca abortada.²⁹

Inibidores de SGLT2

Embora estudos recentes tenham demonstrado benefício dos inibidores do co-transportador de glicose e sódio para pacientes portadores de ICFEp e ICFEr e haja base teórica para o uso, não há evidências suficientes sobre sua eficácia (ou dano) na AC.²⁷

Diurético de alça

O objetivo do tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com AC, deve ser, portanto, a manutenção da euvolemia com restrição hídrica e medicamentos, principalmente os diuréticos de alça e bloqueio sequencial de néfrons com antagonistas dos receptores mineralocorticoides, devem ser considerados.²⁶

Anticoagulação oral

É recomendada para todos os pacientes com AC e fibrilação atrial, independentemente de cálculos de riscos de tromboembolismo. Não há evidências suficientes de ensaios clínicos randomizados para orientar o uso de anticoagulantes orais diretos versus varfarina na AC, embora os primeiros ofereçam facilidade de administração e tenham sido amplamente utilizados como estratégias de anticoagulação de primeira linha desde sua aprovação.²⁶

NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA AC POR TRANSTIRRETINA

O surgimento recente de tratamento específico para amiloidose revolucionou o conhecimento médico desta doença e transformou o seu significado clínico. Várias etapas tornaram-se alvos terapêuticos na ATTR. São estes alvos: 1: a estabilização do tetrâmero da TTR (lentificam a dissociação em monômeros e dímeros amiloidogênicos, reduzindo a formação da fibrila amiloide); 2: o bloqueio da produção hepática da TTR (com a queda dos níveis séricos da mesma, deixa de haver substrato para formação da fibrila amiloide); 3: a remoção das fibrilas amiloides já depositadas.

Estabilizadores Seletivos dos Tetrâmeros da TTR - tafamidis e acoramidis

Tafamidis: Foi a primeira terapia modificadora da doença a demonstrar redução de mortalidade e hospitalizações em pacientes com cardiomiopatia amiloide. Esse fármaco foi testado em um estudo clínico multicêntrico e randomizado contra o placebo, o estudo ATTR-ACT que envolveu 441 pacientes com AC e 264 deles receberam o medicamento em doses de 80 mg ou 20 mg ao dia e o restante recebeu placebo (2:1:2) por 30 meses. Após 30 meses, todos os pacientes poderiam entrar no estudo de extensão, quando

os pacientes que estavam no braço placebo foram randomizados para receber tafamidis 80mg ou 20mg (2:1) e então, posteriormente, todos os pacientes passaram a receber a dose alta (80mg) de tafamidis.³⁰

Os principais resultados mostraram que o uso de tafamidis se associou à redução de 30% no desfecho primário de mortalidade por qualquer causa (RR = 0,70 [IC 95%: 0,51-0,96]), além de reduzir as internações por causa cardiovascular (CV) em 32% (RR = 0,68 [IC95%: 0,56 –0,81]) e a piora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Ao se avaliar o estudo de extensão, observou-se que a mortalidade por todas as causas versus placebo foi reduzida com tafamidis 80 mg [Cox hazards model (95% CI): 0.690 (0.487-0.979), P = 0.0378] e 20mg [0.715 (0.450-1.137), P = 0.1564].

Portanto, o estudo ATTR-ACT combinado com o estudo de extensão demonstrou benefício maior de sobrevida com a dose de 80mg quando comparado à dose de 20mg. [0.700 (0.501-0.979), P = 0.0374]. A incidência de eventos adversos em ambas as doses de tafamidis foram comparáveis ao placebo. Após a publicação desse artigo, a Anvisa aprovou o uso do fármaco para o tratamento da CM-ATTR na dose de 80 mg/dia no Brasil.³⁰

Acoramidis: Foi avaliado no estudo ATTRIBUTE-CM fase 3 que acaba de ser concluído. Este estudo randomizou 421 pacientes para 800 mg de acoramidis duas vezes ao dia e 211 pacientes para placebo duas vezes ao dia. Após 30 meses, o resultado do desfecho primário hierárquico (priorização da mortalidade por todas as causas, seguida pela frequência cumulativa de hospitalização CV, mudança da linha de base em NT-proBNP e mudança da linha de base na distância de caminhada de 6 minutos) mostrou superioridade no grupo acoramidis (P < 0,0001). Além disso, todos os desfechos individuais do desfecho combinado foram significativamente melhores no grupo acoramidis do que no grupo placebo, com exceção da mortalidade por todas as causas.³¹ Apesar de não ser possível comparação entre o tafamidis e o acoramidis já que o estudo não foi desenhado prospectivamente para comparação, análises exploratórias sugerem melhor resultados para o acoramidis na redução do NT-proBNP e no aumento dos níveis séricos de TTR.

Inibidores da síntese hepática de TTR

Os silenciadores da expressão gênica que codificam a proteína transtirretina são aprovados para tratamento da polineuropatia causada pela amiloidose. Estudos multicêntricos fase 3 mostraram que essas medicações são efetivas em reduzir progressão das manifestações neurológicas.^{32,33}

Eles são representados atualmente pelo patisirana e vutrisiran (agentes terapêuticos de RNA de interferência) e inotersen e eplontersen (oligonucleotídeo *anti-sense*). Ambas as classes estão atualmente sendo testadas em estudos multicêntricos fase 3 em pacientes com diagnóstico de CM-ATTR.^{34,35}

Agindo a montante dos estabilizadores TTR, os silenciadores TTR são teoricamente sinérgicos com estabilizadores, mas faltam dados sobre a terapia de combinação.

Patisirana: O estudo APOLLO-B recém finalizado, atualmente em fase de extensão, é um estudo fase 3, randomizado, duplo cego, placebo-controlado, multicêntrico, global, multicêntrico, desenhado para avaliar os efeitos de patisirana na capacidade funcional e qualidade de vida

em pacientes com amiloidose ATTR com cardiomiopatia. Dados iniciais mostram que o estudo alcançou o desfecho primário de mudança do teste de caminhada de 6 minutos de 12 meses em relação ao do início do tratamento, quando comparado com placebo com valor de p de 0,0162. O estudo também alcançou o desfecho secundário de mudança de qualidade de vida medida pelo questionário de Kansas City comparada com placebo. O desfecho secundário composto de mortalidade por todas as causas e frequência de eventos cardiovasculares e modificação do teste de caminhada de 6 minutos não obteve resultado significativo estatisticamente. O estudo duplo cego envolveu 360 pacientes com cardiomiopatia, tanto hereditária como selvagem. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber 0,3mg/kg de patisirana ou placebo endovenoso, a cada três semanas, por um período de 12 meses. Após 12 meses, todos os pacientes passaram a receber patisirana no período de extensão.³⁶

• Patisirana para pacientes com transplante hepático prévio: O transplante de fígado foi o primeiro tratamento proposto para pacientes com amiloidose por transtirretina hereditária e polineuropatia. Apesar de resultados satisfatórios do tratamento passou-se a observar após transplante de fígado um progressivo declínio tanto da polineuropatia como também da função cardíaca, devido à deposição continuada de fibrilas amiloides, agora wild-type, persistindo com baixa qualidade de vida e alto risco de morte (7-30% em alguns estudos). Um estudo retrospectivo recente demonstrou que as causas de morte de um ano após transplante eram por depósito progressivo e piora da progressão da polineuropatia e da cardiopatia e que eventos cardíacos eram a causa líder de morte pós transplante de fígado.³⁸

Hartmut H. Schmidt avaliou a eficácia e segurança do patisirana em pacientes que persistiam com progressão da polineuropatia após transplante de fígado. Este foi um estudo aberto, em que 23 pacientes de 10 centros europeus, fizeram uso de Patisirana por 12 meses. Este estudo demonstrou que o patisirana tem a possibilidade de parar a progressão dos sintomas em pacientes após transplante de fígado em uso de medicamentos imunossupressores sem reações adversas preocupantes. (Figura 2) A indicação do uso de patisirana para pacientes com polineuropatia amiloidótica que têm seus sintomas progredindo após transplante de fígado passou a constar na bula do medicamento. Como é comum a progressão da cardiopatia após transplante de fígado, há possibilidade desta ocorrência ser considerada uma outra indicação no futuro.³⁸

Uma terapia emergente é a edição gênica alavancando Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas e o complexo Cas9 endonuclease-associado (CRISPR-Cas9), resultando na modificação permanente do DNA genômico. A experiência inicial em seis pacientes com ATTRv, como parte de um estudo clínico de fase 1, mostrou queda duradoura de níveis de TTR após uma única infusão. No dia 28 após a administração houve uma redução média sustentada de 87% da TTR no grupo que recebeu a dose mais alta. No seguimento de curto prazo, não houve eventos adversos maiores.³⁹ Este tratamento está em vias de ser avaliado para o tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloidótica em estudo fase 3.

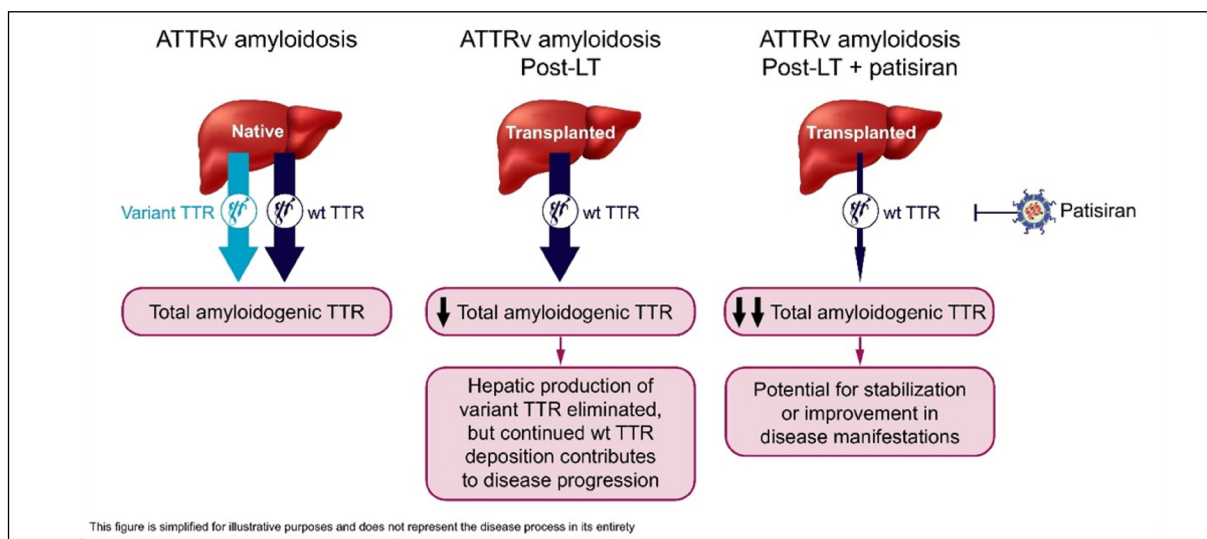


Figura 2. Ilustração da resposta de produção da transtiretina após transplante de fígado e após associação de transplante de fígado e patisirana.

Degradação e reabsorção das fibrilas amiloides depositadas

Disruptores da transtiretina mostraram-se efetivos em estudos *in vitro* e experimentais para promover a desagregação das fibras amiloides depositados nos tecidos, permitindo a reabsorção dos seus depósitos pelo sistema macrofágico. A doxiciclina com ácido taursodesoxicólico ou epiallocatequina-3-galato no chá verde seriam seus representantes. No entanto, os dados são limitados, e estes agentes não são mais recomendados como padrão de atendimento. Vários anticorpos antifibrilares diferentes foram desenvolvidos para a reabsorção amiloide desencadeada pelo sistema imunológico, mas, até o momento, esses agentes permanecem em ensaios clínicos ou falharam em atingir os pontos finais do estudo.

NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA AC POR CADEIA LEVE

O tratamento da amiloidose de cadeias leves é planejado iniciando-se com a decisão de se o paciente é elegível ou não a transplante de medula de óssea. Para os pacientes não elegíveis para o transplante terapias quimioterápicas com medicações antiplasmocitárias são a base do tratamento. Os esquemas utilizados são, em sua maioria, com base naqueles empregados para o mieloma múltiplo, destacando-se o tradicional esquema combinando ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona (CyBorD).⁴⁰

O estudo Andromeda, publicado em 2020, associou um anticorpo monoclonal anti-CD38 (daratumumabe) ao esquema CyBorD, com resultados promissores de melhora de resposta hematológica global, sobrevida livre de progressão e melhora de função orgânica, sendo também considerado um dos principais esquemas utilizados como terapia pré-transplante.⁴¹

Com o objetivo de atingir uma resposta orgânica de forma mais precoce e melhorar o desfecho dos pacientes com cardiopatia avançada, novas medicações vêm sendo testadas. Medicamentos antiamiloides CAEL-101 e birtamimabe, que se

ligam a epítomos crípticos presentes nas cadeias leves kappa e lambda quando estas adotam estruturas não nativas (tecido amiloide) são as mais recentes estudadas⁴². Nesse sentido, encontram-se em fase análise dois estudos multicêntricos de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança de CAEL-101 nessa população (NCT04512235 e NCT04504825).

O birtamimabe, é um anticorpo monoclonal concebido para neutralizar o amiloide solúvel circulante e depletar o amiloide depositado insolúvel, promovendo a depuração fagocitária. O uso desse medicamento tem se demonstrado promissor. Em 2018, o estudo VITAL de fase III – multicêntrico, global, randomizado, duplo-cego- demonstrou que a taxa de risco final (HR) favoreceu numericamente o uso de birtamimabe precedido de tratamento padrão (HR= 0,826 [95% IC]) em relação ao tratamento com placebo, em um grupo de pessoas recém-diagnosticadas com AL, virgens de tratamento e com alterações cardíacas. Ao longo de 9 meses também foi realizada uma análise *post hoc* acerca do tempo para mortalidade por todas as causas, revelando um benefício de sobrevida significativo (HR = 0,413 [95% IC]) em pacientes com alto risco de morte precoce. Dessa forma, birtamimabe é a única terapêutica em investigação que mostrou um benefício de sobrevivência significativo em pacientes com AL estágio IV/ Mayo2012.⁴³ O estudo AFFIRM-AL, projetado para confirmar os resultados de VITAL, está atualmente ativo e em análise.

Dada a escassez de estudos randomizados avaliando o papel do transplante e o surgimento de novas terapias no tratamento da forma AL, serão necessários novos estudos para entender se o transplante de medula óssea permanece sendo a terapia mais eficaz.

MONITORAMENTO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA E DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

Como vimos nas sessões anteriores, o conhecimento atual sobre CM-ATTR tem recebido muitos e relevantes avanços, não apenas em relação ao seu diagnóstico não invasivo, mas

também quanto ao surgimento de novas terapias específicas capazes de mudar a história natural desta condição grave e de curso inexorável se deixada sem tratamento.

A CM-ATTR pode ter história natural bastante variável, particularmente nos casos hereditários em que o genótipo influencia grandemente o grau de envolvimento cardíaco, que constitui o maior marcador prognóstico. Mas habitualmente o prognóstico é sombrio se a doença permanecer sem tratamento, com sobrevida mediana de 3,6 anos após o diagnóstico.

Com o surgimento de diferentes opções de tratamento, surge a necessidade de estabelecermos de forma mais clara quais métodos devem ser usados para permitir a monitoração da progressão da doença, tanto para detecção de casos em que o tratamento pode ser indicado no momento ideal de evolução da doença, bem como para detectar a progressão da doença a despeito do tratamento já instituído, o que pode indicar intensificação o tratamento ou mudança da abordagem terapêutica.

Na tentativa de suprir essa importante necessidade, recentemente, um painel de experts elaborou um documento contendo as recomendações sobre os parâmetros a serem monitorados, mediante emprego de métodos clínicos, biomarcadores e exames de imagem, para avaliar a progressão da doença, que se encontram resumido na figura 3.⁴⁴

Segundo essa recomendação, progressão da doença pode ser definida pela detecção de pelo menos um marcador em cada um dos seguintes domínios: 1. clínico e funcional, 2. biomarcadores laboratoriais, 3. imagens e ECG. Cada um desses domínios deve idealmente ser avaliado a cada seis meses em pacientes em seguimento.

O método de imagem padrão para avaliação da estrutura e função cardíaca é o Ecocardiograma e estudos recentes com emprego de imagens de deformação miocárdica tem mostrado aumento da sensibilidade para detecção de alterações da contratilidade miocárdica com melhores resultados na avaliação da resposta ao tratamento.⁴⁵

Além dessa abordagem, empregando métodos já consagrados e reunidos nesse consenso, alguns estudos mais recentes, têm indicado o potencial de novos métodos quantitativos de imagem para estimar a sobrecarga de material amiloide no miocárdio e possibilitar o monitoramento da progressão da doença. Nesse sentido, técnicas quantitativas aplicadas às imagens cintilográficas de radiotraçadores ósseos têm sido propostas para estimar o acúmulo da ATTR no miocárdio.^{46,47}

Nesse cenário, um estudo recente avaliou o emprego de imagens moleculares cintilográficas com Tc99m-DPD SPECT/CT, para acompanhamento de 40 pacientes com CM-ATTR tratados com tafamidis 61 mg uma vez ao dia, seguidos ao longo de nove meses.¹ Os principais resultados mostraram que os pacientes exibindo maior magnitude de redução do acúmulo miocárdico de Tc99m-DPD, avaliado por método quantitativo com cálculo de SUV (*standard uptake value*), exibiram maior redução dos valores de NT-ProBNP, do volume atrial esquerdo, do SLGVE, da fração de ejeção do VE e do VD e do índice cardíaco. Esses resultados reforçam a impressão de um grande potencial das imagens moleculares de acúmulo de marcadores ósseos miocárdicos como ferramenta para monitoração da resposta ao tratamento com drogas capazes de modificar o acúmulo da ATTR no miocárdio.¹⁵

Em contrapartida, variáveis derivadas de estudos de RMC, como a medida do VEC, a partir de imagens de mapa de T1, também tem sido proposta para monitoramento da progressão da AC-AATR. O VEC parece ter correlação com o acúmulo da proteína amiloide no interstício miocárdico. Em um estudo recente, Retzl et al. Investigaram 46 pacientes tratados com tafamidis (tafamidis 61 mg em 35 pacientes e tafamidis 20 mg em 15 pacientes) pelo tempo mediano entre 9 e 11 meses, em comparação a 19 pacientes virgens de uso de tafamidis. Os pacientes recebendo tafamidis apresentaram manutenção dos valores do volume extracelular (61 mg de tafamidis: 47,5% vs 47,7% - p=0,861; tafamidis 20 mg: 56,7

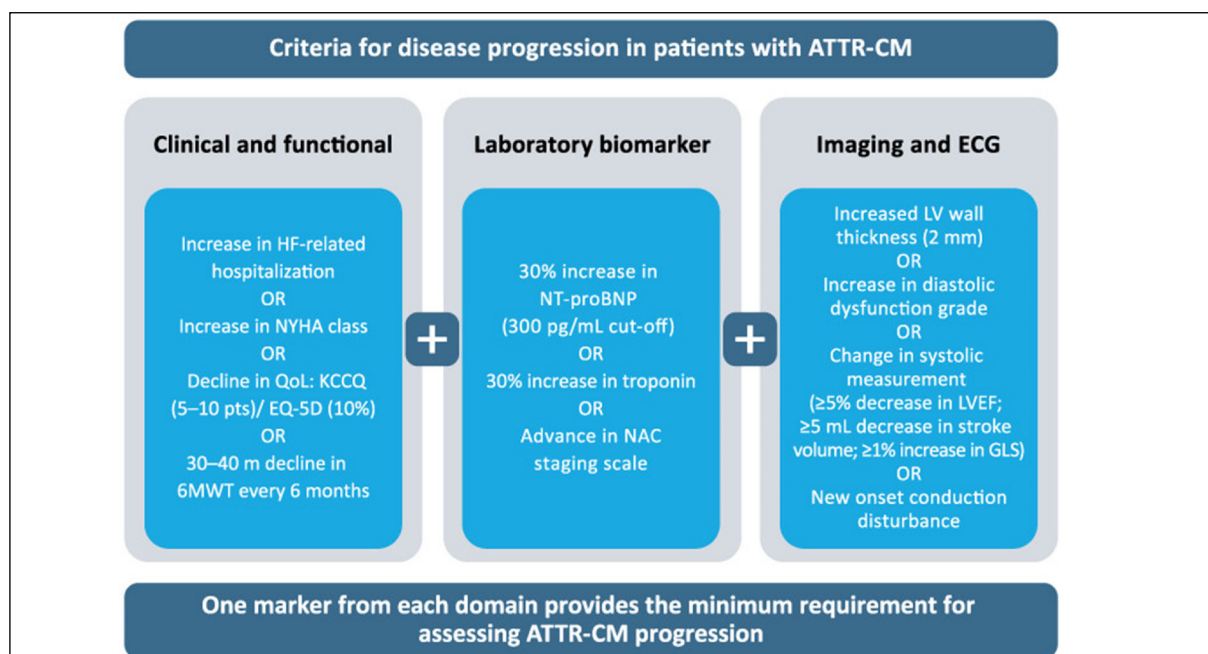


Figura 3. Sumário dos critérios clínicos, laboratoriais e de imagem para avaliação da progressão da ATTR-CM. Reproduzido a partir da.⁴⁴

vs. 57,5% - $p=0,0758$), enquanto os pacientes virgens de uso de tafamidis exibiram aumento do volume extracelular (49,3% vs 54,6% - $p=0,023$). A análise do efeito entre grupos mostrou efeito positivo do tafamidis 61 mg sobre o VEC em comparação aos controles.⁴⁸

Pelo exposto, é possível divisar que o desenvolvimento de métodos de imagem quantitativos para avaliar o acúmulo miocárdico amiloide é um campo ativo de pesquisa, com resultados recentes muito promissores, com grande potencial

para estabelecimento das ferramentas ideais de monitoração da progressão da doença e reposta ao tratamento para auxiliar no manejo terapêutico dos pacientes com CM-ATTR.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the international society of amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2022;29(4):213-9.
2. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7-22.
3. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da AC – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98
4. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48.
5. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
6. Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, Romanus D, Hughes M, Faller DV. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):278. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02414-6>.
7. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26.
8. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1567-8.
9. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural history, quality of life and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26.
10. IBGE – Censo 2022 [Internet]. s/d [acesso em 04 Set 2023]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/sobre/conhecendo-o-brasil.html>.
11. Fernandes F, Alencar Neto AC, Bueno BVK, Cafezeiro CR, Risato JH, Szor RS, et al. Clinical, Laboratory, and Imaging Profile in Patients with Systemic Amyloidosis in a Brazilian Cardiology Referral Center. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):422-32.
12. Fernandes F, Cafezeiro C, Val RM, Vieira APZ, Marques W, Correia EB, et al. Registry of Transthyretin Amyloidosis in the State of São Paulo (REACT-SP). *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2021;1(2):86-9.
13. Fumagalli C, Zampieri M, Perfetto F, Zocchi C, Maurizi N, Tasseti L, et al. Early Diagnosis and Outcome in Patients With Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(8):2185-91.
14. Ahmad S, Ashraf M, Salehin S, Hasan SM, Sadia H, Khalife W, et al. Healthcare and economic burden of heart failure with amyloidosis: An insight from National Readmission Database. *Am J Med Sci*. 2023;S0002-9629(23)01294-6.
15. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):221.
16. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Elshazly MB, Puri R, Saliba W, et al. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(9):1118-27.
17. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56.
18. Rapezzi C, Fontana M. Relative Left Ventricular Apical Sparing of Longitudinal Strain in Cardiac Amyloidosis: Is it Just Amyloid Infiltration?. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1174-6.
19. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy with Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851-62.
20. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065-123.
21. Quarta CC, Zheng J, Hutt D, Grigore SF, Manwani R, Sachchithanatham S, et al. 99mTc-DPD scintigraphy in immunoglobulin light chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(11):1304-11.
22. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
23. Arana-Achaga X, Goena-Vives C, Villaneuva-Benito I, Solla-Ruiz I, Jimenez AR, Gaspar TI, et al. Development and validation of a prediction model and score for transthyretin cardiac amyloidosis diagnosis: T-Amylo. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;1936-878X(23)00221-8.
24. Ritts AJ, Cornell RF, Swiger K, Singh J, Goodman S, Lenihan DJ. Current concepts of cardiac amyloidosis: diagnosis, clinical management, and the need for collaboration. *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):409-16.
25. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20.
26. Kittleson M, Ruberg F, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076-126.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
28. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf UM, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J*. 2023;44(31):2893-907.
29. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, Jaber WA, Spertus JA. Spirone-lactone in patients with an echocardiographic HFpEF phenotype suggestive of cardiac amyloidosis: results from TOPCAT. *JACC Heart Fail*. 2021;9(11):795-802.

30. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
31. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285-95.
32. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
33. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
34. ClinicalTrials.gov. CARDIO-TTRanform: A Phase 3 Global, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM). 2023 [acesso em 04 Set 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136171>.
35. ClinicalTrials.gov. APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy). 2023 [acesso em 04 Set 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997383>.
36. Maurer MS, Fontana M, Berk J, Gustafsson F, Simões M, Grogan M, et al. Primary results from Apollo-B, a phase 3 study of Patisiran in patients with transthyretin-mediated amyloidosis with cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2023;29(4):550.
37. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Chemla D, Benmalek A, Castaing D, et al. Cause of death analysis and temporal trends in survival after liver transplantation for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2018;25(4):253-60.
38. Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, Muñoz-Beamud F, Lladó L, Gillmore JD, et al. Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022;22(6):1646-57.
39. Gilmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(6):493-502.
40. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119(19):4387-90.
41. Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80.
42. Merlini G, Palladini G. Two-Hit Strategy for Treating AL Amyloidosis?. *Blood*. 2021;138(25):2596-8.
43. Gertz M, Trupuraneni R, Kinney G. Survival Benefit of Birtamimab in Mayo Stage IV AL Amyloidosis in the Phase 3 VITAL Study. *Clin Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2021;21(Supl 2):S51.
44. Pavia PG, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):895-905.
45. Giblin GT, Cuddy SAM, González-López E, Sewell A, Murphy A, Dorbala S, et al. Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(8):1029-39.
46. Kessler L, Costa PF, Kersting D, Jentzen W, Weber M, Ludike P, et al. Quantitative ^{99m}Tc-DPD-SPECT/CT assessment of cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2023;30(1):101-11.
47. Gherghe M, Lazar AM, StereaMC, Spiridon PM, Motas N, Gales LN, et al. Quantitative SPECT/CT Parameters in the Assessment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis-A New Dimension of Molecular Imaging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(6):242.
48. Rettl R, Mann C, Duca F, Dachs TM, Binder C, Ligios LC, et al. Tafamidis treatment delays structural and functional changes of the left ventricle in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(6):767-80.

PERICARDIOPATIA CRÔNICA. COMO ABORDAR E TRATAR PACIENTE COM DERRAME PERICÁRDICO E PERICARDITE CONSTRITIVA

CHRONIC PERICARDIOPATHY. HOW TO APPROACH AND TREAT A PATIENT WITH PERICARDIAL EFFUSION AND CONSTRICTIVE PERICARDITIS

RESUMO


O pericárdio é um saco fibroelástico que envolve o coração e os grandes vasos, contendo uma quantidade fisiológica de fluido entre seus folhetos parietal e visceral. Sua função está na lubrificação e proteção mecânica do coração, e exerce efeito hemodinâmico sobre os átrios e ventrículos, evitando dilatações das câmaras. Pericardite é um processo inflamatório do pericárdio e é a forma mais comum das doenças pericárdicas. Geralmente benigna e autolimitada, pode estar associada a tamponamento cardíaco ou constrição pericárdica. A pericardite crônica representa importante causa de morbidade e mortalidade cardiovascular e ampla gama de possíveis etiologias. Seu adequado manejo depende do uso criterioso dos exames complementares integrados à história clínica e ao exame físico. Neste capítulo, serão abordadas as principais síndromes clínicas relacionadas à pericardite crônica: derrame pericárdico e pericardite constritiva. Derrames pericárdicos pequenos e sem repercussão hemodinâmica, em geral, não demandam investigação ou tratamento específico. Em contrapartida, os derrames volumosos apresentam risco de tamponamento cardíaco e, por essa razão, exigem investigação etiológica e avaliação para drenagem, preferencialmente por videopericardioscopia. A pericardite constritiva é uma seqüela tardia da pericardite aguda e consiste em fibrose e perda de elasticidade do pericárdio. Como resultado, ocorrem restrição ao enchimento ventricular e insuficiência cardíaca (IC). A pericardiectomia é o tratamento de escolha e apresenta bons resultados, com resolução dos sintomas na maioria dos casos.

Descritores: Derrame Pericárdico; Pericardiectomia; Pericardite; Pericardite Constritiva; Pericárdio

ABSTRACT

The pericardium is a fibroelastic sac that surrounds the heart and great vessels, containing a physiological amount of fluid between its parietal and visceral layers. Its function is the lubrication and mechanical protection of the heart, and it exerts a hemodynamic effect on the atria and ventricles, preventing dilation of the chambers. Pericarditis is an inflammatory process of the pericardium and is the most common form of pericardial disease. Generally benign and self-limiting, it may be associated with cardiac tamponade or pericardial constriction. Chronic pericarditis represents an important cause of cardiovascular morbidity and mortality and a wide range of possible etiologies. Its adequate management depends on the judicious use of complementary exams integrated to the clinical history and physical exam. In this chapter, the main clinical syndromes related to chronic pericarditis are addressed: pericardial effusion and constrictive pericarditis. Small pericardial effusions without hemodynamic repercussions, in general, do not demand investigation or specific treatment. On the other hand, large effusions present a risk of cardiac tamponade and, for this reason, require etiological investigation and assessment for drainage, preferably by videopericardioscopy. Constrictive pericarditis is a late sequela of acute pericarditis and consists of fibrosis and loss of elasticity of the pericardium. As a result, restriction of ventricular filling and heart failure (HF) occur. Pericardiectomy is the treatment of choice and has good results, with resolution of symptoms in most cases.

Keywords: Pericardial Effusion; Pericardiectomy; Pericarditis; Pericarditis, Constrictive; Pericardium.

Dirceu Thiago Pessoa de
Melo¹ 

Henrique Martins de
Souza² 

Vagner Madrini Junior^{2,3} 

Paulo M. Pêgo-Fernandes² 

1. Hospital São Luiz Campinas - Rede D'Or. Campinas, SP, Brasil
2. Instituto do Coração (InCor) do Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo, SP, Brasil
3. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:

Henrique Martins de Souza
Instituto do Coração (InCor) do
HC-FMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44,
Cerqueira César,
CEP:05403-000 São Paulo, SP, Brasil.
henriquedesouza@gmail.com
henrique.msouza@hc.fm.usp.br

O pericárdio é um saco fibroelástico que envolve o coração e os grandes vasos contendo uma quantidade fisiológica de fluido entre seus folhetos parietal e visceral. Sua função está na lubrificação e proteção mecânica do coração e exerce efeito hemodinâmico sobre os átrios e ventrículos, evitando dilatações das câmaras. A pressão intrapericárdica e intratorácica em condições fisiológicas são iguais, variando entre +5 e -5 entre a inspiração e expiração, respectivamente.¹

A Pericardite é um processo inflamatório do pericárdio que tem múltiplas causas e se apresenta tanto como doença primária quanto secundária. Ela pode ser classificada como aguda (duração < 4 a 6 semanas), incessante (m duração > 4 a 6 semanas sem remissão), recorrente (novos sinais e sintomas de inflamação pericárdica após um intervalo sem sintomas de 4 a 6 semanas) ou crônica (duração > 3 meses).²

Neste capítulo, serão abordadas as principais síndromes clínicas relacionadas à pericardite crônica: derrame pericárdico e pericardites constritiva.

DERRAME PERICÁRDICO

O derrame pericárdico é um achado comum na prática clínica, variando desde um achado incidental até como primeira manifestação clínica de uma doença sistêmica. Existe um amplo espectro de efusões pericárdicas desde um indivíduo assintomático até casos de urgência médica, como o tamponamento pericárdico.

O espaço pericárdico é representado por uma cavidade virtual, separada pelos folhetos visceral e parietal que contém de 15 a 50 ml de ultrafiltrado plasmático.³ O acúmulo patológico de líquido nessa cavidade é denominado derrame pericárdico. Trata-se de doença comum e com espectro clínico amplo, variando desde pequenos derrames assintomáticos até o tamponamento cardíaco.^{1,4}

O derrame pericárdico pode ser classificado de diferentes formas, conforme representado na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação do derrame pericárdico.

Início
Agudo (< 1 semana)
Subagudo (1 semana a 3 meses)
Crônico (> 3 meses)
Tamanho
Pequeno < 10 mm
Moderado 10-20 mm
Grande > 20 mm
Distribuição
Loculado
Circunferencial
Efeito hemodinâmico
Sem tamponamento
Com tamponamento
Efusivo-constritivo
Tipo/composição
Exsudato, Transudato
Hidropéricárdio, hemopéricárdio, piopéricárdio, quilopéricárdio, pneumopéricárdio

Adaptada de Imazio et al.⁹

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas do derrame pericárdico dependem basicamente da etiologia, tamanho e velocidade do derrame pericárdico. Em geral, pequenos derrames não limitam o enchimento ventricular nem causam sintomas. No entanto, em derrames moderados ou grandes, o aumento da pressão pericárdica pode levar à compressão ventricular e ao enchimento diastólico restrito, uma condição conhecida como tamponamento cardíaco.^{5,6}

Nas patologias que ocasionam derrames de rápida instalação, tais como as hemorragias agudas (dissecção, trauma, iatrogenias, rotura miocárdica), a pressão intrapericárdica aumenta rapidamente, de minutos a horas, com quadro clínico de choque cardiogênico e até parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso ou assistolia. No entanto, em processos inflamatórios de baixa intensidade, a compressão cardíaca ocorre em semanas ou meses, com grande acúmulo de líquido em virtude da distensão e da adaptação do pericárdio (p. ex., hipotireoidismo, neoplasias). Nesses casos, sinais e sintomas de IC costumam preceder o colapso hemodinâmico.^{1,4-6} (Figura 1A)

No cenário de tamponamento cardíaco, o exame físico geralmente revela taquipneia com pulmões limpos, taquicardia, hipotensão arterial, abafamento de bulhas, estase jugular e pulso paradoxal. Em alguns casos, o sinal de Kussmaul, caracterizado pela distensão venosa jugular durante a inspiração, pode estar presente, embora ele seja mais frequente em pacientes com pericardite constritiva.^{7,8,11}

PULSO PARADOXAL

O pulso paradoxal (Figura 1C) tem alto valor preditivo positivo para a ocorrência de tamponamento e deve ser pesquisado em todos os pacientes com suspeita de derrame pericárdico. No entanto, é importante destacar que algumas situações dificultam sua interpretação condições que causam pulso paradoxal como: Obesidade, asma, infarto de ventrículo direito, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca crônica e pericardite constritiva (raro) e as que mascaram o pulso paradoxal, como: Insuficiência aórtica, CIA, hipertrofia de ventrículo direito sem hipertensão pulmonar, disfunção diastólica, altas pressões de enchimento e ventilação com pressão positiva.⁷

Em condições normais, a inspiração determina a queda da pressão intratorácica, o aumento do retorno venoso e a distensão do ventrículo direito. Entretanto, na vigência de tamponamento, a pressão intrapericárdica aumentada impede a distensão da parede livre do ventrículo direito, restringindo sua expansão. Com isso, o septo interventricular se desloca em direção ao ventrículo esquerdo (Figura 1B). O resultado é disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, queda do débito cardíaco e pulso paradoxal, definido como a queda da pressão arterial (PA) sistólica \geq 10 mmHg durante inspiração.^{1,4}

EXAMES COMPLEMENTARES

Eletrocardiograma

O Eletrocardiograma pode apresentar: Taquicardia sinusal, complexos QRS de baixa voltagem, com amplitude máxima de 5 mm em derivações do plano frontal e de 10 mm no plano horizontal. A alternância elétrica, definida como

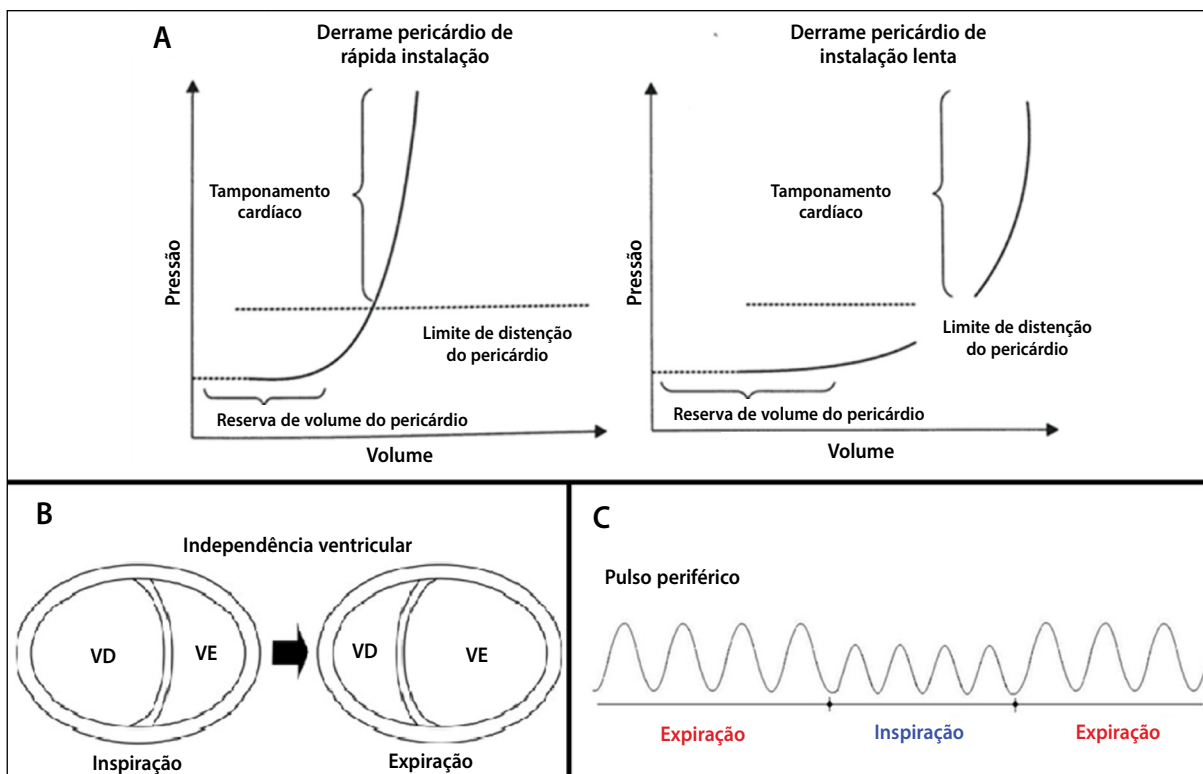


Figura 1. A. Curva de pressão-volume pericárdica. Em derrames agudos, pequenas variações de volume causam rápida elevação da pressão e tamponamento em minutos a horas. Em derrames crônicos, em virtude dos mecanismos de adaptação, maior variação de volume é necessária para atingir a zona de tamponamento. B. Diagrama esquemático mostrando a dependência interventricular. Na inspiração (esquerda), há um deslocamento do septo ventricular em direção ao ventrículo esquerdo; e na expiração (direita), há um deslocamento do septo ventricular em direção ao ventrículo direito. Adaptado de Klein.¹² C. Ilustração de pulso paradoxal.

a alteração da amplitude do QRS a cada batimento, em decorrência da mobilidade do coração no fluido pericárdico (swinging heart syndrome), é um achado muito sugestivo. (Figura 2A) Achados compatíveis com pericardite aguda (inversão de T, infradesnívelamento de PR, supradesnívelamento difuso do ST) podem também estar presentes.⁴

Radiografia de tórax

Em pacientes com tamponamento agudo, a radiografia de tórax é normal na maioria dos casos. Usualmente 200 ml de líquido é necessário para determinar aumento da área cardíaca. Em pacientes com derrames de lenta instalação, pode haver grande aumento de área cardíaca com morfologia globosa.²

Ecocardiograma

É o exame mais importante para pacientes com suspeita de tamponamento cardíaco. (Figura 2B) Seus achados podem preceder o surgimento de hipotensão arterial e pulso paradoxal, permitindo diagnóstico e tratamento precoce. Os principais achados incluem:^{1,4-6}

- Colapso diastólico do átrio direito.
- Colapso diastólico precoce do ventrículo direito.
- Interdependência ventricular.
- Dilatação da veia cava inferior e ausência de colapso inspiratório (menor que 50%).
- Fluxo diastólico reverso em veias hepáticas.
- Redução do fluxo mitral (maior ou igual a 30%) e aumento

do fluxo tricúspide com a inspiração.

O ecocardiograma possui algumas limitações decorrentes de alterações em órgãos adjacentes que podem simular afecções pericárdicas, tais como: atelectasias, derrame pleural, massas mediastinais e intrapericárdicas. No pós-operatório de cirurgia cardíaca, derrames localizados ou hematomas podem ser de difícil identificação. Nesses pacientes, em vista de forte suspeita clínica de tamponamento, o ecocardiograma não deve ser usado como medida para descartar o diagnóstico, abrindo mão de outros exames.

Tomografia e ressonância cardíaca

Em pacientes com janela ecocardiográfica desfavorável, tomografia (Figura 2D) e ressonância cardíaca podem ser úteis para detectar derrames localizados, espessamento e calcificação pericárdica, colapso de câmaras cardíacas e dilatação da veia cava inferior. Além disso, fornecem informações adicionais de estruturas mediastinais e pulmonares.⁸

Tratamento

Em pacientes com derrame pericárdico pequeno, sem repercussão hemodinâmica, sinais inflamatórios ou suspeita de doenças sistêmicas potencialmente tratáveis, a investigação etiológica usual não é necessária. Nesses casos, avaliação clínica e ecocardiograma seriados são suficientes.^{1,4,9}

Nos pacientes com derrames moderados ou grandes, todo esforço deve ser realizado na pesquisa da causa de base, com objetivo de direcionar o tratamento específico

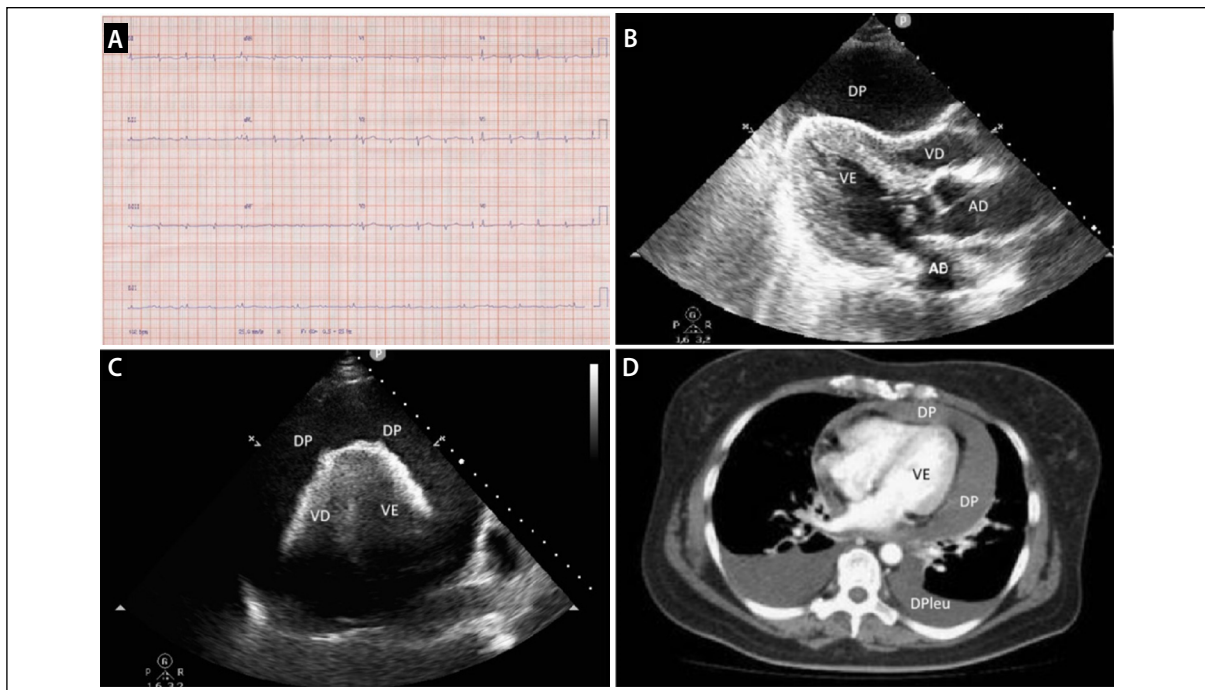


Figura 2. A. ECG de paciente com derrame pericárdico volumoso e tamponamento. Complexos QRS de baixa amplitude e alternância elétrica. B. Ecocardiograma revela derrame pericárdico re-levante associado à compressão de câmaras cardíacas direitas. C. Ecocardiograma com derrame pericárdico importante. D. Tomografia de Tórax com derrame pleuropericárdico; DP: derrame pericárdico; VE Ventrículo Esquerdo; VD Ventrículo Direito; AE Átrio Esquerdo; AD Átrio Direito; DPleu Derrame Pleural. (Fonte: Setor de Imagem Cardiovascular do Instituto do Coração juntamente com a Unidade de Miocardiopatias).

(doenças autoimunes, tuberculose, neoplasias etc.).¹⁰⁻¹³ Nos casos idiopáticos, estáveis hemodinamicamente e associados à elevação das provas de atividade inflamatória (PCR e VHS), o tratamento inicial com anti-inflamatórios e colchicina pode ser indicado com bons resultados.

Nos casos de derrame pericárdico importante ou com sinais de tamponamento cardíaco, a drenagem do líquido deve ser indicada. A técnica utilizada dependerá do contexto clínico e da disponibilidade de recursos. Na sala de emergência, em quadros com importante instabilidade hemodinâmica, o procedimento de escolha é a pericardiocentese.^{1,4}

Como alternativa pode ser realizada a drenagem cirúrgica com realização de janela pericárdica ou videopericardioscopia. Idealmente, em todos os casos deve ser posicionado um dreno até que o débito seja menor que 30 ml/24 horas. Em pacientes instáveis, enquanto não se realiza a drenagem, a infusão de volume intravenoso pode aumentar a pré-carga, retardando o colapso da parede ventricular.⁸ O uso de diuréticos e ventilação não invasiva com pressão positiva deve ser evitado, pois diminui a pré-carga precipitando o tamponamento.

A análise do líquido e a biópsia pericárdica são fundamentais para elucidação diagnóstica, embora possua baixo rendimento. No líquido pericárdico podem ser avaliados: celularidade, proteínas totais, glicose, LDH, o ADA (adenosina deaminase), marcadores tumorais (CEA, AFP, CA19-9, CA-125), cultura para fungos, bactérias e micobactérias, além de PCR (*polymerase chain reaction*) para vírus cardiotrópicos e o bacilo da tuberculose.^{1,4,14}

A janela pericárdica é uma técnica efetiva para drenagem pericárdica. Tem a vantagem de permitir a realização simultânea de procedimentos adicionais, tais como a biópsia de massas

mediastinais ou o tratamento de um derrame pleural.^{3,15} Entretanto, a necessidade de ventilação pulmonar única, anestesia geral e a necessidade de posicionamento lateral.^{1,16}

O uso da videopericardioscopia é uma técnica, minimamente invasiva, que permite a análise visual do pericárdio e a seleção do melhor local para se obterem amostras de tecido.¹⁷ Essa técnica pode aumentar o rendimento da biópsia de 15% a 20% (quando realizada às cegas) para até 65%.¹⁸ Além de oferecer as vantagens da abordagem subxi-foide tradicional, o paciente permanece na posição supina e o acesso está prontamente disponível para pericardiocentese, se houver instabilidade após a indução; pode ser realizada sob anestesia local; não necessita de ventilação pulmonar única; não penetra o espaço pleural e a incisão abdominal não confere risco de neuralgia prolongada que pode ocorrer após a toracotomia.^{1,9,19} Portanto, recomenda-se seu uso sempre que possível.

O prognóstico do derrame pericárdico depende essencialmente de seu tamanho e etiologia. Os casos idiopáticos e de tamanho pequeno ou moderado usualmente apresentam bom prognóstico. Entretanto, os derrames grandes evoluem para tamponamento cardíaco em até 35% dos casos, independentemente da etiologia.²⁰ Por essa razão, nesses casos a drenagem não deve ser retardada.

O derrame pericárdico neoplásico apresenta prognóstico reservado na maioria dos pacientes e altas taxas de recidiva e tamponamento. Nesse cenário, tratamentos específicos podem ser considerados dependendo do tipo de tumor e do prognóstico do paciente; os principais incluem: janela pericárdica, quimioterapia intrapericárdica, pericardiotomia percutânea por balão e injeção intrapericárdica de agentes esclerosantes.⁴

Pericardiocentese percutânea

A pericardiocentese percutânea deve ser realizada com uso de agulha e fio-guia através do acesso subxifoide. A agulha deve ser direcionada para o ombro esquerdo, mantendo ângulo de 30° com a pele. Esse posicionamento é extrapleural e evita lesões de coronárias, epicárdio e artérias mamárias. Após posicionamento da agulha, introduz-se um fio-guia através do qual um cateter de pigtail será posicionado para drenagem. Em derrames volumosos, recomenda-se drenagem lenta para evitar a síndrome de descompressão aguda do ventrículo direito.

O procedimento pode ser guiado pelo ecocardiograma à beira-leito ou por radioscopia no laboratório de hemodinâmica. As complicações graves têm prevalência de 1,3% a 1,6% e incluem: perfuração do miocárdio e/ou das artérias coronárias, embolia de ar, pneumotórax e perfuração de vísceras abdominais e cavidade peritoneal.⁴

Em alguns grupos de pacientes, a pericardiocentese percutânea é contraindicada, como: pós-operatório de cirurgia cardíaca, ruptura de parede livre ventricular e dissecação de aorta.^{1,4,21} Nesses casos, a formação de coágulos torna impossível a remoção de material com uso de agulhas, e a drenagem cirúrgica deve ser indicada. Em derrames localizados pode ser necessária a drenagem por toracoscopia, janela subxifoide ou esternotomia mediana.

PERICARDITE CONSTRICTIVA

Etiologia

A pericardite constrictiva é consequência da inflamação crônica do pericárdio, que se torna espessado e calcificado desencadeando restrição do enchimento diastólico dos ventrículos, queda do volume sistólico e redução do débito cardíaco.^{1,4} As causas mais frequentes da doença são a tuberculose, pericardite bacteriana, neoplasias e cirurgia cardíaca prévia, que pode se manifestar de diferentes formas de acordo com a localização, a extensão e o grau de espessamento pericárdico.⁴ As principais etiologias estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Principais etiologias da pericardite constrictiva.

1. Idiopática
2. Infeciosa
– Tuberculose
– Viral
– Bacteriana
– Fúngica
– Parasitária
3. Pós-radioterapia
4. Pós-cirurgia cardíaca
5. Pós-trauma cardíaco
6. Neoplasias
7. Colagenoses
– Lúpus eritematoso sistêmico
– Artrite reumatoide
8. Pós-infarto agudo do miocárdio
9. Tóxica/metabólica
– Uremia, reação a drogas

Fisiopatologia

Na pericardite constrictiva o pericárdio espessado limita a expansão dos ventrículos durante a diástole. Desse modo, no momento em que se abrem as valvas atrioventriculares, ocorre rápido enchimento dos ventrículos e aumento abrupto da pressão diastólica. Como resultado, a maior parte do enchimento ventricular ocorre no terço inicial da diástole e, a partir do momento em que o pericárdio determina a máxima expansão da cavidade, cessa o aumento de volume e de pressão em seu interior.

Essas alterações determinam no cateterismo direito o padrão chamado de dip (descenso Y rápido) e plateau, ou "sinal da raiz quadrada", na curva de pressão venosa devido à queda inicial da pressão, ao aumento abrupto e à estabilização. Além disso, ocorre aumento das pressões de átrio direito, ventrículo direito e capilar pulmonar, culminando com a equalização das pressões de enchimento nas quatro câmaras cardíacas.^{1,4,22}

Em virtude da restrição diastólica e menor tensão parietal, postula-se que ocorra menor estímulo à liberação de peptídeo natriurético tipo B. Em estudos prévios, a pericardite constrictiva apresentou menores níveis de BNP quando comparada a outras síndromes restritivas.²³

Em pacientes com fisiologia constrictiva, a inspiração determina aumento de retorno venoso para as câmaras direitas do coração e diminuição para as câmaras esquerdas.²⁴ O ventrículo direito, ao receber maior volume sanguíneo durante a diástole, é impedido pelo pericárdio espessado de expandir sua parede livre. Como resultado, ocorre desvio do septo interventricular em direção ao ventrículo esquerdo, com consequente redução do enchimento diastólico, do volume e da pressão sistólica. Assim, ocorre um aumento das pressões de enchimento em câmaras direitas associado à redução da pré-carga em câmaras esquerdas e do débito cardíaco. Esse fenômeno é denominado interdependência ventricular, marco fisiopatológico da doença constrictiva e ferramenta útil para diferenciá-la das cardiomiopatias restritivas.²²⁻²⁴

Quadro clínico

O quadro clínico é sugestivo de IC direita com anasarca, ascite, distensão abdominal e edema de membros inferiores, que podem ser agravados por enteropatia perdedora de proteínas. Sintomas inespecíficos incluem fadiga, anorexia, náuseas, dispepsia e perda de peso.

Ao exame físico observa-se paciente com caquexia cardíaca, elevação de pulso venoso jugular e sinal de Kussmaul. O *knock* pericárdico é um achado sugestivo de pericardite constrictiva; trata-se de som rude, protodiastólico, que ocorre devido à vibração da parede ventricular na fase de enchimento rápido. Em razão da fisiopatologia semelhante, por vezes é difícil diferenciá-lo da terceira bulha cardíaca (B3). A ausculta pulmonar geralmente revela pulmões limpos. O pulso arterial é usualmente normal, entretanto, nos casos mais graves associados à disfunção ventricular, pode se apresentar filiforme.

EXAMES COMPLEMENTARES

Eletrocardiograma

Alterações inespecíficas do segmento ST e onda T, ondas Q patológicas, complexos QRS de baixa voltagem, bloqueio atrioventricular, fibrilação atrial, sinais de sobrecarga atrial ou distúrbios da condução intraventricular.⁴

Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

Podem ser úteis no diagnóstico diferencial com outras síndromes restritivas. Valores normais ou pouco elevados falam a favor de pericardite constrictiva.²³

Radiografia de tórax

Calcificações pericárdicas (Figura 3C) e derrame pleural podem ser observados em até um terço dos pacientes.²⁵

Ecocardiograma

O ecocardiograma apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico de pericardite constrictiva. Os principais achados incluem:²⁷⁻²⁹

- Espessamento pericárdico (Figura 3A e 3B).
- Movimentação anormal do septo interventricular.
- Dilatação e ausência de colapso inspiratório da veia cava inferior.
- Variação respiratória dos fluxos mitral (maior que 25%) e tricúspide (maior que 40%).
- Ondas E com velocidade normal ou aumentada.

Tomografia e ressonância magnética cardíacas

Podem demonstrar espessamento e calcificação pericárdica (Figura 3D), movimentação atípica do septo interventricular e dilatação da veia cava inferior. Além disso, a presença de edema e realce tardio pericárdico pode sugerir processo inflamatório em atividade, o que abre perspectivas para o tratamento etiológico. Aproximadamente 20%

dos pacientes que são submetidos a tratamento cirúrgico têm espessura pericárdica normal, portanto esse achado não descarta o diagnóstico. A ressonância pode ser útil na identificação de cardiomiopatias restritivas, importante diagnóstico diferencial.²⁶⁻²⁸

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial da pericardite constrictiva são as cardiomiopatias restritivas, tais como: amiloidose, sarcoidose, endomiocardiofibrose, síndrome hipereosinofílica e desordens secundárias à quimioterapia ou à radiação.²⁹

Em alguns casos é difícil a diferenciação entre restrição e constrição, já que há grande semelhança entre os parâmetros hemodinâmicos dessas duas entidades.

Nos pacientes com cardiomiopatia restritiva, a complacência reduzida dos ventrículos pode determinar aumento das pressões de enchimento diastólico, equalização das pressões nas câmaras cardíacas e o padrão dip-plateau. Entretanto, a interdependência ventricular com desvio do septo e a variação respiratória das pressões de enchimento são achados típicos da fisiologia constrictiva. A Tabela 3 resume as principais diferenças entre as duas entidades.

Tratamento

Em pacientes com quadro clínico sugestivo de pericardite constrictiva sem calcificação pericárdica séria e com sinais de atividades inflamatórias pericárdica e sistêmica, o tratamento clínico pode ser considerado antes da indicação da cirurgia de pericardiectomia. Nesses casos, o tratamento etiológico (por exemplo, nos casos de tuberculose e colagenoses) ou com anti-inflamatórios (nos casos idiopáticos) pode levar à completa reversão dos sinais de IC.^{1,4,27,30} À essa condição dá-se o nome de pericardite constrictiva transitória.³¹

Nos casos sintomáticos, em que não há sinais de inflamação e o espessamento e calcificação pericárdica estão presentes, a cirurgia de pericardiectomia não deve

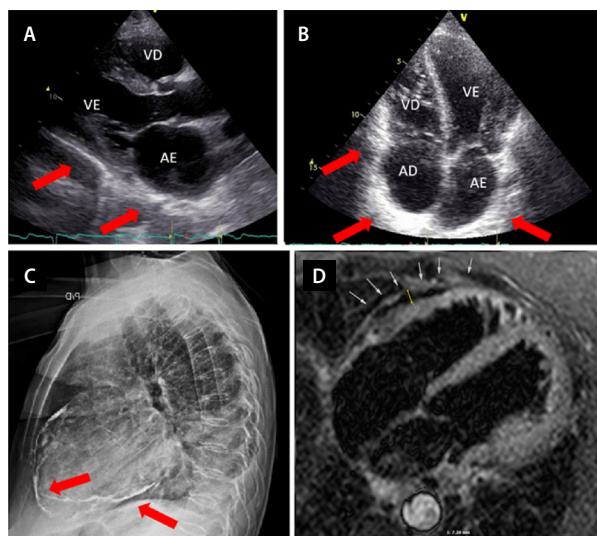


Figura 3. Ecocardiograma transtorácico em janela paraesternal eixo longo revelando espessamento pericárdico importante (seta vermelha) em paciente com pericardite constrictiva. B Ecocardiograma transtorácico em janela apical quatro câmaras revelando espessamento pericárdico importante (seta vermelha) em paciente com pericardite constrictiva. C Radiografia de tórax em perfil evidenciando espessamento pericárdico (setas vermelhas). D Ressonância cardíaca revelando espessamento pericárdico importante (setas brancas) em paciente com pericardite constrictiva, com pericárdio medindo 7 mm (linha amarela). VE Ventrículo Esquerdo; VD Ventrículo Direito; AE Átrio Esquerdo; AD Átrio Direito; (Fonte: Setor de Imagem Cardiovascular do Instituto do Coração juntamente com a Unidade de Miocardiopatias).

Tabela 4. Diagnóstico diferencial entre pericardite constrictiva e cardiomiopatias restritivas.

	Constrição	Restrição
Pulso paradoxal	1/3 dos casos	Ausente
Knock pericárdico	Presente	Ausente
B3, B4, sopro regurgitativo	Raro	Comum
ECG: baixa voltagem QRS	Comum	Raro
Radiografia de tórax	Calcificação	Congestão pulmonar
Variação respiratória das pressões/fluxos esquerda-direita	Aumentada	Normal
Desvio do septo interventricular	Presente	Ausente
Espessura da parede do ventrículo	Normal	Aumentado
Doppler tecidual/Velocidade/Onda E	Aumentada	Reduzida
Hipertensão pulmonar	Ausente	Presente
Equalização das pressões de enchimento esquerda-direita	Presente	Esquerda > direita mais que 5 mmHg
Pressões de enchimento > 25 mmHg	Raro	Comum
Sinal da raiz quadrada	Presente	Variável

ser adiada, pois pacientes em classe funcional avançada (III-IV da NYHA) e com longo período entre os sintomas e a cirurgia apresentam maior mortalidade e menor benefício com o procedimento.³⁷ Além desses, os principais preditores de desfecho são: idade, hiponatremia e disfunção hepática e renal. Em relação à etiologia, os pacientes com pericardite secundária à radioterapia têm pior prognóstico quando comparados àqueles com causa idiopática.³²⁻³⁴

Existem dois tipos de abordagem cirúrgica para ressecção do pericárdio: toracotomia anterolateral e esternotomia mediana.³⁵ O sucesso do procedimento depende diretamente do grau de atrofia e fibrose miocárdica, assim como do grau de calcificação e adesão entre epicárdio e pericárdio que dificultam o debridamento cirúrgico.^{1,4,32,34} A mortalidade relacionada ao procedimento varia de 6% a 12%, e as principais complicações incluem disfunção ventricular esquerda aguda, sangramento e ruptura de parede ventricular.³²

Em pacientes com indicação precoce do procedimento é frequente a remissão completa dos sintomas, e a sobrevida em longo prazo é igual à da população geral. Entretanto, nos pacientes com intervenção tardia pode não haver remissão completa. Nesse grupo, segundo Senni e cols, apenas 40% dos pacientes apresentam normalização da hemodinâmica cardíaca no pós-operatório em três meses, podendo chegar a 60% em dois anos.³⁶

Enquanto não é realizada a cirurgia, os diuréticos podem aliviar os sintomas de hipervolemia. Betabloqueadores devem ser evitados, pois com a restrição ao enchimento ventricular o débito cardíaco é mantido com o aumento da frequência cardíaca.

As principais síndromes clínicas relacionadas à pericardite crônica são derrame pericárdico e pericardite constritiva. Derrames pericárdicos pequenos e sem repercussão hemodinâmica, em geral, não demandam investigação ou tratamento específico. Em contrapartida, os derrames volumosos apresentam risco de tamponamento cardíaco e, por essa razão, exigem investigação etiológica e avaliação para drenagem, preferencialmente por videopericardioscopia. A pericardite constritiva é uma seqüela tardia da pericardite aguda e consiste em fibrose e perda de elasticidade do pericárdio. Como resultado, ocorre restrição ao enchimento ventricular e insuficiência cardíaca (IC). A pericardiectomia é o tratamento de escolha e apresenta bons resultados, com resolução dos sintomas na maioria dos casos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERENCIAS

1. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, Sinak LJ, Hayes SN, Melduni RM, et al. Pericardial Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(6):572-93.
2. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1522-30.
3. Shabetai R. Function of the normal pericardium. *Clin Cardiol.* 1999;22(1 Supl 1):14-5.
4. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet.* 2004;363(9410):717-27.
5. Spodick DH. Acute Cardiac Tamponade. *N Engl J Med.* 2003;349(7):684-90. doi:10.1056/NEJMra022643.
6. Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):965-1012.e15.
7. Schairer JR, Biswas S, Keteyian SJ, Ananthasubramaniam K. A Systematic Approach to Evaluation of Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade. *Cardiol Rev.* 2011;19(5):233-8.
8. Yared K, Baggish AL, Picard MH, Hoffmann U, Hung J. Multimodality Imaging of Pericardial Diseases. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):650-60.
9. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J.* 2013;34(16):1186-97.
10. Syed FF, Mayosi BM. A Modern Approach to Tuberculous Pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(3):218-36.
11. Lestuzzi C. Neoplastic pericardial disease: Old and current strategies for diagnosis and management. *World J Cardiol.* 2010;2(9):270-9.
12. Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart.* 2011;97(22):1882-92. doi:10.1136/heartjnl-2011-300054.
13. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):157-63.
14. Karatolios K, Pankuweit S, Maisch B. Diagnostic value of biochemical biomarkers in malignant and non-malignant pericardial effusion. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):337-44.
15. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-64.
16. Pêgo-Fernandes PM, Kazantzis Tamara. Pericardiectomia subxifóideia e por pleuroscopia. In: Pêgo-Fernandes PM, Wasum Mariani A, Bibas BJ, Minamoto H, Milanez de Campos JR, Cardoso PFG, et al., editors. *Atlas Multimídia de Cirurgia Torácica* HCFMSUP. São Paulo: Editora dos Editores; 2023. p. 1-711.
17. Abrão FC, Bibas BJ, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Utilidade da pericardioscopia no diagnóstico de derrame pericárdico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(5):e128-30.
18. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy—a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):317-28.
19. Chang SA. Tuberculous and Infectious Pericarditis. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):615-22.
20. Sagristà-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-Term Follow-up of Idiopathic Chronic Pericardial Effusion. *N Engl J Med.* 1999;341(27):2054-9.
21. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(1):143-211.
22. Osterberg L, Vagelos R, Edwin Atwood J. Case Presentation and Review: Constrictive Pericarditis. Alerts, Notices, and Case Reports. 1998;169(4):232-9.
23. Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, et al. The Efficacy of Brain Natriuretic Peptide Levels in Differentiating Constrictive Pericarditis From Restrictive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1900-2.
24. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of edema in constrictive pericarditis. *Studies*

- of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones before and after pericardiectomy. *Circulation*. 1991;83(6):1880-7.
25. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, Danielson GK, Mahoney DW, Seward JB, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: Evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation*. 1999;100(13):1380-6.
26. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, Schaff HV, Tajik AJ, Tazelaar HD, et al. Constrictive Pericarditis in 26 Patients With Histologically Normal Pericardial Thickness. *Circulation*. 2003;108(15):1852-7.
27. Feng D, Glockner J, Kim K, Martinez M, Syed IS, Araoz P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: A pilot study. *Circulation*. 2011;124(17):1830-7.
28. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, Tan CD, Popovic ZB, Rajeswaran J, et al. Pericardial Delayed Hyperenhancement With CMR Imaging in Patients With Constrictive Pericarditis Undergoing Surgical Pericardiectomy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(11):1180-91.
29. Hancock EW. Cardiomyopathy: Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart*. 2001;86(3):343-9.
30. Hoit BD. Management of effusive and constrictive pericardial heart disease. *Circulation*. 2002;105(25):2939-42.
31. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, Schaff HV, Mulvagh SL, Oh JK. Transient constrictive pericarditis: Causes and natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):271-5.
32. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, Schoenhagen P, Ozduran V, Houghtaling PL, et al. Constrictive pericarditis: Etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1445-52.
33. Schwefer M, Aschenbach R, Heidemann J, Mey C, Lapp H. Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(3):502-10.
34. Cameron J, Oesterle SN, Baldwin JC, William Hancock E. The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *Am Heart J*. 1987;113(2 Pt 1):354-60.
35. Chowdhury UK, Subramaniam GK, Kumar AS, Airan B, Singh R, Talwar S, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: A clinical, echocardiographic, and hemodynamic evaluation of two surgical techniques. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):522-9.
36. Senni M, Redfield MM, Ling LH, Danielson GK, Tajik AJ, Oh JK. Left ventricular systolic and diastolic function after pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis: Doppler echocardiographic findings and correlation with clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1182-8.

ENDOMIOCARDIOFIBROSE: COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR?

ENDOMYOCARDIAL FIBROSIS: HOW TO DIAGNOSE AND TREAT?



Clique para acessar
o Podcast

Gardênia da Silva Lobo

Oishi^{1,2}

Rafael Ruas Nastari, Ruiza

Gonçalves Rocha¹

Juliana Alzira Gonzales

Oliveira Leguizamon¹

Vera Maria Cury Salemi^{1,3}

Viviane Tiemi Hotta^{1,2}

1. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/ HCMUSP). São Paulo, SP, Brasil

2. Fleury Medicina e Saúde. São Paulo, SP, Brasil.

3. Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Viviane Tiemi Hotta

Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho

Aguar, 44. Cerqueira César.

CEP :05403-000. São Paulo, SP, Brasil.

viviane.hotta@gmail.com

viviane.hotta@grupofleury.com.br

RESUMO

Endomiocardiopatia (EMF) é uma importante causa de cardiomiopatia restritiva que atinge de 10 a 12 milhões de pessoas no mundo, sendo a maioria dos casos em regiões tropicais e subtropicais de países subdesenvolvidos. Caracteriza-se por espessamento fibroso extenso do subendocárdio e do miocárdio subjacente, levando a obliteração apical ventricular fibrótica, distorção da arquitetura dos ventrículos, tromboembolismo, insuficiência valvar e disfunção diastólica restritiva. A etiologia permanece desconhecida e várias hipóteses etiológicas foram sugeridas, como a hipereosinofilia, fatores dietéticos como a desnutrição, infecções parasitárias, autoimunidade e predisposição genética, porém nenhum dos fatores estudados poderia explicar de forma independente a relação causal com a doença. A história natural compreende três fases: fase inflamatória aguda, caracterizada por miocardite eosinofílica; fase transitória progressiva, com evidência de necrose subendocárdica e fase crônica com espessamento fibrótico, organização de trombos e padrão diastólico restritivo. A maioria dos casos apresenta sintomas na fase crônica, e a sintomatologia depende do ventrículo acometido e da duração da doença. Exames de imagem, como o ecocardiograma e a ressonância nuclear magnética, são fundamentais para a elucidação diagnóstica da doença. Pacientes com EMF apresentam prognóstico reservado, e o tratamento consiste no manejo medicamentoso para insuficiência cardíaca e arritmias, uso de anticoagulantes em pacientes com fibrilação atrial ou trombos intracavitários, e cirurgia, como a ressecção da fibrose endocárdica e a plastia ou troca valvar. Novos estudos para elucidação da etiopatogenia e otimização de novos alvos terapêuticos são necessários para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes portadores de EMF.

Descritores: Fibrose Endomiocárdica; Cardiomiopatia Restritiva; Doenças Negligenciadas; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Endomyocardial fibrosis (EMF) is an important cause of restrictive cardiomyopathy that affects 10 to 12 million people worldwide, predominantly in tropical and subtropical regions of the developing world. It is characterized by extensive fibrous thickening of the subendocardium and underlying tissue, leading to fibrotic ventricular apical obliteration, ventricular architectural dysfunction, thromboembolism, valve dysfunction, and restrictive diastolic dysfunction. The etiology remains unknown and several etiological hypotheses have been suggested, such as hypereosinophilia, dietary factors such as malnutrition, parasitosis, autoimmunity and genetic predisposition, but none of these factors could independently explain the causal relation with EMF. Its natural history include three phases: acute inflammatory phase, characterized by eosinophilic myocarditis; transient progressive form containing subendocardial necrosis, and a chronic phase, characterized by fibrosis thickening, thromboembolism and restrictive ventricular filling pattern. Most cases present symptoms in the chronic phase, and the symptomatology depends on the affected ventricle and the duration of the disease. Imaging tests, such as echocardiography and cardiac nuclear magnetic resonance, are fundamental for the diagnostic elucidation of the disease. Patients with EMF have poor prognosis; EMF is usually managed by medical therapy for heart failure and arrhythmias, anticoagulation in patients with atrial fibrillation or intracavitary thrombi, and surgery, such as resection of endocardial fibrosis and valve repair or replacement. Research on etiopathogenesis and optimization of new therapeutic targets are needed to improve the prognosis and quality of life of patients with EMF.

Keywords: Endomyocardial Fibrosis; Cardiomyopathy, Restrictive; Neglected Diseases; Diagnosis Treatment.

INTRODUÇÃO

Endomiocardiopatia (EMF), ou doença de Davies,¹ representa uma importante causa de cardiomiopatia restritiva, de etiologia desconhecida até o momento e considerada negligenciada, com maior prevalência em países localizados nas regiões tropicais e subtropicais na África, Ásia e América do Sul.²⁻⁴ Estima-se que a EMF seja a cardiomiopatia restritiva mais comum no mundo, afetando cerca de 10 a 12 milhões de pessoas.⁵

A população predominantemente acometida pela EMF é a de indivíduos jovens e de baixo nível socioeconômico e provenientes de países subdesenvolvidos, e pode-se observar pico de incidência bimodal aos 10 e 30 anos de idade.^{3,6} Com relação ao sexo, existe uma distribuição variável entre os países onde a EMF é endêmica. No Brasil, há um acometimento maior do sexo feminino na proporção de 5:1, enquanto em outros países como a Nigéria, ocorre preferencialmente no sexo masculino, na proporção de 2:1.⁷

A EMF é caracterizada pelo espessamento fibroso do subendocárdio e do miocárdio subjacente de forma localizada ou difusa, podendo comprometer ápice e via de entrada de um ou ambos os ventrículos e levar a distorção da morfologia ventricular, aumento dos átrios, disfunção das valvas atrioventriculares pelo acometimento subvalvar, tromboembolismo, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva, geralmente com fração de ejeção preservada.^{4,8,9}

A etiopatogenia da EMF ainda permanece desconhecida e várias hipóteses etiológicas têm sido sugeridas. Uma das hipóteses mais citadas é a eosinofilia (miocardite eosinofílica), devido à similaridade da EMF com os estágios finais da doença endomiocárdica de Löffler. A eosinofilia poderia ser decorrente de infestações parasitárias (prevalentes em países subdesenvolvidos) e, associada a uma resposta imune exacerbada, levaria a agressão aos miócitos por ação direta ou pela degranulação e liberação de substâncias cardiotoxícas. Entretanto, a eosinofilia é limitada aos estágios iniciais da doença, sendo rara nos estágios mais avançados.^{2,4}

Outras possibilidades etiológicas seriam fatores dietéticos, como desnutrição, dieta a base de Cassava (tubérculo semelhante a mandioca), toxicidade por cério, deficiência de magnésio e altas doses de vitamina D, além de autoimunidade (alta prevalência de anticorpos antimiosina em portadores de EMF) e infecções que incluem toxoplasmose, malária, febre reumática e filariose. Todavia, até o momento não há evidências robustas que confirmem de forma independente a relação causal com a EMF.^{2,4,7}

A predisposição genética é um fator a ser considerado na etiopatogenia da EMF, e pode explicar a ocorrência desta patologia entre familiares. Contudo, são de suma importância estudos de análise genética para avaliar a possível predisposição hereditária à doença.^{2,4,6}

QUADRO CLÍNICO

A história natural da EMF inclui uma fase aguda com episódios recorrentes de inflamação e uma fase crônica que resulta em insuficiência cardíaca com fisiologia restritiva. Na fase aguda, pode ocorrer febre associada à pancardite e eosinofilia, urticária, dispnéia e edema periorbitário,^{2,3,7} porém, é infrequente o diagnóstico de EMF na fase aguda. A inflamação aguda do coração resulta em edema miocárdico, infiltração eosinofílica, necrose subendocárdica e vasculite.^{10,11}

O quadro clínico é variável de acordo com a atividade, duração da doença, cavidade ventricular acometida e gravidade das lesões.^{2,3} Na fase crônica, ocorre fibrose endocárdica em região apical ventricular, poupando a via de saída, podendo estar associada à presença de trombos, levando à limitação do enchimento ventricular, fisiologia restritiva e insuficiência cardíaca.⁶ Nesta fase, pode também ocorrer acometimento dos músculos papilares, cordoalhas e/ou folhetos causando disfunção das valvas atrioventriculares.

A EMF pode apresentar acometimento uni ou biventricular. Nos casos de EMF ventricular esquerda isolada ou predominância da alteração em VE, os pacientes apresentam dispnéia, ortopneia e dispnéia paroxística noturna.³ Ao exame físico, é possível observar sopro sistólico suave e curto no início da sístole,³ bem como estalido de abertura por espessamento do folheto anterior da valva mitral, além de hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha, o que indica elevação das pressões de artéria pulmonar.^{2,3}

Já nos casos de EMF com dominância do ventrículo direito, os pacientes cursam com proptose, edema facial, cianose, baqueteamento digital, pressão jugular aumentada, hepatoesplenomegalia congestiva, ascite² e derrame pericárdico. Este último embora possa ser bem tolerado, limita ainda mais a função diastólica comprometida pela fibrose endocárdica e resulta na capacidade de exercício diminuída e aumenta as pressões de enchimento sistêmicas.⁷ A ascite foi observada em uma série de casos no Brasil e foi associada a maior acometimento do ventrículo direito e maior duração da doença e pior prognóstico.²

A ocorrência de trombos associada à fibrose endomiocárdica apical pode levar a complicações tromboembólicas como embolia pulmonar nos casos de EMF à direita e eventos cerebrovasculares nos casos de EMF à esquerda. Mais de 30% dos pacientes, apresentam fibrilação atrial³ durante a evolução, também resultando na ocorrência de eventos tromboembólicos. Podem ocorrer ainda distúrbios de condução ventricular, incluindo arritmia juncional, bloqueios e atraso na condução intraventricular decorrentes da fibrose.⁵

Na maioria dos pacientes, a fração de ejeção ventricular esquerda está preservada. No entanto, nos casos avançados, pode ocorrer disfunção sistólica que além da fibrilação atrial e tromboembolismo estão associados à pior prognóstico. Nos pacientes seguidos na Unidade Clínica de Miocardiopatias de nosso serviço, a forma mais frequente foi a biventricular (44%), seguida pelo acometimento isolado do ventrículo esquerdo (37%) e ventrículo direito (19%).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Exames laboratoriais:

Não há teste laboratorial confirmatório para EMF. Nos exames laboratoriais, a eosinofilia é um achado mais frequente nos estágios iniciais da doença.^{4,12} A análise do líquido ascítico apresenta padrão exsudativo, com elevação da contagem de linfócitos.^{4,6}

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) pode auxiliar na identificação do ventrículo acometido e reflete a gravidade da EMF. No envolvimento do ventrículo direito, observa-se distúrbio da

condução do ramo direito e sinais de sobrecarga do átrio direito (onda P apiculada). Já na EMF com comprometimento ventricular esquerdo, são observados sinais de sobrecarga de átrio esquerdo, infradesnívelamento do segmento ST, inversão de onda T e sinais de sobrecarga do ventrículo esquerdo. Em estágios avançados, o ECG mostra baixa voltagem do complexo QRS, alterações inespecíficas da repolarização e arritmias supraventriculares, incluindo ritmo juncional e fibrilação atrial.^{4,13}

Ecocardiograma

Dentre as modalidades de imagem para avaliação e seguimento da EMF, o ecocardiograma transtorácico (ETT) é considerado o método de escolha na avaliação diagnóstica e prognóstica da doença, por ser amplamente disponível, não invasivo, de baixo custo e capaz de identificar alterações cardíacas estruturais relacionadas a forma crônica da doença,¹³

O ETT na EMF caracteriza-se por obliteração fibrótica de um ou ambos os ventrículos, dilatação atrial com ventrículos de tamanho normal ou reduzido, presença de trombos intracavitários, derrame pericárdico, disfunção diastólica com padrão restritivo (resultado em onda E de alta amplitude, tempo de desaceleração da onda E reduzido e relação E/A maior que 2), que é comum, mas não é primordial, especialmente nas formas iniciais da doença, e disfunção valvar mitral e/ou tricúspide com refluxo por comprometimento do aparelho subvalvar e, mais raramente, dos folhetos valvares (com fusão de folhetos ao endocárdio), complicações resultantes da deposição de fibrose subendocárdica.^{4,14}

Na EMF com comprometimento do ventrículo direito, podem ser observados obliteração da porção trabecular, dilatação atrial direita e redução do tamanho do ventrículo direito. Em casos avançados, pode ocorrer contraste espontâneo nas cavidades direitas com formação de trombos; movimentação paradoxal do septo ventricular; comprometimento do aparelho subvalvar e adesão dos folhetos ao endocárdio resultando em falha da coaptação da valva tricúspide e refluxo tricuspídeo; dilatação das veias cavas e derrame pericárdico considerável, embora raramente apresente padrão importante ou leve ao tamponamento. Com relação a EMF com comprometimento do ventrículo esquerdo, o ETT mostra obliteração apical com fibrose, resultando em redução do diâmetro longitudinal do ventrículo esquerdo e padrão ventricular esférico, hipermotilidade compensatória dos segmentos basais ventriculares devido à fibrose apical (sinal de Merlon); dilatação atrial esquerda, retração e/ou fusão do folheto mitral posterior e consequente regurgitação mitral; disfunção diastólica com padrão predominante restritivo; trombos intracavitários e hipertensão pulmonar (devido a hipertensão venocapilar pulmonar).^{1,7,12,13,15,16} (Figuras 1 e 2)

Em 2008 foram desenvolvidos critérios para diagnóstico da EMF baseados em achados ecocardiográficos. De acordo com o escore proposto, a presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois critérios menores podem confirmar o diagnóstico da doença. Além disso, é possível estimar o prognóstico da EMF através do escore: menos de oito pontos indicaria quadro leve, 8 a 15 pontos representaria quadro moderado e mais de 15 pontos seria classificado como EMF grave. (Tabela 1)⁴⁻⁶ Até o momento, raros estudos utilizaram o ecocardiograma com a análise da deformação miocárdica

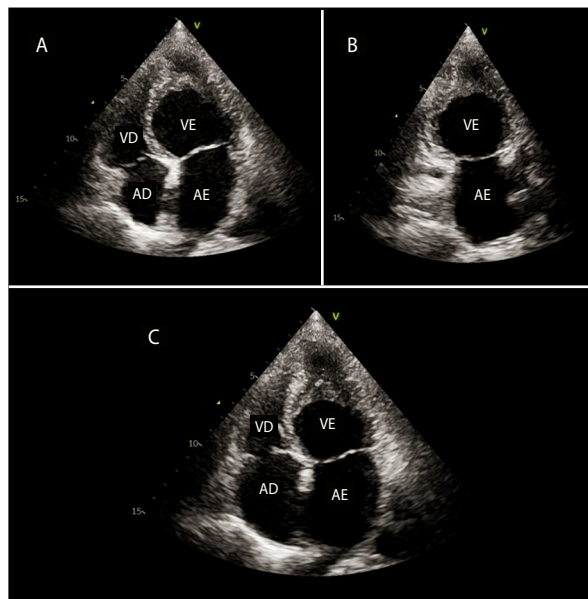


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico na EMF com acometimento de ventrículo esquerdo: (A e C) Janela apical 4-câmaras e (B) janela apical 2-câmaras mostram obliteração apical fibrótica, redução do diâmetro longitudinal do ventrículo esquerdo, padrão ventricular esférico e dilatação do átrio esquerdo. AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VE: Ventrículo esquerdo; VD: Ventrículo direito.

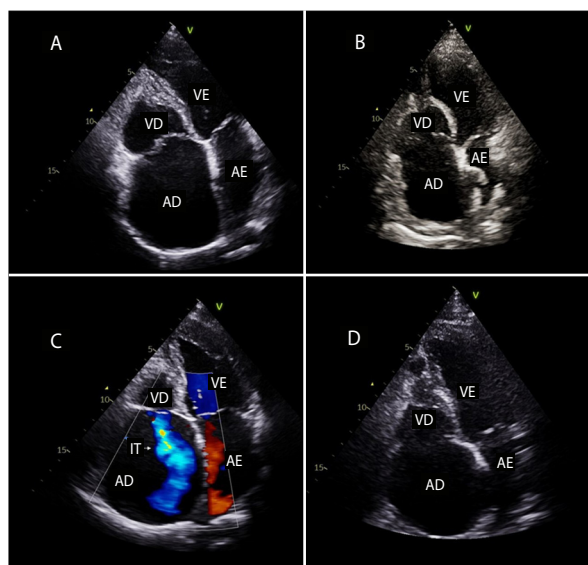


Figura 2. Imagens de Ecocardiograma transtorácico em paciente com EMF com acometimento de ventrículo direito. Janela apical 4-câmaras (A, B e D) evidencia obliteração apical do ventrículo direito associada à redução cavitária, dilatação do anel tricúspide e aumento importante do átrio direito. Imagem mostra espessamento dos folhetos da valva tricúspide e refluxo tricuspídeo (C). AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo; IT: Insuficiência tricúspide.

(Strain) pela técnica de *Speckle Tracking* (STE) e a avaliação de trabalho miocárdico (*Myocardial Work* – MK) para avaliação da função global das cavidades cardíacas na EMF. A análise da mecânica da contratilidade e da função ventricular pelo STE e a avaliação de trabalho miocárdico (*Myocardial Work*) poderiam ser de grande valia para auxiliar no diagnóstico e na intervenção terapêutica em pacientes com EMF.

Tabela 1. Critérios Diagnósticos e Prognósticos de Endomiocardiopatia fibrosa pelo Ecocardiograma.

Critérios maiores	Pontuação
Placas endomiocárdicas > 2 mm de espessura	2
Placas finas (< ou = 1 mm) afetando mais de uma parede ventricular	3
Obliteração do ápice do ventrículo esquerdo ou direito	4
Trombo ou contraste espontâneo sem disfunção ventricular importante	4
Retração do ápice do ventrículo direito	4
Disfunção da valva atrioventricular devido a adesão do aparato valvar à parede ventricular	1 - 4
Critérios menores	Pontuação
Placas endomiocárdicas pequenas localizadas em uma parede ventricular	1
Fluxo de padrão restritivo pela valva mitral ou tricúspide	2
Abertura diastólica da valva pulmonar	2
Espessamento difuso do folheto anterior da valva mitral	1
Aumento atrial com ventrículo de tamanho normal	2
Movimento paradoxal do septo ventricular e achatamento da parede posterior	1
Aumento da densidade da banda moderadora ou de outra banda ventricular	1

Adaptado de Mocumbi et al.⁷

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes com EMF é útil na avaliação morfológica e funcional, além de ser capaz de fornecer informações acerca da caracterização tecidual de forma não invasiva, sendo importante tanto para o diagnóstico definitivo bem como o diagnóstico diferencial.¹⁷

A técnica de realce tardio permite identificar fibrose miocárdica, cuja caracterização tem importância na definição da etiologia e prognóstico destes pacientes.

Imagens de cine são a principal forma de avaliação morfológica através da RMC. As principais características morfológicas avaliadas são a obliteração apical do VE ou VD, o aumento atrial e regurgitação das valvas atrioventriculares do respectivo ventrículo acometido. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo e ventrículo direito costumam variar de normal a levemente reduzida. (Figura 3)

O padrão de realce tardio característico da EMF é o chamado sinal do duplo V, que é a visualização macroscópica de três camadas, a primeira composta por miocárdio normal, a segunda o endomiocárdio espessado e a terceira, trombo aderido no ápice do ventrículo afetado, com ou sem calcificações.¹⁸ O típico padrão de realce tardio é descrito como subendocárdico, não relacionado a qualquer território coronariano e acometendo principalmente o ápice do ventrículo acometido. (Figura 3)

A quantificação de deposição de tecido fibrótico pelo realce tardio, quando indexada para a superfície corporal (> 19 ml/m²), se mostrou um fator preditor independente de mortalidade. Além disso, a caracterização detalhada de distribuição de tecido fibroso, extensão e localização podem

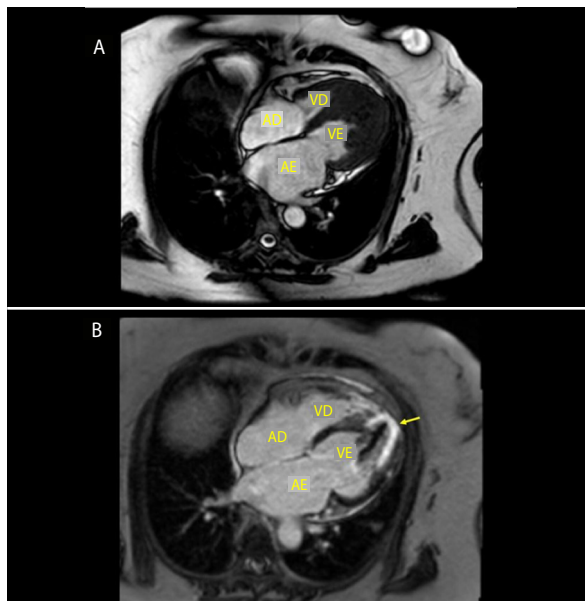


Figura 3. Imagem de corte apical 4-câmaras de ressonância magnética cardíaca. (A) Observa-se dilatação importante do átrio esquerdo e obliteração apical biventricular, mais acentuada em VE. (B) Fibrose em região apical de VE (seta) evidenciada pela técnica de realce tardio. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

ser usadas para planejamento cirúrgico.²⁰

Alguns trabalhos mostraram que, nas fases precoces de EMF, o realce tardio na RMC pode ser a única alteração presente. Além disso, a RMC é também o método diagnóstico mais sensível e específico para detecção de trombo ventricular.¹⁹

Tomografia computadorizada

Esse método diagnóstico com uso de contraste iodado para realização do realce tardio pode ser utilizado para avaliar deposição de fibrose ventricular e diferenciar trombo de calcificação, em caso de indisponibilidade ou contra-indicação a realização de RMC.²¹

Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco pode auxiliar no diagnóstico em pacientes que apresentam imagens ecocardiográficas limitadas e contra-indicações ou indisponibilidade para a realização de RMC. Entretanto, atualmente, é pouco utilizado para o diagnóstico de EMF, podendo ocorrer embolização em pacientes que apresentem trombos intracavitários, além de utilizar contraste iodado e radiação.⁷ Durante a ventriculografia, é evidenciada distorção anatômica da câmara, obliteração apical, dilatação atrial e regurgitação das valvas atrioventriculares.^{4,9} (Figura 4)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em regiões onde a EMF é prevalente, é necessário o diagnóstico diferencial com outras cardiopatias. A cardiomiopatia hipertrófica apical (CMH apical) deve ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com comprometimento do ventrículo esquerdo e displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) e anomalia de Ebstein devem ser consideradas em pacientes com EMF e comprometimento ventricular direito.

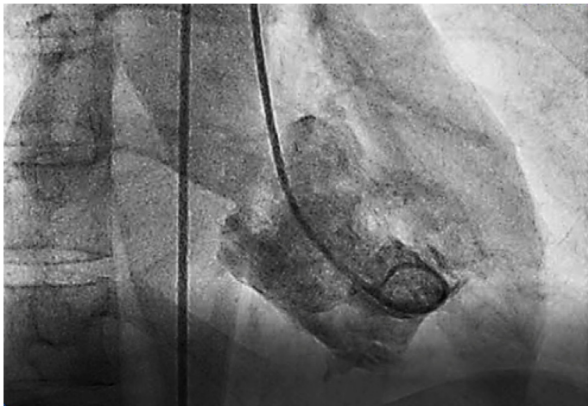


Figura 4. Observa-se falha de enchimento decorrente de obliteração da região apical do ventrículo esquerdo em ventriculografia de paciente com EMF.

A anomalia de Ebstein é uma rara cardiopatia congênita, comumente diagnosticada em indivíduos jovens, representando menos de 1% de todas as cardiopatias congênitas. Esta condição é caracterizada pelo deslocamento apical dos folhetos septal e posterior da valva tricúspide com atrialização parcial do ventrículo direito e dilatação importante do átrio direito. Adicionalmente, essa anomalia apresenta graus variáveis de malformação e deslocamento do folheto anterior da valva tricúspide resultando em insuficiência valvar.²²

Quando consideramos a DAVD como um diagnóstico diferencial para a EMF, é essencial observar as diferenças em suas apresentações clínicas e na natureza da doença. Todavia, pacientes com acometimento direito da EMF podem ter achados ao ETT semelhantes aos de pacientes com DAVD, nos quais pode ser observada dilatação e disfunção ventricular direita.^{23,24} Enquanto a EMF afeta primariamente o endocárdio, a DAVD acomete o miocárdio que é substituído por tecido adiposo e fibroso. A DAVD é mais frequentemente associada a arritmias ventriculares graves e os achados típicos no ECG incluem a onda epsilon e onda T negativa nas derivações precordiais direitas, enquanto na EMF os achados no ECG são variáveis dependendo do ventrículo acometido e, inespecíficos como mencionado neste capítulo. Por fim, enquanto a EMF é mais comum em regiões tropicais e pode não ter uma clara predisposição genética a DAVD tem uma base genética conhecida e é uma causa reconhecida de morte súbita em jovens.^{23,25}

A CMH apical é uma variante morfológica específica da CMH.^{26,27} Esta variação é mais comum em países asiáticos e tende a afetar mais os homens.²⁸ A maioria dos indivíduos que têm essa condição têm início dos sintomas aos 30 ou 40 anos de idade²⁹ de maneira semelhante à apresentação bimodal da EMF de início tardio (a partir dos 30 anos). Diferentemente de outras formas de CMH, a forma apical se concentra principalmente em região apical do ventrículo esquerdo e geralmente não causa obstrução da via de saída. No eletrocardiograma, observa-se ondas T negativas gigantes (>10mm) nas derivações V2 a V5 e sinais de hipertrofia ventricular esquerda, características que não são encontradas na EMF. Porém, ao ETT, pacientes com CMH apical podem ter achados semelhantes à pacientes com EMF com obliteração da região apical ventricular, aumento da espessura miocárdica e propensão de formação de trombos regionais, principalmente na EMF. Nestes casos, a RMC com realce tardio é essencial no diagnóstico

diferencial dessas duas condições, sendo que a tomografia computadorizada com realce tardio também pode auxiliar. O realce tardio na CMH apical costuma mostrar padrão de acometimento heterogêneo nas regiões de musculatura apical hipertrofiada, diferente da EMF, que mostra realce subendocárdico, associado a trombo intramural.^{20,31}

Finalmente, outras condições cardíacas restritivas também devem ser consideradas no processo de diagnóstico diferencial, uma vez que cursam com clínica de insuficiência cardíaca, porém, cada qual com suas características clínicas únicas assim como suas particularidades em exames complementares, especialmente quando a deposição de fibrose apical é discreta.³²

TRATAMENTO

Tratamento clínico

Até o momento, não há uma terapia específica para a EMF, pois não existem estudos clínicos randomizados e controlados para o tratamento clínico dessa doença. Assim, o tratamento clínico é baseado nas recomendações para manejo da insuficiência cardíaca de acordo com as diretrizes.³ O manejo da volemia em pacientes com EMF deve ser realizado de maneira cuidadosa pois em pacientes com EMF predominante à D, a correção excessiva da volemia pode levar a redução da pré-carga e piora dos sinais de baixo débito cardíaco. Podem ser utilizados diuréticos de alça como furosemida devido ao maior potencial diurético, diuréticos tiazídicos ou associação de classes distintas de diuréticos, quando indicado duplo ou triplo bloqueio. A espironolactona, do ponto de vista teórico, pode apresentar benefício antifibrótico e tem papel comprovado na melhora de sobrevida em outras formas de insuficiência cardíaca.⁴

Recomenda-se o uso de anticoagulantes orais em pacientes com fibrilação atrial, eventos tromboembólicos prévios, presença de trombos atriais ou ventriculares.⁴ Os distúrbios de condução raramente evoluem para a necessidade de implante de marcapasso cardíaco definitivo.⁴ A indicação de marcapasso e dispositivos cardíacos seguem as diretrizes nacionais e internacionais.

Os corticosteroídes são descritos como uma alternativa devido ao componente inflamatório na fase aguda, seu uso geralmente é de 7 a 10 dias e deve ser ponderado em pacientes com doenças infecciosas como a tuberculose.⁴ Na prática clínica de nosso grupo, não é realizado o uso rotineiro de corticosteróides, especialmente pelo fato de que quando esses pacientes são atendidos em hospitais terciários ou quaternários, já estão geralmente em fase avançada da doença, com insuficiência cardíaca grave.

Em pacientes com ascite volumosa, a paracentese pode resultar em melhora sintomática, porém, a recorrência é frequente e breve. A reposição de albumina, se acessível, pode contribuir com a reposição das perdas proteicas, entretanto, pelo alto custo o seu uso deve ser racionalizado.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia está indicada em pacientes com EMF e insuficiência cardíaca sintomática, nos pacientes em classe Funcional da *New York Heart Association* (NYHA) III ou IV^{32,33} em tratamento clínico otimizado, sendo aconselhável realizar

a intervenção antes da ocorrência de danos hepáticos e cardíacos irreversíveis.³⁴ Além disso, os pacientes com refluxo atrioventricular de grau importante decorrente da EMF também podem ser considerados para a intervenção cirúrgica.

As contraindicações relativas à realização da cirurgia incluem a presença de ascite volumosa e de longa duração, caquexia grave, tromboembolismo pulmonar crônico com hipertensão arterial pulmonar importante, extensa fibrose com calcificação endocárdica e comprometimento moderado a importante da função miocárdica.^{13,35,36}

Devido à limitação de recursos na maior parte das regiões de acometimento da doença, é crucial realizar uma avaliação minuciosa do planejamento cirúrgico em casos como os mencionados anteriormente. Também é importante considerar a indicação de transplante cardíaco precocemente, uma vez que a doença é irreversível e afeta substancialmente os adultos jovens.³⁷

Atualmente, as cirurgias de reparação têm como foco áreas específicas da doença, que incluem:⁵

- Remoção das placas fibrosas que comprometem a função ventricular
- Correção da restrição do pequeno volume ventricular resultante da obstrução
- Liberação dos músculos papilares das válvulas átrio-ventriculares, que estejam comprometidos
- Correção de anormalidades nas cordas tendíneas
- Separação das cúspides valvares que estejam fundidas à parede ventricular
- Redução da dilatação dos anéis tricúspide e mitral
- Controle da expansão excessiva da cavidade atrial
- Ressecção de trombos quando presentes

As lesões que afetam o coração direito são tratadas por meio de uma incisão no átrio direito. Essa abordagem proporciona um amplo acesso à cavidade do ventrículo direito, que normalmente apresenta um anel tricúspide consideravelmente dilatado. O procedimento combina técnicas de dissecação para remover o revestimento endocárdico espesso e fibroso permitindo separá-lo do músculo cardíaco, preservando os cordões e músculos papilares da valva tricúspide, enquanto se evita danos ao tecido de condução.³⁸ O reparo da valva tricúspide é sempre uma etapa essencial, sendo frequentemente realizada simultaneamente a redução da câmara atrial. Essa redução auxilia na diminuição do risco de arritmias atriais, além de prevenir a formação de trombos intracavitários.³⁸

Na presença de EMF no lado esquerdo, é realizada uma incisão no ventrículo (ventriculotomia) para uma avaliação completa das lesões apicais, com dissecação de um plano de clivagem bem definido, remoção da fibrose e liberação do tecido miocárdico saudável subjacente, técnica conservadora descrita pelo Dr. Sérgio Almeida.⁹ (Figura 5) A substituição das valvas mitral e tricúspide, uma intervenção que era frequentemente realizada na década de 1980, tornou-se menos prevalente atualmente. Isso ocorre devido aos resultados desfavoráveis em longo prazo das próteses mecânicas, especialmente quando empregadas na posição tricúspide, sendo que atualmente se prioriza a realização da plastia valvar.^{6,39}

Complicações

As taxas de mortalidade hospitalar foram inicialmente relatadas em 18-29%⁴⁰ devido às complicações como baixo

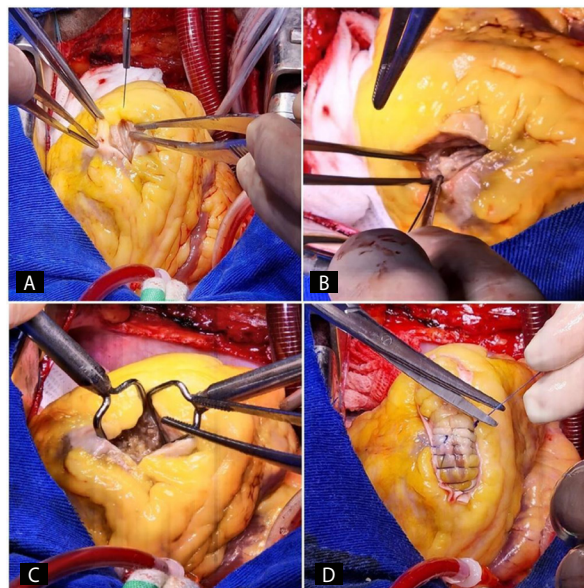


Figura 5. Ressecção de endocárdico do ventrículo esquerdo. (A) Abertura por planos; (B e C) Calcificação importante em região apical, havendo necessidade de fragmentação para ressecção; (D) Rafia da parede ventricular esquerda com patch de pericárdio bovino. (Imagens cedidas pelos cirurgiões cardíacos Dr Rômulo Medeiros, Dr José Duncan e Dr Ricardo Dias).

débito cardíaco grave, bloqueio atrioventricular completo, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco.⁴⁰⁻⁴³ A mortalidade tardia também é significativa, principalmente relacionada a complicações do implante da prótese valvar, trombose valvar e sangramentos, mas tem melhorado ao longo do tempo devido à preferência pela abordagem conservadora e reparo valvar em vez da sua substituição e às técnicas aprimoradas de proteção miocárdica.¹³

Existe controvérsia em relação à recorrência da EMF após a cirurgia. Estudo prévio mostra taxas de recorrência variáveis (6–19%) e não bem caracterizadas.⁴⁴⁻⁴⁶ Em nosso serviço não se observa recorrência no pós-operatório, sendo que os casos reoperados são em geral por disfunção valvar e não para ressecção de fibrose. Uma série cirúrgica de 83 pacientes com EMF do Brasil mostrou sobrevida de 55% em 17 anos.³² Houve 15 óbitos tardios (seis não relacionados à EMF) durante o seguimento médio de 7,7 anos. Quatro pacientes foram reoperados por fibrose recorrente, cinco pacientes foram reoperados por valvopatia nativa ou protética e, em seis pacientes, a EMF ocorreu no outro ventrículo.

Sobrevida

Procedimentos cirúrgicos têm o potencial de prolongar a sobrevida.^{38,47-49} No entanto, sua realização requer profissionais experientes, instalações adequadamente equipadas e equipes de cuidados intensivos bem treinadas. Isso é essencial para lidar com a complexidade da cirurgia cardíaca aberta e a subsequente recuperação pós-operatória. Um estudo comparativo conduzido em Abidjan em 1984 evidenciou uma melhora no prognóstico com o tratamento cirúrgico, especialmente na fibrose do ventrículo.⁵⁰

A taxa de sobrevida em estudos recentes é de 37% após 10 anos.⁵¹ Em casos de doença leve diagnosticada

precocemente e com melhores condições socioeconômicas, é possível observar uma sobrevida mais prolongada. Por outro lado, em pacientes com envolvimento significativo biventricular (moderado a importante), presença de fibrose no ventrículo direito, ascite e ocorrência de refluxo moderado ou importante das valvas tricúspide e mitral, as taxas de mortalidade tendem a ser mais elevadas.⁵² Além disso, os pacientes com VO₂ predito < 53% apresentaram aumento da taxa de mortalidade com risco relativo de 8,5.⁵³

CONCLUSÕES

A EMF é uma doença negligenciada, que consiste em etiologia importante de cardiomiopatia restritiva em países tropicais e subtropicais. A etiologia da EMF permanece ainda

controversa. O quadro clínico é caracterizado por insuficiência cardíaca, arritmia e fenômenos tromboembólicos. Os métodos complementares mais importantes para o diagnóstico são o ecocardiograma e RMC. O tratamento clínico é baseado nas diretrizes de insuficiência cardíaca, enquanto a cirurgia deve ser considerada em pacientes em classe funcional da NYHA classe III ou IV em centros com experiência clínica e por cirurgiões devidamente treinados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Espinoza Romero C, Lima ICV, Hotta VT, Bocchi EA, Salemi VMC. Endomyocardial fibrosis of the right ventricle in a patient with schistosomiasis: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;6(8):ytac312.
2. Mocumbi AO, Stothard JR, Correia-de-Sá P, Yacoub M. Endomyocardial fibrosis: an update after 70 years. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(11):148.
3. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Roeber L, Gomes Neto M. Endomyocardial fibrosis: past, present, and future. *Heart Fail Rev.* 2019;25(5):725-30.
4. Beaton A, Mocumbi AO. Diagnosis and management of endomyocardial fibrosis. *Cardiol Clin.* 2017;35(1):87-98.
5. Mocumbi AO, Ferreira MB, Sidi D, Yacoub MH. A population study of endomyocardial fibrosis in a rural area of Mozambique. *N Engl J Med.* 2008;359(1):43-9.
6. Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, Lachaud M, Mirabel M, et al. Tropical endomyocardial fibrosis: natural history, challenges, and perspectives. *Circulation.* 2016;133(24):2503-15.
7. Salemi VMC, Melo MDT, Andreta CRL. Endomiocardiopatia. In: Pena JLB, Vieira MLC. *Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular.* São Paulo: Thieme Revinter Publicações; 2021.
8. Lungu ND, Dujawara A. Complications of endomyocardial fibrosis and their physiological compromise: a review. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(8):101730.
9. Dato I. How to recognize endomyocardial fibrosis?. *J Cardiovasc Med.* 2015;16(8):547-51.
10. Marijon E, Ou P. Endomyocardial fibrosis in Mozambique. *Clin Cardiol.* 2006;29(8):375.
11. Desser KB. Ascites in tropical endomyocardial fibrosis. *Clin Cardiol.* 2007;30(12):634.
12. Mocumbi AO, Yacoub S, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: II. Endomyocardial fibrosis: myocardial disease. *Heart.* 2008;94(3):384-90.
13. Mocumbi AO. Endomyocardial fibrosis: a form of endemic restrictive cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2012;2012(1):11.
14. Scatularo CE, Posada Martínez EL, Saldarriaga C, Ballesteros OA, Baranchuk A, Liprandi AS, et al. Endomyocardial fibrosis: A systematic review. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(4):100784.
15. Rassi DDC, Marçal PC, Cruz CBBV, Masson Silva JB, Hotta VT. Multimodality Imaging in Endomyocardial Fibrosis: Diagnosis and Assessment of the Extent of the Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(5):e012093.
16. Hotta VT, Ianni BM, Assunção AN Jr, Parga JR, Mady C. Rare association of endomyocardial fibrosis and Chagas heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):378-9.
17. Carvalho FP, Azevedo CF. Comprehensive Assessment of Endomyocardial Fibrosis with Cardiac MRI: Morphology, Function, and Tissue Characterization. *Radiographics.* 2020;40(2):336-53.
18. Carneiro AC, Mochiduky RI, Zancaner LF, Zancaner LF, Cabeda EV, Moreira VM, et al. A new typical finding in late gadolinium enhanced images for the diagnosis of endomyocardial fibrosis: the double V sign. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(Supl 1):O40.
19. Salemi VMC, Rochitte CE, Shiozaki AA, Andrade JM, Parga JR, Ávila LF, et al. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(3):304-11.
20. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, Rodriguez LL, Stillman AE, Grimm RA, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J.* 2006;152(1):75-84.
21. Senra T, Shiozaki AA, Salemi VM, Rochitte CE. Delayed enhancement by multidetector computed tomography in endomyocardial fibrosis. *Eur Heart J.* 2008;29(3):347.
22. Jost CHA, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK. Ebstein's anomaly. *Circulation.* 2007; 16;115(2):277-85.
23. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of Clinicopathological Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1512-20.
24. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular cardiomyopathy Sudden Death in Young People. *N Eng J Med.* 1988;318(3):129-33.
25. Basso C, Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in athletes: Diagnosis, Management and Recommendations for Sport Activity. *Cardiol Clin.* 2007;25(3):415-22.
26. Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. *Jpn Heart J.* 1976;17(5):611-29.
27. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, et al. Hypertrophic Nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T-wave (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol.* 1979;44(3):401-12.
28. Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, Casey SA, Hitomi N, Furuno T, et al. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. *Am J Cardiol.* 2003;92(10):1183-6.
29. Eric C, Towe J, Martijn Bos, Ommen SR, Gersh BJ, Ackerman MJ. Genotype-phenotype correlations in apical variant hypertrophic cardiomyopathy. *Congenit Heart Dis.* 2015;10(3):E139-45.
30. Perazzolo Marra M, Thiene G, Rizzo S, De Lazzari M, Carturan E, Tona F, et al. Cardiac magnetic resonance features of

- biopsy-proven endomyocardial diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):309-12.
31. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation*. 2005;112(23):3577-83.
 32. Moraes F, Lapa C, Hazin S, Tenorio E, Gomes C, Moraes CR. Surgery for endomyocardial fibrosis revisited. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(3):309-12.
 33. Mocumbi AO, Carrilho C, Burke MM, Wright G, Yacoub MH. Emergency surgical treatment of advanced endomyocardial fibrosis in Mozambique. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(3):210-4.
 34. Salemi VMC, Mady C. Aspectos clínicos e fatores prognósticos em pacientes com endomiocardiopatia. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003;13(4):509-15.
 35. Bertrand E, Chauvet J, Assamoi MO, Charles D, Ekra E, Dienot BB, et al. Results, indications and contra-indications of surgery in restrictive endomyocardial fibrosis: comparative study on 31 operated and 30 non-operated patients. *East Afr Med J*. 1985;62(3):151-60.
 36. Korczyk D, Taylor G, McAlister H, May S, Coverdale A, Gibbs H, et al. Heart transplantation in a patient with endomyocardial fibrosis due to hypereosinophilic syndrome. *Transplantation*. 2007;83(4):514-6.
 37. De Freitas HF, de Castro PP, Chizzola PR, Bocchi EA. Heart transplantation in a patient with endomyocardial fibrosis. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(1):49-50.
 38. Mocumbi AO, Sidi D, Vouhe P, Yacoub M. An innovative technique for the relief of right ventricular trabecular cavity obliteration in endomyocardial fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(4):1070-2.
 39. Tharakan J, Bohora S. Current perspective on endomyocardial fibrosis. *Curr Sci*. 2009;97(3):405-10.
 40. Russo PA, Wright JE, Ho SY, Maneksa JR, Clitsakis D. Endocardectomy for the surgical treatment of endocardial fibrosis of the left ventricle. *Thorax*. 1985;40(8):621-5.
 41. Da Costa FD, Moraes CR, Rodrigues JV, Mendonça JT, Andrade JC, Buffolo E, et al. Early surgical results in the treatment of endomyocardial fibrosis. A Brazilian cooperative study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3(5):408-13.
 42. Valiathan MS, Balakrishnan KG, Sankarkumar R, Kartha CC. Surgical treatment of endomyocardial fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 1987;43(1):68-73.
 43. Moraes F, Lapa C, Hazin S, Tenorio E, Gomes C, Moraes CR. Surgery for endomyocardial fibrosis revisited. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(3):309-12.
 44. Moraes CR, Buffolo E, Moraes Neto F, Rodrigues JV, Gomes CA, Branco JN, et al. [Recurrence of fibrosis after endomyocardial fibrosis surgery]. *Arq Bras Cardiol*. 1996;67(4):297-9.
 45. Tang A, Karski J, Butany J, David T. Severe mitral regurgitation in acute eosinophilic endomyocarditis: repair or replacement?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3(2):406-8.
 46. Dubost C, Chapelon C, Deloche A, Piette JC, Chauvaud S, Fabiani JN, et al. Chirurgie des fibroses endomyocardiques: a propos de 32 cas. *Arch Mal Coeur*. 1990;83:481-6.
 47. Graham JM, Lawrie GM, Feteih NM, Debaquey ME. Management of endomyocardial fibrosis: Successful surgical treatment of biventricular involvement and consideration of the superiority of operative intervention. *Am Heart J*. 1981;102(4):771-82.
 48. Schneider U, Jenni R, Turina J, Turina M, Hess OM. Long term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery. *Heart*. 1998;79(4):362-7.
 49. D'Arbela PG, Mutazindwa T, Patel AK, Somers K. Survival after first presentation with endomyocardial fibrosis. *Br Heart J*. 1972;34(4):403-7.
 50. Bertrand E. [Endomyocardial fibrosis or fibroplastic endocarditis. Indications and results of surgical treatment]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1984;33(1):35-41.
 51. Gupta PN, Kunju SM, Rajan B, Koshy AG, Vishwanathan S, George PS, et al. Geographical variation in the clinical presentation of endomyocardial fibrosis in India?. *Indian Heart J*. 2018;70(1):56-65.
 52. Barretto AC, da Luz PL, de Oliveira SA, Stolf NA, Mady C, Bellotti G, et al. Determinants of survival in endomyocardial fibrosis. *Circulation*. 1989;80(3 Pt 1):1177-82.
 53. Salemi VM, Leite JJ, Picard MH, Oliveira LM, Reis SF, Pena JL, et al. Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):400-5.

CISTO DE VALVA TRICÚSPIDE EM ADULTO

TRICUSPID VALVE CYST IN ADULTS



Clique para acessar
o Podcast

Noessa Hiromi Assano Stangler^{1,2,3}
Luísa Matos Antoniassi^{1,2,3}
Amanda de Nadai Costa^{1,2,3}
Rafael Petraca Pistori^{1,2,3}
Claudinei Collatusso^{1,2,3}
Sarah Fagundes Grobe^{1,2,3}

1. Hospital Universitário Cajuru. Curitiba, PR, Brasil.
2. Hospital Marcelino Champagnat. Curitiba, PR, Brasil.
3. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência
Noessa Hiromi Assano Stangler
Avenida São José, 300 – Cristo Rei.
Curitiba, PR, Brasil.
nohiromi@hotmail.com

RESUMO

Neoplasias cardíacas benignas são raras e cistos intracardíacos são mais incomuns. R.G.B.O., 44 anos, realizou *check-up*. Ecocardiograma mostrou lesões móveis na valva tricúspide e forame oval patente. Ressonância magnética demonstrou imagem arredondada aderida à face atrial desta valva. O diagnóstico confirmado por estudo anatomopatológico foi cisto não hemorrágico. Ao nosso conhecimento, este é o primeiro caso relatado de cisto de conteúdo claro em valva tricúspide de adulto. A conduta para cistos intracardíacos deve ser individualizada, levando em consideração tamanho, cardiopatias associadas, sintomas e riscos do paciente.

Descritores: Cistos; Valva Tricúspide; Neoplasias Cardíacas.

ABSTRACT

Benign cardiac neoplasms are rare and intracardiac cysts are more uncommon. A 44-year-old woman underwent *checkup*. Echocardiogram showed mobile lesions on tricuspid valve and patent foramen ovale. Magnetic resonance imaging demonstrated rounded image adhered to the atrial face of this valve. Diagnosis confirmed by anatomopathological study was non-hemorrhagic cyst. To our knowledge, this is the first reported case of a cyst with clear content in an adult tricuspid valve. The management of intracardiac cysts must be individualized, considering the size, associated heart diseases, patient's symptoms and risks.

Descriptors: Cysts; Tricuspid Valve; Heart Neoplasms.

INTRODUÇÃO

Neoplasias cardíacas benignas são raras e, entre elas, os cistos intracardíacos são mais incomuns.¹ Existem relatos de literatura de cistos intracardíacos de conteúdo hemorrágico, os quais são de origem congênita e estão localizados, em sua maioria, nas valvas atrioventriculares.² Apesar da ausência de malignidade histológica, são potenciais causadores de complicações como embolia e disfunção valvar.³ A histologia é necessária para a confirmação diagnóstica.¹

DESCRIÇÃO DO CASO

RGBO, 44 anos, mulher, procurou atendimento cardiológico para *check-up*. Praticava esportes de alta performance, apresentava diagnóstico de dislipidemia e história familiar positiva para doença arterial coronariana. Relatava episódios de dor torácica não anginosa. Queixava-se de dor nas pernas a depender da atividade física, sem relação com o uso de estatina. Negava dispneia, ortopneia ou síncope. Exame físico geral e cardiovascular sem alterações.

Ecocardiograma transtorácico (ecoTT) mostrou massa móvel em valva tricúspide. Prosseguida investigação com ecocardiograma transesofágico (ecoTE), que demonstrou lesão móvel na extremidade livre do folheto anterior da valva tricúspide, medindo 1,82x1,08 cm no maior diâmetro, composta por lesões menores com bordos hiperecogênicos e

conteúdo, em sua maioria, hipoecoico, sem causar disfunção valvar significativa e forame oval patente. (Figura 1) Exames laboratoriais, ergoespirometria, doppler de carótidas e vertebrais sem alterações.

Como investigação de diagnósticos diferenciais de tumores intracardíacos, foi solicitado ressonância magnética (RM). O exame demonstrou imagem arredondada aderida à face atrial da valva tricúspide, com diâmetros de 1,3x1,2 cm, apresentando hipossinal na sequência de cine-ressonância *steady-state free precession* (CINE-SSFP), isossinal na sequência Turbo Spin-Echo (TSE) ponderada em T1, hipersinal na sequência TSE *Short Tau Inversion Recovery* (STIR), e realce tardio homogêneo após 15 minutos de injeção do contraste,



Figura 1. Lesão cística na extremidade livre do folheto anterior da valva tricúspide, medindo 1,82x1,08cm.

sendo a principal hipótese fibroelastoma papilar aderido à valva tricúspide. (Figura 2)

Ao se aventar a possibilidade de ressecção cirúrgica da massa, foi solicitado angiotomografia das artérias coronárias para excluir doença coronariana na avaliação pré-operatória. A angiotomografia mostrou imagem ovalar hipodensa aderida à valva tricúspide medindo 13x12 mm e uma segunda imagem ovalar hipodensa justaposta, medindo 7x6 mm. O índice de calcificação das artérias coronárias era escore de 0 (zero), abaixo do percentil 25 para sexo e idade da paciente.

Considerando a associação das massas cardíacas em valva tricúspide e o achado de forame oval patente em paciente atleta de alto rendimento com alta demanda miocárdica, foi optado pela exérese dessas lesões e fechamento do forame oval pelo risco de embolia paradoxal. Durante o procedimento, observou-se tumor pediculado, de conteúdo claro, aderido ao folheto anterior da valva tricúspide. Exame macroscópico da análise anatomopatológica mostrou formação cística aberta, com paredes acastanhadas, claras, opacas, finamente granuladas e elásticas, estando desprovida de conteúdo, medindo 1,8 cm. Na microscopia, observou-se segmento de endocárdio com focos de proliferação angiolímfática recoberta por endotélio sem atipias e áreas de degeneração mixoide. O diagnóstico confirmado por estudo anatomopatológico foi cisto não hemorrágico em valva tricúspide. Paciente apresentou boa evolução pós-operatória, com ecoTT normal, ausência de disfunções valvares, incluindo valva tricúspide preservada e funcional.

DISCUSSÃO

Em nossa revisão bibliográfica não encontramos dados sobre cistos cardíacos não hemorrágicos, o que reforça a importância desse relato de caso. Os cistos intracardíacos são malformações congênitas raras e normalmente assintomáticas localizadas, principalmente, nas valvas atrioventriculares.² O diagnóstico costuma acontecer durante a infância. O achado em adultos é raro. A fisiopatologia ainda não foi totalmente elucidada.¹

O ecoTT ou ecoTE são geralmente considerados adequados para detectar massas intracardíacas, mesmo as de pequenas dimensões.⁴ Hauser et al. apresentaram a primeira descrição ecocardiográfica de cistos sanguíneos aderidos aos músculos papilares em 1983. As características ecocardiográficas dos cistos sanguíneos consistem em um espaço livre de eco circundado por uma parede fina.³

Apesar dos avanços das técnicas de imagem, permanece difícil distinguir os cistos intracardíacos de outros tumores intracardíacos sólidos. Apenas um laudo histopatológico pode confirmar o diagnóstico.⁵

REFERÊNCIAS

1. Bortolotti U, Vendramin I, Lechiancole A, Sponga S, Pucci A, Milano AD, et al. Blood cysts of the cardiac valves in adults: Review and analysis of published cases. *J Card Surg.* 2021;36(12):4690-8.
2. Aydın C, Engin M, Kul S. Tricuspid Regurgitation due to Blood Cyst. *Echocardiography.* 2019;36(11):2108-9.
3. Kalçık M, Yesin M, Gürsoy MO, Karakoyun S, Cerşit S, Köksal C, et al. An Unusual Mass of Tricuspid Valve in an Adult Patient: Blood-Filled Cyst. *Echocardiography.* 2015;32(7):1199-202.
4. López-Pardo F, López-Haldón J, Granado-Sánchez C, Rodríguez-Puras MJ, Martínez-Martínez A. A Heart Inside the Heart: Blood Cyst of Mitral Valve. *Echocardiography.* 2008;25(8):928-30. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00722.x.
5. Chang Y-L, Liao K-S, Tseng H-H, Liu Y-T. Enlarging blood cyst

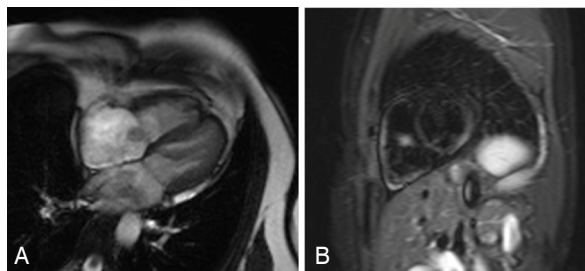


Figura 2. Imagem de ressonância magnética cardíaca evidenciando imagem arredondada aderida à face atrial da valva tricúspide apresentando hipossinal na sequência CINE-SSP (A) e hipersinal na sequência TSE STIR (B).

Em relação ao manejo, os cistos sanguíneos que causam disfunção valvar devem ser retirados. Não existe consenso ou diretrizes guiando o manejo ideal de cistos assintomáticos. Alguns autores recomendam exérese dos cistos em pacientes assintomáticos.⁶ Outros sugerem que cistos assintomáticos, principalmente os pequenos, podem ser monitorados com ecocardiografia anual até que haja indicação clínica para sua remoção, indicando a ressecção cirúrgica apenas para os cistos maiores, que interferem na hemodinâmica intracardíaca ou na função valvar.⁷

Considerando a paciente do caso uma atleta de alto rendimento, com treinos diários e demanda por um trabalho cardíaco intenso, com adaptações hemodinâmicas ao exercício como o aumento da frequência cardíaca, a cirurgia para exérese dos cistos em valva atrioventricular direita e para fechamento do forame oval foi indicada pelo risco de embolia paradoxal, apesar de a paciente não apresentar sintomas ou disfunções cardíacas associadas. O forame oval patente pode facilitar um tromboembolismo paradoxal da circulação venosa para a sistêmica, podendo levar a um acidente vascular cerebral.⁸

Em conclusão, nós relatamos o caso de um cisto cardíaco não hemorrágico associado a forame oval patente. Ao nosso conhecimento, esse é o primeiro caso relatado de cisto de conteúdo claro em valva tricúspide de adulto. A tomada de decisão terapêutica para cistos intracardíacos deve ser individualizada, levando em consideração o tamanho do tumor, localização, número de tumores, bem como cardiopatias associadas, disfunções valvares, sintomas e riscos do paciente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

- with atrial septal defect causing tricuspid obstruction. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(12):1461-4. doi:10.1007/s11748-019-01281-6.
6. Jiang S, Wang X-C, Zhang Y-L, Yu W, Pei L-P, Ma Y. Relato de Caso de Doença Cardíaca Valvular Complicada com um Cisto Sanguíneo no Átrio Direito. *Revisão da Literatura. Arq Bras Cardiol.* 2021;117(6):1202-6.
 7. Şulea CM, Lakatos B, Kovács A, Benke K, Suhai FI, Csulak E, et al. Blood-filled cyst of the tricuspid valve: Multiple cardiac disorders, one surgical case. *J Card Surg.* 2022;37(1):245-8.
 8. Gonnah AR, Bharadwaj MS, Nassar H, Abdelaziz HK, Roberts DH. Patent foramen ovale: diagnostic evaluation and the role of device closure. *Clin Med (Lond).* 2022;22(5):441-8.

PROTOCOLO FATE NO CHOQUE INDIFERENCIADO: UM RELATO DE ENDOCARDITE MISTA

FATE PROTOCOL IN UNDIFFERENTIATED SHOCK: A REPORT OF MIXED ENDOCARDITIS



Clique para acessar
o Podcast

Werley de Almeida Januzzi¹
Marcos Vinicius de Oliveira
Alves¹
Maria Daher Bonacossa¹

1. Hospital do Servidor Público
Estadual de São Paulo - HSPE,
São Paulo, SP, Brasil

Correspondência
Werley de Almeida Januzzi .Avenida
Ibirapuera, nº 981, Moema, Vila
Clementino. São Paulo, SP, Brasil.
walmeidajanuzzi@gmail.com

RESUMO

O uso do ultrassom à beira do leito tem relevância no ambiente de emergência, devido à praticidade de seu uso e por ser um método diagnóstico de imagem de fácil aprendizado com boa reprodutibilidade. Há diversos protocolos que podem ser empregados no uso do POCUS (*point of care ultrasound*), sendo o protocolo FATE² (*Focus-Assessed Transthoracic Echocardiography*) um dos validados para exame cardiológico pelo médico clínico. Possui como objetivo excluir patologias cardíacas e pleuro-pulmonares. Este relato demonstra o diagnóstico de endocardite infecciosa como causa de choque indiferenciado através do protocolo FATE, realizado pelos residentes de clínica médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE).

Descritores: Ultrassom; Endocardite; Candida Parapsilosis, Medicina Interna.

ABSTRACT

The use of bedside ultrasound is relevant in the emergency environment, due to the practicality of its use and because it is an easy-to-learn imaging diagnostic method with good reproducibility^{1,2}. There are several protocols that can be used in POCUS (point of care ultrasound). The FATE protocol² (Focus-Assessed Transthoracic Echocardiography) is one of those validated for cardiological examination by the clinician. Its objective is to rule out cardiac and pleuropulmonary pathologies. This report demonstrates the diagnosis of infective endocarditis as a cause of undifferentiated shock through the FATE protocol, performed by internal medicine residents at Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE).

Keywords: Ultrasonics; Endocarditis; Candida Parapsilosis; Internal Medicine.

INTRODUÇÃO

O uso do ultrassom a beira leito tem relevância no ambiente de emergência, devido praticidade de seu uso e por ser um método diagnóstico de imagem de fácil aprendizado com boa reprodutibilidade.^{1,2}

RELATO DE CASO

Tratava-se de um paciente transferido ao nosso serviço, masculino 66 anos, em IOT (quatro dias), dialítico, que vinha sendo manejado como um choque séptico de foco pulmonar sem melhora clínica e hemodinâmica. A razão da transferência para o serviço de emergência para o serviço de emergência aconteceu para realização de endoscopia digestiva alta após hemorragia digestiva alta.

Ao exame físico, paciente em IOT/VM, PA: 100x67mmHg, FC: 78bpm, estava hipocorado, afebril e com extremidades com manchas sugestivas de Splinter e de Janeway. Cardiovascular com ritmo cardíaco regular, sem sopros cardíacos em uso de inotrópico.

Apresentava cateter venoso central de longa permanência (permcath) em subclávia esquerda com aspecto de sujidade e hiperemia.

Na admissão, foi realizado POCUS pelo protocolo FATE² evidenciando, contratilidade preservada. Visualizada imagem hiperecogênica sugestiva de vegetação em folheto posterior da valva mitral. (Figura 1)



Figura 1. Imagem obtida de POCUS, realizando protocolo FATE, em janela paraesternal eixo longo, evidenciando vegetação em valva mitral.

Também anexamos a captura do nosso exame e anexamos abaixo, imagens obtidas em janela paraesternal eixo longo.

Foram aplicados os critérios de DUKE modificado, chegando ao diagnóstico de endocardite infecciosa aguda.^{3,4}

O paciente pontuava no critério maior com ultrassom com vegetação em valva mitral. Nos critérios menores: pontuava na predisposição por possuir permcath, fenômenos vasculares (lesões de Janeway) e febre durante internação.

Diante disso, foi solicitada avaliação da equipe de cirurgia cardíaca e iniciado antibioticoterapia.

Posteriormente, saíram resultados de cultura: a primeira amostra evidenciou *Staphylococcus haemolyticus*, a segunda do permcath, fator de risco para candidemia,⁵ evidenciando *Candida parapsilosis*.

DISCUSSÃO

O presente relato aborda um caso clínico em que a

realização do POCUS cardíaco através do protocolo FATE, por residentes de clínica médica do hospital HSPE, esclarece e define o perfil hemodinâmico do choque, assim como o diagnóstico etiológico.⁶ O POCUS foi realizado na admissão e elucidou o caminho clínico de um paciente com choque indiferenciado há quatro dias, ao qual veio transferido de outro nosocômio. Esse relato coloca em destaque a importância do aprendizado do POCUS cardio-pulmonar em cenários agudos, como na sala de emergência. Guia decisões clínicas e encurta o tempo do diagnóstico, assim como o início do tratamento.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

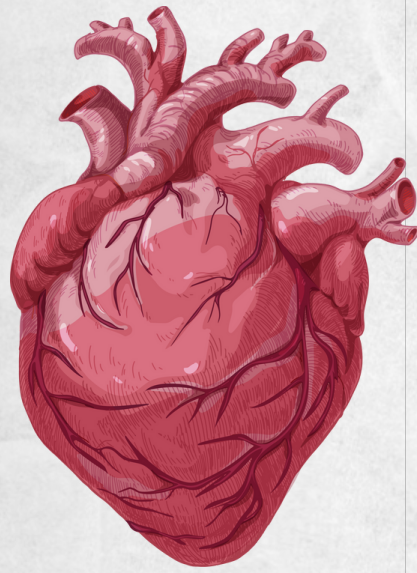
REFERÊNCIAS

1. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-Care Ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1593-1602.
2. Nagre AS. Focus-assessed transthoracic echocardiography: Implications in perioperative and intensive care. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(3):302-308.
3. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16059.
4. Chambers HF, Bayer AS. Native-Valve Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):567-576.
5. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026.
6. López Palmero S, López Zúñiga MA, Rodríguez Martínez V, Parrilla RR, Muñoz AMA, Romera WS-Y, et al. Point-of-Care Ultrasound (POCUS) as an Extension of the Physical Examination in Patients with Bacteremia or Candidemia. *J Clin Med*. 2022;11(13):3636.

44^o

CONGRESSO
DA SOCIEDADE
DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DE
SÃO PAULO

 SOCESP



30 DE MAIO A 01 DE JUNHO DE 2024

**SAVE THE
DATE**

EM UMA SITUAÇÃO DE
EMERGÊNCIA,
escolha estar preparado!

CONHEÇA NOSSOS CURSOS
E GARANTA SUA VAGA!

DESCONTOS EXCLUSIVOS
PARA O ASSOCIADO SOCESP

CENTRO DE TREINAMENTO
Emergências
Cardiovasculares

 American
Heart
Association. AUTHORIZED
TRAINING
CENTER