

Cardiomiopatia dilatada: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico

Dilated cardiomyopathy: epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management

DOI:10.34117/bjdv9n4-012

Recebimento dos originais: 01/03/2023

Aceitação para publicação: 05/04/2023

Lívia Nunes Barboza Duarte

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos (FMC) - Rio de Janeiro

Instituição: Faculdade de Medicina de Campos (FMC) - Rio de Janeiro

Endereço: Avenida Alberto Torres, 217, Centro, Campos dos Goytacazes - Rio de Janeiro, CEP: 28035-581

E-mail: livia_barboza@hotmail.com

Camila de Freitas Rodrigues

Graduada em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - Belo Horizonte

Instituição: Hospital Governador Israel Pinheiro (IPSE-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG

E-mail: camila_freitas11@hotmail.com

Gabriela Brito Bothrel

Graduada em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - Belo Horizonte

Instituição: Hospital João XXIII

Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena, 400, Centro, Belo Horizonte - MG

E-mail: gabriela.bothrel@hotmail.com

Izabela Cristina Campos de Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG

E-mail: izabela.souza.campos@gmail.com

Karolayne Oliveira Gomes Lacerda

Graduada em Medicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS) - Belo Horizonte

Instituição: Unidade Básica de Saúde (CSU) - Eldorado

Endereço: Rua Portugal, 50, Eldorado, Contagem - MG

E-mail: karolmac@hotmail.com

Leonardo Massufaro Belotto

Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Barão de Mauá
(CUBM) - Ribeirão Preto

Instituição: Unidade de Pronto Atendimento “Dr. Pedro Thomé Francisco dos Reis”
Sertãozinho - SP

Endereço: R. Pedro Carletto Neto, 120, Jardim Grande Aliança, Sertãozinho - SP

E-mail: leonardobeloto_@hotmail.com

Marcelo Gustavo Ribeiro da Paixão

Graduado em Medicina pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Instituição: Prefeitura de Carmo do Cajuru - MG

Endereço: Praça 1º de Janeiro, 90, Centro, Carmo do Cajuru - MG, CEP: 35557-000

E-mail: marcelogustavopaixao@gmail.com

Thaís Coelho Dowsley

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Maurício de Nassau
(UNINASSAU) - Recife

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Avenida da Recuperação, 6135, Guabiraba

E-mail: thaidsowsley1@gmail.com

Víctor Morelli Andrade Barbosa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Endereço: R. Diogo de Vasconcelos, 122, Pilar, Ouro Preto - MG

E-mail: victormorellib@gmail.com

Vitor Cardoso dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, S/N, Itaúna - MG

E-mail: cardosov477@gmail.com

RESUMO

A Cardiomiopatia Dilatada (CMD) é uma doença cardíaca caracterizada pela dilatação do coração e diminuição da função contrátil, que pode levar a insuficiência cardíaca e morte súbita. A fisiopatologia da CMD envolve um processo de remodelação ventricular que leva à dilatação e enfraquecimento do músculo cardíaco. Múltiplos fatores, como estresse oxidativo, inflamação, disfunção mitocondrial e alterações no citoesqueleto celular, contribuem para essa remodelação ventricular. Quanto à epidemiologia, trata-se de uma doença rara, que afeta principalmente homens na terceira e quarta década de vida. Em crianças, a maior incidência ocorre em menores de 12 meses, com uma prevalência de 0,57 a cada 100.000 crianças e é mais comum em meninos. A prevalência da doença varia em diferentes países e populações, havendo uma predisposição genética para o desenvolvimento da CMD. O diagnóstico da CMD envolve avaliação clínica, exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca. Já a abordagem terapêutica tem como objetivo controlar os sintomas, melhorar a função cardíaca e reduzir o risco de morte súbita. O manejo terapêutico inclui o uso de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e diuréticos, além de intervenções não medicamentosas, como restrição de sal, controle

do peso, exercícios físicos supervisionados e nos casos mais graves o implante de um desfibrilador cardíaco ou transplante cardíaco. O prognóstico da CMD melhorou significativamente nos últimos anos com tratamentos farmacológicos, não farmacológicos e diagnósticos precoces por meio de pesquisas familiares. Assim, o acompanhamento regular com um cardiologista e a adesão ao tratamento são essenciais para o controle da doença e melhora da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: cardiomiopatia dilatada, diagnóstico, insuficiência cardíaca, fisiopatologia, tratamento.

ABSTRACT

Dilated Cardiomyopathy (DCM) is a heart disease characterized by enlargement of the heart and decreased contractile function, which can lead to heart failure and sudden death. The pathophysiology of DCM involves a process of ventricular remodeling that leads to dilation and weakening of the heart muscle. Multiple factors, such as oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction and alterations in the cellular cytoskeleton, contribute to this ventricular remodeling. As for the epidemiology, it is a rare disease, which mainly affects men in their third and fourth decade of life. In children, the highest incidence occurs in children younger than 12 months, with a prevalence of 0.57 per 100,000 children and is more common in boys. The prevalence of the disease varies in different countries and populations, with a genetic predisposition for the development of DCM. The diagnosis of DCM involves clinical evaluation, laboratory tests, electrocardiogram, echocardiogram and cardiac magnetic resonance imaging. The therapeutic approach aims to control symptoms, improve cardiac function and reduce the risk of sudden death. Therapeutic management includes the use of drugs such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers and diuretics, in addition to non-drug interventions such as salt restriction, weight control, supervised physical exercise and, in the most severe cases, the implantation of a cardiac defibrillator or heart transplant. The prognosis of DCM has improved significantly in recent years with pharmacological and non-pharmacological treatments and early diagnosis through family surveys. Thus, regular follow-up with a cardiologist and adherence to treatment are essential for controlling the disease and improving the patient's quality of life.

Keywords: dilated cardiomyopathy, diagnosis, heart failure, pathophysiology, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia (ou miocardiopatia) se define como um grupo de patologias caracterizadas por um acometimento do miocárdio que leva a comprometimento de sua função. Dentre elas, a cardiomiopatia dilatada (CMD), sendo uma doença primária do miocárdio, de evolução crônica gerando uma disfunção sistólica predominante e, consequente, à dilatação ventricular. Por ser uma das principais etiologias de insuficiência cardíaca, a sua prevalência é alta. Na epidemiologia dessa condição temos que a prevalência -no que se diz aos pacientes que apresentam insuficiência cardíaca- é de 1 caso a cada 250-400 doentes. A incidência geral muda quando se trata da população geral,

entretanto é uma doença subdiagnosticada, principalmente em países subdesenvolvidos. O aspecto fisiopatológico da CMD se dá por um processo inflamatório, tóxico, carencial ou degenerativo (forma genética) que leva à inibição da atividade contrátil e perda progressiva dos miócitos ocorrendo na disfunção sistólica (REICHART et al., 2019, CIARAMBINO et al., 2021).

Análises demonstram a importância das formas genéticas na CMD, já que essas identificações têm aumentado o entendimento sobre a patogênese da doença e auxiliado nos mecanismos de diagnóstico, tanto quanto no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para essas etiologias. No ensejo do diagnóstico, a ecocardiografia se apresenta como um método importante através do reconhecimento da dilatação do ventrículo esquerdo, além da redução na força de contração miocárdica e redução da fração de ejeção. Alguns pacientes podem ser diagnosticados na fase assintomática da doença, entretanto com a evolução do quadro o paciente começa a cursar com os primeiros sintomas decorrentes da insuficiência ventricular. Com isso, a apresentação clínica desenvolvida é semelhante a insuficiência cardíaca e essas alterações cardiovasculares se tornam achados para o diagnóstico (HÄNSELNANN et al., 2020, CHEN; MESTRONI; TAYLOR, 2021).

No que tange ao tratamento, este consiste - de maneira geral - no controle da insuficiência cardíaca sistólica. Visa melhorar a função cardíaca do paciente, além de prevenir complicações da disfunção sistólica como arritmias ventriculares e fenômenos tromboembólico, realidades essas comuns relacionadas à CMD que aumentam a mortalidade desses pacientes. A terapêutica baseia-se tanto na farmacologia por meio de drogas que controlam a frequência ventricular assim como abordam as complicações. Quanto, também, na mudança de estilo de vida melhorando a função cardiovascular e aumentando a qualidade de vida nos doentes. Com o avançar da medicina e dos tratamentos com a corroboração do diagnóstico precoce, o prognóstico da CMD apresenta uma melhora significativa. Entretanto, pode variar muito com o início, evolução e quadro de insuficiência cardíaca associada (SCHULTHEISS et al., 2019, ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à cardiomiopatia dilatada, sobretudo os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *Dilated cardiomyopathy, pathophysiology, management e diagnosis*. Foram encontrados 479 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 16 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

A CMD é caracterizada por dilatação e déficit funcional ventricular uni ou bilateral, sendo esse mais comum à esquerda. Trata-se de uma doença rara, que se manifesta principalmente na terceira e quarta década de vida, com ligeira predominância no sexo masculino. São descritos altos níveis de subdiagnóstico principalmente em países subdesenvolvidos, porém, ao avaliar a prevalência global, houve um aumento em 2,5 milhões de casos no ano de 2015, correspondente a um acréscimo de 27% em 10 anos. Em pacientes com insuficiência cardíaca essa prevalência aumenta, já que a doença é uma das principais causas desta afecção, sendo de um a cada 250–400 pacientes enquanto na população geral essa é de um a cada 2500 pacientes. Já em crianças, a maior incidência ocorre em menores de 12 meses, sendo a CMD responsável por mais de 60% das cardiomiopatias. A incidência é de aproximadamente 0,57 a cada 100.000 crianças, sendo também mais prevalente em meninos (REICHART et al., 2019, SCHULTHEISS et al., 2019, ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021, HERSHBERGER; JORDAN, 2022, MALLAVARAPU; TAKSANDE, 2022).

Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença, encontra-se a idade avançada, história familiar de cardiomiopatia, uso de drogas e infecções virais por Enterovírus (Coxsackievirus B2), Adenovírus, Parvovírus B19, Herpes vírus ou Epstein–Barr, os vírus com maior tropismo miocárdico. Entre as drogas, o álcool e a cocaína são importantes causas, sendo que o primeiro está associado a 21-36% dos casos. História familiar está intimamente relacionada a alterações genéticas, especialmente mutações autossômicas dominantes, uma das principais causas de CMD idiopática, responsáveis por aproximadamente 35% dos casos. Mutações ligadas ao cromossomo X, autossômicas recessivas ou de padrão mitocondrial são mais raras. As causas menos comuns estão associadas ao uso de inúmeros medicamentos como doxorrubicina,

antraciclina e trastuzumabe, ou ainda, às mulheres expostas ao estresse como na síndrome de Takotsubo ou às infecções mais raras como doença de Lyme e Chagas (CHEN; MESTRONI; TAYLOR, 2021, CIARAMBINO et al., 2021).

Atualmente, a CMD é responsável por cerca de 10.000 mortes e 46.000 hospitalizações a cada ano nos Estados Unidos, sendo que o mecanismo final de morte está intimamente relacionado à idade do paciente. Este pode ser decorrente de morte súbita em até um terço dos casos ou de falência progressiva da bomba cardíaca em dois terços dos casos. Além disso, desde a década de 1990 nos Estados Unidos, é uma das etiologias principais de transplante cardíaco, especialmente entre pacientes jovens de causa idiopática. O prognóstico da doença está associado ao tempo de início e forma de evolução da insuficiência cardíaca, sendo que em geral, pacientes que desenvolvem descompensação cardíaca com sintomas persistentes por mais de três meses estão associados a pior prognóstico com menor chance de recuperação quando comparados a pacientes que tiveram início da doença recente com melhora dos sintomas espontaneamente (HÄNSELMANN et al., 2020, CHEN; MESTRONI; TAYLOR, 2021).

5 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A base fisiopatológica da CMD encontra-se em alterações estruturais e funcionais dos cardiomiócitos, em que áreas de fibrose entremeiam o tecido do coração, levando ao que se denomina remodelamento cardíaco. Tais alterações levam a redução do volume sistólico e do débito cardíaco, além de enchimento ventricular prejudicado e aumento da pressão diastólica final. Em última etapa, todas essas alterações culminam com a dilatação ventricular esquerda ou bi ventricular acompanhada por redução da fração de ejeção e piora da disfunção diastólica, determinando o surgimento da síndrome clínica da CMD (REICHART et al., 2019, SCHULTHEISS et al., 2019).

Com a redução da fração de ejeção ventricular, mecanismos neuro hormonais também são ativados, ocorrendo aumento na secreção de catecolaminas e maior atividade do sistema renina angiotensina e aldosterona (SRAA). A angiotensina II, além de agir de forma compensatória na regulação da pressão arterial, aumenta a ativação de TGF-beta e Interleucina 11, ambos fatores envolvidos no processo de fibrose e remodelamento miocárdico. Corações saudáveis possuem baixa expressão de tais fatores, ao contrário do que ocorre na CMD em que esses estão muito presentes (REICHART et al., 2019, SCHULTHEISS et al., 2019).

Em relação às causas da CMD, podemos dividi-las entre adquiridas ou genéticas, embora em alguns casos essas podem se sobrepor. Causas genéticas estão relacionadas a mutações em aproximadamente 40 genes. Já tratando-se das causas não genéticas, a miocardite secundária à infecção viral se caracteriza como a principal causa de CMD adquirida. Os principais representantes desse grupo são enterovírus (Coxsackievirus B2 em até 50% dos casos), adenovírus, parvovírus B19, herpesvírus, vírus Epstein-Barr e, raramente, vírus da hepatite. Tais microrganismos levam a lesão dos cardiomiócitos por meio de efeitos virais diretos, citotoxicidade mediada por células T e também por resposta imune induzida pela presença de material genético viral (REICHART et al., 2019, CIARAMBINO et al., 2021, ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021).

Além das causas infecciosas, as toxinas também possuem papel importante. O álcool se relaciona com a CMD em até 36% dos casos considerando a população ocidental. Outras drogas como antraciclina e algumas medicações antineoplásicas também compartilham de mecanismos fisiopatológicos semelhantes. Essas toxinas ocasionam agressão aos cardiomiócitos por meio de radicais livres de oxigênio, além de prejudicarem a síntese proteica. Drogas simpaticomiméticas como cocaína e metanfetaminas também possuem potencial cardiotoxico, no entanto agem aumentando a demanda de oxigênio podendo resultar em micro isquemias cardíacas. Outras causas menos comuns, mas que também podem estar envolvidas são: autoimunidades, incluindo esclerose sistêmica, lúpus eritematoso e artrite reumatoide, disfunções metabólicas e endocrinológicas, dentre as quais se destacam a doença de Cushing, hipotireoidismo, hipertireoidismo e feocromocitoma, doenças neuromusculares, como distrofias musculares e miotônicas, e cardiomiopatia periparto, que são mais comuns em mulheres múltiplas, com mais de 30 anos e se desenvolvem a partir do 3º trimestre gestacional ou nos primeiros 5 meses (REICHART et al., 2019, SCHULTHEISS et al., 2019, TSCHÖPE et al., 2020, CIARAMBINO et al., 2021, ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021).

6 GENÉTICA

O papel dos marcadores genéticos no que diz respeito à etiologia da CMD vem ganhando cada vez mais espaço. Essa doença, que outrora era considerada, em algumas situações, idiopática, pode advir de mutações em cerca de 40 genes. De acordo com os últimos estudos, esse número pode ser ainda maior, uma vez que são identificadas

mutações genéticas em 40 a 50% dos casos. As alterações desencadeadas por essas mutações genéticas podem afetar as mais diversas estruturas celulares, sejam elas alterações no citoesqueleto, no sarcômero, nos desmossomos, na membrana nuclear e em proteínas ligadoras de RNA (GARFINKEL; SEIDMAN; SEIDMAN, 2018, CHEN; MESTRONI; TAYLOR, 2021).

Os principais genes envolvidos na patogenia da CMD, são os genes TTN, LMNA e DES. O gene TTN está envolvido na codificação de uma proteína sarcomérica que liga a actina e a miosina. Mutações nesta estrutura resultam em déficits de contratilidade muscular. Vale ressaltar que mutações neste gene, representam 20 a 25% dos casos de CMD familiar (ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021). Já mutações no gene LMNA alteram a formação e estabilização da membrana nuclear. Essa alteração está frequentemente relacionada a anormalidades no sistema de condução elétrica do coração, resultando em arritmias que, geralmente, precedem o desenvolvimento da CMD (HERSHBERGER; JORDAN, 2022). Quanto ao gene DES, este está relacionado a codificação de proteínas do citoesqueleto celular. Apesar de serem os três genes com maior prevalência na patogênese da CMD, diversos outros já foram relatados, sendo os de maior importância relacionados à adesão celular, afetando, dessa forma, os desmossomos (CIARAMBINO et al., 2021, YAMADA; NOMURA, 2021).

O estudo genético da CMD não está limitado somente ao conhecimento de sua causa. Conhecer os genes envolvidos em sua patogenia também permite conhecer melhor o prognóstico da doença e abre oportunidade para novas formas de tratamento para a doença. Entre os genes mais estudados, sabe-se que mutações no gene TTN representam uma doença com melhor prognóstico, atingindo pessoas com idade mais avançada, enquanto que mutações do LMNA atingem populações mais jovens e representam pior prognóstico (ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021). Ademais, novas drogas de ação direcionada aos efeitos de cada uma das mutações estão sendo estudadas. Sabe-se, por exemplo, que na CMD associada a mutação no gene LMNA há um aumento de certas proteínquinases. Drogas que visam reduzir a ativação dessas proteínas estão sendo analisadas (HERSHBERGER; JORDAN, 2022). Diante desse cenário, e com a popularização cada vez maior dos estudos genéticos, novas portas para o tratamento da CMD se abrem visando, agora, tratar a raiz do problema e não somente aliviar sintomas (GARFINKEL; SEIDMAN; SEIDMAN, 2018, ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021).

7 DIAGNÓSTICO

Deve-se destacar que a condução, a investigação diagnóstica e o acompanhamento dos pacientes portadores de CMD são um processo multifatorial. Sinais de congestão pulmonar, história de baixo débito e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, como dispneia paroxística noturna, edema congestivo e ortopneia costumam estar presentes no diagnóstico inicial da CMD. Os pacientes também podem apresentar arritmias e morte súbita cardíaca. O diagnóstico se estabelece na presença concomitante de aumento do ventrículo esquerdo, mais bem avaliado pela ecocardiografia e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e disfunção sistólica com redução na força de contração miocárdica. Uma fração de ejeção inferior a 50% é considerada disfunção sistólica (FAGGIANO et al., 2021, HERSHBERGER; JORDAN, 2022).

Inicia-se a investigação com a ecocardiografia na sua maioria das vezes. Tal exame visa abordar causas genéticas, prognóstico da doença e possíveis causas infecciosas. Espera-se encontrar dilatação ventricular com hipocinesia difusa, além de alterações típicas da remodelação reversa do ventrículo esquerdo (RRVE), como aumento atrial esquerdo, alteração da diástole e insuficiência mitral funcional, podendo ser encontrado em até 40% dos pacientes diagnosticados (HERSHBERGER; JORDAN, 2022). Além disso, alguns achados ecocardiográficos também desempenham um papel fundamental para ajudar na diferenciação entre uma forma idiopática aparente de RCM de formas secundárias, como na doença cardíaca sarcóide, síndrome hipereosinofílica, cardiomiopatia diabética, entre outras. Além de fornecer dados adicionais para distinção com pericardite constrictiva (MAISCH; PANKUWEIT, 2020, CIARAMBINO et al., 2021, FAGGIANO et al., 2021, MUHAMMED et al., 2022).

O eletrocardiograma (ECG) também realizado na primeira avaliação fornece informações a respeito de alterações ventriculares como hipertrofia, distúrbios de repolarização, prolongamento do PR evidenciando alterações de condução, ondas Q patológica, bloqueio AV, ou ainda bloqueio de ramo esquerdo (BRE) juntamente com fibrilação atrial, conferindo pior prognóstico devido associação com desenvolvimento de RRVE (HERSHBERGER; JORDAN, 2022, MUHAMMED et al., 2022). Os exames laboratoriais fornecem informações acerca de suas possíveis etiologias, como causas endocrinológicas, doenças infecciosas, abuso de álcool, distúrbio relacionado a distrofia ou laminopatias. Na RNM Cardíaca, técnica padrão ouro para o diagnóstico, o realce tardio do gadolínio através da detecção de fibrose, destaca-se na presença de necrose e inflamação, principalmente se associada a imagens características de edema e hiperemia.

Para excluir etiologia isquêmica, realiza-se a angiografia coronária. Já a biópsia endomiocárdica (BEM) fica reservada para diagnósticos que influenciam na terapêutica, como sarcoidose, hemocromatose e miocardite, através da detecção de agentes infecciosos por meio de histologia, imuno-histológica e reação em cadeia da polimerase. Quando há suspeita de doenças de armazenamento ou metabólicas e não podem ser confirmadas de outra forma, a BEM também pode ser considerada (FINOCCHIARO et al., 2020, ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021, FAGGIANO et al., 2021).

A base genética da CMD requer a realização de testes genéticos em familiares de pacientes com CMD. O teste genético molecular deve ser ofertado a todos os indivíduos de qualquer idade com CMD não isquêmica, incluindo aqueles com cardiomiopatia periparto ou associada à gravidez (PPCM/PACM). A triagem familiar em parentes de primeiro grau de indivíduo com CMD é essencial, pois pode permitir a detecção precoce de tal patologia, o início imediato e precoce do tratamento, melhor prognóstico e retardo na progressão. Todos os parentes de primeiro grau devem ser rastreados com ECG e ecocardiograma (FINOCCHIARO et al., 2020, ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021).

8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É fundamental a diferenciação da CMD com outras causas. Pessoas com diagnóstico clínico de CMD Idiopática ou doenças de condução em que há falha na identificação da variante patogênica do LMNA ou outro gene relacionado a CMD não sindrômica através do teste molecular, podem utilizar o exame físico para analisar aspectos extracardíacos (principalmente problemas neuromusculares) ou realizar uma avaliação adicional dos achados cardiovasculares para fazer o diagnóstico diferencial com outras moléstias que, fenotipicamente, podem se parecer com CMD como Cardiomiopatia Arritmogênica, miopatia relacionada ao gene DES, distrofia muscular das cinturas e distrofia de Emery-Dreifuss (MAISCH; PANKUWEIT, 2020, HERSHBERGER; JORDAN, 2022).

O diagnóstico diferencial pode ser feito, ainda, através da BEM. Tal exame é recomendado nos pacientes com suspeita de cardiomiopatia inflamatória para definir a causa subjacente, detectar o tipo do infiltrado inflamatório, podendo assim dar seguimento com o tratamento de acordo com a etiologia. Deste modo, de acordo com as técnicas, pode-se observar miocardite ativa com infiltração de células imunes e

miocitólise pela coloração histológica de azan, miocardite de células gigantes e miocardite eosinofílica com a coloração histológica hematoxilina e eosina; miocardite limítrofe exibindo linfócitos T CD3+ e Cardiomiopatia inflamatória mostrando aumento da molécula de adesão celular HLA1 ou células citotóxicas positivas para perforina aumentadas na coloração imuno-histoquímica, dentre outros aspectos (SCHULTHEISS et al., 2019, YAMADA; NOMURA, 2021).

9 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A abordagem farmacológica da CMD possibilita o manejo tanto dos pacientes sintomáticos quanto daqueles assintomáticos, mas portadores de mutações genéticas compatíveis com a doença (CIARAMBINO et al., 2021). A terapia farmacológica tem como principal objetivo a prevenção de complicações da doença, como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e arritmias, responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os doentes.

Entre as variadas opções terapêuticas, o tratamento padrão inclui o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e dos betabloqueadores, bem como a associação deles com os antagonistas mineralocorticóides, reduzindo mortalidade total e hospitalização (SCHULTHEISS et al., 2019). Além disso, outras opções incluem os antagonistas do receptor de angiotensina (ARA), utilizados em pacientes intolerantes aos IECA, diuréticos de alça e antiarrítmicos, que impactam na redução de sintomas e na melhora da função cardíaca (HÄNSELNANN et al., 2020). Assim, a abordagem deve ser individualizada de acordo ao fenótipo cardíaco – para ICC, podem ser utilizados vasodilatadores (nitratos) e diuréticos (furosemida) para as formas quente e úmida e inotrópicos para as formas fria e úmida, e para arritmias a digoxina pode ser utilizada (efeito inotrópico em pacientes com fibrilação atrial e ICC) (CIARAMBINO et al., 2021).

Entre a faixa etária pediátrica, aquele com o melhor perfil de efeitos colaterais, também considerada como a droga mais segura nesses pacientes, é o carvedilol, com ação betabloqueadora e vasodilatadora (MALLAVARAPU; TAKSANDE, 2022). O direcionamento terapêutico de acordo com a mutação genética presente se torna interessante, com a possibilidade de uso dos bloqueadores dos canais de sódio, como amiodarona e flecainida (ORPHANOU; PAPTAEODOROU; ANASTASAKIS, 2021). Da mesma forma, nos assintomáticos, mas geneticamente suscetíveis, o uso precoce de eplerenona e carvedilol demonstrou impacto favorável no aparecimento de CMD (CIARAMBINO et al., 2021).

10 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Quando a terapia farmacológica é insuficiente para manter o funcionamento adequado do miocárdio na CMD, pode ser necessário o uso de dispositivos implantáveis. A implantação de desfibriladores é uma alternativa de terapia invasiva e indicada pelas diretrizes atuais nos casos onde a FEVE permanece $\leq 35\%$, apesar da medicação para insuficiência cardíaca nas doses máximas toleradas (REICHART et al., 2019).

O Cardioversor-Desfibrilador Implantável (CDI) de prevenção primária desempenha um papel importante no tratamento de pacientes com risco de morte súbita cardíaca causada por arritmias ventriculares. Os critérios para implantação do CDI em pacientes com diagnóstico confirmado para CMD de acordo com as diretrizes europeia e americana incluem: FEVE $\leq 35\%$, NYHA II-III, expectativa de vida > 1 ano, tratamento medicamentoso por pelo menos 3 meses, ausência de remodelação reversa do ventrículo esquerdo ou com fatores de risco associados: disfunção renal avançada/diálise, idosos/pediátricos, insuficiência cardíaca classe I/IV e cardiopatia congênita no adulto (MUHAMMED et al., 2022).

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) é outra modalidade de estimulação cardíaca para pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e ativação ventricular dissíncrona. Ela é indicada nos casos em que a progressão da CMD leva a diminuição da contratilidade cardíaca, ajudando a sincronizar a contração bi ventricular ou somente o ventrículo esquerdo, promovendo uma melhora da FEVE, reduzindo a morbimortalidade. Os critérios indicados para o implante do TRC incluem ritmo sinusal, FEVE $\leq 35\%$, bloqueio de ramo esquerdo e duração do QRS ≥ 150 ms, considerando também o implante em pacientes com fibrilação atrial ou dependência de estimulação do ventrículo direito. Quando indicado, o TRC pode ser implantado juntamente com um marcapasso ou um CDI, com objetivo de restabelecer o ritmo sinusal em caso de arritmias (REICHART et al., 2019, SCHULTHEISS et al., 2019).

Na doença avançada, com a degeneração gradativa da função ventricular a terapia medicamentosa e o uso de dispositivos podem não ser satisfatórios para manter a função cardíaca. Nesse caso, a cirurgia pode ser necessária, sendo recomendado transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico permanente quando contraindicado a reposição do órgão ou temporária na espera do transplante (SCHULTHEISS et al., 2019, HERSHBERGER; JORDAN, 2022).

11 PROGNÓSTICO

Nos últimos anos, o prognóstico da CMD vem apresentando uma melhora significativa, associado à sobrevida e a não necessidade de transplante cardíaco, através de tratamento farmacológico, não farmacológico e diagnóstico precoce por pesquisa familiar. Em pacientes com CMD que apresentam FEVE <35% e/ou associação com VD apresentam um mal prognóstico, a doença também pode se apresentar como uma forma de morte súbita, e é responsável por aproximadamente 10% de mortes em indivíduos jovens (<35 anos) (ORPHANOU; PAPTHEODOROU; ANASTASAKIS, 2021).

A CMD, quando associada à dilatação ventricular, sendo essas por causas genéticas, sarcoidose ou infecção (miocardite) podem nos trazer algumas informações sobre o prognóstico. Cerca de 40% dos pacientes com CMD, apresentam remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (ecocardiograma), o que traz o pior prognóstico. Achados de Fibrilação Atrial, vistos em ECG também estão associados a um prognóstico desfavorável (CIARAMBINO et al., 2021).

A doença pode se manifestar em qualquer faixa etária, porém, sendo mais comum na terceira e quarta década de vida. O prognóstico, assim como evolução da doença, pode variar com relação ao quadro de insuficiência cardíaca associada, ou seja, depende de seu início e de sua evolução. Pacientes que apresentam sintomas pela primeira vez além de um diagnóstico precoce possuem uma chance de 25% de remissão espontânea, enquanto pacientes sintomáticos por mais de 3 meses apresentam uma menor chance de remissão (HÄNSELNANN et al., 2020).

12 CONCLUSÃO

Sabe-se que a CMD é uma doença complexa e multifatorial que afeta a capacidade do coração de bombear sangue. A sua prevalência tem aumentado significativamente em todo o mundo e é uma das principais causas de insuficiência cardíaca e morte súbita em adultos. A etiologia da doença é multifatorial e inclui fatores genéticos, infecciosos, tóxicos e metabólicos. Diante disso, faz-se necessário uma coleta de uma anamnese completa e exame físico bem feitos. Lança-se mão de exames com base na história clínica, exame físico, exames laboratoriais, e exames de imagem, como ecocardiograma e RNM cardíaca. O diagnóstico diferencial pode ser difícil, pois a CMD compartilha muitos sintomas com outras doenças cardíacas. Ademais, o tratamento da CMD inclui abordagens farmacológicas, para controlar os sintomas e melhorar a função cardíaca, modificações no estilo de vida, dispositivos de assistência ventricular e transplante

cardíaco em casos graves. Além disso, o prognóstico da doença depende da sua etiologia, gravidade e resposta ao tratamento. Por fim, é importante enfatizar a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado para reduzir o impacto da doença sobre a qualidade de vida dos pacientes e prevenir complicações graves.

REFERÊNCIAS

- CHEN, S. N.; MESTRONI, L.; TAYLOR, M. R. G. **Genetics of dilated cardiomyopathy**. *Current Opinion in Cardiology*, v. 36, n. 3, p. 288–294, 23 mar. 2021.
- CIARAMBINO, T. et al. **Cardiomyopathies: An Overview**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 14, p. 7722, 19 jul. 2021.
- FAGGIANO, A. et al. **Echocardiographic Advances in Dilated Cardiomyopathy**. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 23, p. 5518, 25 nov. 2021.
- FINOCCHIARO, G. et al. **The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy**. *European Journal of Heart Failure*, v. 22, n. 7, p. 1097–1107, 3 abr. 2020.
- GARFINKEL, A. C.; SEIDMAN, J. G.; SEIDMAN, C. E. **Genetic Pathogenesis of Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy**. *Heart Failure Clinics*, v. 14, n. 2, p. 139–146, abr. 2018.
- HÄNSELMANN, A. et al. **Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy**. *Herz*, v. 45, n. 3, p. 212–220, 27 fev. 2020.
- HERSHBERGER, R. E.; JORDAN, E. **Dilated Cardiomyopathy Overview**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1309/>>. Acesso em: 15 mar. 2023.
- HERSHBERGER, R. E.; JORDAN, E. **LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1674/>>. Acesso em: 15 mar. 2023.
- MAISCH, B.; PANKUWEIT, S. **Inflammatory dilated cardiomyopathy**. *Herz*, v. 45, n. 3, p. 221–229, 2 mar. 2020.
- MALLAVARAPU, A.; TAKSANDE, A. **Dilated Cardiomyopathy in Children: Early Detection and Treatment**. *Cureus*, 4 nov. 2022.
- MUHAMMED, A. et al. **Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator use in non-ischemic dilated cardiomyopathy based on arrhythmic risk stratification and left ventricular reverse remodeling prediction**. *Heart Failure Reviews*, v. 28, n. 1, p. 229–240, 19 maio 2022.
- ORPHANOU, N.; PAPTAEODOROU, E.; ANASTASAKIS, A. **Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments**. *Heart Failure Reviews*, v. 27, n. 4, p. 1173–1191, 14 jul. 2021.
- REICHART, D. et al. **Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes**. *Journal of Internal Medicine*, v. 286, n. 4, p. 362–372, 29 jul. 2019.
- SCHULTHEISS, H.-P. et al. **Dilated cardiomyopathy**. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, 9 maio 2019.

TSCHÖPE, C. et al. **Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions.** *Nature Reviews Cardiology*, v. 18, n. 3, p. 169–193, 12 out. 2020.

YAMADA, T.; NOMURA, S. **Recent Findings Related to Cardiomyopathy and Genetics.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 22, p. 12522, 20 nov. 2021.