

**Tratamento farmacológico da cardiomiopatia hipertrófica em adultos -  
uma revisão narrativa****Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy in adults - a  
narrative review**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-345

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação:28/08/2020

**Artur Ferri Leite Storino**Graduando em Medicina, pela Instituição Pontifícia Universidade Católica de Minas  
Gerais - Betim (PUC-MG)

Instituição: PUC-MG Betim

Endereço: R. do Rosário, 1081 - Angola, Betim - MG, 32604-115

E-mail: artur.storino@gmail.com

**Thaís Moreira Martins da Costa**Médica, formada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – Betim (PUC-  
MG)

Instituição: PUC-MG Betim

Endereço: Avenida Villa-Lobos, 158, Bairro Esplanada da Estação - Itabira, MG, CEP:  
35900-557

E-mail: thais.mmc@hotmail.com

**Norma Ávila da Silveira**Graduanda em Medicina, pela Instituição Pontifícia Universidade Católica de Minas -  
Poços de Caldas (PUC-MG)

Instituição: PUC-MG Poços de Caldas

Endereço: Avenida Padre Cletus Francis Cox, 1.661, Bairro Jardim Country Club - Poços  
de Caldas, MG, CEP: 37714-620

E-mail: norma.a.silveira@hotmail.com

**Tainá Ávila da Silveira**Graduanda em Medicina, pela Instituição Pontifícia Universidade Católica de Minas  
Gerais - Poços de Caldas (PUC- MG)

Instituição: PUC-MG Poços de Caldas

Endereço: Avenida Padre Cletus Francis Cox, 1.661, Bairro Jardim Country Club - Poços  
de Caldas, MG, CEP: 37714-620

E-mail: taina.a.silveira@hotmail.com

**João Ricardo Arraes Oliveira**

Graduando em Medicina, pela Universidade de Pernambuco (UPE)

Instituição: UPE Recife

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310, Bairro Santo Amaro - Recife, PE, CEP: 50100-130

E-mail: joaoricardo.arraes@gmail.com

**Bruna Pereira Vilaça**

Graduando em Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)  
Instituição: UniBH Estoril  
Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685, Bairro Estoril - Belo Horizonte,  
Minas Gerais, CEP: 30455-610  
E-mail: brunavilaca79@gmail.com

**Jéssica Cunha**

Graduanda em Medicina, pela Universidade Federal Fluminense (UFF)  
Instituição: UFF-RJ Niterói  
Endereço: Rua Marquês do Paraná, 303, Bairro Centro - Niterói, RJ, CEP: 24030-210  
E-mail: jessica\_cunha@id.uff.br

**Nathan Shuenck Silva de Oliveira**

Graduando em Medicina, pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)  
Instituição: UFMG  
Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia - Belo Horizonte  
- MG, 30130-100  
E-mail: nshuenck@hotmail.com

**Vítor Barcelos Fagundes**

Graduando em Medicina, pela Instituição Universidade Federal de Ouro Preto  
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto  
Endereço: Rua Professor Paulo Magalhães Gomes, 122, Bairro Bauxita - Ouro Preto, MG,  
35400-000  
E-mail: vitorbarcelos01@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a mais prevalente cardiopatia de etiologia genética, mas são escassos estudos de adequado rigor metodológico que avaliem a segurança e eficácia do tratamento farmacológico dessa patologia. O objetivo deste artigo é revisar a literatura com abordagem do tratamento farmacológico da CMH em pacientes adultos. **METODOLOGIA:** Realizou-se revisão bibliográfica narrativa. As bases de dados PubMed, Embase e Scopus foram pesquisadas, aplicando-se a estratégia de busca: (Hypertrophic cardiomyopathy) AND (Drug therapy) NOT (Case Reports[Publication Type]), com os filtros: últimos 5 anos, língua portuguesa e inglesa e adultos com mais de 19 anos. Foram selecionados estudos que avaliassem o tratamento farmacológico da CMH em pacientes adultos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os principais aspectos contemplados pela terapia medicamentosa da CMH em adultos incluem: manejo da obstrução de via de saída do VE; alívio da sintomatologia em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica não-obstrutiva; e controle de arritmias. Ademais, destacam-se novos esquemas terapêuticos que visam a remissão da hipertrofia/fibrose miocárdicas. **CONCLUSÃO:** Já existem variadas opções farmacológicas que se mostraram eficazes no controle sintomatológico em pacientes adultos portadores de CMH, e novas alternativas têm sido avaliadas pela comunidade científica, visando ampliar o arsenal terapêutico para o combate a essa patologia.

**Palavras-chave:** Adulto, Cardiomiopatia hipertrófica, Tratamento farmacológico.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most prevalent cardiopathy of genetic etiology, but there are few studies of adequate methodological rigor that evaluate the safety and efficacy of the pharmacological treatment for this pathology. The aim of this article is to review the literature that evaluates pharmacological treatment of HCM in adult patients. **METHODOLOGY:** A narrative bibliographic review was carried out. The PubMed, Embase and Scopus databases were consulted, applying the search strategy: (Hypertrophic cardiomyopathy) AND (Drug therapy) NOT (Case Reports [Publication Type]), with the filters: last 5 years, Portuguese and English and adults over 19 years old. Studies that evaluate the pharmacological treatment of HCM in adult patients were selected. **RESULTS AND DISCUSSION:** The main aspects contemplated by HCM drug therapy in adults include: management of LV outflow tract obstruction; relief of symptoms in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; and control of arrhythmias. In addition, new therapeutic schemes that aim at remission of myocardial hypertrophy/fibrosis stand out. **CONCLUSION:** There are already several pharmacological options that have been shown to be effective in controlling symptoms in adult patients with HCM, and new alternatives have been evaluated by the scientific community, aiming to expand the therapeutic arsenal to combat this pathology.

**Keywords:** Adult, Drug therapy, Hypertrophic cardiomyopathy.

**1 INTRODUÇÃO**

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma entidade nosológica caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) associada a diminuição de complacência, na ausência de condições subjacentes que possam justificar tal alteração. Apesar de benigna em uma porção significativa dos pacientes, a CMH se trata de uma condição com um espectro bastante heterogêneo de possíveis apresentações clínicas, bem como variados graus de gravidade. A patologia ainda é alvo de muitas discussões e pesquisas na área médica na atualidade por ser a principal causa de morte súbita (MS) em adultos jovens (ANTUNES MO e SCUDELER TL, 2020; BITTENCOURT MI, et al., 2010).

Dentre as cardiopatias de etiologia genética, a CMH é a mais prevalente, acometendo 1 em cada 500 indivíduos (0,2%), com uma notável prevalência sobre aqueles com idade superior a 25 anos. Postula-se, todavia, que muitos dos pacientes portadores de CMH convivam com a condição sem o estabelecimento desse diagnóstico, sugerindo que os dados epidemiológicos acerca da patologia possam ser subestimados (ANTUNES MO e SCUDELER TL, 2020; ELLIOT PM, et al., 2014; MARON BJ e MARON MS, 2013).

A CMH deve-se, principalmente, a mutações geneticamente herdadas, em um padrão autossômico dominante. Na maioria desses casos, as alterações ocorrem nos genes que codificam a cadeia pesada de beta-miosina (MYH7) e a proteína C de ligação à miosina

(MYBPC3). Além dessas mutações, outras desordens genéticas, tais como metabólicas e neuromusculares, também podem estar etiologicamente relacionadas. As alterações histopatológicas características da CMH incluem disrupção miofibrilar, fibrose e aumento do espaço intersticial, as quais estão diretamente associadas à insuficiência diastólica que acomete pacientes portadores da patologia (ANTUNES MO e SCUDELER TL, 2020; ELLIOT PM, et al., 2014; MARON BJ e MARON MS, 2013).

A CMH pode se manifestar tanto de forma sintomática como de forma assintomática. Dentre os possíveis sintomas estão: dispnéia aos esforços, dor torácica, síncope, tontura e palpitações. Apesar de serem raras as alterações no exame físico, a 4ª bulha cardíaca pode estar presente à ausculta. O diagnóstico confirmatório é feito a partir da detecção de hipertrofia do ventrículo esquerdo, que consiste em uma espessura ventricular de >15 mm para adultos (ou >13mm, se houver história familiar positiva para CMH), avaliada através de ecocardiograma e/ou ressonância magnética cardiovascular (ANTUNES MO e SCUDELER TL, 2020; BITTENCOURT MI, et al., 2010).

Outra condição que pode estar associada à CMH é a fibrilação atrial (FA). O seu desenvolvimento nesses pacientes tem um fundo multifatorial, o qual aborda anormalidades estruturais, anormalidades eletrofisiológicas e fatores genéticos, com alguns genes associados a um maior risco de desenvolvimento da fibrilação, como o *MHY7* e o *AGTR1* (gene receptor da angiotensina). Ela é a arritmia sustentada mais comum dessa doença, sendo quatro a seis vezes mais prevalente em indivíduos acometidos pela patologia em relação à população geral, e está associada a uma maior mortalidade, independente se por causas cardiovasculares ou não (GARG L, et al., 2018; GUTTMANN OP, et al., 2017).

Vale ressaltar que a CMH pode ser dividida em CMH obstrutiva (CMHO) e não-obstrutiva (CMHNO). Além de possuir diminuição da complacência (presente na CMHNO), a CMHO cursa com obstrução da via de saída do VE, o que decorre da movimentação anterior do folheto da valva mitral contra o septo interventricular; por esse motivo, a CMHO também pode estar associada à regurgitação mitral. Quanto ao diagnóstico, a CMHO é definida pela presença de gradiente de pressão do trato de saída do VE  $\geq 30$  mm Hg em repouso, esforço ou manobra de Valsalva (ANTUNES MO e SCUDELER TL, 2020).

Ainda não existe terapia comprovadamente eficaz em estagnar ou reverter a progressão da CMH, portanto o tratamento farmacológico da doença visa, sobretudo, o alívio dos sintomas, prevenção de eventos trombóticos e melhora da capacidade funcional.

Entre as drogas mais utilizadas em adultos na atualidade, destacam-se: betabloqueadores não-vasodilatadores; bloqueadores de canais de cálcio, com destaque para o verapamil; antiarrítmicos; e anticoagulantes orais. Ressalta-se, contudo, que existem poucos estudos avaliando a segurança e eficácia das drogas utilizadas para o tratamento de CMH, sendo esse problema ainda maior em relação a estudos metodologicamente fortes, tais como grandes ensaios clínicos randomizados e controlados (AXELSSON et al, 2014; AMMIRATI E, et al., 2016; ANTUNES MO e SCUDELER TL, 2020; BITTENCOURT MI, et al., 2010; ELLIOT PM, et al., 2014).

Desta forma, muito tem sido discutido na atualidade acerca das variadas alternativas para o manejo da CMH e de suas complicações. Este artigo tem como objetivo revisar a literatura existente com abordagem do tratamento farmacológico da CMH em pacientes adultos por meio de drogas já consensualmente utilizadas e/ou de novas alternativas atualmente estudadas, relatando alguns dos mais recentes estudos originais realizados em humanos (exceto relatos de caso), além de algumas revisões acerca da temática, avaliando os desfechos e forças de evidência das drogas utilizadas.

## **2 METODOLOGIA**

Para a pesquisa dos artigos e materiais usados para a confecção da presente revisão narrativa, primeiramente, foram buscados na página Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) os seguintes descritores: "*hypertrophic cardiomyopathy*" e "*drug therapy*".

Após o estabelecimento dos descritores citados foi feita a pesquisa através dos motores de busca PubMed, Embase e Scopus, neles foram utilizados os descritores juntamente com os operadores booleanos da seguinte forma: (Hypertrophic cardiomyopathy) AND (Drug therapy) NOT (Case Reports[Publication Type]). O próximo passo foi a utilização dos seguintes filtros: últimos 5 anos, língua portuguesa e inglesa e adultos com mais de 19 anos; dessa forma, foram encontrados 109 resultados. Posteriormente, realizou-se uma leitura cuidadosa dos títulos e resumos a fim de avaliar se estavam adequados ao objetivo proposto para a pesquisa, a partir disso chegou-se ao número de 19 artigos finais. Os artigos selecionados estavam de acordo com o objetivo desta revisão, que seria investigar as medidas terapêuticas farmacológicas para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica em indivíduos adultos; os demais 90 artigos foram excluídos por vários motivos, incluindo: não abordavam a doença de cardiomiopatia hipertrófica,

abordagem da doença em outras faixas etárias como crianças e lactentes, discussão sobre terapias cirúrgicas ou estudos em animais.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A literatura científica demonstra que existe uma ampla gama de drogas com mecanismos de ação variados atualmente consideradas como alternativas eficazes para o tratamento farmacológico da CMH em adultos, possibilitando alívio sintomático e melhoria das condições de vida de pacientes acometidos pela patologia. Contudo, as atuais recomendações para tratamento farmacológico da CMH, são oriundas, sobretudo, das opiniões de profissionais especialistas, considerando que a literatura científica ainda é notavelmente pobre em estudos de adequado rigor metodológico sobre o assunto. Isso dificulta o estabelecimento de indicações concretas e específicas para o tratamento da patologia e, conseqüentemente, muitas dúvidas e incertezas ainda prevalecem no que tange a essa relevante temática (AMMIRATI E, et al., 2016).

Sendo uma entidade nosológica com uma complexa fisiopatologia, considera-se que o tratamento farmacológico da CMH seja multifacetado, visando intervir nas variadas possibilidades de desfechos clínicos da patologia. Conforme a literatura, os principais aspectos que devem ser contemplados pela terapia medicamentosa incluem: manejo da obstrução de via de saída do VE (CMH obstrutiva); alívio da sintomatologia associada à disfunção diastólica e isquemia miocárdica em pacientes com CMH não-obstrutiva; manejo e/ou prevenção de arritmias; e controle da insuficiência cardíaca e de suas complicações, em casos mais avançados. Ademais, destacam-se os novos esquemas terapêuticos que visam intervir diretamente na fisiopatologia da doença (sobretudo em relação à hipertrofia e fibrose miocárdica), muitos dos quais utilizam como fundamentação teórica estudos científicos *in vitro* acerca da temática conduzidos em anos recentes (AMMIRATI E, et al., 2016; MARIAN AJ, et al., 2018).

#### **3.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA A OBSTRUÇÃO DO TRATO DE SAÍDA DO VE**

Sete estudos originais foram encontrados sobre o tratamento farmacológico da CMHO e/ou da sintomatologia associada. Os medicamentos utilizados nesses estudos foram: disopirâmida, cibenzolina, flecainida, bisoprolol e mavacantem.

A disopiramida é um medicamento já consensualmente utilizado no tratamento da CMH. Entretanto, há um receio quanto a seu uso devido a seu potencial vagolítico, pró-arrítmico e cronotrópico positivo (ADLER A, et al., 2017; HABIB M, et al., 2019). Apesar disso, Adler A et al. (2017) demonstraram, apesar das limitações de pequena amostra, a segurança da droga para uso ambulatorial, não havendo aumento do risco de morte por causas cardíacas devido ao seu uso, além de uma baixa incidência de efeitos colaterais.

Um outro problema quanto ao uso da disopiramida, observado por Habib M et al. (2019), é a associação dos fenótipos mais severos de CMHO a uma não responsividade a essa droga. Apesar disso, nos pacientes responsivos, essa medicação reduziu a fração de ejeção do VE (FEVE) e também, o gradiente pressórico do trato de saída do VE, resultando em uma melhora sintomática significativa, segundo os critérios da New York Heart Association (NYHA). Logo, recomendou-se seu uso precocemente, controlando os possíveis efeitos colaterais que possam surgir, a fim de evitar que o paciente chegue a um quadro em que se torna não responsivo ao tratamento. No entanto, esse estudo é limitado na medida em que é retrospectivo e possui uma pequena amostra para análise.

A cibenzolina e a flecainida, como a disopiramida, também são antiarrítmicos classe I (inibidores de canais de sódio). Hamada M, et al. (2015) associaram o tratamento com cibenzolina a uma redução significativa do gradiente de pressão do trato de saída do VE. Em relação à flecainida, Haruki S et al. (2014) comparou o seu uso com a disopiramida, e concluiu que ambas possuem desfechos semelhantes e positivos quanto à redução do gradiente de pressão do VE e à melhora dos sintomas quanto aos critérios da NYHA, podendo esse medicamento ser uma alternativa em pacientes que possam sofrer com os efeitos adversos da disopiramida. Entretanto, é válido ressaltar que ambos os estudos sofrem com limitações em seus desenhos, uma vez que são retrospectivos, sem grupos controle.

O bisoprolol é uma droga que também faz parte de uma classe consensualmente utilizada para o tratamento da CMH, os betabloqueadores. O seu uso foi testado por Imori Y et al. (2019) por meio da via transdérmica em pacientes que não faziam seu uso previamente, havendo uma diminuição do gradiente do trato de saída do VE em repouso após o tratamento. Além disso, nesse mesmo estudo, não houve mudança dos padrões hemodinâmicos nos pacientes que faziam uso dessa medicação previamente pela via oral e trocaram para a via de administração estudada. Logo, percebe-se que o uso dessa droga, por meio da via transdérmica, pode ser uma alternativa em casos de pacientes que são incapazes



de fazer o uso de uma medicação pela via oral. Contudo, por se tratar de uma série de casos, estudos prospectivos comparativos ainda são necessários.

Por fim, o mavacamten tem sido estudado como uma nova forma de tratamento da CMH, tanto obstrutiva quanto não-obstrutiva, e seu mecanismo de ação consiste na ligação da actina com a beta-miosina cardíaca, por meio da modulação alostérica desta. Nesse sentido, Heitner SB et al. (2019) demonstraram, em um estudo prospectivo aberto, que essa droga foi bem tolerada e esteve associada com redução do gradiente do trato de saída do VE. Novos ensaios clínicos mais robustos já estão sendo desenhados para analisar a real eficácia dessa droga.

Portanto, percebe-se que, no tratamento da CMHO, os mais recentes estudos analisam tanto drogas já consensualmente utilizadas, como os beta-bloqueadores e a disopiramida, quanto de drogas novas, como a cibenzolina, flecainida e o mavacamten. Os resultados alcançados com o uso desses medicamentos foram relativamente positivos, mas, apesar da existência desses estudos, eles possuem limitações em relação aos seus desenhos e/ou suas amostras, o que torna necessário que mais pesquisas sejam feitas, no sentido de comprovar a real eficácia de tais opções terapêuticas.

### 3.2 CONTROLE DA SINTOMATOLOGIA ASSOCIADA À CMH NÃO OBSTRUTIVA E À INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Em pacientes com CMH não obstrutiva, com FEVE preservada, os sintomas apresentados podem estar associados à disfunção diastólica ou isquemia microvascular. É importante ressaltar que, caso exista sintomas refratários graves gerados por exercício, devem ser investigadas suspeitas de obstrução lábil (AMMIRATI E, et al., 2016).

O tratamento para CMH não obstrutiva consiste no uso de betabloqueadores, normalmente em doses mais baixas devido ao impulso adrenérgico menos pronunciado. A resposta sintomática e a tolerabilidade devem conduzir a titulação. A presença de dispneia e angina em tais pacientes também são comumente controladas através do uso de betabloqueadores em doses baixas (AMMIRATI E, et al., 2016).

Segundo Mealiffe HO et al. (2020), o mavacamten também pode ser utilizado, ele foi considerado bem tolerado na maioria dos pacientes e associado a uma redução dose dependente do NT-proBNP, sugerindo benefício fisiológico, além disso, resultados de análises exploratórias sugerem que pacientes com doença mais severa podem responder melhor ao tratamento com tal droga. A terapia com trimetazidina em sintomáticos foi



descartada quando o objetivo é a melhoria da capacidade de exercício, não mostrando benefícios (COATS CJ, et al., 2019).

Com relação ao quadro de angina ou dor torácica atípica o alívio sintomático pode ser obtido através do uso de agentes anti-isquêmicos clássicos. Os que mostram maior eficácia foram os medicamentos bloqueadores da AV, como betabloqueadores e verapamil. A ranolazina também é citada como uma possível escolha para controle da dor no peito, apesar de ter resposta variável entre os pacientes (AMMIRATI E, et al., 2016).

Segundo Olivotto L et al. (2018) a ranolazina pode ser indicada como tratamento para angina e apresentou-se segura e bem tolerada pelos pacientes, porém não existem evidências de benefício da droga quanto ao acometimento funcional da CMH associada à função diastólica. Corroboram com os estudos citados Gentry JL et al. (2016), ao mostrar que estudos com a ranolazina apresentaram resultados favoráveis como diminuição de sintomas de angina e IC, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Outra opção consiste no uso como agentes de segunda linha os medicamentos de nitratos de ação prolongada e di-hidropiridinas, importante ressaltar que são menos eficazes, contudo uma escolha a se pensar na presença de doença arterial coronariana associada (AMMIRATI E, et al., 2016).

Em casos de apresentação de doença em estágio terminal por disfunção sistólica ou evolução restritiva é importante utilizar os medicamentos já consolidados que são utilizados em IC clássica como betabloqueadores, sempre lembrando da titulação cuidadosa de acordo com a situação hemodinâmica do paciente. Drogas como diltiazem e verapamil também podem ser alternativas adequadas (AMMIRATI E, et al., 2016).

Segundo Ammirati E et al. (2016), cerca de 10 a 15% dos pacientes com CMH desenvolvem sinais e sintomas de IC, apesar de manterem função sistólica preservada, com agravamento dos índices diastólicos subtendidos por extensa fibrose miocárdica. Dessa porcentagem, um terço dos indivíduos desenvolvem uma restrição franca do VE e/ou disfunção sistólica que evolui para uma IC refratária e o “estágio final” da CMH. Nessas situações, caso a FEVE <50% a terapia padrão para IC deve ser utilizada, ou seja, existe um arsenal composto por utilização de BRA, betabloqueadores, IECA, antagonistas dos receptores de corticóides minerais e diuréticos de alça (classe 2a).

Trabalhos mostraram que a FEVE média em condições de repouso excede 70% em pacientes com CMH e que valores na faixa de 50 a 65% já podem ser interpretados como presença de fibrose miocárdica, ou seja, que já demonstra uma progressão para a fase

terminal da doença. Indivíduos em tal estágio com sintomas congestivos que são consequência de um aumento da pressão de enchimento e/ou presença de fibrose miocárdica extensa devem ser estudados para o tratamento com IECAs, BRAs, antagonistas dos receptores de mineralocorticóides e diuréticos de alça (AMMIRATI E, et al., 2016).

Portanto, a grande maioria das situações relacionadas a CHMNO podem ser controladas, principalmente, através do uso de betabloqueadores, além de outras drogas como verapamil e ranolazina. Já o quadro final da doença e IC são tratados com medicamentos como betabloqueadores, IECA, diurético de alça, verapamil e diltiazem.

### 3.3 MANEJO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

O manejo da FA com medicamentos visa o controle da FC, a fim de promover alívio dos sintomas do paciente. Nesse caso, devem ser usados beta-bloqueadores como atenolol, nadolol, metoprolol ou bisoprolol, na presença de uma FEVE preservado; e bisoprolol ou carvedilol, quando existe disfunção diastólica. Além de beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio não-diidropiridínicos, como o verapamil ou o diltiazem, também são indicados quando há uma FEVE preservada. No caso da digoxina, ela não deve ser utilizada em um cenário tradicional de CMH, porém, pode ser considerada no subgrupo referente a disfunção ventricular esquerda avançada para controle de frequência em situação de FA crônica (AMMIRATI E, et al., 2016; GARG L, et al., 2018).

No entanto, alguns pacientes podem sofrer instabilidade hemodinâmica, progressão ativa de isquemia observada no ECG e uma resposta inadequada a betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos. Nesses casos, pode ser necessária uma cardioversão imediata, a fim de restabelecer o ritmo sinusal (GARG L, et al., 2018).

Além das drogas supracitadas, outros estudos vêm sendo conduzidos no sentido de analisar o uso de outros medicamentos para o tratamento da FA. Dentre essas drogas, têm-se a amiodarona, o sotalol, a dofetilida, IECAs e BRAs.

Miller CAS et al. (2019) sugere que a amiodarona e o sotalol, drogas antiarrítmicas inibidoras de canais de potássio, podem ser eficazes no tratamento da fibrilação atrial sintomática, não demonstrando nenhum efeito adverso grave na população estudada por ele e, conseqüentemente, possuindo relativa segurança para o controle do ritmo na FA. Já segundo Garg L et al. (2018), o antiarrítmico mais frequentemente prescrito em pacientes jovens com CMH com FA é o sotalol, uma vez que o uso deste está correlacionado com taxas mais baixas de recorrência de FA e melhor tolerância ao exercício. Entretanto, deve-

se ter cuidado em sua administração e monitorar o prolongamento QT do eletrocardiograma nas primeiras doses do medicamento, além de ser necessário que os indivíduos sejam regularmente acompanhados a fim de observar o potássio sérico, magnésio sérico, alterações no eletrocardiograma e alterações renais.

No que diz respeito a amiodarona, de acordo com Huang CY et al. (2018), o seu uso é o tratamento mais eficaz para evitar recorrência de FA, porém, devem ser considerados seus possíveis efeitos adversos a longo prazo, já que pode trazer efeitos colaterais extracardíacos e aumento da mortalidade.

A dofetilida é outro medicamento que age como inibidor de canais de potássio e que pode ser considerado para o controle do ritmo em pacientes com FA. Conforme Moore JC et al. (2018), os guidelines de tratamento de FA desaconselham a utilização da dofetilida em pacientes com significativa hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE), mas como conclusão foi levantado que o uso do medicamento parece ser uma opção segura para supressão de FA a longo prazo em pacientes com CMH, contudo, estudos posteriores são necessários para ajudar no estabelecimento de guidelines de tratamento com dofetilida nesses pacientes em específico. Além disso, uma recente revisão retrospectiva de casos revelou que essa droga foi bem tolerada em pacientes com FA e CMH, facilitando o manejo da fibrilação atrial em 21 dos 25 indivíduos (84%), porém, sabe-se que poucos trabalhos foram realizados sobre o uso desse fármaco (GARG L, et al., 2018).

Em relação aos IECAs e BRAs, Huang CY, et al. (2018) relacionaram o uso dessas drogas com uma menor incidência e uma maior taxa de sobrevivência na população estudada. Entretanto, tais conclusões são limitadas por ser um estudo retrospectivo.

### **3.3.1 Prevenção de Tromboembolismo e Acidente Vascular Cerebral (AVC)**

Indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica com FA correm um risco preocupante de tromboembolismo (TE), as principais diretrizes recomendam fortemente a anticoagulação de longo prazo para a prevenção de TE para essas pessoas. Uma das alternativas é o uso da varfarina, a qual, em um estudo com 4.821 pacientes, foi associada a redução de risco em 54,8% para Acidente Vascular Cerebral (AVC) em comparação com nenhuma terapia, além disso, ela é conhecida por ser eficaz na prevenção do AVC se comparada com a terapia antiplaquetária em pacientes com CMH (GARG L, et al., 2018).

Além da varfarina, o uso de anticoagulantes orais diretos (NOACs) e antagonistas de vitamina K (VKAs) foram testados. De acordo com Jung H et al. (2019), Estudos que

compararam o uso de NOACs com a varfarina mostraram que os pacientes com CMH e FA em uso de NOACs apresentaram níveis de AVC semelhantes ao outro grupo e maiores riscos de sangramento, mas foram associados a menor mortalidade por todas as causas e também aos eventos cardiovasculares fatais, o que pode configurar uma maior segurança dessas drogas (JUNG H, et al., 2019; NOSEWORTHY PA, et al., 2016). Já Dominguez F et al. (2017), fazendo um paralelo entre o uso de VKAs e NOACs, concluíram que as taxas embólicas e de sangramento e a qualidade de vida foram semelhantes em ambos os grupos, com aqueles que receberam os anticoagulantes orais relatando maior satisfação com o tratamento.

### 3.4 REVERSÃO DA FIBROSE E HIPERTROFIA MIOCÁRDICA: NOVOS ALVOS NO TRATAMENTO DA CMH

A reversão da fibrose é um alvo de tratamento almejado na CMH, já que a formação de cicatrizes fibróticas está relacionada ao aparecimento de taquiarritmias e progressão de insuficiência cardíaca. O uso de antagonistas mineralocorticóides teve efeitos benéficos na fibrose miocárdica em roedores, além disso, em humanos, seus efeitos são observados em outras doenças relacionadas a cicatrização miocárdica, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença arterial coronariana (DAC).

Seguindo essa linha, Maron MS et al. (2018), por meio de um estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo, analisaram a eficácia da espironolactona na fibrose miocárdica em pacientes com CMHNO ou CMHO. Em seus resultados, não foi constatada diferença relevante nos marcadores séricos de síntese e degradação do colágeno e no realce tardio do gadolínio na ressonância magnética em pacientes tratados quando comparados ao grupo placebo, evidência da não eficácia terapêutica da espironolactona em reverter a fibrose. Ademais, não houve melhora na capacidade funcional, espessura do ventrículo ou volume diastólico.

Outro estudo relevante que aborda a remissão da fibrose miocárdica e redução da hipertrofia de VE, foi o INHERIT. Por meio dele Axelsson et al. (2014) avaliaram o efeito da losartana no tratamento da hipertrofia ventricular e fibrose na CMHNO e CMHO. Sabe-se que o bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) losartana reduz a hipertrofia ventricular na HAS, porém o presente estudo conclui que o mesmo não ocorre na CMH. Não foi observada diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo medicado quando se diz respeito a espessura da parede de VE, classificação NYHA, fibrose miocárdica,

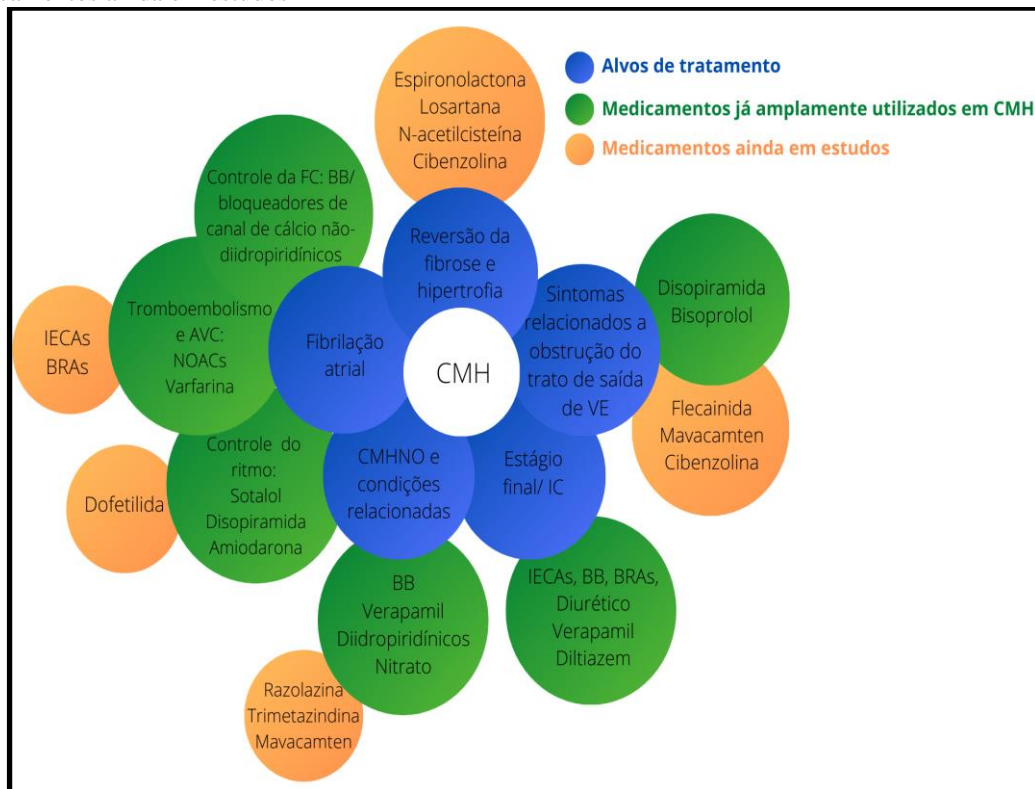
aumento de volume do AE e concentração plasmática de NT-pro-BNP. Portanto, Axelsson et al. (2014) concluem que, apesar de bem tolerado em pacientes com CMH, losartana não tem efeitos benéficos quando usado no tratamento da doença. Em contrapartida, Shimada YJ et al. (2013) obtiveram em seus resultados uma redução relativa da fibrose em pacientes com CMHNO em uso de losartana quando comparado ao placebo. Os pacientes incluídos nesse estudo apresentavam doença menos avançada que aqueles do INHERIT, o que sugere que losartana pode prevenir a progressão da hipertrofia e fibrose em indivíduos com doença pouco avançada ou até em pacientes fenótipo negativo e genótipo positivo. Outros estudos prévios obtiveram resultados divergentes ao analisar o efeito dos BRA na CMH, porém foram realizados em populações menores que o INHERIT e contém outras limitações.

A N-acetilcisteína (NAC), substância precursora da glutatona, um importante antioxidante do organismo, têm se mostrado um potencial agente na reversão do fenótipo de pacientes com CMH. A NAC sabidamente atenua a hipertrofia miocárdica por sobrecarga pressórica e outros. Em adição, foi observado reversão da hipertrofia após seu uso em modelos animais com CMH. Partindo desse pressuposto, Marian AJ et al. (2018) adotaram como desfecho primário a eficácia da NAC na redução da hipertrofia e fibrose miocárdica e, de forma complementar, avaliaram a espessura da parede e massa de VE e fração de ejeção. Em seus resultados, não foi constatada diferença significativa na espessura, tamanho da cavidade e função de VE, avaliados por ecocardiograma, Doppler e ressonância magnética cardiovascular, entre o grupo placebo e NAC após os 12 meses de duração do estudo.

A disopiramida, droga antiarrítmica classe Ia, é sabidamente eficaz em atenuar o gradiente de pressão do trato de saída do VE em pacientes com CMH, possivelmente pelo seu potencial inotrópico negativo. Por sua vez, a cibenzolina, também um antiarrítmico classe Ia, apresentou a mesma eficácia da disopiramida, além de amenizar a disfunção diastólica de VE tanto em pacientes com CMHNO quanto CMHO. Ademais, a cibenzolina apresentou menor incidência de efeitos anticolinérgicos, o que a torna mais segura para uso a longo termo. Em seus objetivos, Hamada M, et al. (2015) buscaram avaliar se a cibenzolina permanece efetiva se em uso prolongado na CMHO, concluindo que, em doses adequadas ela é segura e eficaz, reduzindo o gradiente de pressão do trato da saída de VE, a disfunção diastólica e hipertrofia ventriculares. A capacidade da cibenzolina em reduzir as concentrações de intracelulares de  $Ca^{2+}$  nos cardiomiócitos é supostamente responsável tanto por atenuar a disfunção diastólica quanto por reverter a hipertrofia, já a redução do

gradiente de pressão do trato de saída de VE está possivelmente relacionada à supressão da contração excessiva da musculatura cardíaca pela droga. Os níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) diminuíram substancialmente após o período de tratamento, o que pode indicar redução relativa da isquemia miocárdica em pacientes com CMH. Constata-se que a cibenzolina, quando usada a longo termo, pode ser responsável por melhorar a função cardíaca na CMHO.

**Figura 1-** Principais alvos de tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e representação dos tratamentos farmacológicos de eficácia comprovada e já amplamente utilizados assim como dos medicamentos ainda em estudos



Principais alvos de tratamento da cardiomiopatia hipertrófica e representação dos tratamentos farmacológicos de eficácia comprovada e já amplamente utilizados (balões verdes), assim como dos medicamentos ainda em estudo (balões laranjas). AVC, acidente vascular cerebral; BB, betabloqueadores; BRAs, bloqueadores dos receptores de angiotensina; FC, frequência cardíaca; IC, insuficiência cardíaca; IECAs, inibidores da enzima conversora de angiotensina; NOACs, anticoagulantes orais diretos; VE, ventrículo esquerdo.

Fonte: Storino AF et al. (2020); dados extraídos dos artigos utilizados como referências para a elaboração desta revisão narrativa.

## 4 CONCLUSÃO

A partir da leitura dos artigos selecionados verificou-se que há uma escassez de estudos bem sistematizados sobre a CMH e de análises comparativas entre os fármacos utilizados no seu tratamento, o que limita a precisão dos dados apresentados. Constatou-se



que os tratamentos de melhor evidência para tratar a obstrução do trato de saída do VE são: disopiramida, cibenzolina, flecainida, bisoprolol e mavacantem, sendo esse último promissor, também, no tratamento da CMH não obstrutiva. Os betabloqueadores são utilizados no tratamento da CMH não obstrutiva e seus sintomas associados, especificamente no controle da angina pode ser utilizado verapamil e ranolazina, ao passo que nos estágios finais da doença e na presença de IC são administrados betabloqueadores, IECA, diurético de alça, verapamil e diltiazem. Quanto ao manejo da fibrilação atrial, dispõem-se de betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio não-dihidropiridínicos na presença de uma FEVE preservada; e bisoprolol ou carvedilol, quando existe disfunção diastólica. Estudos também demonstram a eficácia do uso de amiodarona, sotalol, dofetilida, IECAs e BRAs no manejo da FA. Ademais, os riscos de tromboembolismo e AVC em pacientes com FA são prevenidos com anticoagulação de longo prazo com varfarina, NOACs e VAKs. Novas perspectivas apontam para tratamentos que revertam a fibrose e a hipertrofia miocárdica e não apenas o tratamento dos sintomas e das complicações decorrentes da doença. Nesse sentido, estudos com animais identificaram a redução da fibrose miocárdica com a administração de antagonistas mineralocorticóides, e a losartana se mostrou eficaz quando utilizadas por indivíduos em estágios pouco avançados da doença, e por fim, a cibenzolina apresentou resultados promissores na reversão da hipertrofia cardíaca. Enfim, cabe ressaltar que o tratamento deve ser pensado de acordo com as especificidades de cada paciente e sua sintomatologia.



**REFERÊNCIAS**

ADLER, A. et al. Safety of Outpatient Initiation of Disopyramide for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. **Journal of The American Heart Association**, v. 6, n. 6, 2017.

AMMIRATI, E. et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. **European Journal of Heart Failure**, v. 18, n. 9, p. 1106-1118, 2016.

ANTUNES, M.O.; SCUDELER, T.L. Hypertrophic cardiomyopathy. **IJC Heart & Vasculature**, v. 27, p. 100503, 2020.

AXELSSON, A. et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 3, n. 2, p. 123-131, 2015.

AXELSSON, A. et al. Functional effects of losartan in hypertrophic cardiomyopathy—a randomised clinical trial. **Heart**, v. 102, n. 4, p. 285-291, 2016.

BITTENCOURT, M.I.; ROCHA, R.M; FILHO, F.M.A. Cardiomiopatia Hipertrófica. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 23, n.1, p. 17-24, 2010.

COATS, C.J.; et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Cardiology**, v. 4, n. 3, p. 230–235, 2019.

DOMINGUEZ, F. et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. **International Journal of Cardiology**, v. 248, p. 232-238, 2017.

ELLIOTT, P.M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. **European Heart Journal**, v. 35, n. 39, p. 2733-2779, 2014.

FERRANTINI, C.; et al. Late sodium current inhibitors to treat exercise-induced obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: an in vitro study in human myocardium. **British Journal of Pharmacology**, v. 175, n. 13. p. 2635-2652, jul. 2018.

GARG, L. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. **Heart failure reviews**, v. 24, n. 2, p. 189-197, 2019.

GENTRY, J. L. et al. Ranolazine for Treatment of Angina or Dyspnea in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients (RHYME). **Journal of the American College of Cardiology**, v.68, n.16, p. 1815-1817, 2016.

GUTTMANN, O.P. et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. **Heart**, v. 103, n. 9, p. 672–678, 2017.

HABIB, M. et al. Markers of responsiveness to disopyramide in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **International Journal Of Cardiology**, v. 297, p. 75-82, 2019.

HAMADA, M. et al. Impact of chronic use of cibenzoline on left ventricular pressure gradient and left ventricular remodeling in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. **Journal Of Cardiology**, v. 67, n. 3, p. 279-286, 2016.

HUANG, Chen-Yu et al. Renin–angiotensin–aldosterone blockade reduces atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. **Heart**, v. 104, n. 15, p. 1276-1283, 2018.

JUNG, H. et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. **Chest**, v. 155, n. 2, p. 354-363, 2019.

MARIAN, A.J. et al. Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy (HALT-HCM) A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Study. **Circulation Research**, v. 122, n. 8, p. 1109-1118, 2018.

MARON, B.J.; MARON, M.S. Hypertrophic cardiomyopathy. **Lancet**, v. 381, n. 9862, p. 242-255, 2013.

MARON, M.S. et al. Effect of Spironolactone on Myocardial Fibrosis and Other Clinical Variables in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. **The American Journal of Medicine**, v.131, n.7. p.837-841, 2018.

MILLER, C.A.S. et al. Safety, Side Effects and Relative Efficacy of Medications for Rhythm Control of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. **The American Journal Of Cardiology**, v. 123, n. 11. p. 1859-1862, 2019.

MOORE, J.C. et al. Dofetilide for suppression of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A case series and literature review. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 41, n. 4, p. 396-401, 2018.

NOSEWORTHY, P.A. et al. Stroke and bleeding risks in NOAC-and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 25, p. 3020-3021, 2016.

SHIMADA, Y.J. et al. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. **JACC: Heart Failure**, v. 1, n. 6, p. 480-487, 2013.