Raciocínio Clínico e Classificação das Miocardiopatias

Clinical Reasoning and Classification of Cardiomyopathies

Vagner Madrini Junior,[1,2] Evandro Tinoco Mesquita,[3] Diane Xavier de Avila,[4,5] Fabio Fernandes[1]

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[1] São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,[2] São Paulo – SP – Brasil

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro,[3] Niterói, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,[4] Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense – Pós-graduação Ciências Cardiovasculares,[5] Niterói, RJ – Brasil

Definição

As miocardiopatias (MCPs) são um grupo de doenças com múltiplas etiologias e expressão fenotípica heterogênea, desde alterações microscópicas observadas em cardiomiócitos em pacientes assintomáticos até quadros de insuficiência cardíaca fulminante com retenção hídrica, e alterações de perfusão e de ritmo cardíaco. Inicialmente, a MCP era definida como uma doença do músculo cardíaco resultante de defeitos genéticos, injúria de miócitos ou infiltração do miocárdio, e caracterizada por anormalidades estruturais e funcionais na ausência de doença congênita, doença valvar ou hipertensão.[1] A avaliação clínica e métodos complementares de imagem e de genética são o primeiro contato com o paciente com MCPs, visando evidências diagnósticas e a necessidade de exames específicos (Figura 1).[1,2]

Classificação das MCPs

A classificação das MCPs é utilizada com o objetivo de padronizar a nomenclatura, agrupando-se doenças que compartilham as mesmas características morfológicas, ou anormalidades genéticas e bioquímicas.[1]

Em 1957, Brigden foi o primeiro a utilizar o termo MCP para descrever pacientes com MCP idiopática (não coronária), e muitos casos apresentavam doença familiar.[3] As MCPs eram classificadas pela fisiopatologia dominante, alterações estruturais e, se possível, por fatores etiológicos e patogênicos cardíacos. Inicialmente, as MCPs eram classificadas nos três principais fenótipos clínicos: hipertrófico, dilatada e restritiva. Conforme a Figura 2, o desenvolvimento dos métodos complementares e do estudo genético, novas classificações foram surgindo, mas ainda com pontos criticáveis e inconclusivos.[4,5]

Em 1980 com a tentativa de uniformização realizada pela World Health Organization (WHO)/International Society and Federation of Cardiology (ISFC),[6] foi definido o conceito de MCP como sendo uma doença muscular cardíaca de causa desconhecida. Desordens do miocárdio causadas por hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, doenças valvares, coronárias e congênitas foram excluídas. O relatório classificava as MCPs em dilatada, hipertrófica e restritiva, com base em fenótipos estruturais e hemodinâmicos.

Em 1996, foi lançada uma nova classificação pela WHO/ISFC.[7] As MCPs foram definidas como sendo doenças do miocárdio associadas à disfunção cardíaca e classificadas pela fisiopatologia dominante e por fatores etiológicos e patogênicos. Além disto, foi acrescentada, às formas dilatadas, hipertróficas e restritivas, a MCP arritmogênica do ventrículo direito. Foram incluídas também as MCPs não classificadas, doenças que não se enquadram a nenhum grupo, tais como a fibroelastose e envolvimento mitocondrial. Nas MCPs "específicas", enquadravam-se as doenças musculares cardíacas que estavam associadas a desordens cardíacas específicas ou sistêmicas, as quais eram anteriormente chamadas de doenças musculares específicas do coração – MCP isquêmica, valvular, hipertensiva, inflamatória, e periparto, doenças sistêmicas gerais, distrofias musculares, e desordens neuromusculares.

Em 1990, foi descrita a mutação da β-miosina de cadeia pesada em pacientes com MCP hipertrófica e em pacientes com MCP dilatada anos depois.[8] Posteriormente, outras duas classificações foram propostas refletindo os avanços no conhecimento genético e métodos complementares das MCP.[3,4]

Na classificação da *American Heart Association* de 2006, as MCPs foram definidas como "um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio com disfunção elétrica e/ou mecânica, que usualmente exibe hipertrofia ou dilatação ventricular inapropriada decorrente de uma variedade de etiologias que frequentemente são genéticas. As MCP são confinadas ao coração ou fazem parte de doenças sistêmicas". Por essa classificação, as CMPs associam-se à falência cardíaca, que pode ser mecânica (sistólica ou diastólica), ou doença elétrica primária. Ainda, as canalopatias iônicas são definidas como entidades distintas (síndrome do QT longo e Brugada), como doenças elétricas primárias sem anormalidades histológicas responsáveis pelo substrato arrítmico.[4,8]

Esta classificação tenta utilizar os novos métodos diagnósticos de biologia molecular, na caracterização das mutações genéticas e da expressão de proteínas a nível celular. A classificação americana divide as MCPs em dois

Palavras-chave

Cardiomiopatias; Hipertrofia; Genética.

Correspondência: Diane Xavier de Avila •
Complexo Hospitalar de Niterói – Rua La Salle,12. CEP 24020-096, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: dianeavilamed@gmail.com, dianeavilamed@cardiol.br
Artigo recebido em 20/03/2023, revisado em 23/03/2023, aceito em 23/03/2023

DOI: https://doi.org/10.36660/abchf.20230013

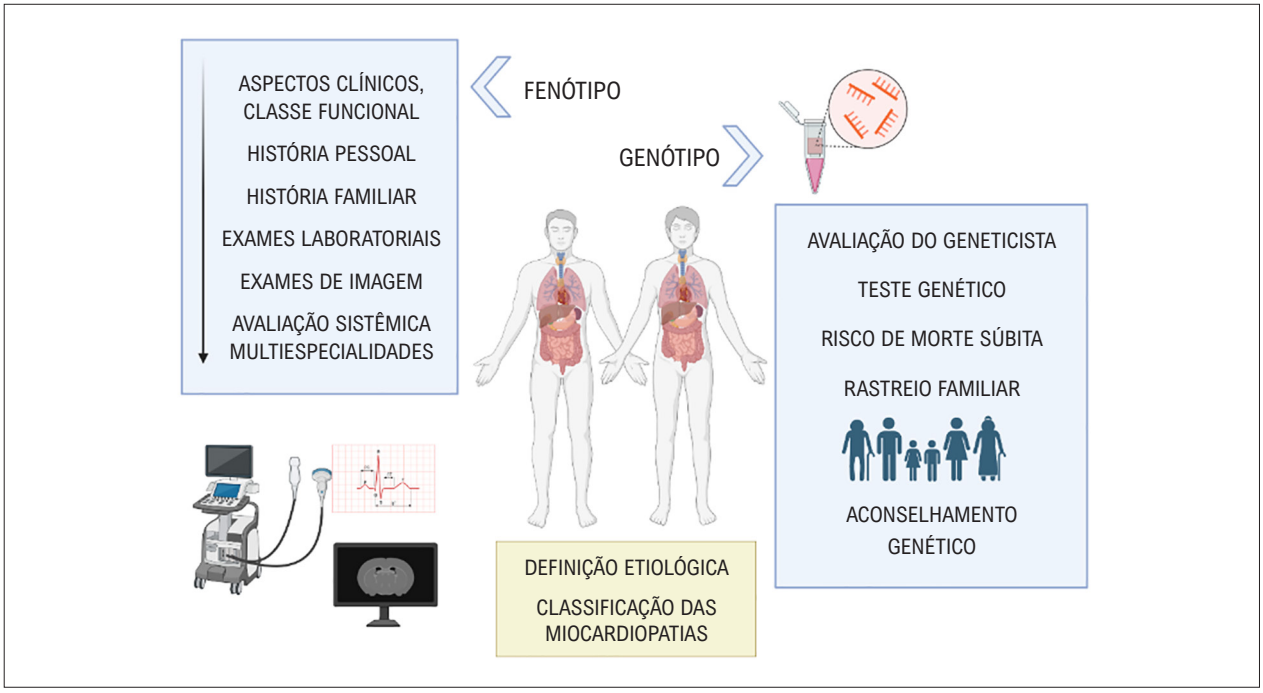

Figura 1 – *Raciocínio clínico - Dados clínicos, laboratoriais e de imagem que auxiliam na Classificação das miocardiopatias.*

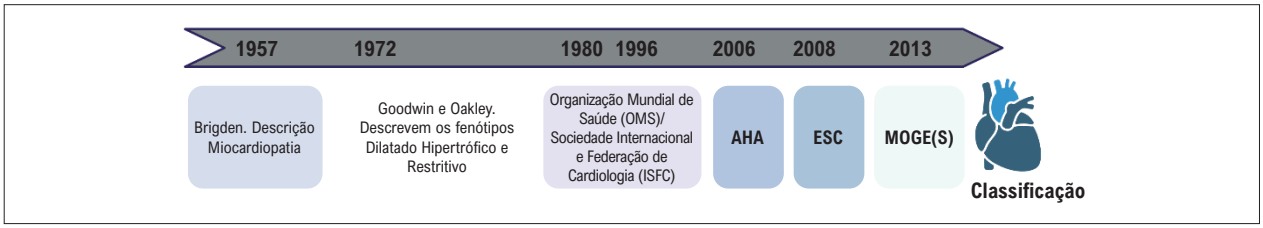

Figura 2 – *Histórico das miocardiopatias.*

grandes grupos: primárias, nas quais o comprometimento restringe-se ao coração e pode ser subdividida em genéticas, mistas ou adquiridas;[4] e as MCP secundárias, na qual o envolvimento miocárdio faz parte de uma desordem sistêmica, anteriormente denominados de MCP específicas. Disfunção miocárdica secundária ou associada com doença arterial coronária, hipertensiva, valvar ou congênita não era classificada como MCP.

A classificação europeia de 2008 (Figura 3) define as MCPs como uma desordem do músculo cardíaco que se encontra estruturalmente e funcionalmente anormal, na ausência de causas específicas. Mantiveram-se as alterações estruturais e morfológicas dos subtipos das MCP em dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica de ventrículo direito em forma familiar (genética) e não familiar (não genética).[3] O termo familiar refere-se à ocorrência, em mais do que um membro da família, do mesmo transtorno ou de um fenótipo que pode ser causado pela mesma mutação genética. As MCPs não familiares são clinicamente definidas pela presença de MCP em um membro da família, e ausência de doença nos outros membros; são subdivididas em idiopática (sem causa identificável) e MCPs adquiridas, em que a disfunção ventricular é uma complicação da doença de base e não uma característica intrínseca da doença. Ainda, existe uma tentativa de pesquisa de marcadores diagnósticos e uma terapia individualizada. Esta definição, à semelhança da que foi realizada pela sociedade americana de cardiologia, exclui o envolvimento miocárdico secundário a doenças coronárias, sistêmicas, hipertensão e doenças valvares e congênitas. Contudo, ao contrário da classificação da *American Heart Association*, a classificação europeia julga inadequada e de limitada utilidade clínica a inclusão das canulopatias como entidade nosológica distinta.[4,10]

Podemos observar que, a despeito das diferenças entre as atuais recomendações americana e europeia, ambas mantêm as classificações das doenças musculares cardíacas baseada nas alterações de morfologia e função.[3,4] A identificação de determinantes genéticos na etiologia das MCPs permitiu sua subclassificação nas formas "familiar" e "não familiar" na classificação europeia, ao passo que na classificação americana as categorias são "genética", "mista" e "adquirida".

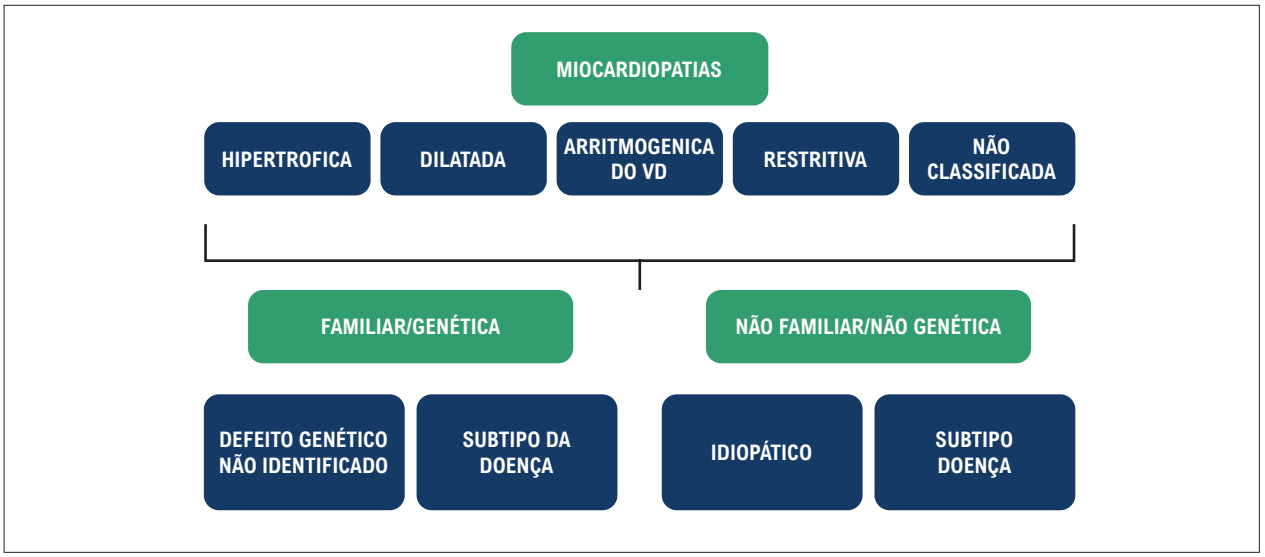

Figura 3 – *Classificação das miocardiopatias da Sociedade Europeia de Cardiologia 2008.*

Uma classificação baseada no genoma ainda é estruturalmente complexa, uma vez que algumas mutações do gene que afetam o sarcômero podem levar a fenótipos diferentes, tais como: MCP dilatada e hipertrófica. Mutações da troponina I podem levar a alterações anatômicas semelhantes às das formas restritivas ou hipertróficas, e defeitos nos genes do desmossomo estão associados à displasia arritmogênica do ventrículo direito, mas podem também ocasionar um fenótipo de MCP dilatada dificultando uma classificação. Dessa forma, é importante uma classificação que inclua características morfológicas, clínicas e genéticas.[1]

Uma classificação nosológica descritiva que engloba esses atributos individuais e viabiliza uma plataforma comum para contribuições de investigações em colaboração foi publicada em 2013.[11] Este novo sistema de classificação foi denominado MOGE(S), sob a égide da *World Heart Federation*, e inspirado no sistema de estadiamento de tumores (TNM). A classificação baseia-se em anormalidades morfofuncionais (M), extensão do comprometimento do órgão envolvido (O), se é de causa genética ou não (G), natureza do defeito genético molecular ou etiologia (E) e o estágio de insuficiência cardíaca ou grau de intolerância aos esforços (S) (Figura 4). A definição de MCP nesta classificação é descrita como desordem morfológica ou funcional do miocárdio anormal na ausência de qualquer outra doença que possa levar ao fenótipo observado. Os fenótipos convencionais dos subtipos de MCP (por exemplo, dilatado, hipertrófica, restritivo) são a base da classificação, além de estabelecer se a doença é sistêmica ou se o envolvimento do coração é parte da doença sistêmica. A combinação M e O pode sugerir pistas diagnósticas, e a inclusão de investigação da história da família e do padrão de herança (G) adiciona valiosas informações para a caracterização completa da MCP.[11] O objetivo é atingir uma classificação precisa que tenta relacionar a etiologia com os fenótipos clínicos e por inferência o tratamento e prognóstico.[11,12]

Uma das vantagens dessa nova classificação está nos indivíduos em fases iniciais da doença, alguns sem alterações fenotípicas. Em familiares com mutação presente e ainda sem manifestação da doença, o diagnóstico pré clínico pode ser feito pelo estudo genético. A classificação também pode ser de utilidade na liberação de atividades esportiva nos casos em que se encontram na zona cinzenta para uma liberação definitiva.[11] Outro dado importante será a inclusão de um risco graduado de morte súbita em conjunto com o cenário de insuficiência cardíaca**.** A utilidade do esquema MOGE (S) para prever o resultado seria reforçada pela inclusão de fatores de risco para morte súbita por arritmia em pacientes com MCP.

No entanto, o sistema de classificação MOGE(S) não inclui alguns grupos de MCP, tais como taquicardiomiopatia, MCP associada a doenças endocrinológicas e MCP periparto. Finalmente, a complexidade do sistema de classificação MOGE (S) pode ser um impedimento para a sua utilização na prática clínica rotineira. Além disso, a informação necessária, como o diagnóstico genético molecular, está disponível apenas em alguns centros e países do mundo. Os autores da nomenclatura MOGE desenvolveram também um aplicativo que pode ser acessado pela internet (http://moges.biomeris.com) que pode ser de utilidade na prática clínica para completar a classificação descritiva de MCPs.[11,12]

Como a maioria das MCPs pode ter origem familiar, a avaliação genética tem sido importante no contexto clínico à medida que vários novos genes e mutações têm sido reconhecidos nas diferentes etiologias das MCPs. Várias doenças genéticas foram identificadas; a penetrância da mutação é variável e as manifestações fenotípicas são idade dependentes. A maioria das MCP são traços autossômicos dominantes e a minoria autossômica recessiva, recessiva ligada ao X ou dominante (rara).[9,11]

Recentemente, a importância dos átrios na dinâmica cardíaca e na circulação sistêmica e pulmonar tem sido

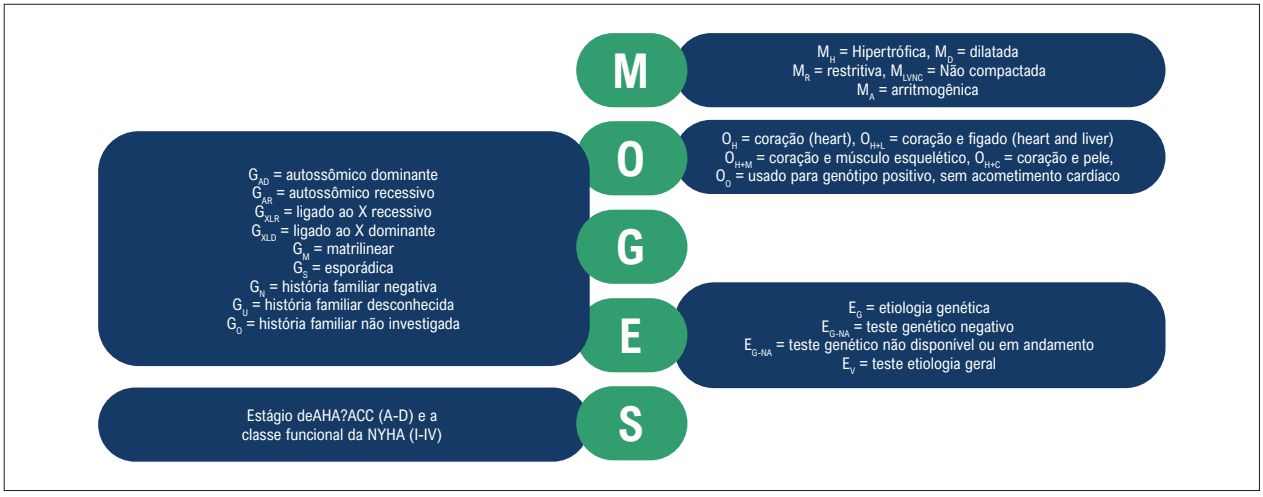

Figura 4 – *Classificação MOGE(S).*

ressaltada, surgindo o conceito de MCP atrial. Essa seria definida como alterações estruturais, contráteis ou eletrofisiológicas dos átrios, que podem produzir manifestações clínicas de importância.[13] Esse conceito, no entanto, ainda não é contemplado nas classificações das sociedades de cardiologia e merece ser abordado nas próximas classificações.

Conclusão

A classificação das MCP é um desafio; embora os sistemas de classificação continuam evoluindo, ainda não existe uma classificação definitiva. Como dizia Goodwin "uma vez que toda classificação é incompleta e atua como uma ponte entre a completa ignorância e o total entendimento, modificações e mudanças são prováveis de acontecer à medida que o conhecimento avança...". Na prática clínica, por sua simplicidade e facilidade, a classificação europeia tem sido utilizada na maioria dos serviços. Por outro lado, a classificação MOGE é mais complexa e abrangente, permitindo uma melhor caracterização dos principais tipos de MCPs principalmente quanto às formas de apresentação e etiologias. A MCP atrial continua com lacunas na sua classificação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Madrini Junior V, Mesquita ET, Avila DX, Fernandes F; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Madrini Junior V, Avila DX.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
2. Brigden W. Uncommon Myocardial Diseases: The Non-Coronary Cardiomyopathies. Lancet. 1957;273(7008):1243-9. doi: 10.1016/s0140-6736(57)91537-4.
3. Şahan E, Şahan S, Karamanlıoğlu M, Gul M, Tufekcioğlu O. The MOGE(S) Classification: A TNM-like Classification for Cardiomyopathies. Herz. 2016;41(6):503-6. doi: 10.1007/s00059-015-4394-0.
4. 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.
5. Goodwin JF. The Frontiers of Cardiomyopathy. Br Heart J. 1982;48(1):1-18. doi: 10.1136/hrt.48.1.1.

6. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Br Heart J. 1980;44(6):672-3. doi: 10.1136/hrt.44.6.672.

7. 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.

8. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. Circ Res. 2017;121(7):722-30. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.

9. Elliott PM. Classification of Cardiomyopathies: Evolution or Revolution? J Am Coll Cardiol. 2013;62(22):2073-4. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.008.

10. Elliott P. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies is Not the Gold Standard. Circ Heart Fail. 2008;1(1):77-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.770511.

11. 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.

12. Mayosi BM. Cardiomyopathies: MOGE(S): A Standardized Classification of Cardiomyopathies? Nat Rev Cardiol. 2014;11(3):134-5. doi: 10.1038/nrcardio.2013.219.

13. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus on Atrial Cardiomyopathies: Definition, Characterization, and Clinical Implication. Europace. 2016;18(10):1455-90. doi: 10.1093/europace/euw161.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons