Miocardiopatias: Ontem, Hoje e Amanhã

Cardiomyopathies: Yesterday, Today, and Tomorrow

Charles Mady,[1] Diane Xavier de Ávila,[2,3] Vagner Madrini Junior,[4,5] Evandro Tinoco Mesquita[3]

Universidade de São Paulo,[1] São Paulo, SP – Brasil
Complexo Hospitalar de Niterói,[2] Niterói, RJ – Brasil
Universidade Federal Fluminense,[3] Niterói, RJ – Brasil
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[4] São Paulo, SP – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,[5] São Paulo, SP – Brasil

O interesse sobre as agressões ao miocárdio é muito antigo, mas apenas nas últimas décadas houve um razoável avanço em seu maior conhecimento. Os antigos limitavam-se às observações grosseiras sobre morfologia e fisiologia do sistema circulatório, mas com interesse especial direcionado ao coração. Textos em escritos cuneiformes provenientes da Suméria, o primeiro povo a ser considerado civilizado na história da humanidade, outros provenientes da biblioteca de Assurbanipal, com suas inscrições em lajotas de barro, descoberta intacta sob as areias em Nínive, hieróglifos egípcios em pedra e tinta, e escritos realizados pelos maias, aliás o único povo da América a deixar relatos em seu alfabeto, e até em livros, alguns dos quais temos apenas cópias (os invasores espanhóis se incumbiram em destruir e queimar vários originais), demonstram o interesse antigo sobre anatomia humana e o coração. Com as limitações de suas épocas, demonstraram a curiosidade sobre nossa constituição, atingindo níveis descritivos acadêmicos com Leonardo da Vinci. A evolução recente nos trouxe novos conhecimentos sobre etiopatogenia e fisiopatologia das doenças que acometem esse músculo, mas não suficientes para gerar avanços terapêuticos maiores. Há razões para isso.

Como essas doenças são predominantemente de tratamento clínico, a cardiologia viveu as últimas décadas empenhada em conhecer e divulgar temas tidos como mais relevantes nas áreas cirúrgicas, como as doenças coronárias, congênitas e valvares, que eram e são submetidas a tratamentos muito desenvolvidos em passado recente, com resultados mais imediatos. As indústrias de medicamentos e equipamentos entenderam as enormes portas abertas a seus interesses, participando ativamente em pesquisas associadas às academias. Não há dúvidas que a evolução nesses campos foi enorme, com fantásticos interesses materiais, concentrando pesquisas, simpósios, congressos e publicações nessas temáticas de forma maciça. Os espaços para as miocardiopatias eram muito limitados, por quase total falta de interesse, e a terapêutica nesses campos limitava-se aos digitálicos e diuréticos, indicados para a insuficiência cardíaca, e não para as doenças de base. Era um mundo à parte dentro da cardiologia. Demorou muito para que novas drogas passassem a ser estudadas e lançadas no mercado, mas apenas para o tratamento da disfunção como síndrome. Houve um atraso muito grande para se criar laboratórios para aumentar a compreensão dos fatores etiológicos das agressões miocárdicas, na tentativa de compreender, diminuir, ou eliminar a letalidade dessas doenças, muitas das quais ainda pouco conhecidas, e tentar desenvolver tratamentos específicos para cada causa. Infelizmente, ainda estamos muito longe disso. Como exemplo, cito a antiga e atual miocardiopatia chagásica. Tratamos as consequências, a insuficiência cardíaca, tromboembolismos e arritmias, mas até hoje não temos tratamento específico realmente eficaz, em uma sociedade que tem parte significativa da população infectada. Mesmo a prevenção, que é de pouco custo, por utilizar simplesmente inseticidas, é realizada de forma modesta. Convencionou-se utilizar a terminologia "doença de pobre" para justificar esse desinteresse. Entretanto, esse atraso gera um custo social enorme na área de saúde.

Essa doença, descrita no início do século passado por Carlos Chagas, orgulho para a medicina brasileira e mundial, em um texto longo e primoroso, no qual observou desde o inseto transmissor, parasitado pelo agente etiológico, a transmissão do vetor ao ser humano, e suas consequências clínicas, variáveis de indivíduo para indivíduo, em suas múltiplas formas de apresentação. Talvez o brilho maior de seus estudos esteja nesse ponto. Com sua curiosidade e poder de observação, que caracterizam o bom pesquisador, comentou originalmente as três fases de uma doença infectocontagiosa, fato pioneiro na medicina. Isso lhe valeu indicações para receber o prêmio Nobel, indicações essas abortadas por colegas, armados pelo que de pior o ser humano pode carregar em suas mentes. Pena, pois até hoje esse prêmio não foi conquistado por nosso país. Porém, deu início a linhas de pesquisa no Brasil e no mundo altamente produtivas, interessando inúmeras especialidades. Na cardiologia clínica, multiplicaram-se os centros de estudo, enriquecendo a literatura médica brasileira. Seria injusto citar apenas grupos coordenados por nomes como Décourt e Pareto (Figura 1A e 1B), deixando muitos outros fora destes comentários. Não é o intuito deste texto.

A pouca importância dada inicialmente às miocardiopatias é muito bem ilustrada desde a instituição do Incor há quase 50 anos. Houve a necessidade de se dividir os leitos de nossas enfermarias, para serem formados grupos de estudos. Na ocasião, foram destinados poucos para uma unidade

Palavras-chave

Cardiomiopatias; Classificação; Genética

Correspondência: Charles Mady •
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, bloco 2, AB, Sala de miocardiopatias. CEP 05403900, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil
Email: charles.mady@incor.usp.br

DOI: https://doi.org/10.36660/abchf.20230022

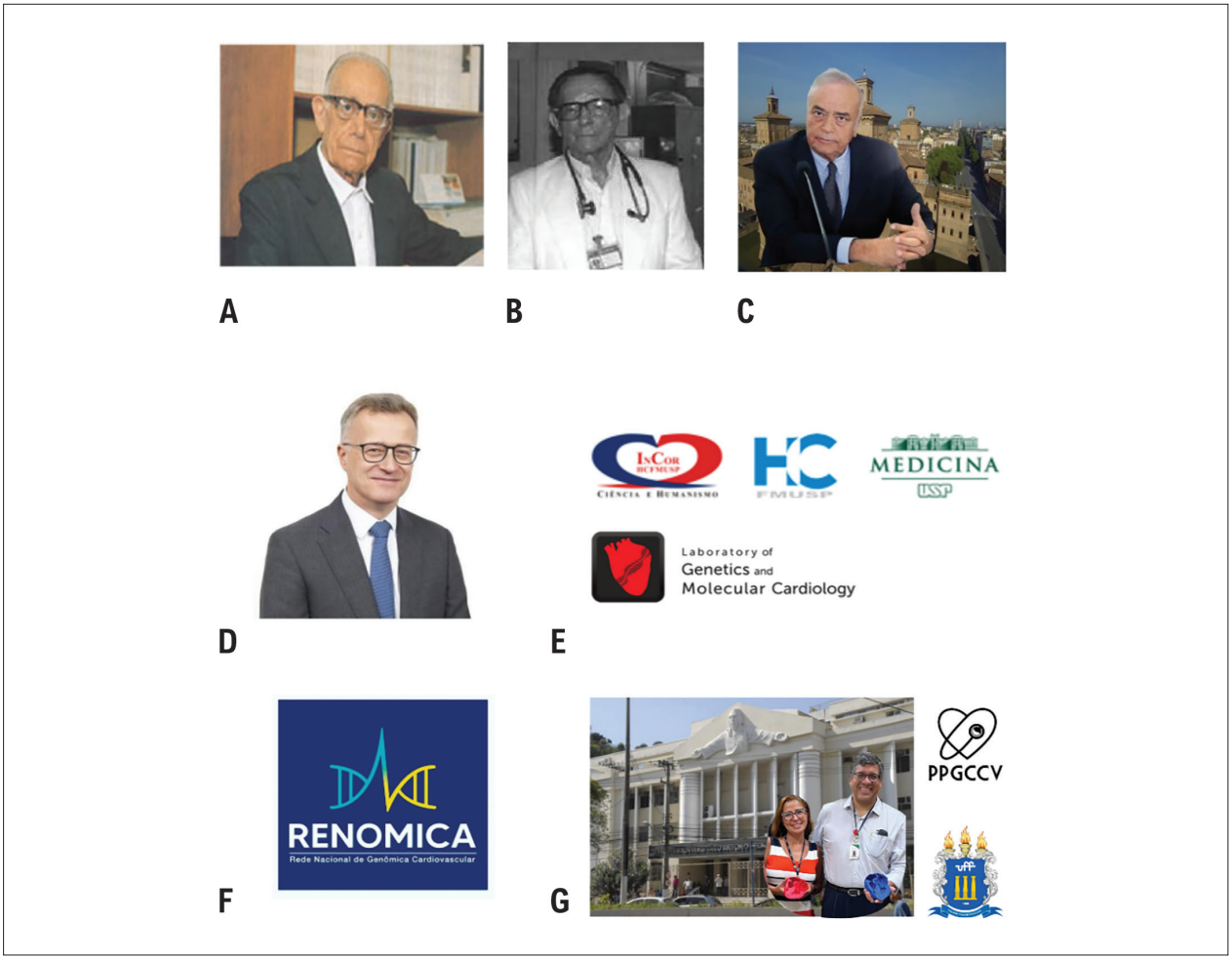

Figura 1 – *A) Professor Luiz Venere Décourt, B) Professor Raul Carlos Pareto Junior, C Professor Claudio Rapezzi, D) Professor Elliot, E) Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Incor/HC/FMUSP, F) Projeto Renômica – Rede Nacional de Genômica Cardiovascular, G) Diane Ávila e Professor Claudio Tinoco Mesquita da UFF – laboratório Healthscience, corações em impressão 3D (desenvolvidos em parceria Professor Marcus Simões FMUSP-RP).*

tida como de pequena importância dentro do organograma. Foi denominada "Cardiologia Geral", ou "Cardio-Geral", terminologias genéricas, que nada diziam, como internamente era conhecida, e se questionou muito sobre sua necessidade. O próprio título demonstra o desinteresse sobre esse grupo. A história se incumbiu, graças à imensa dedicação e produção de nossos recursos humanos, de corrigir essa visão embaçada que, na época, se fazia presente. Tornou-se o primeiro centro de estudos em doenças do miocárdio, pericárdio e endocárdio no Brasil, com notável produção didática, científica e assistencial. Instituída a pós-graduação, foi o grupo mais procurado pelos alunos. Formou especialistas e doutores, muitos dos quais hoje são professores em seus locais de origem, criando centros altamente produtivos, difundindo a cultura do estudo dessas doenças. Os que aqui vieram receber informações tornaram-se formadores de opinião. A escola gerou outras escolas.

As doenças do miocárdio sempre foram conhecidas por miocardiopatias. Há décadas, em um texto onde o autor divaga sobre terminologias, propôs-se a mudança para cardiomiopatias. Na ocasião, questionamos as razões do porquê também não mudar as pericardiopatias para cardiopericardiopatias, e as endocardiopatias para cardioendocardiopatias. Não recebemos resposta. É interessante a necessidade que temos de mudar títulos e nomes.

A primeira descrição oficial de miocardiopatias foi realizada por Krehl, em 1891, mas o termo foi introduzido na literatura médica em 1957, por Bridgen, no artigo "Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies", publicado na revista *The Lancet*, onde foi discutida a dificuldade de classificação e a diversidade da doença. Na ocasião, focavam predominantemente as formas dilatadas. Goodwin[1] na década de 60 do século passado, define-as como sendo doenças primárias do miocárdio. Mas, quais são as doenças primarias do miocárdio? Elas existem? Notam-se as dificuldades que os autores tinham.[2] Julgamos que qualquer agressão deve ser considerada uma miocardiopatia. Após, tentou-se uma classificação etiológica que, por ser imensa, serve apenas para orientar a procura das causas. Talvez a mais clínica seja a divisão entre dilatadas, hipertróficas e restritivas, por mais críticas que possa receber. Como exemplo

de complexidade, cito as miocardiopatias hipertróficas, que englobam as doenças das fibras, do interstício, e dos vasos, portanto um universo de causas, que aumentam a espessura conforme o compartimento acometido, mesmo sem aumento na quantidade de fibras musculares. O termo hipertrófico deverá ser modificado em futuro próximo, por algo que signifique simplesmente aumento de espessura. Já o termo restritivo obedece a um padrão fisiopatológico comum a todas elas. A doença começou a ser melhor conhecida quando médicos europeus foram chamados a visitar alguns países africanos para promover melhor compreensão de uma doença cardíaca altamente incidente em suas regiões, que ocasionavam altas taxas de mortalidade. Nesses pacientes, diferentemente das formas dilatadas, a insuficiência cardíaca direita predominava. Foi, então, descrita a endomiocardiofibrose, consequente a fatores ambientais e parasitários, portanto típica de países subdesenvolvidos. Raros casos foram descritos em países desenvolvidos, tornando-se curiosidades nesses locais. Essa cardiopatia abriu portas para o conhecimento de outras formas restritivas, hoje muito estudadas.

Fica evidente a dificuldade encontrada pelos estudiosos para se criar uma classificação que seja objetiva, didática e, ao mesmo tempo, englobe uma enormidade de apresentações. Hoje, temos várias, todas falhas, com mudanças frequentes conforme os conhecimentos avançam. Como dizia Goodwin: "Qualquer classificação é necessariamente incompleta, e funciona como uma ponte entre a ignorância completa e a total compreensão".

A cardiologia está translacional e personalizada, com os alvos terapêuticos cada vez mais diferenciados nas miocardiopatias. Inicialmente, baseados nos fenótipos, têm-se os betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, disopiramida e outros baseados nos mecanismos, como um inibidor alostérico da miosina adenosina trifosfatase específica para o coração na cardiomiopatia hipertrófica. Já baseados no genótipo, pode haver indicação do cardiodesfibrilador implantável, e baseados em proteína ou enzima, tem-se terapia de reposição enzimática como chaperonas em doença de Fabry e até mesmo, por exemplo, estabilização de proteínas, como os tetrâmeros da transtirretina na amiloidose. Há ainda *targets* moleculares como os anticorpos monoclonais, os inibidores PCSK9 na dislipidemia no alto risco cardiovascular, o inibidor oral seletivo de proteína quinase ativado por mitógeno p38 na cardiomiopatia dilatada relacionada ao gene da lamina A/C, e ainda o xenotransplante como possibilidades futuras (Figura 2).[3-5]

Muitas perspectivas baseiam-se no tratamento focado nos ácidos nucleicos, por exemplo, oligonucleotídeo antisense, (eteplirsen em Duchenne, inotersen na amiloidose), o RNA de interferência não seletivo (patisiran na amiloidose) e seletivos (em mutações pontuais, alelo específico) e no DNA (truncamento MYBPC3/PKP2 e edição de gene – CRISPR). Estes focos vêm em expansão para diversas doenças, principalmente nas miocardiopatias genéticas, demonstrando melhora de qualidade de vida e redução de mortalidade. Porém, há muito ainda para aprender com relação ao que realmente faz diferença a longo prazo, principalmente em doenças em que a fisiopatologia ainda possui lacunas como a amiloidose por transtirretina selvagem (Figura 2).[6-9]

O acompanhamento médico tem sido de multiespecialidades como vem sendo desde as escolas inglesa e italiana com o grande exemplo do professor Claudio Rapezzi (*in memoriam*,

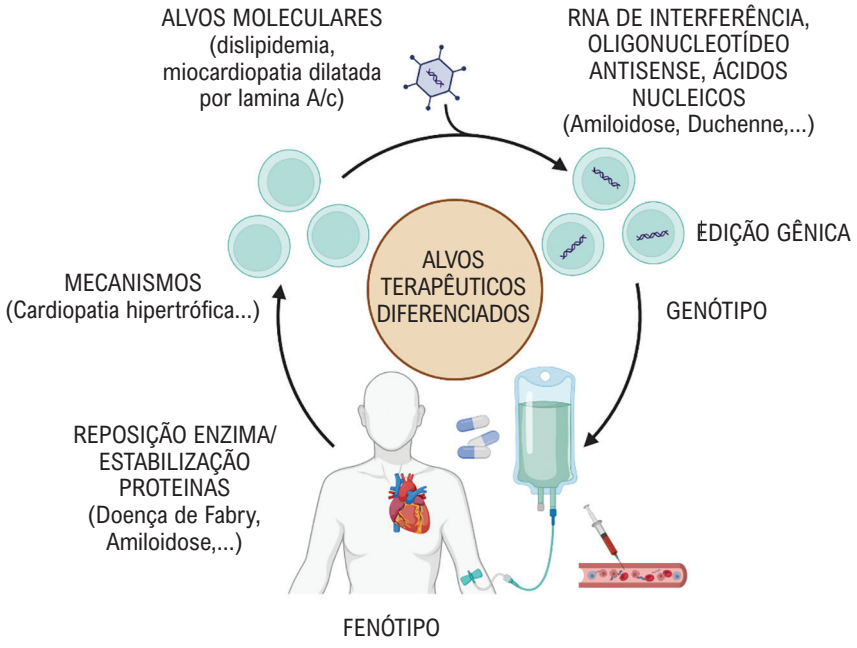

Figura 2 – *Alvos terapêuticos e suas ações específicas.*

Figura 1C), em São Paulo com o Incor e outros diferentes centros ao redor do mundo. O coração de Rapezzi parou de bater em 14 de outubro de 2022. Foi um grande professor universitário que percorreu por estudos em todos os campos da cardiologia, terminando nas miocardiopatias e amiloidose cardíaca, dentro das quais se tornou um líder de opinião internacional. Na escola inglesa, por exemplo, o professor Elliott (Figura 1D), grande estudioso em miocardiopatias, referência internacional, é chefe do UCL Centre for Heart Muscle Disease e líder da Unidade de Doenças Cardiovasculares hereditárias no Bart's Heart Centre, Londres, Reino Unido.

Desde o sequenciamento do genoma humano e surgimento de ferramentas de registros, como os biobanks, a incorporação genética tem expandido e atingido acesso no privado e também no SUS. Na Sociedade Brasileira de Cardiologia tivemos a criação do Grupo de Estudos em Miocardiopatias (GEMIC) em 2014. O Incor (Figura 1E) vem desenvolvendo, há longa data, atividades de pesquisa focadas na identificação de marcadores moleculares associados à gênese de doenças cardiovasculares e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para regeneração cardíaca. Temos também o Projeto Renômica, que é um programa de pesquisa que estuda causas de doenças cardiovasculares hereditárias na população brasileira, na qual qualquer instituição do Brasil que atenda pacientes do SUS pode participar, com testagem genética ao longo dos anos do estudo. Além disso, a impressão 3D veio para auxiliar o ensino e a pesquisa, além de programação cirúrgica nos casos diferenciados, na qual o Professor Claudio Tinoco (UFF) vem desenvolvendo, no laboratório Healthscience na UFF e em parceria com Professor Marcus Simões (USP-RP), corações de pacientes portadores de amiloidose (Figura 1F).

E o futuro? Os avanços, como ficou claro pela exposição prévia, têm sido lentos, como em qualquer estudo que envolva temas de alta complexidade e, infelizmente, interesse maior tem surgido apenas em passado recente. Estamos ainda na pré-história de atingirmos tratamentos específicos para cada compartimento do miocárdio, com todas as variações etiológicas. Temos um caminho imenso a percorrer para levar nosso conhecimento no campo das miocardiopatias adiante. Boa sorte a quem se dedicar ao árduo estudo dessas doenças.

Referências

1. Goodwin JF. The Frontiers of Cardiomyopathy. Br Heart J. 1982;48(1):1-18. doi: 10.1136/hrt.48.1.1.
2. Mady C, Fernandes F. Cardiomyopathies. A Critical Vision of the Classification Concept. Arq Bras Cardiol. 1997;69(5):299-300.
3. Olivotto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic Causes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Emerging Pharmacological Treatments. Eur Heart J. 2023;44(8):656-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehac764.
4. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. Biomolecules. 2019;9(12):878. doi: 10.3390/biom9120878.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
6. Waldrop MA, Yaou RB, Lucas KK, Martin AS, O'Rourke E, Ferlini A, et al. Clinical Phenotypes of DMD Exon 51 Skip Equivalent Deletions: A Systematic Review. J Neuromuscul Dis. 2020;7(3):217-29. doi: 10.3233/JND-200483.
7. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
8. Xiao-Jie L, Hui-Ying X, Zun-Ping K, Jin-Lian C, Li-Juan J. CRISPR-Cas9: A New and Promising Player in Gene Therapy. J Med Genet. 2015;52(5):289-96. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102968.
9. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023;81(11):1076-126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.

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