

## COMENTÁRIO EDITORIAL



## Cardiomiopatias e genômica

Marcelo Imbroinise Bittencourt<sup>1</sup>, Ricardo Mourilhe-Rocha<sup>2</sup>

A cardiomiopatia dilatada (CMPD) é uma doença de importância epidemiológica universal, e não é diferente em países da América do Sul. O registro BREATH, que documentou as características epidemiológicas de 1263 pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca (IC) em centros de referência brasileiros constatou que a CMPD era a terceira maior responsável pelas internações.<sup>1</sup> Ela se caracteriza por um grupo heterogêneo de etiologias, de forma que estabelecer de maneira precisa os determinantes deste fenótipo será fundamental para a definição de estratégias mais personalizadas e eficazes de tratamento no futuro.

Em artigo publicado em outubro de 2021, Escobar-Lopez L e cols deram um passo importante na construção de evidências a respeito das formas genéticas de CMPD.<sup>2</sup> Através de um estudo observacional retrospectivo envolvendo 1005 pacientes portadores de CMPD (68,5% masculino, com média de idade= 51 anos) submetidos a teste genético com o objetivo primário de comparar um composto de eventos cardiovasculares maiores (IC avançada, arritmias ventriculares malignas e acidente vascular cerebral) entre o grupo genótipo positivo e o grupo genótipo negativo, vários achados importantes foram documentados e merecem destaque pela relevância clínica.

O primeiro dado importante oriundo desta coorte é a prevalência de 37% de pacientes com CMPD e teste genético positivo (portadores de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas). Este percentual reforça o conceito trazido por estudos clássicos realizados na década passada e que analisaram mutações em truncamento no gene codificante da titina (TTN), de que a etiologia genética é uma das mais importantes causas de CMPD.<sup>3,4</sup> Aqui também se observou que a maioria dos pacientes (38,7%) do grupo genótipo positivo apresentavam variantes no gene TTN. Já o seguimento do estudo revelou diferenças significativas na evolução

dos pacientes genótipo positivos, que apresentaram uma taxa maior de eventos cardiovasculares quando comparados com o grupo genótipo negativo (31,7% vs 19,8% - HR = 1.51; IC95%: 1,17-1,94; p= 0,001). Quando analisaram os desfechos separadamente constataram que o grupo genótipo positivo evoluiu com maior frequência de IC avançada e arritmias ventriculares malignas. Estes achados ocorreram de forma independente do grau de disfunção ventricular, visto que mesmo em pacientes com Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq$  35% a presença de teste genético positivo permanecia determinando pior prognóstico.

Outro dado bastante relevante foi o fato de que o remodelamento reverso com o tratamento para IC prevaleceu nos pacientes genótipo negativo. Este fato não excluiu a possibilidade de o fenômeno ocorrer nos pacientes com cardiomiopatia genética. Quando se analisou o remodelamento reverso no grupo genótipo positivo, comparando pelos genes envolvidos, os pacientes portadores de truncamento no gene TTN tiveram boa resposta a terapia farmacológica. Este fato também ocorreu na coorte conduzida por Akhtar MM e cols de 537 pacientes portadores de variantes neste gene e são evidências que apontam uma perspectiva de tratamento precoce com fármacos de maior potencial anti-remodelamento.<sup>5</sup> Já os portadores de variantes nos genes desmossomais (DSC2, DSG2, DSP e PKP2) foram os que menos responderam ao tratamento. Nesta linha de avaliação de risco cabe comentar que a incidência de eventos cardiovasculares combinados foi maior nos pacientes com variantes em genes do envelope nuclear (EMD, LMNA e TMEM43).

Este estudo corresponde a maior coorte de CMPD submetida a sequenciamento de última geração já publicada na literatura e seus achados têm grandes implicações na prática clínica, incluindo países como o Brasil. Primeiro porque possibilita a identificação

<sup>1</sup> Médico da Clínica de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Universidade do Estado do Rio de Janeiro); Coordenador de genética cardiovascular da GENEONE - DASA.

<sup>2</sup> Coordenador da Clínica de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Universidade do Estado do Rio de Janeiro).

da causa da doença em um número significativo de pacientes (aproximadamente 40%) que acabariam denominados arbitrariamente de CMPD idiopática. Na prática, o termo idiopático resulta na interrupção da investigação, limitando a oportunidade de abordar familiares em risco. Em uma doença de penetrância tardia, perde-se a oportunidade de fazer o diagnóstico precocemente (evitando exames de imagem em série). Em outras doenças genéticas de ocorrência frequente, como a cardiomiopatia hipertrófica, o modelo de aconselhamento familiar seguindo a cascata genética já se mostrou custo-efetivo.<sup>6</sup> Outra consideração é a estratificação de risco de morte súbita, como bem lembrado na discussão do artigo. Nossas diretrizes também se amparam na FEVE para indicar cardiodesfibrilador na CMPD.<sup>7</sup> Entretanto, frequentemente esta indicação esbarra nas próprias recomendações do

Ministério da Saúde para implante destes dispositivos. A identificação de variantes patogênicas em genes de alto risco para morte súbita (LMNA, FLNC) vem se consolidando como um discriminador nestes pacientes, com recomendação em diretrizes mais recentes, como a europeia de IC.<sup>8</sup> Ainda cabe ressaltar que os pacientes genótipo positivo tiveram prognóstico desfavorável mesmo sendo acompanhados em centros de referência em cardiopatias hereditárias e IC, o que sugere que o impacto prognóstico da CMPD de origem genética possa ser ainda maior no mundo real.

Concluindo, o estudo reforça a relevância clínica do teste genético positivo no paciente com CMPD, não só no que diz respeito a determinação da etiologia, mas em termos de impacto prognóstico, possibilitando estabelecer um manejo mais personalizado para estes pacientes.

---

## REFERÊNCIAS

1. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104:433-442.
2. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78:1682-1699.
3. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366: 619-628.
4. Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy - Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One.* 2017; 12: e0169007.
5. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Truncating Variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail.* 2020; 13: e006832
6. Wordworth S, Leal J, Blair E, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J.* 2010; 31: 926-935
7. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111: 436-539
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726