

Avaliação Multimodal da Resposta aos Inibidores da Miosina Cardíaca na Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva por Meio de Ecocardiografia e TECP: Uma Metanálise

Multimodal Evaluation of Cardiac Myosin Inhibitor Response in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Using Echocardiography and Cardiopulmonary Exercise Testing: A Meta-Analysis

João Victor de Oliveira Ramos,¹^{ID} João Vitor Andrade Fernandes,¹^{ID} Luiz Henrique Cartaxo Fernandes,¹^{ID} Vera Louise Freire de Albuquerque Figueiredo,¹^{ID} João Victor Oliveira Estrela,¹^{ID} Marcelo Tavares¹^{ID}

Universidade Federal da Paraíba,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Resumo

Fundamento: Os inibidores da miosina cardíaca (IMCs), incluindo mavacamten e aficamten, representam uma nova classe de terapias-alvo para a Cardiomiopatia Hipertrófica obstrutiva (CMH-o), cujos efeitos ecocardiográficos e cardiopulmonares em Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) ainda não foram sintetizados sistematicamente.

Objetivos: Realizar uma revisão sistemática e metanálise de ECRs seguindo as diretrizes PRISMA.

Métodos: Os desfechos incluíram Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (IMVE), Espessura do Septo Interventricular (ESIV), relação E/e' septal, gradientes do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE) e desfechos do Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP). Os dados foram agrupados por meio de modelos de efeitos aleatórios e expressos como Diferenças Médias (DM) ou Diferenças Médias Padronizadas (DMP), com intervalos de confiança de 95%.

Resultados: Cinco ECRs, totalizando 767 participantes, foram incluídos. Os IMCs reduziram significativamente os gradientes do TSVE em repouso (DM: -37,59 mmHg), durante a manobra de Valsalva (DM: -46,45 mmHg) e após o exercício (DM: -49,45 mmHg; todos $p < 0,01$). Observou-se remodelação estrutural, com reduções do IMVE (DM: -11,96 g/m²), da ESIV (DMP: -0,98) e da relação E/e' septal (DM: -3,53), além de redução da FEVE (DM: -4,33%). O TECP demonstrou melhora da eficiência ventilatória (DM: -2,25), do pico de equivalentes metabólicos (METs) (DM: +0,45), da potência circulatória (DM: +482,78 mL/kg/min × mmHg) e da duração do exercício (DM: +0,88 min; todos $p < 0,01$). As análises de subgrupos não revelaram diferenças entre os agentes.

Conclusão: Os IMCs promovem remodelação cardíaca reversa, melhora hemodinâmica e aumento da tolerância ao exercício em pacientes com CMH-o, reforçando seu papel como terapia-alvo.

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica; Ecocardiografia; Metanálise.

Abstract

Background: Cardiac Myosin Inhibitors (CMIs), including mavacamten and aficamten, represent a novel class of targeted therapies for obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (oHCM). Their effects on echocardiographic parameters and cardiopulmonary performance across Randomized Controlled Trials (RCTs) have not yet been systematically synthesized.

Objectives: To conduct a systematic review and meta-analysis of RCTs in accordance with the PRISMA guidelines.

Methods: Primary echocardiographic outcomes included Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), Left Ventricular Mass Index (LVMI), Interventricular Septal Thickness (IVST), E/e' septal ratio, and resting, Valsalva, and post-exercise Left Ventricular Outflow Tract gradients (LVOT-G). Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) outcomes were also assessed. Data were pooled using random-effects models and reported as Mean Differences (MDs) or Standardized Mean Differences (SMDs), with 95% Confidence Intervals (CIs).

Results: Five RCTs comprising 767 participants were included. CMIs significantly reduced resting LVOT-G (MD: -37.59 mmHg), Valsalva gradients (MD: -46.45 mmHg), and post-exercise gradients (MD: -49.45 mmHg; all $p < 0.01$). Reverse cardiac remodeling was reflected by reductions in LVMI (MD: -11.96 g/m²), IVST (SMD: -0.98), and E/e' septal ratio (MD: -3.53), along with an expected modest reduction in LVEF.

Correspondência: João Victor de Oliveira Ramos •

Universidade Federal da Paraíba. Cidade Universitária, n/a. Complexo Presidente Castelo Branco III. CEP: 58051-900. João Pessoa, PB – Brasil

E-mail: ramosjoaovictor9713@gmail.com

Manuscrito recebido em 25/05/2026; revisado em 10/06/2026; aprovado em 05/07/2026.

Editor responsável pela revisão: Maria Otto

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.2026007>

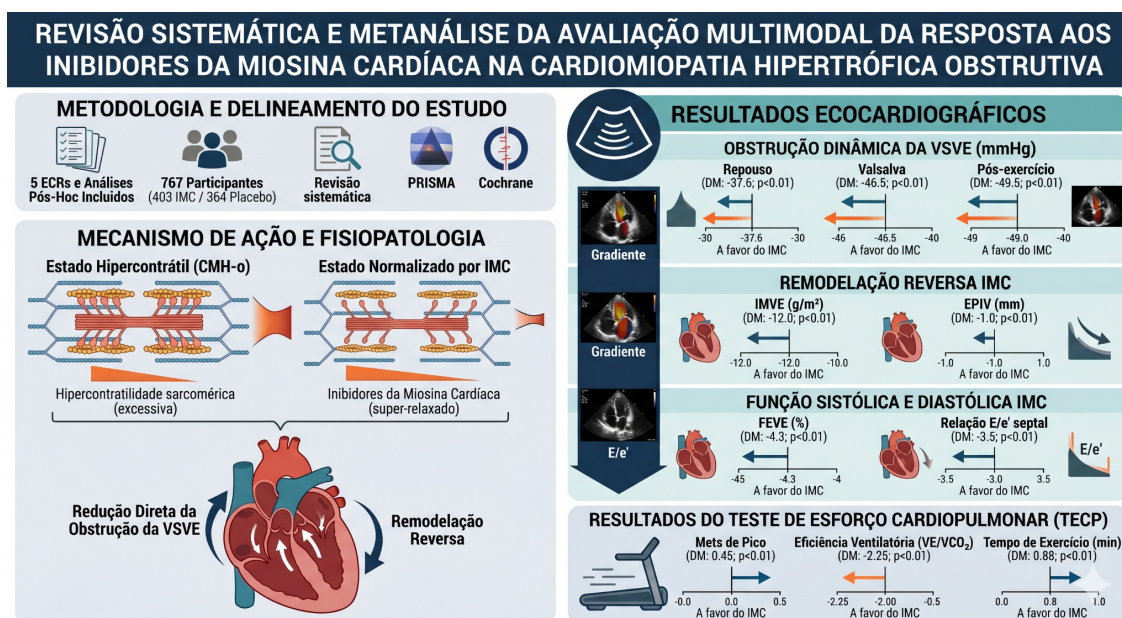
(MD: -4.33%). CPET outcomes also improved significantly, including ventilatory efficiency (MD: -2.25), peak metabolic equivalents (METs) (MD: +0.45), peak circulatory power (MD: +482.78 mL/kg/min $\times$ mmHg), and exercise duration (MD: +0.88 min; all $p < 0.01$). Subgroup analyses revealed no significant differences between the agents.

Conclusion: CMLs promote reverse cardiac remodeling, improve hemodynamics, and enhance exercise tolerance in patients with oHCM, supporting their role as disease-modifying targeted therapies.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy; Echocardiography; Meta-Analysis.

Full texts in English - <https://www.abcimaging.org/>

Figura Central: Avaliação Multimodal da Resposta aos Inibidores da Miosina Cardíaca na Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva por Meio de Ecocardiografia e TECP: Uma Metanálise



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2026;39(3):e20260077

ECR: Ensaios Clínicos Randomizados; IMC: inibidores da miosina cardíaca; TECP: Teste de Esforço Cardiopulmonar; CMH-o: Cardiomiopatia Hipertrófica obstrutiva.

Introdução

A Cardiomiopatia Hipertrófica obstrutiva (CMH-o) é uma forma prevalente de cardiomiopatia hipertrófica, caracterizada por hipertrofia septal assimétrica e obstrução dinâmica da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (VSVE).^{1,2} Essa condição leva a sintomas como dispneia aos esforços, dor torácica, fadiga e síncope, frequentemente resultando em redução da capacidade funcional e aumento da morbidade.^{3,4}

Os tratamentos farmacológicos tradicionais como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e disopirâmida visam reduzir os sintomas por meio da diminuição da contratilidade e da obstrução da VSVE. No entanto, seus efeitos sobre a progressão da doença e o remodelamento cardíaco permanecem limitados. Recentemente, os inibidores da miosina cardíaca (IMCs),

incluindo mavacamten e aficamten, surgiram como terapias direcionadas capazes de modular diretamente a função sarcomérica.⁵⁻⁷ Os primeiros ensaios sugerem que esses agentes podem melhorar os parâmetros hemodinâmicos, aliviar a obstrução e promover efeitos benéficos sobre a estrutura cardíaca e a capacidade funcional.

O Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP) desempenha papel central na avaliação da capacidade funcional de pacientes com CMH-o, fornecendo medidas objetivas, como o consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{máx}$) e a eficiência ventilatória, intimamente correlacionadas com a carga sintomática e a tolerância ao exercício.^{8,9} Paralelamente, parâmetros ecocardiográficos — incluindo espessura do septo interventricular (ESIV), volume do átrio esquerdo e FEVE — constituem indicadores fundamentais da estrutura e da função miocárdicas.^{10,11} Embora estudos iniciais sugiram

Artigo Original

que os IMCs possam promover melhorias nessas medidas, a magnitude e a consistência desses efeitos em ensaios clínicos ainda precisam ser estabelecidas de forma mais robusta.¹²⁻¹⁴

Esta revisão sistemática e metanálise teve como objetivo sintetizar as evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre os efeitos dos IMCs nos marcadores ecocardiográficos da estrutura e da função ventricular esquerda, bem como nos desfechos do TECP em pacientes com CMH-o.

Métodos

Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática e metanálise foi conduzida de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions e seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).^{15,16} O protocolo foi registrado prospectivamente no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), sob o número CRD420251078060.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ECRs e análises *post hoc* pré-especificadas ou claramente identificadas como derivadas desses ECRs que avaliaram os efeitos dos IMCs em comparação com placebo sobre desfechos relacionados ao TECP e à estrutura e função do ventrículo esquerdo em pacientes com CMH-o. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma, à data de publicação ou à origem geográfica dos estudos. Foram excluídos estudos com dados incompletos ou indisponíveis, resumos de congressos, cartas ao editor, opiniões de especialistas, relatos de caso, revisões, publicações duplicadas, estudos envolvendo pacientes não tratados e estudos experimentais em animais.

Estratégia de busca e seleção dos estudos

A busca bibliográfica sistemática foi realizada em maio de 2025 nas bases de dados Cochrane CENTRAL, PubMed e Embase. Os termos de busca contemplaram os inibidores da miosina cardíaca e a CMH-o (descritos na Tabela Suplementar 1). A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, utilizando o software Rayyan. Inicialmente, foi conduzida a triagem de títulos e resumos, seguida da avaliação dos textos completos dos estudos potencialmente elegíveis. As duas etapas foram realizadas de forma independente por dois revisores, sendo as divergências resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Desfechos de interesse

Os desfechos relacionados à estrutura e à função do ventrículo esquerdo incluíram alterações no gradiente da VSVE em repouso, durante a manobra de Valsalva e após o exercício, em relação à linha de base; alterações na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) e no Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (IMVE); além de reduções da ESIV e da relação E/e' septal. Os desfechos do TECP compreenderam a eficiência ventilatória (redução da relação ventilação minuto [VE]/produção de dióxido de carbono [VCO₂] durante o exercício), a potência circulatória de pico (pVO₂ × pressão arterial sistólica

máxima), os equivalentes metabólicos de pico e o tempo de exercício. Sempre que possível, foram realizadas análises de subgrupos estratificadas de acordo com o medicamento utilizado (mavacamten ou aficamten). Dois autores realizaram, de forma independente, a extração dos dados em planilhas do Microsoft Excel, seguida da conferência cruzada dos resultados.

Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés

O risco de viés dos ECRs e das análises *post hoc* elegíveis derivadas desses estudos foi avaliado por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2), aplicada aos desfechos específicos de interesse.¹⁷ Nas análises *post hoc*, foi dada especial atenção à pré-especificação dos desfechos e ao potencial risco de relato seletivo. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso ou mediante consulta a um terceiro revisor. Em razão do número reduzido de estudos incluídos, o viés de publicação não foi avaliado formalmente.

Análise estatística

Os desfechos contínuos foram analisados por meio de Diferenças Médias (DM), com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC de 95%). A heterogeneidade foi avaliada por meio da estimativa de máxima verossimilhança restrita (*restricted maximum likelihood*, ou REML) e da estatística I², sendo considerados indicativos de heterogeneidade substancial valores de I² > 50% ou p < 0,05. As análises combinadas foram realizadas utilizando os modelos de efeitos fixos por variância inversa e de efeitos aleatórios de DerSimonian-Laird, adotando-se nível de significância estatística de p < 0,05. Os resultados foram apresentados por meio de *forest plots*, utilizados para ilustrar os tamanhos de efeito individuais e combinados. As metanálises foram conduzidas no software RStudio (versão 2023.12.1+402), utilizando o pacote meta para síntese e visualização dos dados.

Resultados

Resultados da pesquisa

Um total de 1.448 registros foi identificado por meio da busca nas bases de dados. Após a triagem e a avaliação da elegibilidade, cinco ECRs atenderam aos critérios de inclusão, e suas análises *post hoc* foram incorporadas à metanálise (Figura 1).¹⁸⁻²⁷

Descrição dos estudos e participantes

Os estudos incluídos compreenderam um total de 767 participantes, sendo 403 alocados para o grupo IMC e 364 para o grupo placebo (Figura Central). Todos os ensaios foram publicados entre 2020 e 2024, e suas principais características estão resumidas na Tabela 1.

FEVE

A FEVE apresentou redução significativa com o uso de IMCs (DM: -4,33%; IC de 95%: -5,33 a -3,33; p < 0,01; I² = 0%), conforme mostrado na Figura 2A. O aficamten promoveu redução ligeiramente maior (-5,00; IC de 95%: -6,50 a -3,50)

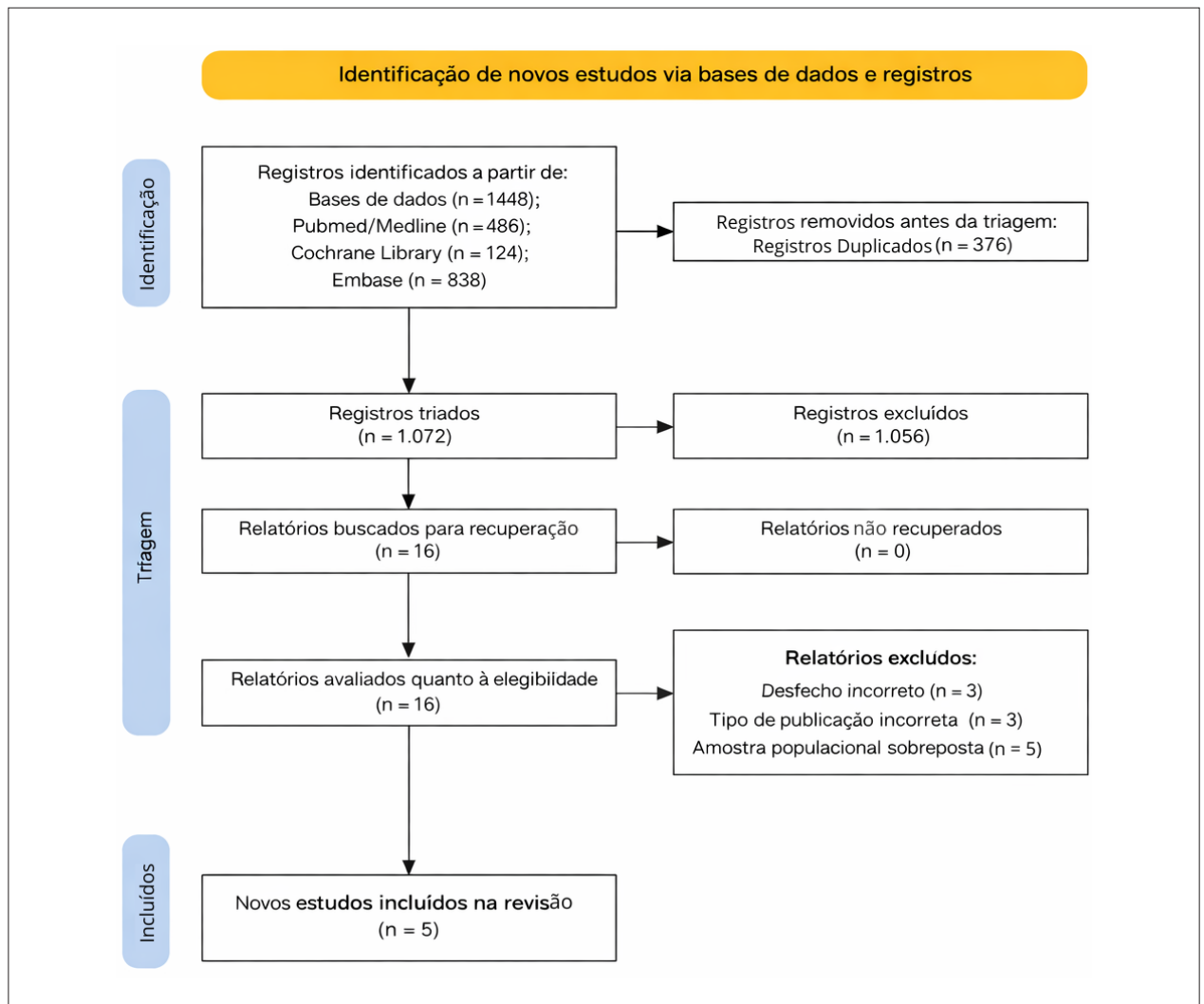


Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA da revisão sistemática e metanálise

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos e dados demográficos basais

Estudos	Número de Participantes		Homens, %		Idade, em anos [†]		Classe funcional NYHA II vs III, %		FEVE, % [†]		VSVE-G em repouso, mm Hg [†]	
	IMC	Placebo	IMC	Placebo	IMC	Placebo	IMC	Placebo	IMC	Placebo	IMC	Placebo
EXPLORER-HCM	123	128	54	65	58,5	58,5	72 vs 28	74 vs 26	74	74	52	51
EXPLORER-CN	54	27	75,9	63,0	52,4	51,0	82 vs 18	67 vs 33	77,8	77,0	-	-
VALOR-HCM	56	56	51,8	50,0	59,8	60,9	7 vs 93	7 vs 93	67,9	68,3	51,2	46,3
REDWOOD-HCM	28	13	46	38	57	59	61 vs 39	85 vs 15	70 ^{††}	75 ^{††}	53 ^{††}	71 ^{††}
SEQUOIA-HCM	142	140	60,6	57,9	59,2	59,0	76 vs 24	76 vs 24	74,8	74,8	54,8	55,3

[†]Média; ^{††}Mediana; IMC: Inibidores da miosina cardíaca; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; VSVE-G: gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo.

Artigo Original

do que o mavacamten (-3,80; IC de 95%: -5,14 a -2,47), sem diferença significativa entre os subgrupos ($p = 0,24$).

IMVE

Observou-se redução significativa do IMVE em pacientes tratados com IMCs em comparação com o placebo (DM: -11,96 g/m²; IC de 95%: -17,72 a -6,19; $p < 0,01$; $I^2 = 68,1\%$; Figura 2B). A análise de subgrupos mostrou efeitos semelhantes para o aficamten (DM: -12,20; IC de 95%: -17,95 a -6,45) e o mavacamten (DM: -11,49; IC de 95%: -11,49; IC de 95%: -21,56 a -1,42), sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,90$).

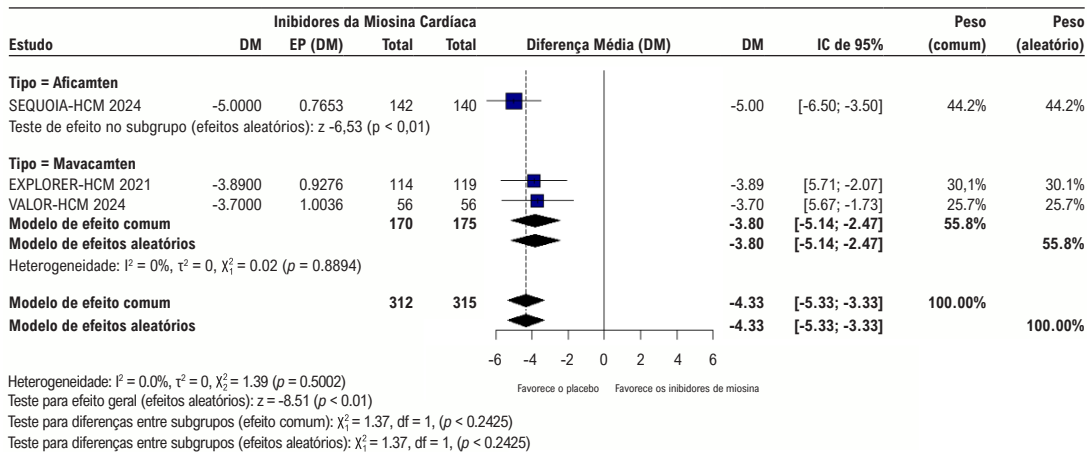
ESIV

Os IMCs promoveram redução moderada da ESIV (DMP: -0,98; IC de 95%: -1,51 a -0,46; $p < 0,01$; $I^2 = 48,3\%$; Figura 3A). O aficamten (DMP: -1,00; IC de 95%: -12,20; IC de 95%: -1,65 a -0,35) e o mavacamten (DMP: -0,85; IC de 95%: -1,91 a 0,22) não apresentaram diferença significativa entre os subgrupos ($p = 0,81$).

Relação E/e' septal

Observou-se redução significativa da relação E/e' septal (DM -3,53; IC de 95%: -4,35 a -2,71; $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$; Figura 3B). O aficamten (-3,60; IC de 95%: -4,75 a -2,45) e

A) Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo



B) Índice de massa ventricular esquerda

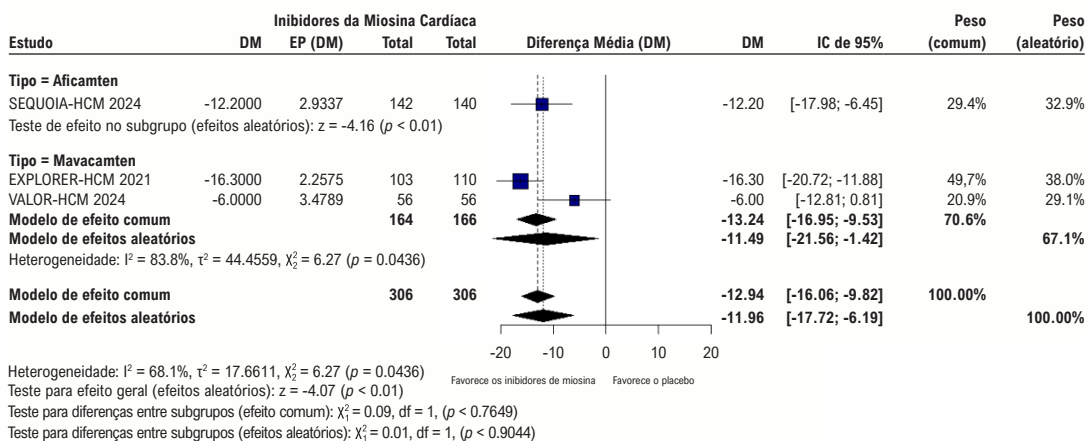


Figura 2 – Metanálise dos desfechos estruturais do ventrículo esquerdo. Resultados da metanálise para (A) FEVE e (B) IMVE, comparando os inibidores da miosina cardíaca (aficamten e mavacamten) com placebo. As caixas são proporcionais ao peso de cada estudo na análise, e as linhas horizontais representam os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Os losangos representam as DMs combinadas dos subgrupos e da população total, e sua largura corresponde ao IC de 95%. Valores à esquerda da linha vertical de efeito nulo indicam redução desses parâmetros, favorecendo o tratamento com inibidores da miosina cardíaca. MD: Diferenças médias; SE: Erro padrão; CI: Intervalo de confiança.

o mavacamten (-3,45; IC de 95%: -4,62 a -2,28) produziram resultados comparáveis ($p = 0,86$).

VSVE em repouso

Houve forte evidência de que os IMCs reduziram os gradientes da VSVE em repouso (DM: -37,59 mmHg; IC de 95%: -47,35 a -27,83; $p < 0,01$; $I^2 = 62,9\%$; Figura 4A). A análise de sensibilidade (Figura Suplementar 1) confirmou a consistência desse efeito, com DMs combinadas variando de -35,10 a -39,83 mmHg em todas as omissões. A heterogeneidade variou de moderada a substancial ($I^2 = 23,5\%$ a $71,1\%$), indicando que nenhum estudo exerceu influência desproporcional sobre o resultado global.

VSVE durante a manobra de Valsalva

Observou-se redução combinada dos gradientes da VSVE durante a manobra de Valsalva com o uso de IMCs (DM: -46,45 mmHg; IC de 95%: -60,86 a -32,05; $p < 0,01$; $I^2 = 76,6\%$; Figura 4B). O aficamten apresentou redução de -40,05 mmHg (IC de 95%: -60,79 a -19,31), enquanto o mavacamten apresentou redução de -51,83 mmHg (IC de 95%: -75,49 a -28,17), sem diferença significativa entre os subgrupos ($p = 0,46$). A análise *leave-one-out* confirmou a estabilidade dos resultados (Figura Suplementar 2), com efeitos combinados variando de -41,39 a -50,43 mmHg. A heterogeneidade permaneceu de moderada a alta ($I^2 = 50,3\%$ a $83,4\%$) em todas as iterações.

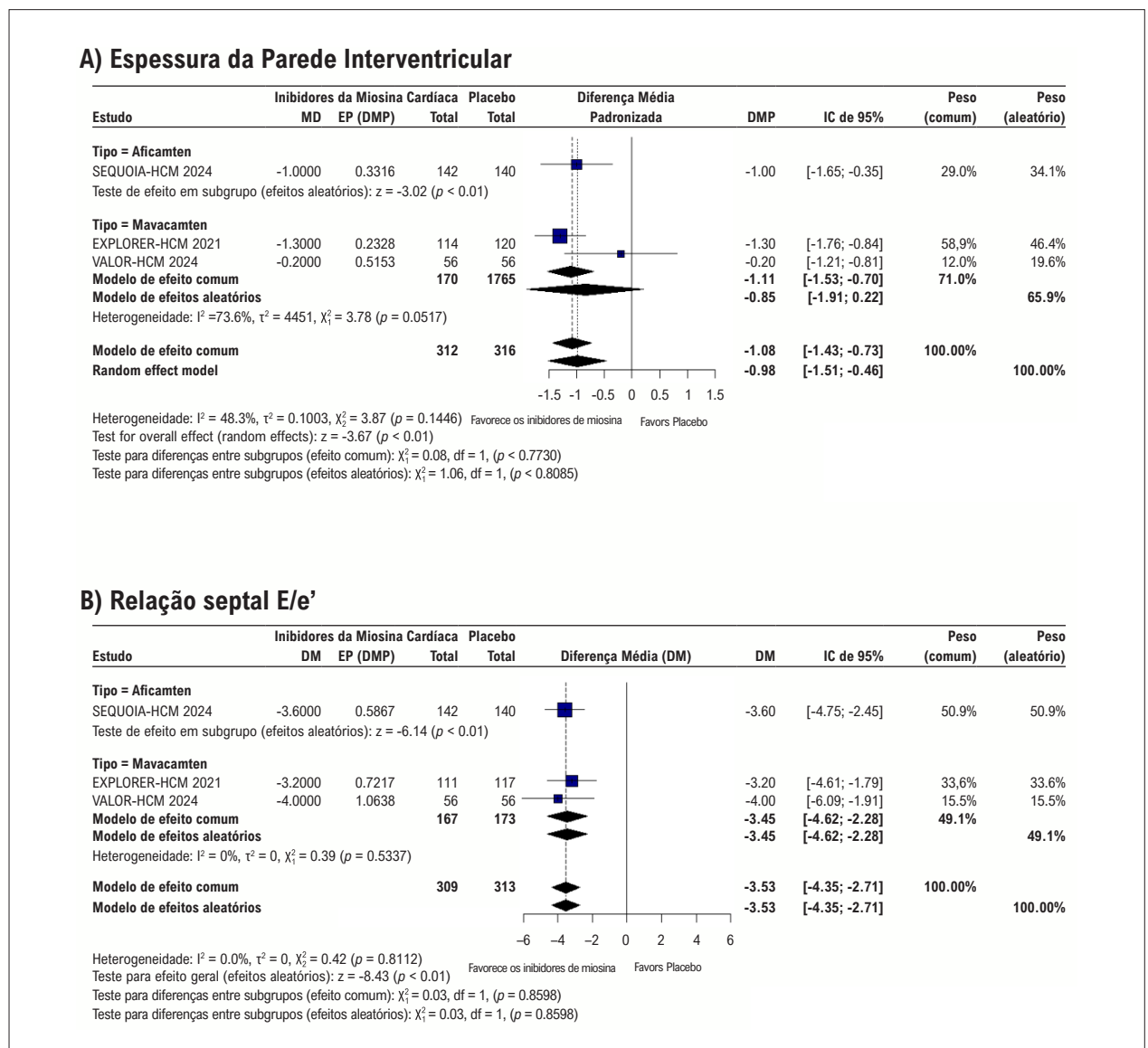
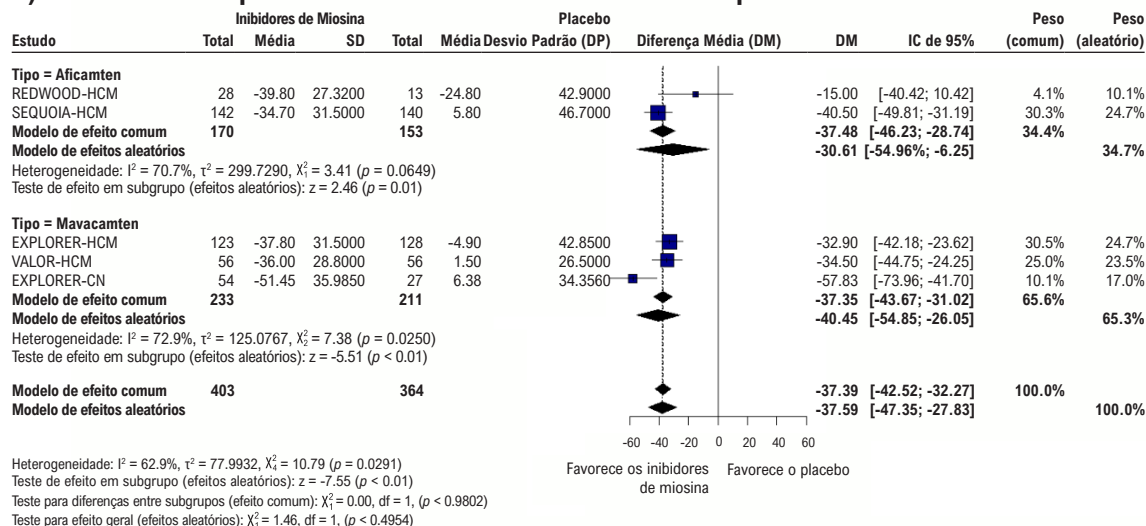


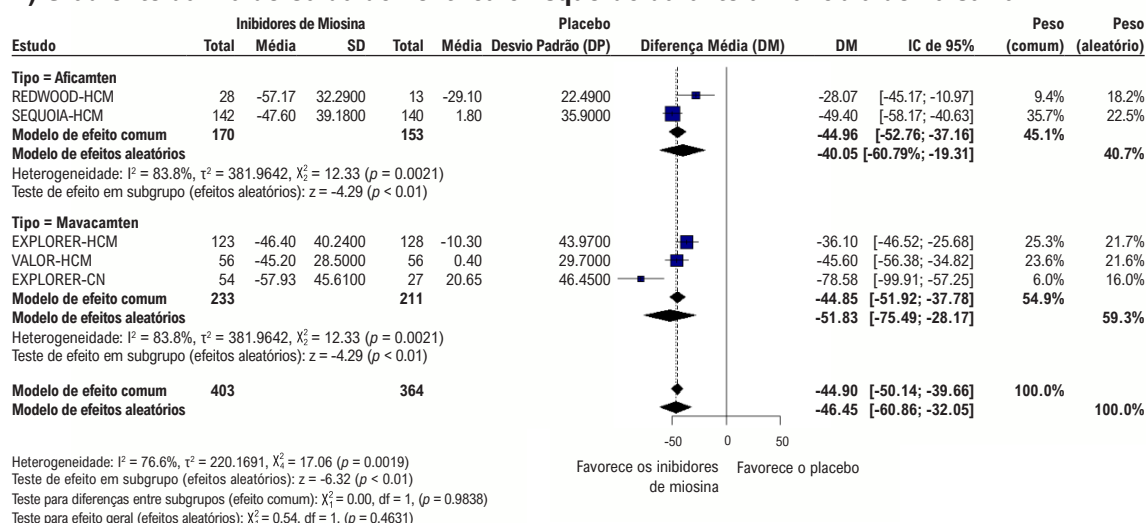
Figura 3 – Metanálise dos desfechos estruturais do septo interventricular. Resultados da metanálise para (A) ESIV e (B) relação E/e' septal, comparando os inibidores da miosina cardíaca (aficamten e mavacamten) com placebo. Valores à esquerda da linha vertical de efeito nulo indicam redução da espessura septal e da relação E/e', favorecendo o tratamento com inibidores da miosina cardíaca. SMD: Diferenças médias padronizadas; SE: Erro padrão; CI: Intervalo de confiança.

Artigo Original

A) Gradiente de Repouso do Trato de Saída do Ventrículo Esquerdo



B) Gradiente da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo durante a manobra de Valsalva



C) Gradiente da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo Pós-exercício

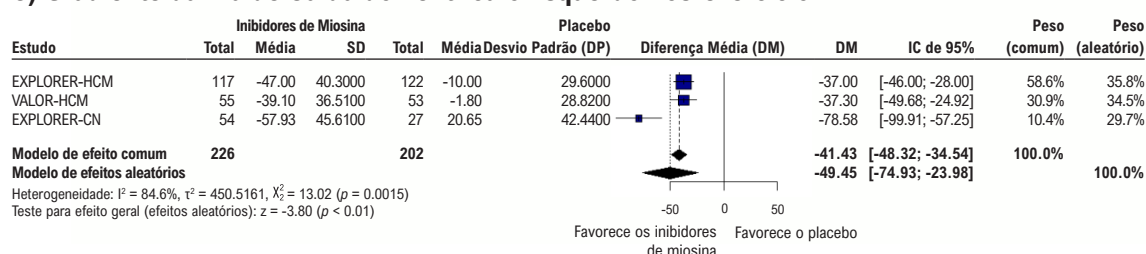


Figura 4 – Metanálise dos desfechos relativos à função ventricular esquerda. Resultados da metanálise para (A) gradiente da VSVE em repouso, (B) gradiente da VSVE durante a manobra de Valsalva e (C) gradiente da VSVE após o exercício, comparando os inibidores da miosina cardíaca (aficamten e mavacamten) com placebo. Valores à esquerda da linha vertical de efeito nulo indicam redução dos gradientes da VSVE, favorecendo o tratamento com inibidores da miosina cardíaca. SD: Desvio padrão; SE: Erro padrão; CI: Intervalo de confiança.

VSVE após o exercício

Houve forte associação entre menores gradientes da VSVE após o exercício e o uso de IMCs (DM: -49,45 mmHg; IC 95%: -74,93 a -23,98; $p < 0,01$; $I^2 = 84,6\%$; Figura 4C). A análise *leave-one-out* confirmou a robustez dos resultados (Figura Suplementar 3), com efeitos combinados variando de -56,99 a -37,10 mmHg. A heterogeneidade diminuiu substancialmente ($I^2 = 0\%$) quando o estudo EXPLORER-CN foi excluído.

Eficiência ventilatória

Os IMCs melhoraram significativamente a eficiência ventilatória em comparação com o placebo (DM: -2,25; IC de 95%: -2,87 a -1,63; $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$), conforme mostrado na Figura 5A.

Potência circulatória de pico

Observou-se aumento significativo da potência circulatória de pico com o uso de IMCs (DM: 482,78 mL/kg/min $\times$ mmHg; IC de 95%: 274,05 a 691,51; $p < 0,01$; $I^2 = 47,7\%$; Figura 5B).

Equivalentes metabólicos de pico

Os IMCs aumentaram significativamente os equivalentes metabólicos de pico (DM: 0,45; IC de 95%: 0,30 a 0,60; $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$; Figura 5C).

Tempo de exercício

A duração do exercício foi significativamente maior com o uso de IMCs (DM: 0,88 minuto; IC de 95%: 0,53 a 1,24; $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$; Figura 5D).

Avaliação do risco de viés

Todos os estudos foram classificados como de baixo risco de viés em todos os cinco domínios avaliados. Consequentemente, o risco global de viés foi considerado baixo para todos os estudos. Uma representação visual detalhada da avaliação do risco de viés é apresentada na Figura Suplementar 4.

Discussão

Esta metanálise reúne evidências de alto nível provenientes de ECRs e demonstra que os Inibidores da Miosina Cardíaca (IMCs), especificamente mavacamten e aficamten, promovem melhorias significativas no desempenho cardiopulmonar e nos parâmetros estruturais em pacientes com CMH-o. Esses achados reforçam o potencial dos IMCs como terapias modificadoras da doença, uma vez que atuam diretamente sobre a hipercontratibilidade sarcomérica, mecanismo fisiopatológico central da cardiomiopatia hipertrófica, diferentemente dos tratamentos convencionais, cujos efeitos decorrem predominantemente da redução da frequência cardíaca ou da contratilidade por mecanismos indiretos.

A fisiopatologia da CMH-o está intimamente relacionada à presença de variantes patogênicas, principalmente nos genes MYH7 e MYBPC3, que alteram a dinâmica das cabeças de miosina e aumentam a proporção de moléculas no estado

desordenado-relaxado (DRX). Como consequência, ocorre aumento da formação de pontes cruzadas actina-miosina, maior atividade ATPásica miocárdica e incremento da força contrátil mesmo em concentrações submáximas de cálcio.^{28,29} Esse fenótipo hipercontrátil contribui não apenas para a obstrução dinâmica da VSVE, mas também para o aumento crônico do estresse parietal, desorganização dos miócitos e desenvolvimento de remodelamento hipertrófico maladaptativo, especialmente na região basal do septo interventricular.^{1,30}

Os IMCs atuam de forma alostérica sobre o domínio catalítico da cadeia pesada da β -miosina cardíaca, reduzindo o número de cabeças de miosina disponíveis para interação com a actina e favorecendo sua permanência no estado super-relaxado.^{31,32} Dessa forma, reduzem a geração de força de contração e o consumo energético do sarcômero sem interferir diretamente na homeostase do cálcio intracelular.³³ Esse mecanismo difere substancialmente do observado com agentes convencionais, como betabloqueadores e disopirâmida, que reduzem a contratilidade de maneira indireta por meio da modulação adrenérgica ou ionotrópica, frequentemente à custa de efeitos hemodinâmicos sistêmicos.^{34,35}

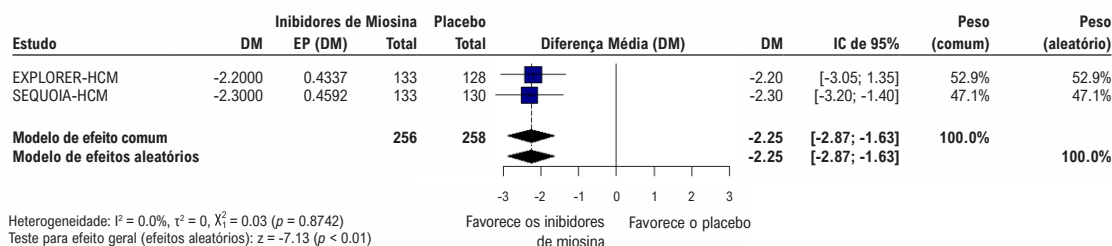
As reduções expressivas dos gradientes da VSVE em repouso, durante a manobra de Valsalva e após o exercício demonstram atenuação direta da obstrução dinâmica responsável pela sobrecarga hemodinâmica característica da CMH-o. A magnitude dessa redução (-37,6 mmHg em repouso e -46,5 mmHg durante a manobra de Valsalva) é comparável à observada após terapias de redução septal, enquanto a consistência dos resultados nas diferentes condições de avaliação sugere efeito sustentado sobre os gradientes tanto basais quanto provocáveis.^{36,37}

É importante ressaltar que essa redução do gradiente se traduz em um ganho significativo da capacidade funcional. Os IMCs promoveram aumento dos equivalentes metabólicos de pico, da potência circulatória e do tempo de exercício, com baixa heterogeneidade entre os estudos incluídos. Os resultados no TECP refletem de forma integrada a reserva cardíaca, a resposta cronotrópica, a reserva contrátil e a capacidade periférica de utilização de oxigênio.²⁵ Além disso, observou-se melhora significativa da eficiência ventilatória, um marcador indireto da interação entre circulação pulmonar e função cardíaca esquerda, sugerindo redução das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e melhora da complacência vascular pulmonar.³⁸⁻⁴⁰

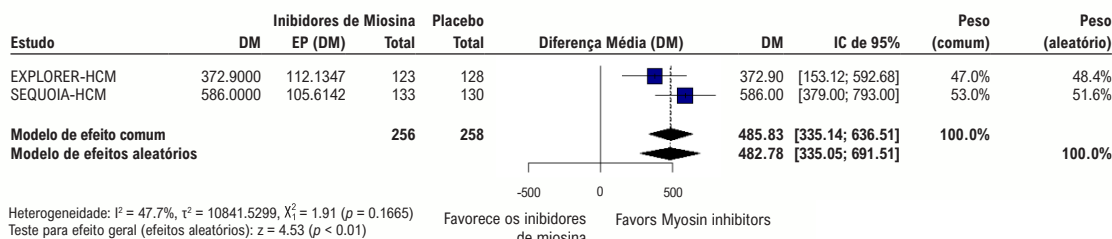
Os IMCs também promoveram reduções estatisticamente e clinicamente significativas da ESIV e do IMVE, reforçando seu potencial de induzir remodelamento cardíaco reverso.⁴¹ A redução da espessura septal sugere regressão estrutural verdadeira, e não apenas melhora funcional transitória. Esse remodelamento é complementado pela melhora funcional diastólica, evidenciada pela redução da relação E/e' septal, um indicador ecocardiográfico amplamente utilizado para estimar as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e avaliar a função diastólica.⁴² Considerando a estreita relação entre aumento das pressões de enchimento e sintomas na CMH-o, esses resultados sugerem que os IMCs atuam simultaneamente sobre os componentes obstrutivos e diastólicos da doença.⁴³

A discreta redução da FEVE observada com os IMCs deve ser interpretada à luz da fisiopatologia da doença. Pacientes com CMH-o frequentemente apresentam FEVE supranormal

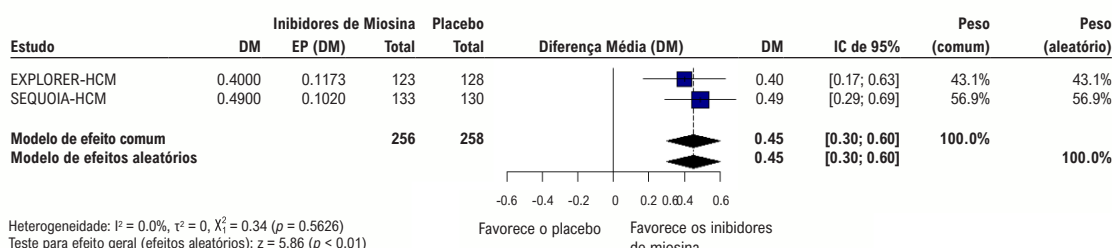
A) Eficiência Ventilatória



B) Potência Circulatória Máxima



C) Equivalentes metabólicos máximos



D) Tempo de exercício

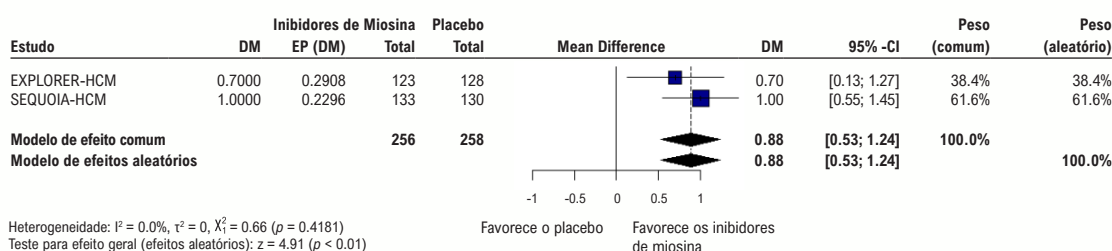


Figura 5 – Metanálise dos desfechos do TECP. Resultados da metanálise para (A) eficiência ventilatória, (B) potência circulatória de pico, (C) equivalentes metabólicos de pico e (D) tempo de exercício, comparando os inibidores da miosina cardíaca com placebo. MD: Diferenças médias; SE: Erro padrão; CI: Intervalo de confiança.

(> 70%), reflexo da hipercontratibilidade miocárdica e não necessariamente de maior débito cardíaco.⁴⁴ Ao reduzirem a hiperatividade sarcomérica, os IMCs tendem a normalizar a FEVE, mantendo o volume sistólico preservado. É importante ressaltar que nenhum dos estudos incluídos relatou redução da FEVE para valores considerados patológicos (< 50%), indicando que essa diminuição representa efeito farmacodinâmico esperado e não comprometimento da função sistólica.⁴⁵ O alicamten demonstrou reduções ligeiramente maiores na FEVE em comparação com o mavacamten, o que pode refletir seu início mais rápido, meia-vida mais curta (~3 dias vs. ~7 dias) e variabilidade interindividual reduzida.⁴⁶

As análises de subgrupos não demonstraram diferenças significativas entre mavacamten e alicamten nos desfechos estruturais ou funcionais, reforçando a hipótese de efeito de classe decorrente do mecanismo de ação compartilhado. No entanto, diferenças farmacocinéticas entre os fármacos podem influenciar aspectos práticos do tratamento, especialmente quanto à titulação da dose, necessidade de monitorização ecocardiográfica da FEVE e potencial para interações medicamentosas.^{47,48} A heterogeneidade foi baixa ou moderada na maior parte das análises. A maior variabilidade observada nos gradientes provocáveis da VSVE provavelmente decorre de diferenças entre os protocolos de provocação utilizados e das características clínicas das populações incluídas, particularmente em relação à magnitude dos gradientes basais. As análises *leave-one-out* confirmaram a robustez das estimativas combinadas e reforçaram a consistência dos resultados.

Em conjunto, os achados desta metanálise fortalecem o papel dos IMCs como terapias capazes de atuar diretamente sobre a fisiopatologia da CMH-o, constituindo alternativa farmacológica promissora para pacientes com obstrução persistente e limitação sintomática apesar do tratamento clínico otimizado, podendo, em casos selecionados, reduzir a necessidade de terapias invasivas de redução septal.^{49,50} Considerando seus efeitos sobre remodelamento cardíaco, função ventricular e capacidade funcional, esses fármacos podem futuramente desempenhar papel na intervenção precoce de indivíduos portadores de variantes genéticas de alto risco ou com expressão fenotípica inicial da doença, hipótese que ainda depende de confirmação em estudos prospectivos.⁵¹ Além disso, os IMCs podem ser particularmente úteis em pacientes inelegíveis ou que não desejam se submeter à ablação septal ou miotomia.⁵² Entretanto, em razão do potencial de redução excessiva da FEVE, permanece fundamental a monitorização ecocardiográfica seriada durante a titulação e o acompanhamento terapêutico.

Algumas limitações devem ser consideradas. Em primeiro lugar, o número de ECRs incluídos ainda é reduzido, e o tempo de seguimento foi relativamente curto, impossibilitando conclusões sobre desfechos de longo prazo, como insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e morte cardíaca súbita. Além disso, a maioria dos estudos excluiu pacientes com insuficiência cardíaca avançada (classe funcional III ou IV da NYHA), obstrução mesoventricular ou variantes apicais da doença, limitando a extrapolação dos resultados para essas populações. Estudos futuros deverão avaliar marcadores de fibrose miocárdica e volume extracelular, incorporar análises estratificadas por genótipo e investigar estratégias terapêuticas combinadas, como a associação de IMCs a bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou

agentes antifibróticos. Registros de longo prazo também serão fundamentais para definir a segurança, a durabilidade da resposta clínica e a relação custo-efetividade dessa estratégia terapêutica.

Conclusão

Os inibidores da miosina cardíaca promovem melhora significativa da capacidade funcional e induzem remodelamento cardíaco favorável em pacientes com CMH-o, ao atuarem diretamente sobre a hipercontratibilidade sarcomérica, principal mecanismo fisiopatológico da doença. Esta metanálise demonstra que mavacamten e alicamten reduzem de forma consistente os gradientes da VSVE, melhoram parâmetros ecocardiográficos de estrutura e função, favorecem a função diastólica e aumentam o desempenho ao exercício, sem diferenças significativas entre os agentes avaliados. Em conjunto, esses achados reforçam o papel dos inibidores da miosina cardíaca como terapias modificadoras da doença na CMH-o. No entanto, estudos com acompanhamento em longo prazo e populações mais heterogêneas ainda são necessários para confirmar a durabilidade dos benefícios observados e definir seu impacto sobre desfechos clínicos de maior relevância.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e análise estatística: Ramos JVO; análise e interpretação dos dados: Ramos JVO, Fernandes JVA; redação do manuscrito: Ramos JVO, Fernandes JVA, Fernandes LHC, Figueiredo VLFA, Estrela JVO; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ramos JVO, Fernandes JVA, Fernandes LHC, Figueiredo VLFA, Estrela JVO, Tavares M; administração e supervisão do projeto: Tavares M.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

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.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

- Hermida U, Stojanovski D, Raman B, Ariga R, Young AA, Carapella V, et al. Left Ventricular Anatomy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Beyond Basal Septal Hypertrophy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(6):807-18. doi: 10.1093/ehjci/jeac233.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;389(10075):1253-67. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31321-6.
- Kotkar KD, Said SM, Dearani JA, Schaff HV. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: The Mayo Clinic Experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(4):329-36. doi: 10.21037/acs.2017.07.03.
- Mehra N, Ali AH, Desai MY. Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review of New Therapies. *Future Cardiol*. 2023;19(13):661-70. doi: 10.2217/fca-2023-0056.
- Dong T, Alencherry B, Ospina S, Desai MY. Review of Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Future Directions. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1097-106. doi: 10.2147/DDDT.S368590.
- Sebastian SA, Padda I, Lehr EJ, Johal G. Aficamten: A Breakthrough Therapy for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(5):519-32. doi: 10.1007/s40256-023-00599-0.
- Mikic L, Ristic A, Nikolic NM, Tesic M, Jakovljevic DG, Arena R, et al. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Medicina*. 2023;59(7):1296. doi: 10.3390/medicina59071296.
- Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, Pérez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tomé-Esteban MT, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2312. doi: 10.3390/jcm10112312.
- Mandęs L, Roşca M, Ciuperca D, Popescu BA. The Role of Echocardiography for Diagnosis and Prognostic Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Echocardiogr*. 2020;18(3):137-48. doi: 10.1007/s12574-020-00467-9.
- Trasca L, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Echocardiography in the Diagnosis of Cardiomyopathies: Current Status and Future Directions. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(8):280. doi: 10.31083/j.rcm2308280.
- Lawrenz T, Lawin D, Stellbrink C. Myosin Inhibitors for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy (HOCM): Is HOCM Passing Another Crossroads? *Can J Cardiol*. 2024;40(5):820-3. doi: 10.1016/j.cjca.2024.01.034.
- Ammirati E, Gallone G. Cardiac Myosin Inhibition in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Can Aficamten Stand Alone? *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(19):1850-3. doi: 10.1016/j.jacc.2024.09.015.
- Desai MY, Braunwald E. Two Cardiac Myosin Inhibitors in the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Med*. 2024;5(7):655-9. doi: 10.1016/j.medj.2024.06.001.
- Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated Guidance for Trusted Systematic Reviews: A New Edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):ED000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RC, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
- Tian Z, Li L, Li X, Wang J, Zhang Q, Li Z, et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(10):957-65. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3030.
- Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for Treatment of Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
- Wheeler MT, Olivetto I, Elliott PM, Saberi S, Owens AT, Maurer MS, et al. Effects of Mavacamten on Measures of Cardiopulmonary Exercise Testing Beyond Peak Oxygen Consumption: A Secondary Analysis of the EXPLORER-HCM Randomized Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(3):240-7. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5099.
- Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(25):2518-32. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.1381.
- Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivetto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):34-45. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.020.
- Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;390(20):1849-61. doi: 10.1056/NEJMoa2401424.
- Hegde SM, Claggett BL, Wang X, Jering K, Prasad N, Roshanali F, et al. Impact of Aficamten on Echocardiographic Cardiac Structure and Function in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(19):1789-802. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.002.
- Lee MMY, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Abraham TP, Claggett BL, et al. Aficamten and Cardiopulmonary Exercise Test Performance: A Substudy of the SEQUOIA-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2024;9(11):990-1000. doi: 10.1001/jamacardio.2024.2781.
- Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048.
- Desai MY, Wolski K, Owens A, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 128 Results from VALOR-HCM. *Circulation*. 2025;151(19):1378-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072445.
- Barefield DY, Alvarez-Arce A, Araujo KN. Mechanisms of Sarcomere Protein Mutation-Induced Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6):473-84. doi: 10.1007/s11886-023-01876-9.
- Lopes LR, Ho CY, Elliott PM. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: Established and Emerging Implications for Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2024;45(30):2727-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehae421.
- Wijnker PJM, Sequeira V, Kuster DWD, Velden JV. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Vicious Cycle Triggered by Sarcomere Mutations and Secondary Disease Hits. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(4):318-58. doi: 10.1089/ars.2017.7236.
- Cail RC, Báez-Cruz FA, Winkelmann DA, Goldman YE, Ostap EM. Dynamics of β -Cardiac Myosin between the Super-Relaxed and Disordered-Relaxed States. *J Biol Chem*. 2025;301(5):108412. doi: 10.1016/j.jbc.2025.108412.
- Haraf R, Habib H, Masri A. The Revolution of Cardiac Myosin Inhibitors in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2024;40(5):800-19. doi: 10.1016/j.cjca.2024.01.022.
- Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the Sarcomere in Inherited Cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(6):353-63. doi: 10.1038/s41569-022-00682-0.
- Sawan MA, Prabakaran S, D'Souza M, Behbahani-Nejad O, Gold ME, Williams BR, et al. A Systematic Review of Present and Future Pharmacological Therapies for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2024;47(1):e24207. doi: 10.1002/clc.24207.

35. Packard E, FERIA A, Peshin S, Reza N, Owens AT. Contemporary Therapies and Future Directions in the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiol Ther.* 2022;11(4):491-507. doi: 10.1007/s40119-022-00283-5.
36. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AF, Michels M, ten Berg JM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes after Septal Reduction Therapy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015;3(11):896-905. doi: 10.1016/j.jchf.2015.06.011.
37. Fifer MA. Septal Reduction Therapy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3095-7. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.013.
38. Del Monaco G, Amata F, Battaglia V, Panico C, Condorelli G, Pinto G. Hemodynamics in Left-Sided Cardiomyopathies. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(12):455. doi: 10.31083/j.rcm2512455.
39. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivetto I. Mavacamten: A First-in-Class Myosin Inhibitor for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2023;44(44):4622-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehad637.
40. Zhu M, Reyes KRL, Bilgili G, Siegel RJ, Lee Claggett B, Wong TC, et al. Medical Therapies to Improve Left Ventricular Outflow Obstruction and Diastolic Function in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Adv.* 2023;2(8):100622. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100622.
41. Keen S, Desai MY. Favorable Cardiac Remodeling in Response to Treatment in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Current Appraisal. *Future Cardiol.* 2025;21(7):527-37. doi: 10.1080/14796678.2025.2501466.
42. Cremer PC, Geske JB, Owens A, Jaber WA, Harb SC, Saberi S, et al. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights from the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15(12):e014986. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014986.
43. Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 1):53-65. doi: 10.4137/CMC.S15717.
44. Landucci L, Faxén UL, Benson L, Rosano GMC, Dahlström U, Lund LH, et al. Characterizing Heart Failure Across the Spectrum of the Preserved Ejection Fraction: Does Heart Failure with Supranormal Ejection Fraction Exist? Data from the Swedish Heart Failure Registry. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(6):e037502. doi: 10.1161/JAHA.124.037502.
45. Halas M, Langa P, Warren CM, Goldspink PH, Wolska BM, Solaro RJ. Effects of Sarcomere Activators and Inhibitors Targeting Myosin Cross-Bridges on Ca²⁺-Activation of Mature and Immature Mouse Cardiac Myofilaments. *Mol Pharmacol.* 2022;101(5):286-99. doi: 10.1124/molpharm.121.000420.
46. Davis BJ, Volk H, Nguyen O, Kamna D, Chen H, Barriales-Villa R, et al. Safety and Efficacy of Mavacamten and Aficamten in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(6):e038758. doi: 10.1161/JAHA.124.038758.
47. Zhao X, Liu H, Tian W, Fang L, Yu M, Wu X, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of Aficamten in Healthy Chinese Participants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1227470. doi: 10.3389/fphar.2023.1227470.
48. Sharpe AN, Oldach MS, Kaplan JL, Rivas V, Kovacs SL, Hwee DT, et al. Pharmacokinetics of a Single Dose of Aficamten (CK-274) on Cardiac Contractility in a A31P MYBPC3 Hypertrophic Cardiomyopathy Cat Model. *J Vet Pharmacol Ther.* 2023;46(1):52-61. doi: 10.1111/jvp.13103.
49. Ostrominski JW, Guo R, Elliott PM, Ho CY. Cardiac Myosin Inhibitors for Managing Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC: Heart Failure State-of-the-Art Review. *JACC Heart Fail.* 2023;11(7):735-48. doi: 10.1016/j.jchf.2023.04.018.
50. Desai MY, Bonow RO. Cardiac Myosin Inhibition in Hypertrophic Cardiomyopathy: Review of the Evolving Evidence Base. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2025;23(4):153-63. doi: 10.1080/14779072.2025.2497847.
51. Turer AT, Wang A. Cardiac Myosin Inhibitors: Unlocking Potential to Improve Treatment in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2023;147(9):700-2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061015.
52. Beloy FJ, Medina JR, Sulague RM, Kpodonu J. Optimal Medical Therapy versus Septal Reduction Therapy: Progress, Limitations, and Need for RCT. *JACC Adv.* 2024;4(1):101412. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101412.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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