



## CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA: UMA VISÃO GERAL DA MUTAÇÃO DO GENE MYBPC3 ASSOCIADO A MORTE SÚBITA CARDÍACA

## HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: AN OVERVIEW OF THE MYBPC3 GENE MUTATION ASSOCIATED WITH SUDDEN CARDIAC DEATH

## MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: UNA DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUTACIÓN DEL GEN MYBPC3 ASOCIADA CON LA MUERTE SÚBITA CARDÍACA

 <https://doi.org/10.56238/levv17n57-049>

**Data de submissão:** 13/01/2026

**Data de publicação:** 13/02/2026

**Luana da Silva Souza**

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)  
E-mail: luana.souza@sou.unaerp.edu.br

**Carlos Alberto Pereira da Silva Junior**

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)  
E-mail: Lcarlosalberto553@gmail.com

**Beatriz Maria Carvalho Paixão**

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)  
E-mail: bpaixao@unaerp.br

### RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética decorrente de mutações hereditárias em proteínas sarcoméricas, caracterizada pelo espessamento do músculo cardíaco, com ou sem obstrução do fluxo ventricular, e pelo desenvolvimento de disfunção diastólica, sendo a hipertrofia ventricular esquerda, sendo esta sua principal alteração anatômica. A morte súbita cardíaca apresenta forte associação com a CMH, especialmente em atletas e adultos jovens. O presente estudo objetivou revisar os mecanismos patogênicos relacionados às mutações no gene MYBPC3 e sua associação com a morte súbita cardíaca, bem como identificar abordagens terapêuticas emergentes relacionadas à fisiopatologia da doença. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na análise de artigos científicos indexados nas bases PubMed, SciELO e Cochrane. Os resultados evidenciaram que mutações no gene MYBPC3 são responsáveis por aproximadamente 50% a 60% dos casos genéticos de CMH, apresentando maior prevalência em indivíduos idosos. Ademais, portadores dessas mutações demonstram alterações na homeostase do cálcio, caracterizadas por aumento da sensibilidade ao íon e comprometimento progressivo da função diastólica com o avançar da idade, o que pode explicar a menor incidência de morte súbita cardíaca em populações jovens associada a esse perfil molecular. As análises genéticas envolvendo genes direta ou indiretamente relacionados à CMH contribuem para o diagnóstico precoce da doença e para a estimativa de desfechos clínicos, permitindo estratégias mais individualizadas de estratificação de risco e manejo terapêutico.

**Palavras-chave:** MYBPC3. Cardiomiopatia Hipertrófica. Mutação Genética. Morte Súbita.



## ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disease resulting from hereditary mutations in sarcomeric proteins, characterized by the thickening of the heart muscle, with or without ventricular flow obstruction, and the development of diastolic dysfunction, with left ventricular hypertrophy being its primary anatomical alteration. Sudden cardiac death is strongly associated with HCM, especially in athletes and young adults. This study aimed to review the pathogenic mechanisms related to mutations in the MYBPC3 gene and their association with sudden cardiac death, as well as to identify emerging therapeutic approaches related to the pathophysiology of the disease. This is a literature review based on the analysis of scientific articles indexed in the PubMed, SciELO, and Cochrane databases. The results evidenced that mutations in the MYBPC3 gene are responsible for approximately 50% to 60% of genetic HCM cases, showing a higher prevalence in elderly individuals. Furthermore, carriers of these mutations demonstrate changes in calcium homeostasis, characterized by increased sensitivity to the ion and progressive impairment of diastolic function with advancing age, which may explain the lower incidence of sudden cardiac death in young populations associated with this molecular profile. Genetic analyses involving genes directly or indirectly related to HCM contribute to early diagnosis and the estimation of clinical outcomes, allowing for more individualized strategies for risk stratification and therapeutic management.

**Keywords:** MYBPC3. Hypertrophic Cardiomyopathy. Genetic Mutation. Sudden Death.

## RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad genética resultante de mutaciones hereditarias en proteínas sarcoméricas, caracterizada por engrosamiento del músculo cardíaco, con o sin obstrucción del flujo de salida ventricular, y el desarrollo de disfunción diastólica, siendo la hipertrofia ventricular izquierda su principal alteración anatómica. La muerte súbita cardíaca está fuertemente asociada con la MCH, especialmente en atletas y adultos jóvenes. Este estudio tuvo como objetivo revisar los mecanismos patogénicos relacionados con las mutaciones en el gen MYBPC3 y su asociación con la muerte súbita cardíaca, así como identificar enfoques terapéuticos emergentes relacionados con la fisiopatología de la enfermedad. Esta es una revisión de la literatura basada en el análisis de artículos científicos indexados en las bases de datos PubMed, SciELO y Cochrane. Los resultados mostraron que las mutaciones en el gen MYBPC3 son responsables de aproximadamente el 50% al 60% de los casos genéticos de MCH, con una mayor prevalencia en individuos de edad avanzada. Además, los portadores de estas mutaciones presentan alteraciones en la homeostasis del calcio, caracterizadas por una mayor sensibilidad al ion y un deterioro progresivo de la función diastólica con la edad, lo que podría explicar la menor incidencia de muerte súbita cardíaca en poblaciones jóvenes asociadas con este perfil molecular. Los análisis genéticos que involucran genes directa o indirectamente relacionados con la miocardiopatía hipertrófica (MIH) contribuyen al diagnóstico precoz de la enfermedad y a la estimación de los resultados clínicos, lo que permite una estratificación del riesgo más individualizada y estrategias de manejo terapéutico.

**Palabras clave:** MYBPC3. Miocardiopatía Hipertrófica. Mutación Genética. Muerte Súbita.



## 1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca hereditária, com prevalência global estimada em aproximadamente 1 a cada 200 indivíduos (1). Caracteriza-se por hipertrofia do ventrículo esquerdo, na ausência de causas secundárias capazes de justificar o aumento da pressão ventricular esquerda, como hipertensão arterial sistêmica ou estenose aórtica (1).

A CMH é uma doença genética heterogênea, causada por variantes em genes que codificam proteínas do sarcômero. Dentre estes, destacam-se os genes *MYBPC3*, que codifica a proteína C de ligação à miosina, e *MYH7*, responsável pela cadeia pesada da β-miosina, ambos amplamente implicados na patogênese genética da doença (31).

A CMH é considerada um distúrbio de herança autossômica dominante, no qual uma única mutação pode ser suficiente para causar a doença, embora com expressividade variável e penetrância incompleta (15). Estudos pioneiros contribuíram significativamente para a elucidação da base genética molecular da CMH, destacando-se os trabalhos de Christine e Jonathan Seidman, responsáveis pela identificação da mutação p.Arg403Glu no gene *MYH7*. Tal descoberta possibilitou a identificação subsequente de múltiplas mutações em genes sarcômeros distintos, consolidando o conceito da CMH como uma doença geneticamente heterogênea (15).

Além disso, mutações no gene *MYBPC3* representam uma causa relevante da CMH. Esse gene codifica a proteína estrutural cMyBP-C, componente essencial do músculo cardíaco, cuja função envolve a interação com actina, miosina e titina, contribuindo para a manutenção da integridade estrutural e funcional do sarcômero (15).

A morte súbita cardíaca está particularmente associada a adultos jovens e atletas de alta performance. Do ponto de vista clínico, observa-se que, mesmo após triagem familiar negativa, aproximadamente 50% dos indivíduos portadores de variantes patogênicas em genes sarcômeros, desenvolvem CMH ao longo de cerca de 15 anos de acompanhamento (11). O espectro de alterações morfológicas e funcionais cardíacas pode ser influenciado pelo treinamento atlético, em decorrência das adaptações fisiológicas à sobrecarga hemodinâmica e neuro-hormonal(11,29).

Nesse contexto, variantes patogênicas no gene *MYBPC3* associadas à ocorrência de morte súbita cardíaca, durante ou antes dos 35 anos de idade, reforçam a necessidade de estratificação de risco em todos os pacientes, com especial atenção ao histórico familiar e ao padrão hereditário da doença (29).

### 1.1 MUTAÇÕES DA CMH

#### 1.1.1 Genes

A classificação dos genes envolvidos na cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é realizada de acordo com o nível de evidência genética disponível, sendo categorizados como genes definitivos,

moderados, limitados ou sem evidência. Os genes classificados como definitivos são aqueles com robusto embasamento genético, descritos há mais de uma década e associados a numerosos relatos e séries de casos na literatura, totalizando oito principais genes sarcômeros (Tabela 1) (8).

Os genes sarcômeros com evidência definitiva, incluem três componentes do filamento espesso: *MYH7* (cadeia pesada da β-miosina), *MYL2* (cadeia leve regulatória da miosina) e *MYL3* (cadeia leve essencial da miosina); quatro componentes do filamento fino: *TPM1* (α-tropomiosina), *TNNT2* (troponina T cardíaca), *TNNI3* (troponina I cardíaca) e *ACTC1* (actina cardíaca); além de uma proteína envolvida na montagem do sarcômero, *MYBPC3* (proteína C de ligação à miosina cardíaca) (6).

**TABELA 1 - Genes relacionados a cardiomiopatia hipertrófica.**

GENES	LOCALIZAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO
MYBPC3	11h11h2	Definitivo
MYH7	14q11.2	Definitivo
TNNT2	1q32,1	Definitivo
TNNI3	19q13.4	Definitivo
TPM1	15q22.1	Definitivo
ACTC1	15q11q14	Definitivo
MYL3	3p21,3	Definitivo
MYL2	12q23-q24	Definitivo

Fonte: Autores.

### 1.1.2 Estrutura do gene MYBPC3

Existem três isoformas da proteína MyBP-C que compõem o músculo humano: a isoforma cardíaca (cMyBP-C), a isoforma esquelética rápida, codificada pelo gene *MYBPC2*, e a isoforma esquelética lenta, codificada pelo gene *MYBPC1*. A cMyBP-C é uma proteína flexível, disposta em orientação antiparalela na banda A do sarcômero cardíaco. Ademais, apresenta afinidade de ligação à espinha dorsal do filamento de miosina por meio de seu domínio C-terminal. Os domínios N-terminais ligam-se à cabeça da miosina ou ao filamento de actina, desempenhando papel fundamental na interação actina-miosina (35).

### 1.2 MUTAÇÕES NO MYBPC3

As variantes patogênicas associadas ao gene *MYBPC3* são, predominantemente, variantes de mudança de padrão de leitura (inserções ou deleções de nucleotídeos na região codificadora), mutações *nonsense* ou alterações em sítios de splicing, que resultam em códons de terminação prematura (*premature termination codons* – PTCs) (35).

A degradação do RNA mensageiro contendo PTCs por meio do mecanismo de decadência mediada por nonsense (*nonsense-mediated decay*) pode levar à perda alélica da função, com redução

dos níveis da proteína MyBP-C (10). Além disso, determinadas mutações podem ocasionar alterações estruturais severas ou truncamento protéico, resultando na ausência da proteína mutante ou na produção de uma proteína encurtada (32,18).

### 1.2.1 Mecanismos de mutações

Dois mecanismos principais estão envolvidos na patogênese associada ao *MYBPC3*: a haploinsuficiência e o desequilíbrio alélico (27). Diversos processos moleculares contribuem para o desenvolvimento da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) relacionada a mutações nesse gene (27,22).

A redução dos níveis de cMyBP-C, característica da haploinsuficiência proteica, pode ocorrer devido à degradação rápida ou à produção instável da proteína mutante. Nessa situação, o alelo normal é incapaz de compensar a diminuição do produto proteico funcional, resultando em deficiência estrutural do sarcômero. Além disso, proteínas truncadas podem exercer efeito dominante negativo, comportando-se como “peptídeos venenosos”, capazes de modificar a estrutura e a função do sarcômero (22).

Outro mecanismo descrito é o desequilíbrio alélico, decorrente do aumento da expressão de mRNA ou da proteína gerada por apenas um dos alelos. As mutações proteicas associadas a esse desequilíbrio podem comprometer a qualidade protéica, as interações proteína-proteína e o dobramento intrínseco das proteínas, levando à diminuição da estabilidade protéica (4).

A haploinsuficiência do *MYBPC3* também está associada ao aumento da sensibilidade do miosifilamento ao cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), embora a relação fenótipo-doença ainda não esteja completamente elucidada. Essa alteração promove hipercontratilidade e prejuízo da sinalização dependente de  $\text{Ca}^{2+}$  (4). Evidências experimentais sugerem que a proteína cMyBP-C atua como um “freio” da contração cardíaca, conforme demonstrado em ensaios *in vitro*, nos quais se observa deslizamento mais lento da cadeia de miosina na zona C em comparação ao filamento grosso livre.

Outra hipótese é a ocorrência de déficit energético decorrente do uso excessivo de ATP pela miosina. Estudos em modelos animais e em humanos demonstraram que mutações no *MYBPC3* estão associadas à aceleração da rotatividade de ATP e à redução do número de cabeças de miosina funcionais (4). Espera-se, ainda, que a diminuição da amplitude do cálcio intracelular esteja relacionada ao envelhecimento. Em idades mais avançadas, observa-se maior propensão ao desenvolvimento de disfunção sistólica e diastólica, considerados marcadores precoces da CMH mediada por mutações nesse gene (13).

O sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) desempenha papel essencial na prevenção do acúmulo de proteínas danificadas, mal enoveladas ou mutadas, além de atuar no controle da transcrição e da morte celular. Em modelos experimentais *in vitro* utilizando-se camundongos, observou-se comprometimento da função do UPS, com acúmulo de proteínas mutantes e mal enoveladas. Nesse



contexto, concluiu-se que agregados proteicos podem sobrecarregar o proteassoma, impedindo sua função proteolítica adequada. Ademais, o envelhecimento está associado à redução da eficiência do sistema UPS, o que pode explicar o início tardio da CMH em indivíduos portadores de mutações no *MYBPC3* (27).

### 1.3 ALTERAÇÕES ANATÔMICAS

As mutações em genes que codificam proteínas do sarcômero provocam alterações estruturais, como hipertrofia e fibrose miocárdica, resultando em um ventrículo rígido, de pequeno volume, com desempenho diastólico e sistólico prejudicado. A hipertrofia septal, frequentemente presente, leva ao estreitamento do trato de saída do ventrículo esquerdo (LVOTO), alterando a dinâmica do fluxo sanguíneo e promovendo o deslocamento do folheto da válvula mitral, com possível comprometimento dos músculos papilares.

Essas alterações tornam o coração suscetível à regurgitação mitral, ao aumento da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, à isquemia miocárdica e ao relaxamento ventricular prolongado, fatores que contribuem para o aumento do risco de insuficiência cardíaca e pior prognóstico da doença (3).

A hipertrofia miocárdica apresenta-se, tipicamente, de forma assimétrica, com predomínio na porção basal do septo interventricular, estendendo-se com frequência à parede anterior do ventrículo esquerdo. À microscopia, observam-se hipertrofia e desarranjo dos miócitos, alterações da microcirculação coronariana e fibrose intersticial. Os miócitos apresentam morfologia bizarra e núcleos aumentados, característica presente em cerca de 10% do miocárdio típico da CMH. Em pacientes que evoluem com morte súbita, o desenvolvimento miocitário tende a ser mais extenso e severo (2).

Nas artérias coronárias intramurais, observa-se espessamento da parede vascular e fibrose da camada média, associados ao aumento do volume dos miócitos, culminando em isquemia miocárdica e fibrose (2).

### 1.4 MORTE SÚBITA CARDÍACA

A definição de morte súbita cardíaca (MSC) proposta por Myerburg e Castellanos é amplamente utilizada e refere-se à cessação súbita da atividade elétrica cardíaca organizada, evoluindo para colapso hemodinâmico. Quando o evento é revertido, denomina-se parada cardíaca súbita; na ocorrência de óbito, caracteriza-se como MSC (9).

A estratificação de risco para MSC pode ser realizada por meio do escore Risk-SCD, que estima o risco individual de morte súbita cardíaca. Entre pacientes com CMH, indivíduos jovens apresentam maior risco de MSC em comparação aos idosos, não havendo diferenças significativas entre sexo ou

raça (29). O diagnóstico de CMH em atletas jovens representa um desafio quando a hipertrofia ventricular esquerda é leve, devido à dificuldade em diferenciar remodelamento fisiológico da expressão patológica da doença (3). Um estudo de coorte realizado na Suécia, envolvendo 150 pacientes, demonstrou maior risco de MSC em indivíduos entre 9 e 13 anos, com risco 3,75 vezes superior em comparação aos pacientes com idade superior a 16 anos (34).

A terapia farmacológica baseia-se, preferencialmente, em fármacos com efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, que reduzem a obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo e aliviam os sintomas. Os betabloqueadores não vasodilatadores constituem a primeira linha de tratamento em pacientes sintomáticos com CMH, especialmente na forma obstrutiva, pois reduzem a contratilidade, diminuem a frequência cardíaca e melhoram o enchimento diastólico (3).

Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, são alternativas terapêuticas em pacientes com contraindicação ou intolerância aos betabloqueadores, atuando na redução da frequência cardíaca e na melhoria da perfusão miocárdica. O uso combinado dessas classes não é recomendado (3,13).

A MSC pode estar associada a distúrbios elétricos classificados como taquiarritmias e não taquiarritmias. As taquiarritmias incluem fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso, que exigem intervenção imediata. As não taquiarritmias englobam atividade elétrica sem pulso, assistolia e bradicardia extrema, frequentemente associadas a fatores extracardíacos (9).

O implante do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) em pacientes com alto risco de MSC representou um avanço significativo na redução da mortalidade associada à CMH. Contudo, a decisão pelo implante deve ser individualizada, considerando riscos e benefícios a longo prazo (25). As diretrizes europeias e americanas recomendam a avaliação de quatro principais fatores de risco para MSC: espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo  $>30$  mm ou escore Z  $>6$ ; síncope inexplicada; taquicardia ventricular não sustentada; e história familiar de morte súbita cardíaca. O implante de CDI é recomendado como primeira escolha em pacientes com dois ou mais desses fatores de risco (33).

Tabela 2 – Fatores de risco para morte súbita cardíaca.

História pessoal	Antecedente de taquicardia ventricular sustentada sincopal ou fibrilação ventricular
História pessoal	Sínopes inexplicáveis
História familiar	Presença de morte súbita cardíaca na família, com pelo menos 1 parente de 1º ou 2º grau
ECO/RNM	Hipertrofia ventricular esquerda $\geq 28$ mm
ECO/RNM	Aneurisma apical de ventrículo esquerdo
Holter	Taquicardia ventricular não sustentada

Fonte: Arq. Bras. Cardiol., v. 121, n. 7, e202400415, 2024.



## 1.5 TESTES GENÉTICOS

A cardiomiopatia hipertrófica apresenta intensa heterogeneidade fenotípica, mesmo entre membros de uma mesma família, portadores da mesma variante genética, os quais podem manifestar diferentes níveis de gravidade e complicações clínicas (4). Um indivíduo pertencente a uma família afetada apresenta probabilidade de 50% de herdar a variante patogênica.

Embora o resultado do teste genético, isoladamente, não modifique o prognóstico nem a conduta clínica, sua principal finalidade é identificar portadores da mutação entre os familiares, possibilitando rastreamento e acompanhamento adequado. Recomenda-se a obtenção de histórico familiar abrangendo pelo menos três gerações, com ênfase em eventos de morte súbita cardíaca (MSC) é CMH, conforme diretrizes vigentes.

A presença de marcadores clínicos e familiares, tais como espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo >20mm, histórico familiar de CMH, idade ao diagnóstico <45 anos e história familiar de morte súbita cardíaca, está associada ao aumento da probabilidade de um teste genético positivo. Observa-se que a chance de identificação da mutação cresce progressivamente com o acúmulo desses marcadores (3).

Os testes genéticos podem ser realizados por meio de painéis multigênicos direcionados, sequenciamento do exoma ou do genoma completo. Estima-se que variantes patogênicas sejam identificadas em aproximadamente 60% dos casos familiares e 30% dos casos esporádicos, envolvendo principalmente genes sarcômeros, dentre os quais se destacam oito genes com maior associação à doença (34).

## 1.6 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento farmacológico da CMH inclui o uso de betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, enquanto intervenções cirúrgicas, como a miectomia septal, são indicadas em casos selecionados de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Para a prevenção de morte súbita cardíaca, o implante cardiodesfibrilador implantável (CDI) é a principal estratégia terapêutica (13,31).

O estudo multicêntrico EXPLORER-HCM, de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou a eficácia do mavacamten (MYK-461) em adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. O mavacamten é um inibidor seletivo da ATPase da miosina cardíaca, cuja ação reduz a contratilidade miocárdica ao diminuir a afinidade entre actina e miosina, promovendo a restauração do número funcional de cabeças de miosina. Os resultados demonstraram melhora na capacidade funcional, redução da classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e diminuição significativa do gradiente do trato de saída do ventrículo esquerdo após o exercício. Observou-se, entretanto, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para valores inferiores a 50% em alguns pacientes(25).



O estudo RESTYLE-HCM avaliou a ranolazina, um inibidor da corrente tardia de sódio (INaL) cardíaca, demonstrando redução da carga de extrassístoles ventriculares complexas. Contudo, não foram observados benefícios significativos no desempenho ao exercício. Apesar disso, a ranolazina tem sido utilizada com sucesso em pacientes com CMH e angina microvascular(34,13).

O estudo VANISH, um ensaio clínico de fase II, randomizado e controlado por placebo, avaliou o uso do valsartan em 178 indivíduos portadores de mutação associada à CMH (7). O desfecho primário demonstrou benefícios superiores ao placebo em parâmetros de estrutura e função cardíaca, além de efeitos favoráveis no remodelamento miocárdico. Nos desfechos secundários, observaram-se melhorias na velocidade diastólica ao Doppler tecidual e no volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Todavia, ainda são necessários estudos mais aprofundados para melhor definição do papel do valsartan nessa população.(7,33).

Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem ser utilizados como terapia adjuvante aos betabloqueadores no tratamento da CMH associada à insuficiência cardíaca com FEVE <50% e ausência de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Em modelos experimentais com mutação R92Q na troponina T, o uso de losartan demonstrou redução dos níveis de TGF- $\beta$ 1, mediador pró-fibrótico da angiotensina II, bem como diminuição do colágeno intersticial cardíaco (33).

A ablação septal por radiofrequência tem sido estudada como alternativa terapêutica em pacientes sintomáticos com obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo refratária ao tratamento farmacológico. Em um estudo envolvendo 12 pacientes, a aplicação de energia de radiofrequência, convertida em energia térmica, promoveu lesão tecidual seguida de formação de cicatriz definitiva, resultando em redução significativa do gradiente ventricular e baixa taxa de complicações (12, 23). Contudo, ainda são necessários estudos randomizados e de seguimento prolongado para melhor avaliação da eficácia e segurança desta intervenção (23).

A perhexilina, um inibidor da carnitina palmitoiltransferase-1, atua reduzindo a oxidação de ácidos graxos mitocondriais e estimulando a oxidação da glicose. No entanto, um estudo de fase II foi interrompido devido à ausência de eficácia clínica em pacientes com CMH. De forma semelhante, a trimetazidina, fármaco com mecanismo metabólico análogo, foi avaliada em ensaio clínico randomizado, sem demonstrar benefício significativo na melhora da capacidade funcional desses pacientes (34).

## 2 OBJETIVO

O presente trabalho visa identificar as principais alterações moleculares presentes no gene MYBPC3 correlacionando direta e/ou indiretamente aos casos de morte súbita cardíaca e, a partir de



um minucioso levantamento bibliográfico, destacar as especificidades e particularidades do perfil molecular e associações com quadros de Cardiomiotipatia Hipertrófica.

### 3 MATERIAS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter descritivo e retrospectivo, baseada na análise de artigos científicos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para a pesquisa.

#### 3.1 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Os estudos incluídos atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (1) publicações nos idiomas português, espanhol ou inglês; (2) abordagem genética envolvendo genes associados à cardiomiopatia hipertrófica; e (3) estudos que abordassem a morte súbita cardíaca em pacientes com CMH.

Foram excluídos estudos que abordassem exclusivamente aspectos diagnósticos, morte súbita por outras etiologias ou temas não convergentes com os objetivos da pesquisa. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos estudos incluídos.

#### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

As buscas foram realizadas utilizando as bases de dados PubMed, Cochrane Library e SciELO, no período de agosto de 2025 a 1º de janeiro de 2026. Os descriptores foram aplicados de forma padronizada em todas as bases de dados, utilizando a seguinte estratégia de busca: (“Hypertrophic cardiomyopathy” OR “cardiomyopathy, hypertrophic”) AND (“sudden cardiac death”) AND (“MYBPC3”).

### 4 RESULTADOS

Foram identificados 106 artigos na base PubMed, 2 artigos na Cochrane Library e 7 artigos na SciELO. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a remoção de duplicatas, 35 estudos foram selecionados para compor a amostra final da presente revisão.

Evidenciou-se que pacientes portadores de variantes patogênicas no gene *MYBPC3* tendem a evoluir com um fenótipo mais leve e de início tardio da patologia em questão, reforçando a importância da adequada estratificação de risco nesses indivíduos (10). Mesmo uma única mutação heterozigota é capaz de comprometer a função miocárdica e induzir hipertrofia. Entretanto, descobertas mais recentes associam a CMH relacionada ao *MYBPC3* à penetração incompleta e a um menor risco de MSC (20).

No gene *MYBPC3*, observou-se maior frequência de mutações *nonsense* quando comparado ao *MYH7*, o que sugere um papel central da haploinsuficiência na fisiopatologia da doença. Estudos reforçam a hipótese de que o principal mecanismo patogênico das mutações nesse gene seja a redução



da quantidade funcional da proteína, resultando em aumento da sensibilidade do miofilamento ao cálcio. Em contraste, mutações no gene *MYH7* estão associadas ao desenvolvimento mais precoce da doença, maior incidência de fibrilação atrial e maior taxa de MSC, enquanto mutações no *MYBPC3* tendem a apresentar efeito clínico oposto (16).

O papel da genética demonstra relevância prognóstica e terapêutica, uma vez que permite a distinção entre indivíduos geneticamente positivos e negativos dentro de uma mesma família. Essa estratificação possibilita o acompanhamento rigoroso de indivíduos assintomáticos, porém genótipo-positivos, bem como a dispensa de vigilância intensiva em parentes com testes genéticos negativos, otimizando a abordagem clínica e preventiva (28).

Observou-se, ainda, que o tratamento da CMH apresentou avanços significativos ao longo dos últimos anos, impulsionados pelo desenvolvimento de novos fármacos e procedimentos intervencionistas. Todavia, permanece a necessidade de estudos adicionais envolvendo populações maiores e seguimento prolongado, especialmente para avaliar os desfechos clínicos de terapias emergentes, como a ablação septal por radiofrequência e medicamentos ainda em fase experimental, testados principalmente em modelos animais.

## 5 CONCLUSÃO

As mutações no gene *MYBPC3* estão associadas, de modo geral, à baixa penetração, início tardio da doença e curso clínico mais benigno. A fisiopatologia relacionada a essas mutações envolve múltiplos mecanismos, destacando-se a disfunção do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), o desequilíbrio alélico e a haploinsuficiência da proteína cMyBP-C.

Além disso, variantes patogênicas no *MYBPC3* são mais frequentemente identificadas em pacientes idosos, com evolução clínica favorável, não apresentando correlação proporcional com morte súbita cardíaca quando comparadas a mutações em outros genes sarcômeros. Nesse contexto, o tratamento farmacológico e intervenções relacionadas ao estilo de vida podem trazer benefícios significativos aos portadores dessa mutação.

Estudos de coorte demonstraram que a taxa de morte súbita cardíaca em pacientes idosos e clinicamente estáveis portadores de mutações no *MYBPC3* é baixa, o que torna discutível a indicação rotineira do cardiodesfibrilador implantável como medida preventiva primária nessa população.

Embora as abordagens terapêuticas para a CMH tenham sido inicialmente limitadas, o avanço no entendimento de sua fisiopatologia possibilitou o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, não apenas voltadas ao controle dos sintomas, mas também à melhoria do prognóstico e da expectativa de vida dos pacientes acometidos por essa doença.



## INFORMAÇÕES DE APOIO

Abaixo todos os dados relevantes dentro do artigo. Link:

[https://docs.google.com/spreadsheets/d/1dEnJXXbiMNn-YXM2MBrAr7E3Bmdw6N\\_UNTKgP1n2vOo/edit?usp=sharing](https://docs.google.com/spreadsheets/d/1dEnJXXbiMNn-YXM2MBrAr7E3Bmdw6N_UNTKgP1n2vOo/edit?usp=sharing)

[https://docs.google.com/spreadsheets/d/1wHF8nBonp\\_dHsXx1FGQqsJeCJP13aWdLfIjb0d0KSe00/edit?usp=sharing](https://docs.google.com/spreadsheets/d/1wHF8nBonp_dHsXx1FGQqsJeCJP13aWdLfIjb0d0KSe00/edit?usp=sharing)

## FINANCIAMENTO

Sem apoio de financiamento

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não relatam relações que possam ser interpretadas como um conflito de interesses. Os autores assumem a responsabilidade por todos os aspectos da confiabilidade e liberdade de viés dos dados apresentados e sua interpretação discutida.

## LISTAS DE ABREVIACÕES

MYBPC3 - Proteína C3 de ligação à miosina

MYH6 - Corrente pesada de miosina 6 ou alfa

MYH7 - Cadeia pesada de miosina 7 ou beta

MYL2 - Cadeia leve de miosina 2

MYL3 - Cadeia leve de *mTNNC1*

cTnC - Troponina cardíaca C

TNNI3 - gene que codifica a Troponina cardíaca I

TNNT2 - gene que codifica a Troponina cardíaca T

TPM1 - gene que codifica a Alfa tropomiosina

UPS - Sistema de Proteassoma de Ubiquitina

MCS - morte cardíaca súbita

cMyBP-C - proteína C de ligação à miosina cardíaca

DCM - Cardiomiopatia dilatada

CDI - Cardioversor desfibrilador implantável



VSVE/ LVOTO - Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

CPET/ TECP - Teste de exercício cardiopulmonar



## REFERÊNCIAS

- 1- ABDELFATTAH, O. M. et al. Temporal and Global Trends of the Incidence of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.*, [S. l.], v. 8, n. 11, p. 1417-1427, nov. 2022.
- 2- ALMEIDA tratamento da Cardiomiotipatia Hipertrófica - 2024. *Arq. Bras. Cardiol.*, [S. l.], v. 121, n. 7, e202400415, 2024.
- 3- GARTZONIKAS, I. K.; NAKA, K. K.; ANASTASAKIS, A. Current and emerging perspectives on pathophysiology, diagnosis, and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.*, [S. l.], v. 70, p. 65-74, mar./abr. 2023.
- 4- GLAZIER, A. A.; THOMPSON, A.; DAY, S. M. Allelic imbalance and haploinsufficiency in MYBPC3-linked hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch.*, [S. l.], v. 471, n. 5, p. 781-793, maio 2019.
- 5- HO, C. Y. et al. Avanços genéticos em cardiomiotipas sarcoméricas: estado da arte. *Cardiovascular Res.*, [S. l.], v. 105, n. 4, p. 397-408, abr. 2015.
- 6- HO, C. Y. et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.*, [S. l.], v. 27, n. 10, p. 1818-1824, out. 2021.
- 7- INGLES, J. et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med.*, [S. l.], v. 12, n. 2, e002460, fev. 2019.
- 8- HELMS, A. S. et al. Distribuição Espacial e Funcional de Variantes Patogênicas de MYBPC3 e Resultados Clínicos em Pacientes com Cardiomiotipatia Hipertrófica. *Circ Genom Precis Med.*, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 396-405, out. 2020.
- 9- KOENE, R. J.; ADKISSON, W. O.; BENDITT, D. G. Syncope and the risk of sudden cardiac death: Evaluation, management, and prevention. *J Arrhythm.*, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 533-544, dez. 2017.
- 10- LÓPEZ BLÁZQUEZ, M. et al. Prognostic role of novel variables in sudden cardiac death risk associated to hypertrophic cardiomyopathy. *An Pediatr (Engl Ed)*, [S. l.], v. 102, n. 4, 503814, abr. 2025.
- 11- LORENZINI, M. et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol.*, [S. l.], v. 76, n. 5, p. 550-559, ago. 2020.
- 12- MADRINI V. JUNIOR. Inibição da miosina em pacientes com cardiomiotipatia hipertrófica obstrutiva encaminhados para terapia de redução septal. *Socesp.*, São Paulo, v. 34, n. 1, jan. 2024.
- 13- MALTÊS, S.; LOPES, L. R. Novas perspectivas no tratamento farmacológico da miocardiopatia hipertrófica. *Rev. Port. Cardiol.*, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 99-109, fev. 2020.
- 14- MARIAN, A. J. Molecular genetic basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res.*, [S. l.], v. 128, n. 10, p. 1533-1553, maio 2021.
- 15- MARIAN, A. J.; BRAUNWALD, E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.*, [S. l.], v. 121, n. 7, p. 749-770, set. 2017.



- 16- MARSELHA, J. D. et al. Triagem dos genes MYH7, MYBPC3 e TNNT2 em pacientes brasileiros com cardiomiopatia hipertrófica. *Am Heart J.*, [S. l.], v. 166, n. 4, p. 775-782, out. 2013.
- 17- MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS; FIRTH, J. Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Med (Lond)*, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 61-63, jan. 2019.
- 18- MORI, A. A. et al. Association of variants in MYH7, MYBPC3 and TNNT2 with sudden cardiac death-related risk factors in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Forensic Sci Int Genet.*, [S. l.], v. 52, 102478, maio 2021.
- NORRISH, G. et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.*, [S. l.], v. 24, n. 11, p. 1220-1230, jul. 2017.
- 19- PORTADOR, L. et al. Proteína C de ligação à miosina cardíaca (MYBPC3) em fisiopatologia cardíaca. *Gene*, [S. l.], v. 573, n. 2, p. 188-197, dez. 2015.
- 20- RAFAEL, J. F. et al. Efeito Variante Heterozigoto do Composto de Ligação à Proteína C da Miosina na Expressão Fenotípica da Cardiomiopatia Hipertrófica. *Arq Bras Cardiol.*, [S. l.], v. 108, n. 4, p. 354-360, abr. 2017.
- 21- SUAY-CORREDERA, C. et al. Os fatores de haploinsuficiência de proteínas identificam variantes de MYBPC3 que causam cardiomiopatia hipertrófica. *J Biol Chem.*, [S. l.], v. 297, n. 1, 100854, jul. 2021.
- 22- TUDURACHI, B. S. et al. An Update on MYBPC3 Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.*, [S. l.], v. 24, n. 13, 10510, jun. 2023.
- 23- VALDIGEM, B. P. et al. Ablação Septal com Cateteres e Radiofrequência Guiada pela Ecocardiografia para Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva: Experiência Inicial. *Arq. Bras. Cardiol.*, [S. l.], v. 118, n. 5, p. 861-872, maio 2022.
- 24- ZIPES, D. P.; WELLENS, H. J. Morte cardíaca súbita. *Circulação*, [S. l.], v. 98, n. 21, p. 2334-2351, nov. 1998.
- 25- OLIVOTTO, I. et al. Erratum: Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM). *The Lancet*, London, v. 396, n. 10253, p. 758, 12 set. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31872-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31872-9)
- 26- A, R. D.; ANDRADE, A. F. Hypertrophic cardiomyopathy – diagnosis, treatment and prognosis. *Revista SOCESP*, São Paulo, v. 33, n. 3, jul./set. 2023.
- 27- ANANTHAMOHAN, K.; STELZER, J. E.; SADAYAPPAN, S. Hypertrophic cardiomyopathy in MYBPC3 carriers in aging. *J Cardiovasc Aging*, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 9, jan. 2024.
- 28- BOS, J. M.; TOWBIN, J. A.; ACKERMAN, M. J. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.*, [S. l.], v. 54, n. 3, p. 201-211, jul. 2009.
- 29- CASELLI, S. et al. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.*, [S. l.], v. 114, n. 9, p. 1383-1389, nov. 2014.



- 30- CHANG, A. C.; MCAREAVEY, D.; FANANAPAZIR, L. Identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *Curr Opin Cardiol.*, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 9-15, jan. 1995.
- 31- DUNGU, J. N. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.*, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 428-438, ago. 2024.
- 32- EHLERMANN, P. et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Med Genet.*, [S. l.], v. 9, p. 95, out. 2008.
- 33- NORRISH, G. et al. Risk factors for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, London, v. 24, n. 11, p. 1220–1230, jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487317702519>
- 34- Fernandes F, Simões MV, Correia EB, Marcondes-Braga FG, Filho ORC, Mesquista CT, Mathias Junior W, et al. Diretriz sobre Diagnóstico e Tratamento da Cardiomiopatia Hipertrófica -2024. *Arq. Bras. Cardiol.* 2024;121(7):e202400415.
- 35- CARRIER, L.; MEARINI, G.; STATHOPOULOU, K.; CUELLO, F. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology. *Gene*, Amsterdam, v. 573, n. 2, p. 188–197, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.008>