

ARRITMIAS GENÉTICAS: COMO INVESTIGAR E COMO TRATAR?

INHERITED ARRHYTHMIAS: HOW TO INVESTIGATE AND HOW TO TREAT?

RESUMO

Luciana Sacilotto¹
Maurício Ibrahim
Scanavacca¹

1. Instituto do Coração – HC-FMUSP,
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca.
Av. Eneas de Carvalho Aguiar, 44.
São Paulo, SP. CEP 05403-900.
mauricio.scanavacca@incor.usp.br

As arritmias hereditárias são responsáveis por uma proporção significativa de mortes cardíacas súbitas em indivíduos jovens aparentemente saudáveis. As canalopatias, como síndrome de Brugada, síndrome do QT longo/curto e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, contribuem com essa incidência e não são marcadas por anomalias estruturais. A cardiomiopatia genética, como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e cardiomiopatia hipertrófica, também são causas de morte súbita por arritmia. Novos consensos têm sido publicados para orientar melhor as ferramentas de diagnóstico, os escores de estratificação e o tratamento. Os testes genéticos têm papel importante no diagnóstico, na estratificação de risco e no tratamento de pacientes e de suas famílias. Os avanços da genética molecular nas duas últimas décadas revelaram a base genética subjacente da doença, e podem levar a tratamentos mais personalizados.

Descritores: Arritmias cardíacas; Doenças genéticas inatas;

ABSTRACT

Inherited arrhythmias account for a significant proportion of sudden cardiac deaths in apparently healthy and young individuals. Ion channelopathies such as Brugada syndrome, long/short QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia contribute to this incidence and are marked by no structural abnormalities. Genetic cardiomyopathy such as Right Ventricular Arrhythmogenic Cardiomyopathy and Hypertrophic Cardiomyopathy are also causes of arrhythmogenic sudden death. New consensus are published to better guide the diagnostic tools, stratification scores and treatment. Genetic testing plays somehow an important role in the diagnosis, risk-stratification and treatment of patients and family members. Molecular genetic advances in the last 2 decades have revealed the underlying genetic basis and these may lead to a personalized medicine.

Descriptors: Arrhythmias, cardiac; Genetic diseases, inborn;

INTRODUÇÃO

As arritmias geneticamente determinadas podem ocorrer por defeitos nos canais iônicos (canalopatias), nas proteínas sarcoplasmáticas (rianodina e calsequestrina), nas proteínas sarcoméricas ou miofilamentar (cardiomiopatias hipertróficas) e nas junções musculares (displasia de ventrículo direito).

Os defeitos proteicos levam a arritmias atriais ou ventriculares, que podem se manifestar por palpitações taquicárdicas, síncope de característica arritmica ou morte súbita (MS). O risco cardiovascular estimado nessa população é muito variável e não existe um exame complementar que os estratifique adequadamente. Na Síndrome do QT longo congênito (SQTLC) o intervalo QT corrigido aumentado está mais relacionado a eventos arritmicos¹; na miocardiopatia hipertrófica (MCH) pode ser a medida do septo, do átrio esquerdo e outras variáveis discutidas a seguir². Por outro lado, na síndrome do QT curto (SQTCC) e na síndrome de Brugada (SB) os exames para estratificação são controver-

sos e a indicação de cardiodesfibrilador implantável (CDI) para profilaxia primária é incerta^{3,4}.

Atualmente, nos Estados Unidos, estima-se que 1000 a 5000 jovens entre 1 e 35 anos, apresentem MS e a autópsia convencional não esclarece até 50% das causas⁵. As arritmias genéticas, como síndrome do QT longo, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, síndrome do QT curto e síndrome de Brugada são frequentemente associadas a essa condição e podem ser diagnosticadas através da autópsia molecular⁶.

Há aproximadamente 25 anos, Marcos Keating e et al demonstraram a base molecular da síndrome do QT longo congênito (SQTLC)⁷. O avanço no diagnóstico molecular dessa e das outras arritmias hereditárias permitiu a correlação do substrato genético com a manifestação clínica e o tratamento otimizado. Dessa maneira, os testes genéticos se efetivaram da pesquisa ao uso clínico cotidiano.

SÍNDROME DO QT LONGO CONGÊNITO

Recentemente atualizado pela diretriz europeia de morte súbita, a síndrome do QT longo é definida na presença de intervalo QTc prolongado ($>480\text{ms}$) em eletrocardiograma seriado, na ausência de causa secundária (miocardiopatia, interação medicamentosa e distúrbio eletrolítico). O diagnóstico é também realizado quando o intervalo QTc é intermediário (>460 e $<480\text{ms}$), associado aos sintomas síncope inexplicada ou PCR recuperada. No rastreamento familiar de pacientes com SQTlc comprovada pelo diagnóstico molecular, podemos encontrar parentes com a mesma mutação, porém com o intervalo QTc normal, chamados de *carreadores silenciosos*, também considerados com diagnóstico de SQTlc.

A síndrome do QT longo é, atualmente, dividida em três categorias, com base no padrão de herança genética (autossômica dominante ou recessiva) e na presença de fenótipo extra-cardíaco⁸:

1. Síndrome de Romano-Ward, autossômica dominante, com prevalência de 1:2500, inclui a SQTlc subtipos de 1 a 6 e de 9 a 13;

2. SQTlc autossômica dominante, com fenótipo extracardíaco: SQTlc tipo 7 (Andersen Tawil), apresenta ondas U proeminentes, taquicardia ventricular polimórfica ou bidirecional ao repouso e esforço, associada a distúrbios faciais, paralisias periódicas hiper/hipocalemica (Figura 1); a SQTlc tipo 8 (Timothy), caracterizada por sindactilia, malformação cardíaca, distúrbios e autismo.

3. Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen, acompanhada pela surdez neurosensorial, geralmente relacionada com as mutações nos genes KCNQ1 e KCNE1.

Os subtipos de QT longo se diferenciam pelo *trigger* dos eventos arrítmicos, a morfologia da onda T, o comportamento do intervalo QT ao estresse adrenérgico, a resposta ao tratamento e o gene envolvido. Cerca de 70% dos casos, se enquadram clinicamente nos subtipos 1, 2 e 3 e podem ser mais precisamente classificadas com o teste genético (Tabela 1 e Figura 2)⁹.

Os pacientes devem ser orientados a evitar os fatores desencadeantes específicos, a depender do seu subtipo

clínico ou genético, quando disponível. Principalmente, evitar esportes aquáticos na SQTlc tipo 1 e evitar exposição a despertadores ou barulho na SQTlc tipo 2⁸. As mulheres com SQTlc tipo 2 comprovada pela avaliação molecular, tem um risco de evento arrítmico aumentado no primeiro ano pós-parto, principalmente se o intervalo QTc for maior que 500ms, mesmo as assintomáticas¹⁰.

Tabela 1: Descrição de SQTlc tipo 1, 2 e 3

Tipo	Canal Afetado	Gene	ECG* ¹	Desencadeante * ²
SQTlc 1	IKs	KCNQ1	Base alargada	Esforço físico, natação
SQTlc 2	IKr	KCNH2	Bífida	Emoção, puerpério, alarme
SQTlc 3	Nav	SCN5A	Início tardio	Repouso, sono

*¹ característica da onda T no eletrocardiograma de 12 derivações*² situações que habitualmente desencadeiam o evento arrítmico

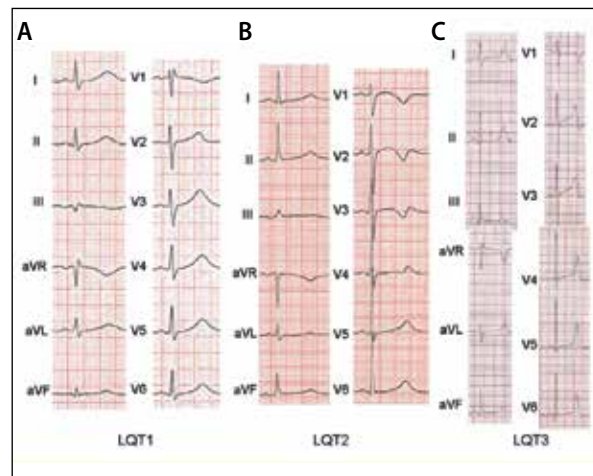


Figura 2. Subtipos de SQTlc conforme fenótipo eletrocardiográfico. A) SQTlc tipo 1: Onda T de base alargada, B) SQTlc tipo 2: Onda T bifida, C) SQTlc tipo 3: ST retificado, com início tardio da onda T (Fonte: Wild AA, Circ J. 2014).

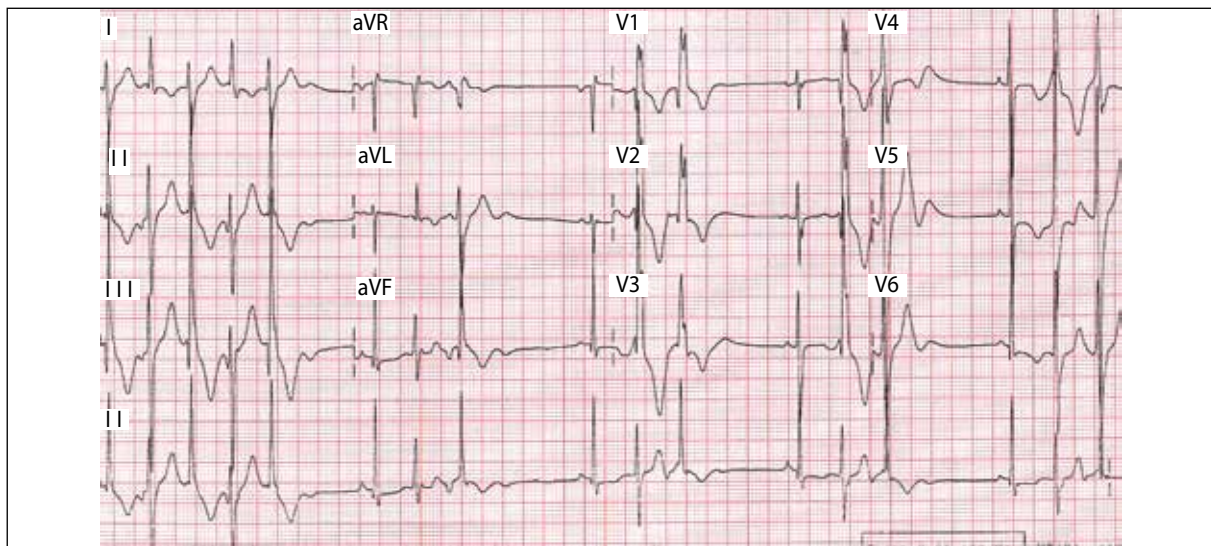


Figura 1. Arritmia Ventricular em paciente com SQTlc tipo 7. Observa-se QRS estreito e polimórfico, em eletrocardiograma de repouso (InCor-HCFMUSP).

Independente do subtipo de QT, a consciência do diagnóstico da SQTLC é fundamental para que o paciente e seus familiares diagnosticados ou com suspeita clínica, evitem situações que possam expô-los a riscos, como uso de medicações que prolonguem o intervalo QT e distúrbios hidroeletrólitos como hipocalcemia, hipocalemia e hipomagnesemia.

O tratamento antiadrenérgico é indicado para todos os pacientes com SQTLC, tanto com intervalo QT prolongado ou com intervalo QT normal (na presença de diagnóstico molecular, descobertos por rastreamento familiar com teste genético)⁸. O propranolol é a medicação mais aconselhável disponível no Brasil, já que não temos disponível o nadolol¹¹. Os pacientes que não toleram o uso do propranolol, podem ser submetidos à simpatectomia esquerda. Se, apesar do betabloqueio, houver síncope, a simpatectomia e/ou uso do CDI estão indicados⁸.

A taxa anual de morte súbita em pacientes assintomáticos com SQTLC é cerca de 0.9% ao ano, com aumento de 5 vezes em pacientes com síncope arritmica. Os pacientes recuperados de PCR apresentam risco aumentado de recorrência de evento cardíaco, com 14% de terapia pelo CDI em 5 anos, mesmo com uso de betabloqueadores¹². Logo, o uso do CDI está claramente indicado⁸.

A pesquisa molecular tem contribuído para a individualização do tratamento, de modo que, em algumas situações, existe a terapia gene-específica com bloqueadores dos canais de sódio. A mexiletina, flecainida ou a ranolazina podem ser efetivas em portadores de SQTLC tipo 3¹³. Os dados clínicos, eletrocardiográficos e genéticos devem se compor para melhor estratificação e tratamento dos pacientes.

SÍNDROME DE BRUGADA

A prevalência de síndrome de Brugada varia de 1:1000 a 1:10000¹⁴, conforme etnia, havendo predomínio em indivíduos de origem asiática. É uma doença autossômica dominante, com manifestação clínica na fase adulta e fenótipo mais expressivo em homens¹⁵.

A manifestação clínica usual é palpitação, síncope arritmica, respiração agônica noturna e morte súbita ou PCR recuperada. Os sintomas habitualmente são desencadeados por sono ou repouso, febre, libação alcoólica ou refeições copiosas¹⁶.

Na presença de sintomas ou antecedentes familiares da doença, o eletrocardiograma tipo 1 espontâneo define a síndrome de Brugada. Os demais padrões eletrocardiográficos, tipos 2 e 3 (Figura 3), atualmente reagrupados em tipo 2, sugerem a canalopatia, mas exigem uma monitorização seriada. O eletrocardiograma de 12 derivações deve ser analisado com os canais precordiais em posição superior (Figura 4) e, desse modo, classificados como tipo 1 ou tipo 2 (demais tipos)¹⁷. Apenas a alteração eletrocardiográfica sem sintomas ou antecedentes familiares não definem o diagnóstico sindrômico.

Pelo menos 14 genes foram associados a Síndrome de Brugada, sendo o SCN5A e CACN1Ac os mais prevalentes. Diferentemente da SQTLC, o diagnóstico molecular não influencia o prognóstico ou tratamento¹⁸.

Uma metanálise recente demonstrou que a incidência anual de eventos arritmicos (TV/FV sustentada ou terapia pelo CDI) em pacientes com Brugada tipo 1 é de 13,5% em

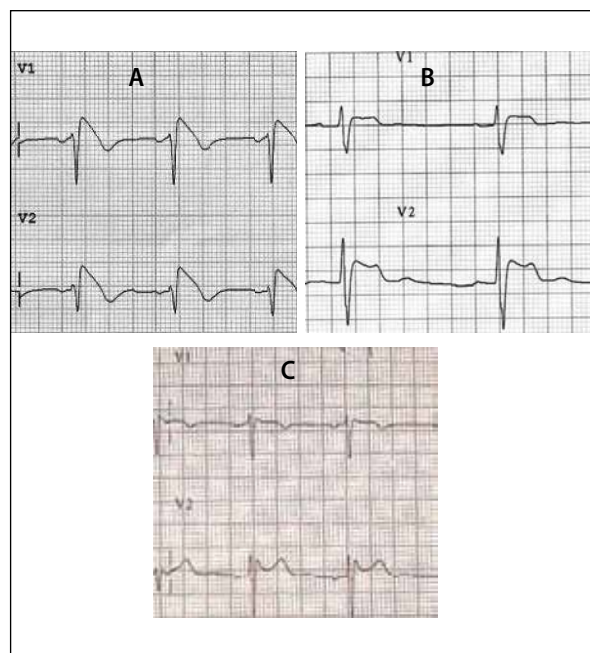


Figura 3. Padrões eletrocardiográficos de Síndrome de Brugada A) Tipo 1: supradesnivelamento do segmento ST maior que 2mm, seguido de onda T descendente e negativa - barbatana dorsal do golfinho; B) Tipo 2: segmento ST e onda T ascendente e positiva - em sela; C) supradesnivelamento do segmento ST menor que 2mm (InCor-HCFMUSP).

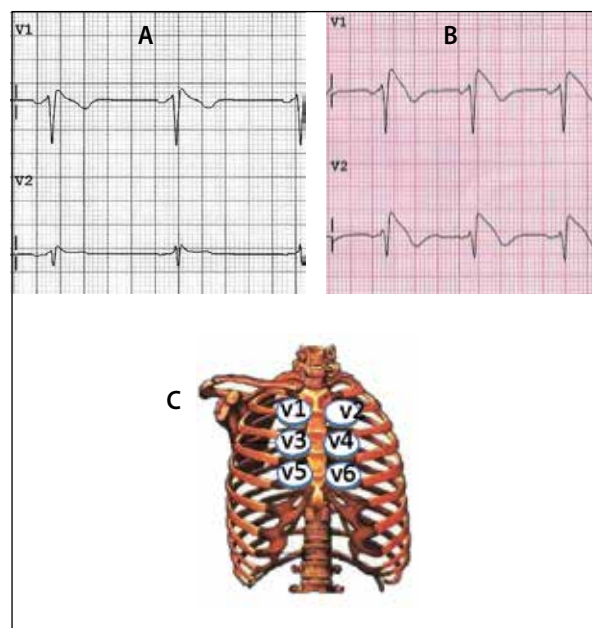


Figura 4. A) V1 e V2 no 4o espaço intercostal; B) V1 e V2 no 2o espaço intercostal; C) Localização das derivações precordiais para investigação do padrão eletrocardiográfico de Brugada (InCor-HCFMUSP).

recuperados de PCR, 3,2% em pacientes com síncope arritmica e menor que 1% em assintomáticos. Assim, a estratificação clínica consiste basicamente em identificar a síncope arritmica no paciente com Brugada tipo 1 espontâneo. O uso da estimulação ventricular tem resultados conflitantes, tanto como valor preditivo positivo, quanto negativo¹⁹.

O tratamento comportamental da síndrome de Brugada pode ser recomendado para pacientes com ambos os padrões eletrocardiográficos (1 ou 2), pois consiste em adequações saudáveis como evitar ingestas excessivas de álcool ou evitar grandes refeições, tratar a febre prontamente e evitar drogas que aumentem o supradesnivelamento de ST nas precordiais direitas⁸.

Os medicamentos de escolha são a quinidina e o isoproterenol, o primeiro adequado para tratamento de arritmias atriais, ventriculares ou terapia pelo CDI; o segundo, pela administração endovenosa, pode ser utilizado na urgência^{20,21}.

O CDI é indicado na profilaxia secundária (PCR recuperada ou síncope arritmica); o uso profilático do dispositivo é controverso, mas pode ser feito quando o paciente com tipo 1 espontâneo apresenta FV sustentada em estudo eletrofisiológico com até 3 extra estímulos em dois sítios⁸. A cautela quanto ao uso do CDI em jovens é o índice de complicações, principalmente choques inapropriados, bem como o impacto na qualidade de vida, com alta taxa de transtornos depressivos²².

Recentemente, foi observada área de fragmentação (ou cicatriz) na parede anterior da via de saída de ventrículo direito em pacientes com síndrome de Brugada, podendo perpetuar a arritmia e desencadear TV/FV sustentada. A ablação desse local, através do acesso pericárdico, se mostrou eficaz na redução de terapias pelo CDI em algumas séries de caso²³.

SÍNDROME DO QT CURTO CONGÊNITO

A SQTCC é muito rara, caracteriza-se pela redução do período refratário atrial e ventricular e, consequentemente, maior suscetibilidade a fibrilação atrial e ventricular. O intervalo QTc < 330ms tem ocorrência muito baixa na população, estimada em <0.02% em jovens atletas²⁴. Quando o intervalo QT é curto, sem uma causa metabólica identificável, mesmo em indivíduos assintomáticos e sem outros comemorativos, deve-se considerar o diagnóstico de SCTCc. Recomenda-se realizar ECG seriado para confirmar o diagnóstico eletrocardiográfico.

O intervalo QTc limítrofe (340 < QTc < 360) também indica a presença da doença quando 1 ou mais fatores acompanham a alteração eletrocardiográfica, como história familiar ou diagnóstico molecular da SCTCc, MS em familiares menores de 40 anos e a ocorrência da FV espontânea ou PCR recuperada⁸.

Os pacientes com diagnóstico de SCTCc devem ter orientação sobre as medidas comportamentais, como evitar esporte competitivo, prevenir e diagnosticar os distúrbios eletrolíticos. As medicações que prolongam o intervalo QT, como sotalol e quinidina, pode ser indicadas em pacientes assintomáticos e de baixo risco ou aqueles com terapia pelo CDI²³. O estudo eletrofisiológico não deve ser indicado para estratificação de risco²⁵.

O CDI está indicado para prevenção secundária. Pela raridade da doença, não há dados que suportem a indicação de CDI como profilaxia primária, logo os casos devem ser considerados individualmente⁸.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é uma arritmia potencialmente fatal, que acomete principalmente indivíduos com menos de 40 anos, com

manifestação de síncope convulsiva ou MS aos esforços e PCR recuperada. A taxa de mortalidade atinge 30 a 50% dos indivíduos aos 35 anos²⁶. Além disso, a TVPC é diagnosticada em 15% das vítimas de MS com autopsia normal²⁷.

A mutação no gene da Rianodina (RyR2) é responsável por um terço da doença e tem padrão autossômico dominante. Os demais genes envolvidos são o CASQ2, a TRDN, KCNJ2 e CALM1²⁸.

A arritmia ventricular bidirecional ou polimórfica, induzida ao esforço, com intervalo QTc de repouso < 460ms, sem cardiopatia estrutural associada, é sugestiva de TVPC. Os pacientes sabidamente de maior risco de MS são os sintomáticos (síncope ou PCR) e, portanto, estes tem indicação de CDI, além do tratamento otimizado com propranolol⁸. A simpactectomia esquerda também se mostrou eficiente em TVPC, quando há pouca tolerância ao betabloqueador²⁹.

O conhecimento do diagnóstico molecular, além de auxiliar na identificação de portadores assintomáticos, pode sugerir alguns diagnósticos diferenciais como a síndrome de Andersen-Tawil (SQTLC tipo 7), quando se descobre a mutação no gene KCNJ2. Essa doença apresenta prognóstico clínico melhor que a TVPC e pode ser acompanhada de manifestações extracardíacas, como paralisia periódica e alterações miofasciais³⁰.

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A cardiomiopatia hipertrófica (CH) caracteriza-se pela hipertrofia ventricular esquerda assimétrica sem uma causa identificável clinicamente, como as doenças metabólicas de depósitos ou as condições que levam a sobrecarga cardíaca esquerda (hipertensão arterial ou obstrução congênita da via de saída do ventrículo esquerdo)⁸. Tem uma prevalência estimada de 1:500 pessoas, e é a causa mais comum de morte súbita em jovens, particularmente no atleta^{31,32}.

Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar dor torácica, dispnéia relacionada aos esforços, síncope arritmica, intolerância progressiva ao exercício, ou morte súbita como o primeira manifestação da doença. O fenótipo anatômico da CH varia em relação a característica da hipertrofia (curva inversa, sigmoidal, e variante apical), à obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo e a presença de fibrose com maior risco de arritmias³³.

As modificações no estilo de vida do paciente com CH incluem contraindicar o esporte competitivo, desencorajar a atividade física recreacional⁸. O uso de antiarrítmicos não tem clara associação com a redução de eventos, mas a amiodarona pode ser usada para tratar TVNS diagnosticada em Holter 24hrs, principalmente quando associada a sintomas de palitação. Pacientes com obstrução sintomática de via de saída de ventrículo esquerdo podem se beneficiar da disopirâmida e de betabloqueadores³⁴. A cirurgia miectomia ou a alcoolização do septo também podem ser alternativa para o tratamento da obstrução sintomática, mas não previnem morte súbita³⁵.

A estratificação de risco na CH era baseada em fatores clássicos, relacionados a maior probabilidade de evento arritmico, como espessura do septo, hipotensão arterial ao esforço, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), antecedente familiar de morte súbita, além de outros fatores que se somavam à impressão clínica, como a presença de mutações genéticas de alto risco e a presença de fibrose

demonstrada na ressonância cardíaca (realce tardio pelo gadolínio). A diretriz Europeia atual⁸, propõe o uso de um cálculo baseado em análise multivariada de vários fatores como a idade, espessura do septo, diâmetro do átrio esquerdo, gradiente de repouso da via de saída do ventrículo esquerdo, história familiar de morte súbita cardíaca precoce, TVNS e síncope inexplicada (<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). O modelo pode ser usado para pacientes maiores de 16 anos, sem doenças infiltrativas (Doença de Fabry) ou sindrômicas (Doença de Noonan) e sem miectomia prévia. O estudo eletrofisiológico não é recomendado para avaliação de risco na doença³⁶.

O CDI é indicado para a profilaxia secundária: pacientes com PCR recuperada ou TV sustentada documentada e mal tolerada. Na prevenção primária, o risco estimado > 6% em 5 anos, utilizando a análise supracitada, também pode sugerir a necessidade do CDI⁸.

CARDIOPATIA ARRITMOGÊNICA DE VENTRÍCULO DIREITO

A cardiomiopatia arritmogênica de ventrículo direito (CAVD) ocorre pela substituição das células miocárdicas por tecido fibroadiposo do ventrículo direito no chamado "triângulo da displasia", que compreende as porções inferior, apical e infundibular do VD. Inicialmente, ocorre uma deposição fibrogordurosa no epicárdio ou miocárdio, podendo evoluir com extensão transmural, levando ao afinamento e até dilatação da parede com formação de pequenos aneurismas³⁷.

Trata-se de uma doença progressiva, podendo também afetar o septo e o ventrículo esquerdo, geralmente, em estágios mais avançados. A CAVD é uma das causas mais frequentes de morte súbita (dependendo da casuística estudada), principalmente em indivíduos jovens do sexo masculino e com menos de 35 anos³⁸. Entretanto, as manifestações clínicas podem surgir em qualquer

idade, com maior prevalência em atletas, uma vez que o exercício pode desencadear arritmias ventriculares ou até acelerar o desenvolvimento de anormalidades estruturais³⁹. Estima-se que a prevalência desta doença seja cerca de 1:2500 a 1:5000, sendo mais comuns entre norte-italianos e alemães⁴⁰.

Os principais sintomas da doença são palpitações, síncope, taquicardia ventricular estável ou instável, insuficiência cardíaca e morte súbita⁴⁰. As palpitações podem ser decorrentes de arritmias ventriculares, mais temidas pelo risco de morte súbita, entretanto também podem ocorrer por arritmias supraventriculares. A taquicardia atrial, *flutter* ou fibrilação atrial, estão presentes em até 30% dos pacientes com CAVD, em geral sintomáticas, quase sempre denotando envolvimento mais extenso da doença e podem ser responsáveis por choques inapropriados nos portadores de CDI⁴¹.

O diagnóstico clínico da doença é baseado na análise de alterações estruturais, morfológicas, arritmias ventriculares e histórico familiar para C/DAVD ou morte súbita em indivíduos com idade inferior a 35 anos. Deste modo, os critérios diagnósticos são baseados na proposição feita pela *International Task Force Criteria* em 1994, que foram atualizados em 2010⁴². As principais características para a suspeição diagnóstica CAVD são: ondas T invertidas nas precordiais direitas, arritmias ventriculares com padrão morfológico de bloqueio do ramo esquerdo (principalmente com eixo superior), graus variáveis de dilatação do VD (na ausência de hipertensão pulmonar), ondas epsilon (Figura 5) e história familiar de CAVD confirmada.

A CAVD é geneticamente herdada, na maioria dos casos, por um padrão autossômico dominante, embora já tenham sido descritos alguns casos de herança recessiva, com menor frequência e relacionados às mutações em outros genes que não os mais comuns (Doença de Naxos). As mutações mais comumente relacionadas à CAVD estão em genes chamados desmossomais, sendo que até o presente momento,

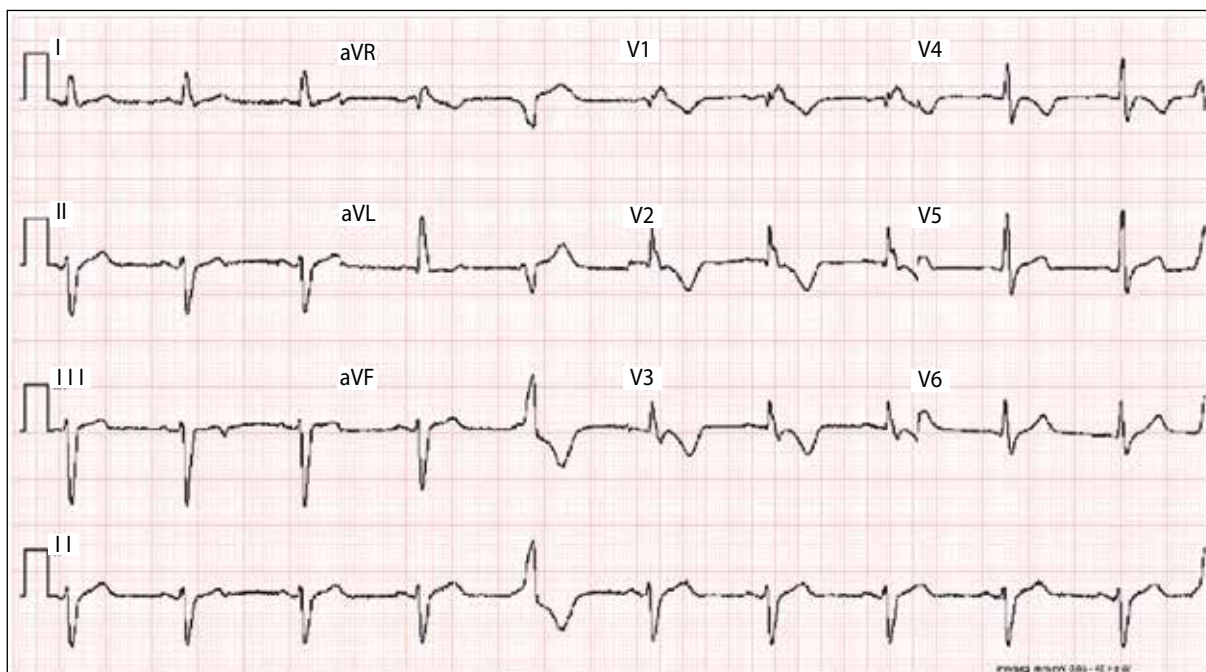


Figura 5. Atraso final de condução em V1 peculiar à CAVD (onda epsilon) (InCor-HCFMUSP).

aproximadamente 800 variantes genéticas foram identificadas em 12 genes principais (entre os mais comuns, são a plakofilina, placoglobina TMEM43), mas apenas 300 destas foram consideradas prejudiciais⁴³. A interação entre mutações de outros genes não-desmossomais (RYR2) e a CAVD tem sido descritos em casos familiares e associados à taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)⁴⁴.

No geral, há uma grande variabilidade fenotípica em indivíduos com a mesma mutação; devido à penetrância incompleta da doença e sua expressão variável. Esse padrão de herança influencia as diversas alterações morfofuncionais citadas, bem como a idade do início da manifestação clínica, reforçando a influência de fatores ambientais, interações genéticas e de genes moduladores⁴⁰.

O tratamento curativo ainda não existe e visa atenuar os sintomas, prevenir a morte súbita e a progressão da doença. A atividade física intensa, competitiva ou não, deve ser evitada, devido ao risco de arritmias fatais e da comprovada progressão da doença (deposição fibrogordurosa, dilatação e disfunção)⁴⁵.

Os fármacos antiarrítmicos são recomendados para controle dos sintomas e das terapias do CDI. O betabloqueador é recomendado, pela natureza adrenérgica da arritmia. A associação com amiodarona é eficaz quando a arritmia é refratária ao primeiro fármaco. Além de reduzir a ocorrência de arritmias ventriculares e supraventriculares, reduz a frequência da taquicardia, favorecendo o uso de terapias antiataquicardia para evitar os choques. O sotalol se

mostrou eficaz no controle dos sintomas em alguns estudos observacionais e pode ser uma alternativa em pacientes sem disfunção ventricular importante⁸.

Os pacientes com FA em CAVD tem risco aumentado de eventos cardioembólicos, principalmente quando há disfunção ventricular e aneurismas de ventrículo direito. Nesses casos, devem receber terapia anticoagulante⁴⁶.

O estudo eletrofisiológico e ablação podem ser realizados em pacientes com arritmias ventriculares sintomáticas ou choques pelo CDI. Pode ser necessário o mapeamento epicárdico para melhor abordagem da cicatriz da CAVD. Entretanto, a ablação bem sucedida também deve ser considerada paliativa e não é suficiente para prevenção de morte súbita, já que a CAVD é uma doença progressiva^{47,48}.

A indicação de CDI para prevenção primária não está bem estabelecida e deve ser realizada individualmente. Pacientes com síncope inexplicada, taquicardia ventricular não sustentada no Holter ou eletrocardiograma, história familiar de morte súbita, doença extensa com envolvimento de ventrículo esquerdo e/ou com mutações de alto risco, são potenciais candidatos ao implante do CDI. Já na prevenção secundária, a indicação do CDI está mais respaldada⁸.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
2. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):757-64.
3. Adler A, Rosso R, Chorin E, Havakuk O, Antzelevitch C, Viskin S. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm*. 2015; pii: S1547-5271(15)01128-5.
4. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1300-8.
5. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Torne Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*. 2008;29:1670-80.
6. Semsarian C1, Ingles J2, Wilde AA3. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1290-6.
7. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011 Mar 8;123(9):1021-37.
8. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29.
9. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):868-77.
10. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, Robinson JL, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1092-8.
11. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2092-9.
12. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson A Jr. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136-44.
13. Barsheshet A, Dotsenko O, Goldenberg I. Genotype-specific risk stratification and management of patients with long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(6):499-509.

14. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:74-81.
15. Van Malderen SC, Kerkhove D, Theuns DA, Weytjens C, Droogmans S, Tanaka K, et al. Prolonged right ventricular ejection delay identifies high risk patients and gender differences in Brugada syndrome. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 15;191:90-6.
16. Conte G, Sieira J, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 2015 10;65(9):879-88.
17. Savastano S, Rordorf R, Vicentini A, Petracci B, Taravelli E, Castelletti S, et al. A comprehensive electrocardiographic, molecular, and echocardiographic study of Brugada syndrome: validation of the 2013 diagnostic criteria. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1176-83.
18. Shimizu W. Update of diagnosis and management of inherited cardiac arrhythmias. *Circ J*. 2013;77(12):2867-72.
19. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol*. 2013;168:3027-9.
20. Omiya T, Shimizu A, Ueyama T et al. Effects of isoproterenol and propranolol on the inducibility and frequency of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiol*. 2012; 60(1):47-54. .
21. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, Glick A, Viskin S. Management of Brugada Syndrome: A 33-Year Experience Using Electrophysiologically-Guided Therapy with Class 1A Antiarrhythmic Drugs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; . pii: CIRCPE.115.003109.
22. Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AA, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*. 2015;pii: S1547-5271(15)01177-7.
23. Brugada J, Pappone C, Berrueto A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;pii: CIRCPE.115.003220.
24. Dhutia H, Malhotra A, Parpia S, Gabus V, Finocchiaro G, Mellor G, Merghani A, Millar L, Narain R, Sheikh N, Behr ER, Papadakis M, Sharma S. The prevalence and significance of a short QT interval in 18 825 low-risk individuals including athletes. *Br J Sports Med*. 2015; pii: bjsports-2015-094827.
25. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calò L, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1494-9.
26. Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:23-30.
27. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:524-39.
28. Jabbari J, Jabbari R, Nielsen MW, Holst AG, Nielsen JB, Haunsø S, et al. New exome data question the pathogenicity of genetic variants previously associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(5):481-9.
29. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation*. 2015;131(25):2185-93.
30. Kimura H, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding WG, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(3):344-53.
31. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation*. 1982;65(7):1388-94.
32. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
33. Maron BJ, Haas TS, Goodman JS. Hypertrophic cardiomyopathy: one gene ... but many phenotypes. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1772-3.
34. Sherrid MV. Pharmacologic Therapy of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2015 Sep 3.
35. 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.
36. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):757-64.
37. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015;31(11):1313-24.
38. Rossi P, Massumi A, Gillette P et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical features, diagnostic techniques, and current management. *Am Heart J*. 1982;103(3):415-20.
39. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33.
40. Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature. *J Genet Couns*. 2012;21(4):494-504.
41. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1661-8.
42. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
43. Campuzano O, Alcalde M, Allegue C, Iglesias A, García-Pavía P, Partemi S, et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet*. 2013;50(5):280-9.
44. Roux-Buisson N, Gandjbakhch E, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, et al. Prevalence and significance of rare RYR2 variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Results of a systematic screening. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1999-2009.
45. Sawant AC, Bhonsale A, Te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Russell SD, et al. Exercise has a Disproportionate Role in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy in Patients Without Desmosomal Mutations. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001471.
46. Wu L, Yao Y, Chen G, Fan X, Zheng L, Ding L, et al. Intracardiac thrombosis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(12):1359-62.
47. Philips B, te Riele AS, Sawant A, Karedy V, James CA, Murray B et al. Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):716-25.
48. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015; pii:ehv162.