

A importância da árvore genealógica na investigação das arritmias.

Autores: Bruno Vaz Kerges Bueno e César José Grupi

O aumento da incidência relativa e a crescente importância das doenças com comprometimento genético devem-se a vários fatores, como maior capacidade e acesso ao diagnóstico, além do fato da seleção natural ser menos operativa, devido a intervenções cada vez mais precoces no ciclo destas doenças.

Especificamente na cardiologia, as arritmias de origem genética, especialmente as canalopatias, assumem importante papel devido ao alto índice de mortalidade em jovens com coração estruturalmente normal.

Apesar da importância dos mais novos métodos diagnósticos, como análise genética, ressonância nuclear magnética, tomografia *multislice*, microalternância de onda T, eletrocardiograma de alta resolução entre outros, a história clínica ainda tem papel fundamental no diagnóstico, classificação, estadiamento e prognóstico destas doenças.

Ao se investigar a história familiar de um indivíduo, o foco principal recai sobre a morte súbita, forma mais importante de apresentação das arritmias genéticas, tanto por ocorrer geralmente em jovens, quanto pelo fato de muitas vezes ser a primeira e única manifestação da doença.

Neste contexto, a criação do heredograma, um gráfico que representa a herança genética de determinada característica dos indivíduos representados, é de grande ajuda ao evidenciar as conexões familiares do paciente sob investigação e demonstrar de forma clara quantos parentes faleceram de morte súbita cardíaca (MSC) e o grau de parentesco destes.

Observando-se a distribuição fenotípica familiar da doença pode-se inferir a penetrância genética da mesma, dado de importância no que diz respeito ao prognóstico, se o fenótipo principal for a morte súbita.

Por mais que um teste ergométrico, holter, estudo eletrofisiológico ou um ECGAR sejam normais ou pouco alterados em um paciente oligossintomático de 14 anos, se este apresentar uma história de 4 irmãos com morte súbita entre 10 e 15 anos de idade, como garantir que esta não será sua evolução natural?

Desta forma, a história clínica e familiar pode suplantar a importância dos exames no que diz respeito ao prognóstico e conduta, pois no caso acima poucos sentir-se-iam confortáveis em não implantar um CDI no paciente.

Obviamente não podemos afirmar que somente a história familiar seja suficiente para definir a conduta para determinado doente. Como observado recentemente a história familiar e o heredograma podem mascarar causas ou superestimar riscos, se não forem bem realizados. Qual valor pode ser atribuído a um familiar morto por afogamento ou acidente automobilístico (sem envolvimento de terceiros) e não presenciado^{1,2}? E no contexto brasileiro, como valorizar as mortes súbitas familiares em pacientes que possuem parentes com doença de Chagas?

Segundo alguns autores³, a investigação dos familiares com história de morte súbita deveria começar pela análise do laudo da necrópsia. Caso este não exista ou seja normal, já há a possibilidade de diagnóstico errado de morte súbita. O mesmo autor considera que a investigação da história familiar deve compreender no mínimo três gerações, dando ênfase ao fato de que o simples questionamento sobre morte súbita pode ser muito passivo, enquanto a criação do heredograma estimula pacientes e familiares a se recordarem de dados novos na história pregressa familiar.

Um ponto importante na investigação é a evolução de familiares que tenham sido recuperados de morte súbita, pois nestes residem as maiores chances de diagnóstico de certeza de uma doença cardíaca hereditária⁴.

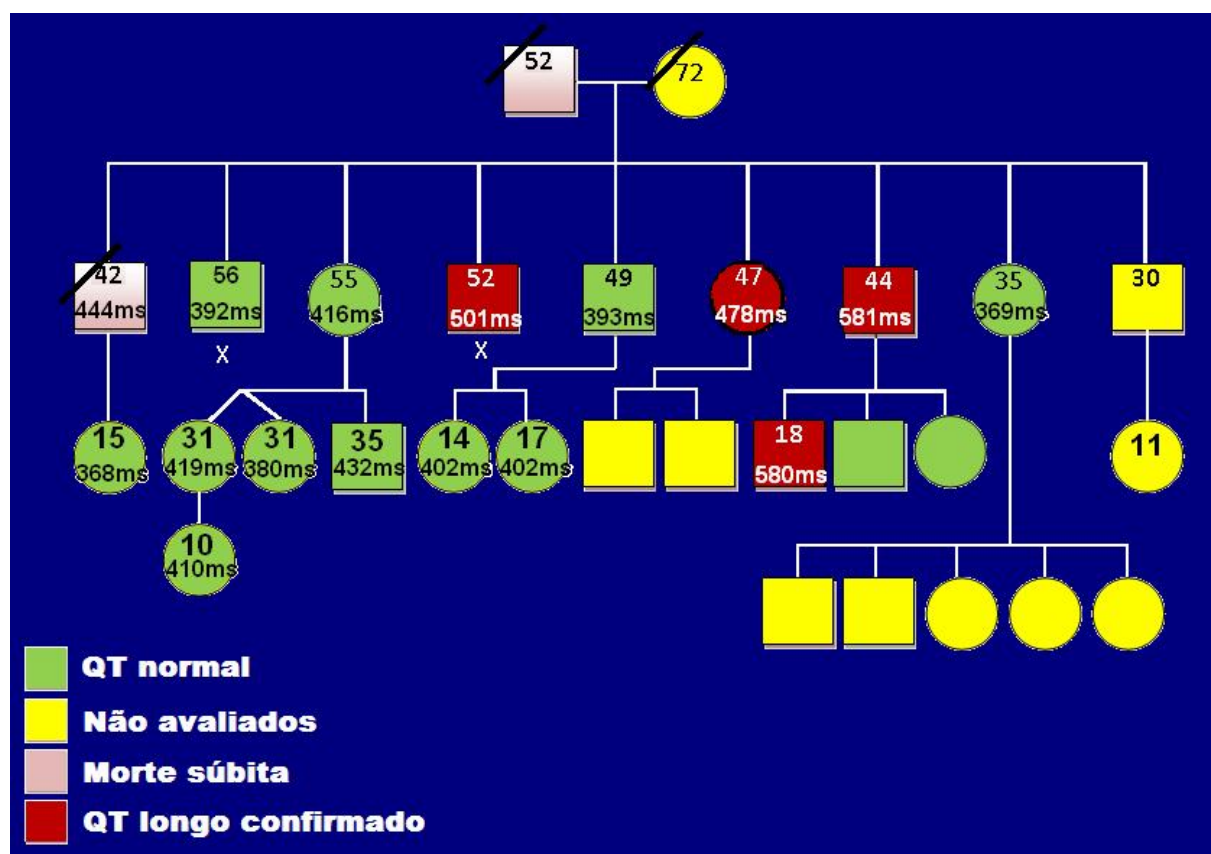
Dois estudos epidemiológicos retrospectivos tentaram quantificar estes dados subjetivos, observando que pacientes com coração normal e com familiar de primeiro grau vítima de morte súbita apresentavam risco relativo de 1,6 a 1,8 ao ano do mesmo evento^{5,6}. Em pequeno grupo de pacientes com MS materna e paterna, esse risco foi 9 vezes maior. Assim demonstrou-se que a presença de morte súbita familiar é um preditor de risco independente para a morte súbita⁷.

Outros dois trabalhos que envolveram 75 famílias com história de morte súbita inexplicada, num total de 440 familiares, a avaliação cardiológica dos parentes de primeiro e segundo grau permitiram diagnóstico de alguma doença hereditária em 22% das famílias, chegando a 40% das famílias quando realizadas análises genéticas^{8,9}. Nestes diagnosticaram-se TV polimórfica catecolaminérgica em 29,5%, síndrome do QT longo congênito em 23,5%, displasia arritmogênica de ventrículo direito em 17,6%, síndrome de Brugada em 11,7% e cardiomiopatia hipertrófica em 6%.

A identificação de uma doença específica foi maior quando havia dois ou mais familiares com história de morte súbita familiar inexplicada.

Um exemplo da importância do heredograma foi visto recentemente em nosso serviço, durante avaliação de jovem de 18 anos com história de síncope e que relatava uma tia materna com morte súbita aos 23 anos e um tio e o avô paternos falecidos de morte súbita, respectivamente, aos 42 e 52 anos. Durante investigação solicitou-se os laudos de necrópsia, observando-se que a tia faleceu por aneurisma roto de aorta ascendente, o avô apresentava miocardiopatia chagásica e o tio faleceu por afogamento, após colidir seu automóvel sozinho contra o muro de proteção de uma rodovia e cair em um córrego, de onde já fora retirado sem vida. Foi diagnosticada síndrome do QT longo congênito e implantado marcapasso definitivo associado a beta-bloqueio efetivo.

Após alguns meses seu pai evoluiu com síncope desliga-liga, sendo investigado e confirmado o diagnóstico de QT longo congênito. Em entrevista com a cunhada deste, viúva de seu irmão, foi trazido um ECG que apresentava alterações de repolarização, porém com intervalo QTc normal. Fez-se então o heredograma da família, que facilitou a compreensão dos casos, confirmando-se que uma tia e um tio paternos também apresentavam SQTl assintomáticos (heredograma 1).



As observações sobre importância da história familiar e do heredograma não são amplamente contempladas nas principais diretrizes internacionais. Cada doença tem sua evidência específica, correlacionando a MSC familiar com o risco do paciente em análise.

Na síndrome do QT longo congênito, a história familiar de MS confere somente 0,5 ponto nos critérios diagnósticos que Schwartz et al. descreveram em 1993¹⁰, onde são necessários pelo menos 4 pontos para o diagnóstico de certeza.

Nas diretrizes da AHA/ACC/ESC de arritmias ventriculares e prevenção de morte súbita, nos pacientes com QT longo congênito e síndrome de Brugada a presença de história familiar de morte súbita não é descrito como fator de risco para morte súbita de seus parentes¹¹. Já para pacientes com QT curto, TV idiopática e TV polimórfica catecolaminérgica a morte súbita familiar não é comentada, talvez pela escassez de casos clínicos para se formar uma opinião baseada em evidência ou consenso entre os especialistas.

O implante de CDI na displasia arritmogênica de VD é classe IIa (nível de evidência C) naqueles pacientes com extensa lesão ventricular e que apresentam história de MS familiar em um ou mais indivíduos da família, assim como síncope por possível FV/TV.

A doença onde a morte súbita familiar aparentemente apresenta o maior peso é na cardiomiopatia hipertrófica, sendo um dos critérios maiores que sugerem alto risco de morte súbita nos portadores desta doença, apresentando indicação de implante de CDI classe IIa (nível de evidência C) naqueles com terapia otimizada.

As demais arritmias não têm evidência em relação à história familiar. Desta forma, cabe ao bom senso do médico assistente investigar e interpretar os dados familiares de seu paciente, montando seu heredograma de forma a auxiliá-lo nas suas decisões terapêuticas.

Referências bibliográficas:

1. Vetter VL. Clues or Miscues? How to Make the Right Interpretation and Correctly Diagnose Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2007;115:2595-2598
2. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic Miscues in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2007;115:2613-2620.
3. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden Cardiac Death in the Young: A Strategy for Prevention by Targeted Evaluation. *Cardiology* 2006;105:196-206
4. Wren C. Screening children with a family history of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:1001-1006.
5. Arking DE, Chugh SS, Chakravarti A, Spooner PM. Genomics in Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2004;94:712-723.
6. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation*. 1998;97:155-160.
7. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris prospective study I. *Circulation*. 1999;99: 1978-1983.
8. Behr E, Wood DA, Wright M, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003; 362:1457
9. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112:207.
10. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*. 1993;88:782-784.
11. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Circulation*. 2006;114:e385- e484.