



**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**ROBERTA PEREIRA DA SILVA**

**SOBREVIDA DE PACIENTES DE UMA FAMÍLIA DAS ILHAS CANÁRIAS  
PORTADORES DE TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA  
CATECOLAMINÉRGICA COM MUTAÇÃO NO GENE RYR2**

**RIO DE JANEIRO**

**2018**

**ROBERTA PEREIRA DA SILVA**

**SOBREVIDA DE PACIENTES DE UMA FAMÍLIA DAS ILHAS CANÁRIAS  
PORTADORES DE TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA  
CATECOLAMINÉRGICA COM MUTAÇÃO NO GENE RYR2**

**Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Cardiovasculares do Instituto  
Nacional de Cardiologia, como requisito  
à obtenção do título de Mestre em  
Ciências Cardiovasculares.**

**Orientadores:**

- Prof. Dr. Fernando Eugênio dos Santos Cruz Filho (INC)**
- Prof. Dr. Ramon Terradellas Brugada (IdIBGi)**

**Coorientador:**

- Prof. Gustavo de Castro Lacerda (INC)**

**RIO DE JANEIRO**

**2018**

**OS AUTORES AUTORIZAM A REPRODUÇÃO DE CÓPIAS OU FRAGMENTOS DESTA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PARA PROPÓSITOS ACADÊMICOS E CIENTÍFICOS DESDE QUE A FONTE SEJA CITADA.**

S586s Silva, Roberta Pereira  
Sobrevida de pacientes de uma família das Ilhas Canárias portadores de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica com mutação no gene RYR2 / Roberta Pereira da Silva. – Rio de Janeiro, 2018.

67 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) – Instituto Nacional de Cardiologia, 2018  
Orientação: Prof. Dr. Fernando Cruz e Prof. Dr. Ramon Brugada

1. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.
2. Morte Súbita. 3. Canalopatias. I. Título.

CDU 616.1

**ROBERTA PEREIRA DA SILVA**

**SOBREVIDA DE PACIENTES DE UMA FAMÍLIA DAS ILHAS CANÁRIAS PORTADORES DE TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA COM MUTAÇÃO NO GENE RYR2**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.**

**Aprovado em**

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dra. Helena Cramer Veiga Rey (INC)**

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dra. Iara Atié Malan (INC)**

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Glauber Monteiro Dias (INC)**

**À minha família, que sempre me apoiou e  
acreditou em mim.**

**Aos pacientes, os grandes beneficiados  
pelas pesquisas clínicas.**

**Ao Caio, meu companheiro, meu amor,  
meu presente.**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus princípio de todas as coisas no universo. Minha força motriz para lutar todos os dias e seguir em frente, ultrapassando todas as dificuldades com a consciência de que dias difíceis existem, mas que Ele sempre está ao meu lado.

Ao Prof. Dr. Fernando Cruz, meu mestre, meu guia acadêmico, sem ele não teria existido Espanha, Brugada, Ilhas Canárias e TVPC. Te agradeço por toda a dedicação e por todo carinho que sempre teve por mim. Agradeço ainda por todo conhecimento que ainda compartilha com todos.

Ao Prof. Gustavo Lacerda, por ter me recebido no serviço de arritmia do INC e criado a pós-graduação em arritmia para que eu pudesse continuar frequentando e ajudando o serviço. E por ter me orientado tão bem do início ao fim desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Ramon Brugada por ter me recebido em seu centro de genética em Girona o qual frequentei por 6 meses e por ter me dado a oportunidade de estudar a família de pacientes com TVPC nas Ilhas Canárias.

Ao Prof. Dr. Fernando Wanguemert que me recebeu nas Ilhas Canárias e me confidenciou as informações de seus pacientes para que eu pudesse confeccionar esta dissertação.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e acreditaram em mim.

À minha família, agradeço sempre. Sem meu pai, Roberto que sempre se esforçou para criar e “bancou” seus 3 filhos médicos, se não fosse por você hoje não estaria onde estou. À minha mãe Nea sempre tão carinhosa e dedicada a família, e aos meus irmãos Guto e Gustavo que sempre participaram de todas as minhas vitórias.

Ao meu namorado Caio, agradeço pela parceria de sempre, nunca pensei que um dia encontraria alguém tão parecido comigo para dividir a vida. Agradeço todos os dias por ter você. Obrigada pela paciência e compreensão principalmente nesta reta final da conclusão do Mestrado.

***“Aos outros, dou o direito de ser como são. A mim, dou o dever de ser cada dia melhor”.***

***(Chico Xavier)***

## RESUMO

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é uma síndrome arritmogênica hereditária caracterizada pelo desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica ou bidirecional desencadeada por estresse físico ou emocional em pacientes jovens com coração estruturalmente normal e eletrocardiograma basal de 12 derivações normal. O prognóstico da TVPC é sombrio e até 40% dos pacientes apresentarão morte súbita em até 10 anos após o diagnóstico. Por se tratar de uma patologia fatal que acomete crianças e adolescentes torna-se um evento devastador para as famílias envolvidas e para toda a comunidade alertando para a necessidade de implementação de uma estratégia que amplie a identificação precoce de indivíduos sob risco. Portanto, a presente dissertação busca investigar o perfil dos pacientes portadores de TVPC tendo como objetivo principal a avaliação da sobrevida de uma coorte de 207 pacientes pertencentes a uma família moradora da ilha hispânica de Gran Canária com a mutação p.G357S no gene RYR2. Nesta coorte a idade média dos pacientes ao fim do seguimento foi de 41,2 anos, e destes 207 pacientes diagnosticados geneticamente apenas 6 faleceram subitamente com uma maior taxa de mortalidade nas 2 primeiras décadas de vida. A sobrevida foi calculada utilizando-se o método de Kaplan Meier e foi estimada em 78,6 anos para o sexo masculino e 79,2 anos para o sexo feminino, sendo semelhante a sobrevida da população geral da Espanha. E, apesar da baixa mortalidade, até 25% dos pacientes apresentaram algum tipo de sintoma (síncope, pré-síncope ou morte súbita abortada) ao longo da vida. Portanto este estudo demonstrou que no caso desta mutação há uma baixa prevalência de morte súbita e uma ampla diversidade na apresentação dos sintomas, sendo a maioria dos pacientes (74,4%) assintomáticos enquanto outros 06 pacientes apresentaram morte súbita. Devido a taxa de mortalidade baixa nesta população não foi possível estabelecer fatores que colocam esses pacientes em risco de eventos fatais.

Palavras-chave: morte súbita, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, canalopatia, síncope, diagnóstico genético.

## ABSTRACT

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is an inherited arrhythmogenic syndrome characterized by the development of polymorphic or bidirectional ventricular tachycardia triggered by physical or emotional stress in young patients with structurally normal heart and normal 12-lead baseline electrocardiogram. The prognosis of CPVT is bleak and up to 40% of patients will present sudden death within 10 years after diagnosis. Because it is a fatal pathology that affects children and teenagers, it becomes a devastating event for the families involved and for the whole community, alerting the need to implement a strategy that will increase the early identification of individuals at risk. Therefore, the present dissertation seeks to investigate the profile of patients with CPVT, with the main objective being to evaluate the survival of a cohort of 207 patients belonging to a family living in the island of Gran Canaria with the p.G357S mutation in the RYR2 gene. In this cohort the mean age of the patients at the end of follow-up was 41.2 years, and of these 207 genetically diagnosed patients only 6 died suddenly with a higher mortality rate in the first 2 decades of life. Survival was calculated using the Kaplan Meier method and was estimated to be 78.6 years for males and 79.2 years for females, similar to survival of the general population of Spain. And despite the low mortality rate, up to 25% of the patients presented some type of symptoms (syncope, pre-syncope or aborted sudden death) throughout life. Therefore, this study demonstrated that in the case of this mutation there is a low prevalence of sudden death and a wide diversity in the presentation of symptoms, with the majority of patients (74.4%) being asymptomatic while another 06 patients presented sudden death. Due to the low mortality rate in this population it was not possible to establish factors that put these patients at risk of fatal events.

Key words: sudden death, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, channelopathy, syncope.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### 1. FIGURAS

Figura 1. Causas de morte súbita em jovens atletas com menos de 40 anos.....	3
Figura 2. Potencial de ação da célula muscular cardíaca.....	4
Figura 3. Eletrocardiograma com QTc (Fórmula de Bazett) = 558ms.....	5
Figura 4. Eletrocardiograma com Torsades de Pointes.....	6
Figura 5. Paciente com Síndrome de Brugada.....	7
Figura 6. Eletrocardiograma com intervalo QTc = 280ms.....	9
Figura 7. Distribuição genética dos pacientes com TVPC.....	12
Figura 8. Cardiomiócito e suas estruturas celulares.....	14
Figura 9. Eletrocardiograma de TV bidirecional e TV polimórfica.....	16
Figura 10. Pacientes do estudo.....	28
Figura 11. Sobrevida dos pacientes portadores da mutação p.G357S no gene RYR2 .....	31
Figura 12. Eletroferograma da mutação p.G357S no RYR2.....	37
Figura 13. Heredograma de uma mutação autossômico dominante.....	38
Figura 14. Heredograma de uma mutação autossômica dominante em casamento consanguíneo.....	38
Figura 15. Curva de sobrevida dos paciente portadores da mutação p.G357S e daqueles com diagóstico presuntivo de TVPC.....	40

## 2. TABELAS

Tabela 1. Subtipos de TVPC .....	19
Tabela 2. Abordagem Terapêutica dos pacientes portadores de TVPC.....	21
Tabela 3. Característica da população .....	30
Tabela 4. Sintomas dos pacientes com TVPC.....	33
Tabela 5. Tratamento Medicamentoso .....	34
Tabela 6. Terapia combinada .....	34
Tabela 7. Tratamento dos pacientes portadores de CDI .....	35
Tabela 8. Indicação de CDI .....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BB	Betabloqueador
Bpm	Batimentos por minuto
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
CASQ2	Calsequestina
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FV	Fibrilação ventricular
IdIBGi	Institut d'Investigació Biomèdica dde Girona
INC	Intituto Nacional de Cardiologia
INE	Intituto nacional de estatística
MS	Morte súbita
QTc	QT corrigido
RS	Retículo sarcoplasmático
RyR2	Rianodina
SAT	Síndrome de Andersen-Tawil
SB	Síndrome de Brugada
SOICR	Store overload-induced Ca <sup>2+</sup> release (liberação de cálcio induzida por sobrecarga dos estoques de cálcio)

SPSS	Statistical Data Analysis
SQTC	Síndrome do QT curto
SQTL	Síndrome do QT longo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TdP	Torsade de Pointes
TE	Teste ergométrico
TRD	Triadina
TV	Taquicardia ventricular
TVPC	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>Introdução e fundamentos.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Morte súbita e morte súbita cardíaca.....	1
1.2.	Causas de morte súbita de origem cardíaca .....	2
<b>2.</b>	<b>Canalopatias .....</b>	<b>4</b>
2.1.	Síndrome do QT longo.....	5
2.2.	Síndrome de Brugada .....	7
2.3.	Síndrome do QT curto.....	8
2.4.	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica .....	10
2.4.1.	Definição .....	10
2.4.2.	História.....	10
2.4.3.	Epidemiologia.....	11
2.4.4.	Genética e fisiopatologia .....	12
2.4.5.	Manifestações clínicas e diagnóstico .....	15
2.4.6.	Tipos de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.....	17
2.4.7.	Prognóstico, estratificação de risco e tratamento .....	19
<b>3.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>24</b>
4.1.	Desenho.....	24
4.2.	População Estudada (Casuística) .....	24
4.3.	Critério de inclusão .....	25
4.4.	Desfechos .....	25
4.5.	Análise dos desfechos e seguimento dos pacientes .....	25
4.6.	Variáveis analisadas .....	25
4.6.1.	Definição das variáveis.....	26
4.7.	Análise estatística .....	26
4.8.	Aspectos bioéticos.....	27

<b>5.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>5.1.</b>	<b>Descrição da população .....</b>	<b>28</b>
<b>5.2.</b>	<b>Sobrevida dos pacientes do estudo .....</b>	<b>31</b>
<b>5.3.</b>	<b>Sobrevida dos pacientes portadores de cardiodesfibrilador .....</b>	<b>32</b>
<b>5.4.</b>	<b>Sintomas na população estudada.....</b>	<b>32</b>
<b>5.5.</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>33</b>
<b>6.</b>	<b>Discussão .....</b>	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>Limitações .....</b>	<b>43</b>
<b>8.</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>44</b>
	<b>ANEXO 1: Termo de consentimento livre e esclarecido .....</b>	<b>50</b>
	<b>ANEXO 2: Termo de confidencialidade dos dados.....</b>	<b>54</b>
	<b>ANEXO 3: Recomendações para a prática de esportes recreativos (não competitivos) .....</b>	<b>57</b>
	<b>ANEXO 4: Pacientes portadores da mutação p.G357S no gene RYR2.....</b>	<b>58</b>
	<b>ANEXO 5: Pacientes portadores de CDI.....</b>	<b>66</b>

## 1. Introdução e fundamentos

### 1.1. Morte súbita e morte súbita cardíaca

A morte súbita (MS) é uma complicação devastadora de muitas formas de doença cardiovascular e pode ocorrer em pacientes que possuem um coração estruturalmente normal (1).

O termo MS é definido como morte de causa não traumática, ocorrendo dentro de uma hora do início dos sintomas em um paciente aparentemente saudável. Se a morte não for testemunhada por terceiros, o termo se aplica a vítimas que apresentavam boa saúde em até 24h antes do evento (2).

Morte súbita de origem cardíaca aplica-se quando havia o diagnóstico de cardiopatia congênita ou adquirida potencialmente fatal, ou quando durante a autópsia encontra-se uma anormalidade vascular ou cardíaca como a provável causa do evento. Quando não há uma causa extra-cardíaca evidente após o exame *post mortem* um evento arritmico é considerado como a provável causa da morte (2).

Nos últimos 20 anos, a mortalidade cardiovascular tem diminuído em muitos países em resposta a adoção de medidas preventivas de doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca (2). Apesar destes resultados, as doenças cardiovasculares ainda são responsáveis por aproximadamente 17 milhões de mortes a cada ano no mundo, e aproximadamente 25% são por MS (2,3).

Nos Estados Unidos (EUA) a morte cardiovascular ocorre anualmente 200 a 450 mil vezes (4). Na Espanha sua incidência é inferior à de outros países industrializados mantendo-se como a principal causa de morte com uma taxa de 252,1 mortes para cada 100.000 habitantes segundo dados do Instituto Nacional de Estatística da Espanha (INE). Aproximadamente 12% de todas as mortes naturais ocorrem repentinamente, e 88% destas são de origem cardíaca (3,5). Com relação a América Latina existem poucos estudos com pequenas populações e doenças cardíacas específicas (6).

No que diz respeito a epidemiologia, o sexo masculino é o mais acometido principalmente entre a sexta e a sétima década, e estão sob maior risco os pacientes com doença arterial coronariana, sendo que até 80% das vítimas têm coronariopatia. Fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus e tabagismo, também aumentam o risco de MS, assim como disfunção ventricular avançada (fração

de ejeção < 30%) (6). Na América Latina a doença de Chagas é uma causa significativa de MS (6).

A MS é relativamente rara em crianças, adolescentes, e adultos jovens. Entretanto, este evento é devastador para as famílias envolvidas e para toda a comunidade (1).

Informações recentes apresentadas pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA demonstraram que a MS de origem cardíaca aumentou em 10% entre os pacientes jovens americanos no período de 1989 e 1996 (7), e especula-se que a justificativa para tal achado seja o aumento na prevalência de fatores de risco cardiovascular como a obesidade entre adolescentes, e ao maior reconhecimento da MS como uma causa da morte durante o preenchimento do atestado de óbito (7). Estes dados alertam para a necessidade de implementação de uma estratégia que amplie a identificação precoce de indivíduos sob risco (1).

Estudos epidemiológicos de coorte realizados entre 1970 e 1990 sugerem que 88 a 91% das mortes que ocorrem dentro de 1 hora do início dos sintomas são de natureza arritmogênica (8,9), e em 5% dos casos de MS de origem cardíaca uma anormalidade cardiovascular significativa não é encontrada após a autópsia (8,10), o que indica morte elétrica em coração estruturalmente normal.

## **1.2. Causas de morte súbita de origem cardíaca**

As doenças cardíacas associadas a MS diferem entre pacientes jovens e idosos. Nos jovens existe uma predominância das canalopatias e cardiomiopatias, miocardites e abuso de certas drogas, enquanto na população mais idosa predominam a doença arterial coronariana e a insuficiência cardíaca com suas diversas etiologias (2).

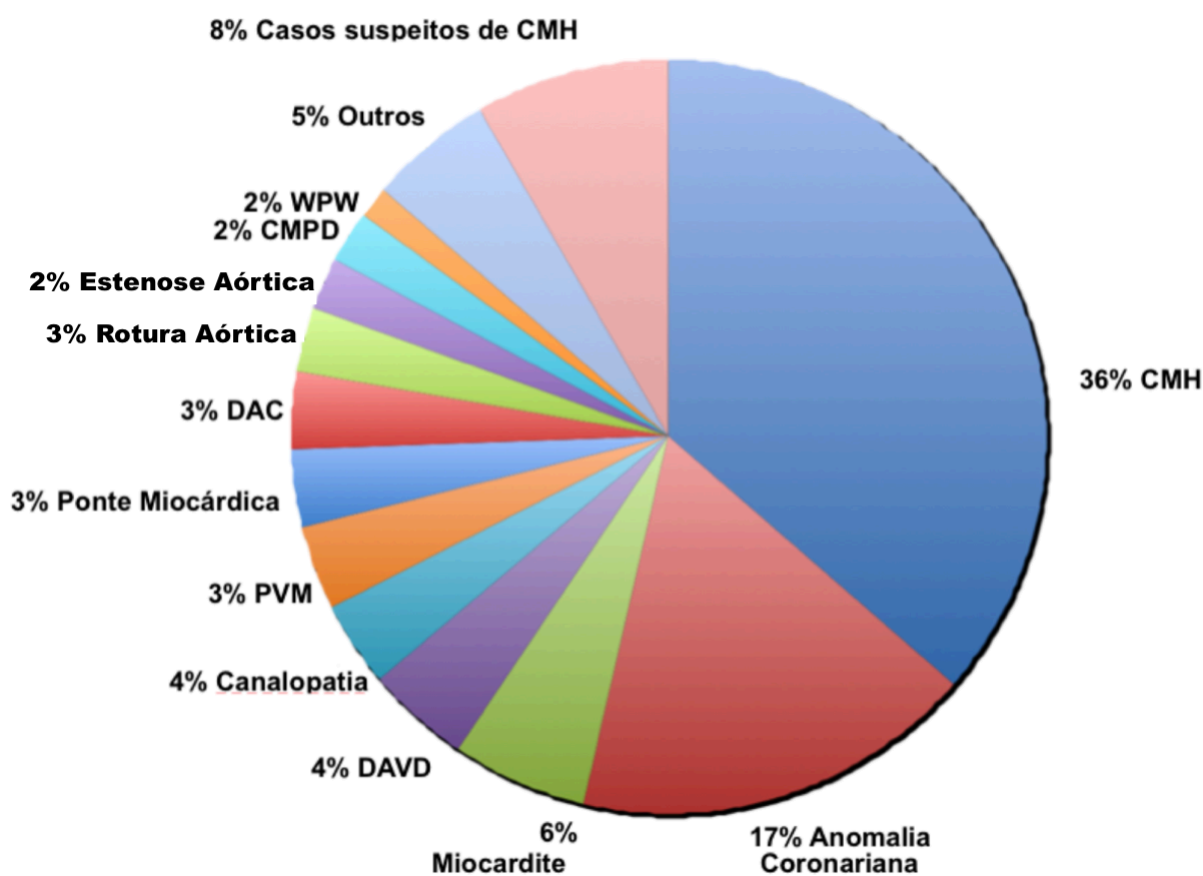
A fisiopatologia da MS de origem cardíaca é complexa e requer uma interação entre um evento transitório e um substrato anatômico. Este processo induz a arritmias ventriculares letais seguido por colapso hemodinâmico (8,11).

A doença arterial coronariana é o substrato subjacente mais comum para morte súbita cardíaca no mundo ocidental, sendo responsável por cerca de 75% dos casos de morte súbita cardíaca na população geral (8,11,12). As cardiomiopatias (dilatada, hipertrófica e displasia arritmogênica do ventrículo direito) e as desordens elétricas

primárias chamadas de canalopatias, somam o restante dos casos de MS de origem cardíaca (8).

Entretanto, nos casos de jovens atletas com menos de 40 anos de idade as principais causas de morte súbita são um pouco diferentes. Um estudo realizado entre 1980 e 2006 em jovens atletas norte-americanos demonstrou que a principal causa de MS nesta população é a cardiomiopatia hipertrófica, correspondendo a 36% dos 690 casos de morte súbita cardiovascular nesta população (13).

A figura 1 mostra as principais causas de morte súbita cardíaca neste estudo.



**Figura 1.** Causas de morte súbita em jovens atletas com menos de 40 anos

Fonte: Adaptado de Maron 2009

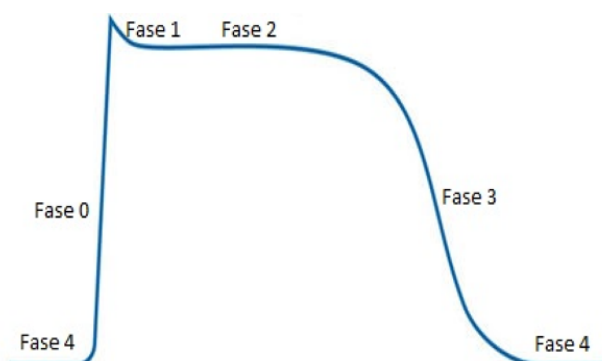
CMH: cardiomiopatia hipertrófica; DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito; PVM: prolapso da válvula mitral; DAC: doença arterial coronariana; CMPD: cardiomiopatia dilatada; WPW: Wolff Parkinson White.

## 2. Canalopatias

Nos últimos 15 anos, a investigação de mutações genéticas em síndromes de MS inexplicada, a chamada “autópsia molecular”, tem sido reportada em vários estudos (14,15). A identificação das anormalidades genéticas nesta classe de pacientes é muito importante por se tratar de anomalias transmitidas hereditariamente, colocando outros familiares em risco de arritmias potencialmente fatais. Os testes genéticos vieram então como uma nova ferramenta para a clínica cardiológica (10,15).

Dentro da cardiologia, os canais iônicos possuem um papel fundamental na fisiopatologia da MS de causa inexplicada. Os canais iônicos são proteínas que permitem a condução dos íons sódio, potássio e cálcio através da membrana celular, gerando um complexo balanço de corrente iônica e disparando o potencial de ação cardíaco responsável pela excitação do músculo cardíaco (15–17).

A figura 2 mostra o potencial de ação da célula muscular cardíaca.



**Figura 2.** Potencial de ação da célula muscular cardíaca

Fonte: Braunwald. Tratado de Cardiologia 2009

Fase 0: Despolarização rápida – aumento na condutância do íon sódio (canais rápidos); Fase 1: Repolarização inicial – fechamento dos canais de sódio e abertura dos canais de potássio; Fase 2: Platô – aumento da condutância através dos canais de cálcio e efluxo de potássio; Fase 3: Repolarização final – diminui a condutância dos íons cálcio e aumenta o efluxo de potássio da célula; Fase 4: Repouso – equilíbrio das correntes iônicas de influxo e efluxo.

Quando há um desbalanço iônico causado por alterações na estrutura ou função destes canais devido a mutações genéticas, ou então por distúrbios hidroeletrólíticos ou mesmo pelo uso de drogas, pode haver o risco de uma instabilidade elétrica e o desenvolvimento de arritmias complexas (15).

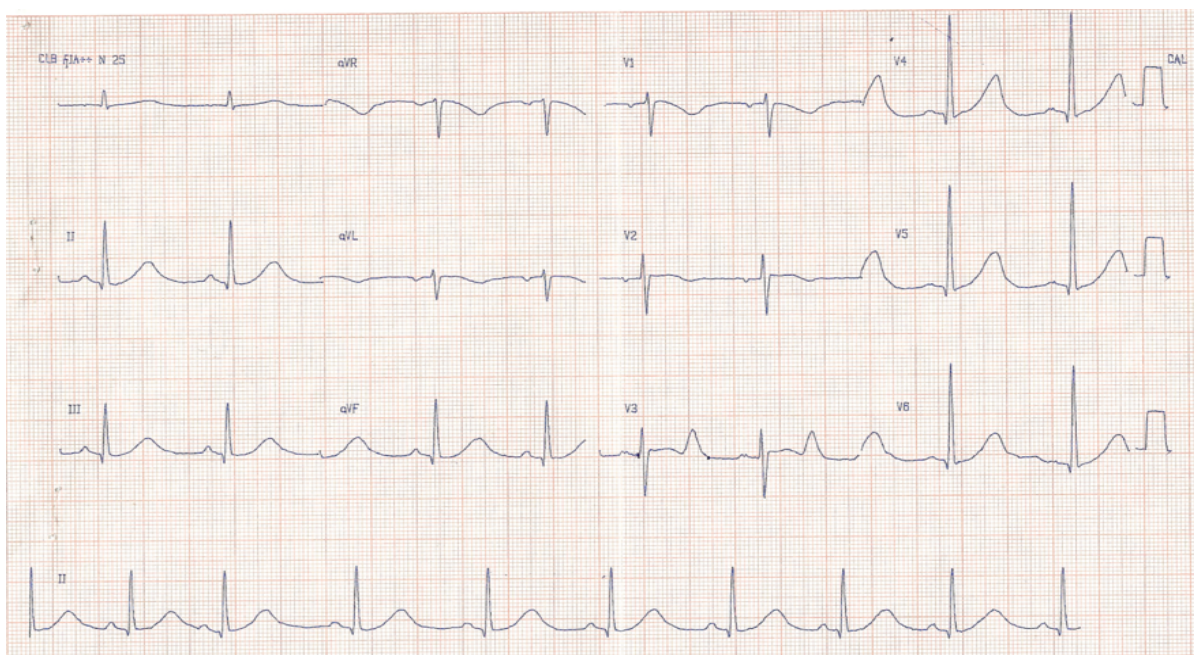
As canalopatias são então definidas como uma síndrome hereditária causada por mutações em genes que fazem a transcrição dos canais iônicos, suas

subunidades ou proteínas associadas (15). As canalopatias descritas atualmente são a síndrome do QT longo (SQTL), a síndrome do QT curto (SQTC), a síndrome de Brugada (SB) e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) (16).

Neste momento é importante revisarmos brevemente as características destas canalopatias enfatizando os diagnósticos diferenciais com a TVPC.

## 2.1. Síndrome do QT longo

A SQTL é a canalopatia cardíaca mais comum, e estima-se que ocorra em aproximadamente 1 a cada 2500 pessoas. É caracterizada por um prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (figura 3), porém esta alteração nem sempre está presente em pacientes diagnosticados com SQTL, além disso o intervalo QT pode variar entre os eletrocardiogramas de um mesmo paciente em momentos diferentes (16).



**Figura 3.** Eletrocardiograma com QTc (Fórmula de Bazett) = 558ms

Fonte: Eletrocardiograma cedida pelo ambulatório de genética do INC.

Paciente do do sexo feminino com 28 anos e história de palpitações associada ao som do despertador.

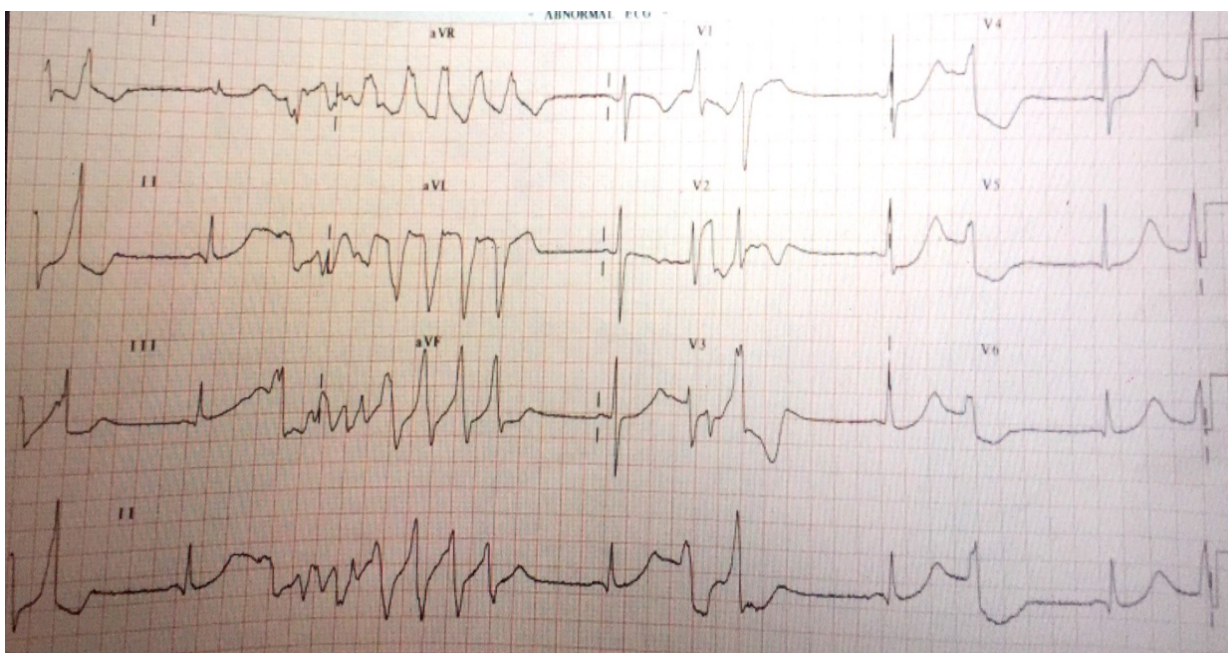
O prolongamento do intervalo QT pode ser devido a herança genética ou adquirido. Enquanto a forma congênita é associada a mutações em canais iônicos e/ou de proteínas, a adquirida é geralmente associada a distúrbios hidroeletrólíticos

(hipocalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) ou ao uso de drogas que prolongam o intervalo QT (18,19).

As mulheres são mais diagnosticadas clinicamente como portadoras de intervalo QT prolongado em comparação aos homens, apesar de haver uma distribuição genética igual entre ambos os sexos. Entretanto, o primeiro evento cardíaco tende a ser mais fatal em homens do que em mulheres (19,20).

As manifestações clínicas podem ser a MS, a síncope, e as crises convulsivas, decorrentes de episódios sustentados e não sustentados de Torsades de Pointes (TdP). Muitos pacientes apresentam apenas palpitações, outros são completamente assintomáticos.

A figura 4 mostra o eletrocardiograma de um paciente com o intervalo QT prolongado devido ao uso de sotalol apresentando extra-sístoles ventriculares de acoplamento curto e TdP não sustentado.



**Figura 4.** Eletrocardiograma com Torsades de Pointes

Fonte: Imagem cedida pela Unidade Cardiointensiva do Hospital São Lucas

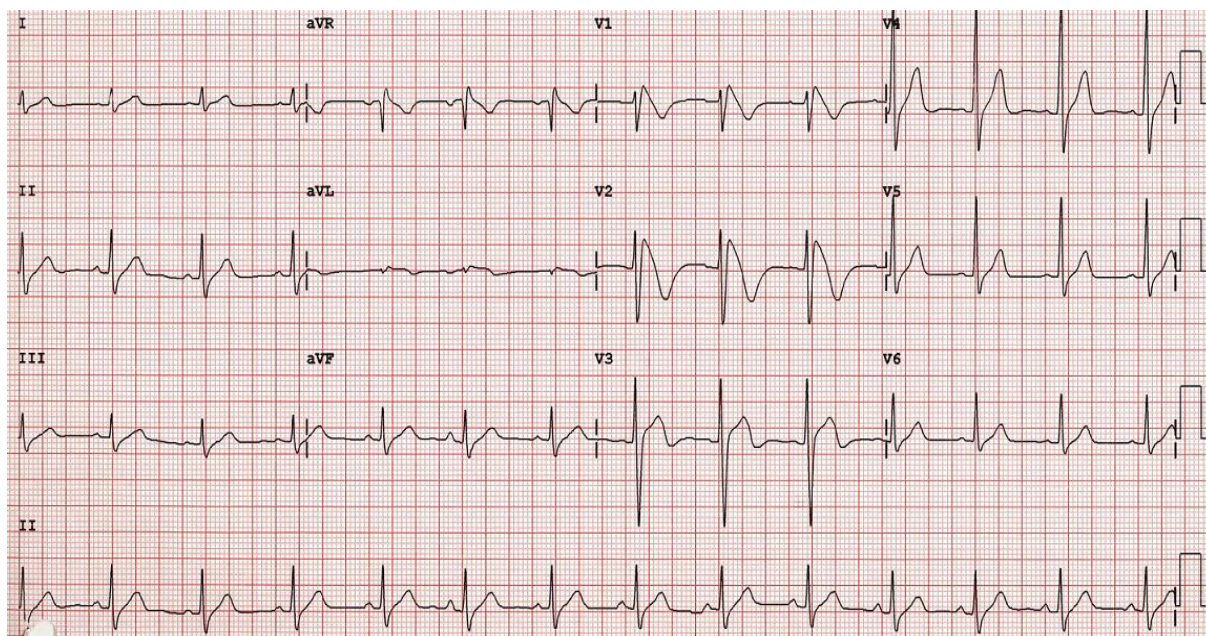
Inicialmente a SQTl era dividida em Síndrome de Romano-Ward, sua forma autossômica dominante, e Síndrome de Jervell e Lange Nielsen, sua forma autossômica recessiva, associada a surdez neurosensorial. Atualmente possuem 14 tipos de SQTl descritos na literatura, baseados em mutações genéticas específicas,

localização da mutação ao longo do gene, e associação com achados não cardíacos (16,21)

A primeira mutação foi descoberta em 1995, e atualmente três genes específicos são descritos em 75% dos casos de SQT: KCNQ1 responsável pela SQT tipo 1 (35%), KCNH2 responsável pela SQT tipo 2 (30%) e SCN5A responsável pela SQT tipo 3 (4,9%) (16,21–23). As mutações nos genes KCNQ1 e KCNH2 resultam em perda de função das correntes de repolarização do potássio, enquanto que as mutações relacionadas ao gene SCN5A resultam em ganho de função dos canais de sódio (16,21).

## 2.2. Síndrome de Brugada

A SB é uma doença arritmogênica hereditária caracterizada eletrocardiograficamente por elevação do segmento ST nas derivações precordiais direita (V1 e V2) e bloqueio de ramo direito incompleto na ausência de doença estrutural cardíaca (24) (Figura 5).



**Figura 5.** Paciente com Síndrome de Brugada

Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Biologia e Diagnósticos Moleculares

Os portadores da SB possuem alto risco de MS causada por FV. Descrita pela primeira vez em 1992 por Brugada & Brugada (24–28) sua forma de transmissão é autossômica dominante, e o gene mais envolvido é o SCN5A, responsável pela codificação dos canais de sódio do músculo cardíaco. Apesar de ser a mutação mais associada ao fenótipo da SB, a mesma é encontrada em apenas 30% destes pacientes (24–28).

Atualmente já foram identificadas mutações em mais de 19 genes em pacientes com o fenótipo. Essas mutações podem causar tanto uma redução nas correntes de sódio ou de cálcio, ou um aumento nas correntes de potássio resultando em um desbalanço iônico nas fases iniciais do potencial de ação (24–28).

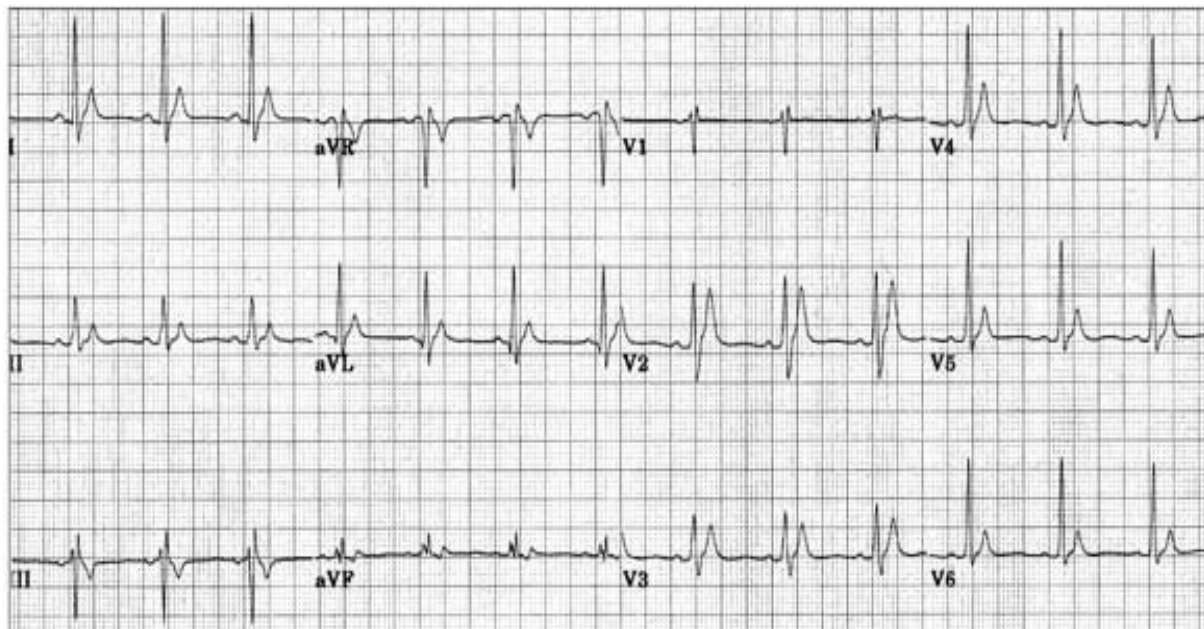
A SB manifesta-se com síncope ou parada cardíaca, ocorrendo na terceira ou quarta décadas de vida. Porém a grande maioria desses pacientes não desenvolve sintomas ao longo da vida e são diagnosticados acidentalmente (28).

O diagnóstico definitivo é feito quando há elevação espontânea do segmento ST (tipo côncavo)  $\geq 2\text{mm}$  em derivações precordiais direitas (V1 e/ou V2), o chamado ECG de Brugada tipo 1, ou quando este achado é visível com os eletrodos de V1 e V2 posicionados dois espaços intercostais acima da posição habitual, ou após infusão de drogas bloqueadores dos canais de sódio (ajmalina – a mais utilizada, porém também podem ser utilizado a flecainida ou a procainida) (2,25,28).

O supra do segmento ST também pode ser evidenciado durante episódio febril, ou durante o uso de agentes vagotônicos ou de antidepressivos tricíclicos ou tetracíclicos (2,25,28).

### **2.3. Síndrome do QT curto**

A SQTc é a mais rara das canalopatias, tem caráter autossômico dominante na grande maioria das vezes, com uma prevalência estimada menor que 1/10 mil indivíduos. Descrita apenas em algumas poucas famílias em que os probandos apresentam-se com um intervalo QTc menor do que 320 ms (figura 6) e sem evidência de doença estrutural cardíaca (19,29).



**Figura 6.** Eletrocardiograma com intervalo QTc = 280ms

Fonte: Imagem cedida por Pereira e col. 2017

Considerada uma doença muito maligna, é caracterizada pelo desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica associada a síncope e a MS (29).

Causada por mutações nos genes responsáveis pelos canais iônicos cardíacos que participam do processo de despolarização (sódio e cálcio) com diminuição do fluxo desses íons através dos canais durante a fase 2 do potencial de ação, ou por um aumento do fluxo das correntes de repolarização na fase 3 do potencial de ação (Ito, IK-ATP, IACh, IKr ou IKs), ambos favorecendo o encurtamento do intervalo QT (29).

Esse desbalanço iônico além de abreviar a repolarização das células cardíacas, também determina um significativo aumento da dispersão da repolarização, criando o substrato (dispersão da repolarização) e o gatilho (pós potenciais tardios) necessários para o início do processo de reentrada ventricular com desencadeamento de TV (29).

Os pacientes podem ser totalmente assintomáticos ou podem apresentar palpitações devido a episódios frequentes de fibrilação atrial paroxística, tonturas, arritmias ventriculares, síncope, e MS. Geralmente pacientes com SQTc possuem uma história familiar de síncope ou morte súbita em parentes jovens de primeiro ou segundo grau (29).

## **2.4. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica**

### **2.4.1. Definição**

A TVPC, é uma síndrome arritmogênica de herança autossômica dominante na maior parte das vezes. É caracterizada pela presença de taquicardia ventricular polimórfica ou bidirecional desencadeada por um aumento do tônus simpático em pacientes jovens com coração estruturalmente normal e eletrocardiograma basal de 12 derivações normal (30).

### **2.4.2. História**

Os primeiros relatos de pacientes jovens sem doença cardíaca estrutural com intervalo QT normal que apresentavam arritmias cardíacas e síncope desencadeado por estresse físico ou emocional, foram descritos por Horan e Venables em 1962 (31). Posteriormente Wennevold e cols. Descreveram a síndrome de Stokes-Adams em crianças com coração estruturalmente normal (32).

Em 1975 Reid e cols., publicaram o caso de uma paciente do sexo feminino de 6 anos sem anormalidades cardíacas estruturais com TV bidirecional e episódios de síncope, aparentemente desencadeados por estresse físico e emocional (33).

Em 1995, Leenhardt e cols., publicaram um seguimento de 21 pacientes com episódios de TV polimórfica ou bidirecional com coração estruturalmente normal e intervalo QT normal, possivelmente desencadeados por estresse físico ou emocional. Após receberem terapia com betabloqueador, os sintomas e os episódios de TV polimórfica desapareceram, concluindo que o tratamento com esta classe de medicação poderia prevenir novos episódios de síncope e MS (34,35).

Posteriormente, Luis Leite e cols., relataram o caso de uma paciente com diagnóstico de TVPC que faleceu após um episódio prévio de morte súbita abortada aos 14 anos, mesmo em uso de propranolol (36). Este fato levou muitos autores a questionarem se somente o uso desta classe de drogas seria o suficiente para prevenir desfechos fatais em pacientes com TVPC, reforçando mais uma vez a necessidade de estudos aprofundados a respeito desta nova moléstia.

Com os avanços em pesquisas na área de biologia molecular, em 1999 Heikki Swan e cols., identificaram o cromossomo 1q42–q43 como o locus gênico desta

anomalia hereditária (37). Em 2001 descobriu-se uma mutação do tipo *missense* no gene que codifica os canais de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS) cardíaco, conhecido como canais rianodina (RyR2) (37,38).

Em 2002 foi descrita a primeira mutação *nonsense* no gene que codifica a calsequestrina cardíaca (CASQ2), uma proteína relacionada ao metabolismo do cálcio presente no interior do RS, em 3 famílias com TVPC (39).

Atualmente a TVPC é dividida em 2 grandes grupos apesar de existirem outros subtipos de TVPC com outros genes relacionados. As mutações relacionadas ao gene RYR2 (autossômico dominante) são reconhecidas como TVPC tipo 1 e, as mutações relacionadas ao gene CASQ2 (autossômico recessiva) são reconhecidas como TVPC tipo 2 (40).

### **2.4.3. Epidemiologia**

A prevalência exata da TVPC é desconhecida, porém estima-se algo em torno de 1:10 mil indivíduos (41,42). Entretanto, como a TVPC é detectada eletrocardiograficamente através de teste de esforço ou por Holter de 24 horas esta prevalência pode ser ainda maior (43).

A TVPC relaciona-se a 12% das autópsias negativas em pacientes com MS e 1,5% das causas de morte em crianças (44).

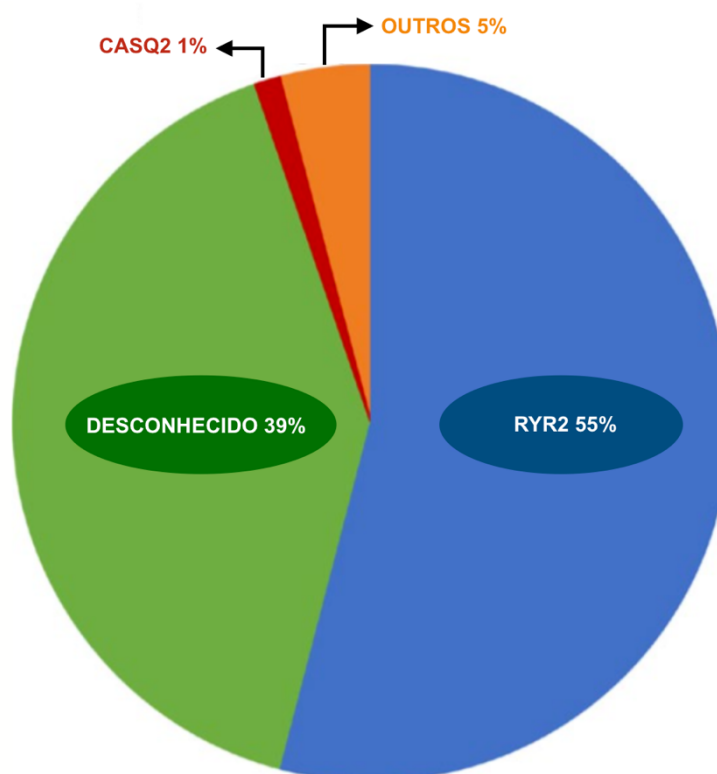
Estudos sugerem que 80% dos pacientes portadores de TVPC sem tratamento irão apresentar algum sintoma durante a vida, e 30% terão uma parada cardíaca como apresentação inicial (30,41,42,45), sendo que em crianças sem tratamento a mortalidade pode chegar a 50% segundo Leenhardt e cols (44–46).

A TVPC é considerada uma doença que acomete principalmente crianças e adolescentes com a maioria dos sintomas aparecendo nas primeiras duas décadas de vida, e uma média de idade de início dos sintomas em torno de 15 ( $\pm 10$ ) anos (43,44). Estudos mais recentes sugerem uma distribuição bimodal do início dos sintomas entre os 10 e 20 anos e posteriormente entre os 32 e 48 anos. No segundo pico de início dos sintomas, as mulheres são mais acometidas que os homens (43,44).

#### 2.4.4. Genética e fisiopatologia

A TVPC resulta de anormalidades na regulação intracelular do cálcio causada por uma mutação no gene RYR2 responsável pela codificação dos canais de liberação do cálcio estocado no RS do músculo cardíaco, ou por uma mutação em homozigose no gene CASQ2, que codifica uma proteína cardíaca chamada calsequestrina responsável pela regulação da liberação do cálcio no citoplasma (47).

Desde o ano de 2001 mais de 200 mutações com ganho de função no gene RYR2 já foram descritas (48). Porém, menos de 60% dos pacientes diagnosticados clinicamente com TVPC possuem mutações relacionadas aos genes RYR2 e CASQ2 (30,42,49) (Figura 7). Aproximadamente 40% dos pacientes não possuem uma mutação identificada.



**Figura 7.** Distribuição genética dos pacientes com TVPC  
Fonte: Modificado de Pérez-Riera 2017

Mutações relacionadas a TVPC também tem sido mapeadas nos cromossomos 1, 4, 7, 14, e 17 (49), e em outros genes como o KCNJ2 que codifica os canais de potássio durante o potencial de ação, esta última dá origem a síndrome de Andersen-

Tawil (SAT) uma fenocópia da TVPC. Genes como Ank2, TRDN e CALM1 também tem sido identificadas em pacientes com manifestações clínicas similares a TVPC (2,43,50).

Mutações relacionadas a estes genes apesar de fazerem diagnóstico diferencial com a TVPC por se apresentarem com TV polimórfica ou bidiferecional, possuem particularidades que poderiam diferenciar estes casos da TVPC. O estudo publicado por Inoue e cols. que comparou pacientes portadores de TVPC e SAT concluiu que apesar de ambos apresentarem TV bidirecional, o desenvolvimento de arritmias ventriculares é suprimida durante o teste de esforço na SAT, diferente do que ocorre com a TVPC (51).

Os testes genéticos são aceitos e utilizados isoladamente como critérios diagnósticos para as cardiomiopatias hereditárias (2). Entretanto como há penetrância incompleta e ampla variabilidade na apresentação dos sintomas, além da sobreposição de mutações genéticas entre as diversas cardiomiopatias conhecidas, é necessário uma correlação entre fenótipo e genótipo para se determinar o tipo de síndrome clínica, e se não houver manifestações clínicas no caso índice, tais características deverão ser investigadas em familiares em que há cosegregação (familiares que possuem a mesma mutação do caso índice).

Para se entender as manifestações clínicas da TVPC é necessário relembrar a fisiologia da contração muscular.

Durante o potencial de ação, os canais de cálcio tipo L voltagem-dependente localizados na membrana celular dos túbulos transversos tipo T são ativados, resultando em um pequeno influxo de cálcio do meio extracelular para o citosol. Essa pequena quantidade de cálcio que adentra o citoplasma é o suficiente para ativar e abrir os canais rianodina presentes na membrana do RS, levando a uma grande liberação de cálcio a partir do RS (seu principal estoque dentro da célula) (47,52,53).

Esse aumento do cálcio no citosol ativa a troponina C, gerando uma cascata de modificações conformacionais dos miofilamentos resultando na contração do músculo cardíaco (47,52,53). Durante a fase de relaxamento do músculo cardíaco, a liberação de cálcio do RS é interrompida, e o excesso de cálcio é recaptado e conduzido para o interior do RS através de uma proteína chamada SERCA, ou então é excretado do intracelular através de um canal de troca  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , reduzindo de forma efetiva as concentrações de cálcio no citosol, o que leva a dissociação do cálcio dos

miofilamentos contráteis permitindo assim o relaxamento muscular (47,53,54). (Figura 8).

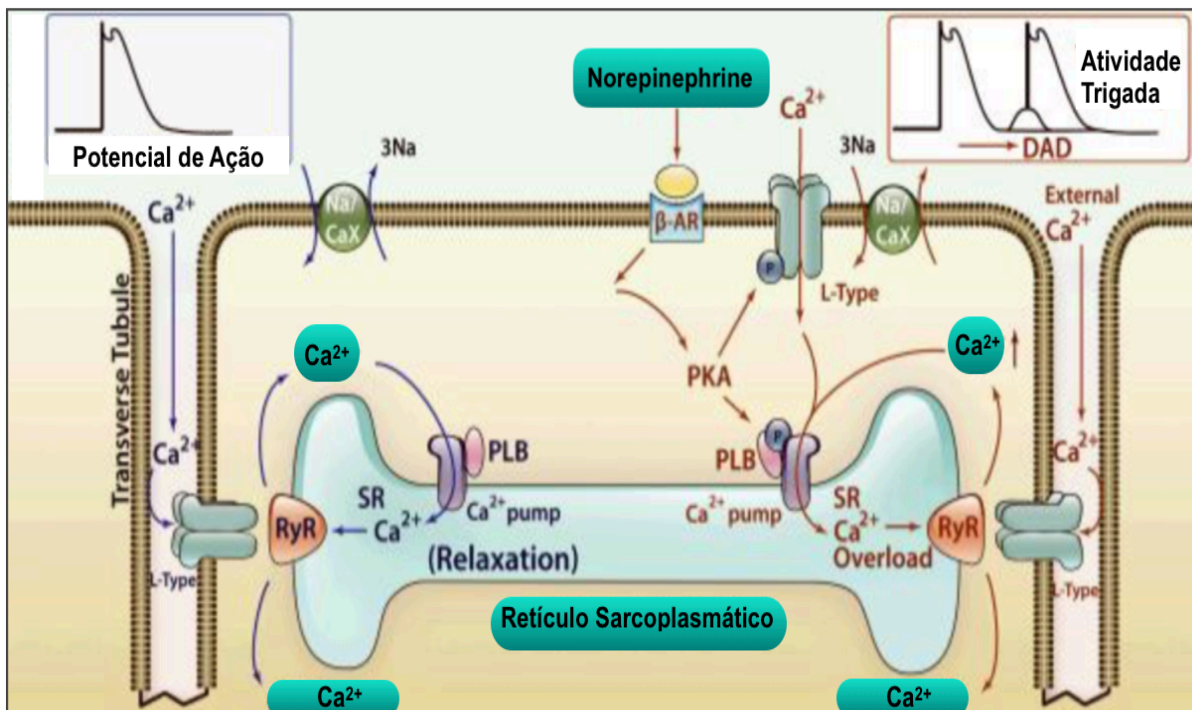


Figura 8. Cardiomiócito e suas estruturas celulares.

Fonte. Adaptado de Priori 2011

Porém a liberação de cálcio do RS também ocorre na ausência de despolarização celular através de um mecanismo chamado de “liberação espontânea de cálcio” que ocorre quando há sobrecarga de cálcio em seus estoques. Esta liberação espontânea de cálcio determinada por sobrecarga de cálcio em seus estoques é chamada de SOICR (store overload-induced  $Ca^{2+}$  release) (47,53).

A SOICR pode alterar o potencial de membrana da célula cardíaca através de liberação extra de íons positivos no citosol (cálcio), gerando pós potenciais tardios, que poderão servir como gatilho para as arritmias (53).

Várias condições levam a uma sobrecarga dos estoques de cálcio e conseqüentemente a SOICR em células cardíacas, como o estresse físico e emocional, a intoxicação por digital, a hipercalcemia, e a isquemia/reperfusão (47).

As catecolaminas liberadas pelo estresse, acoplam-se aos receptores beta adrenérgicos presentes na membrana celular dos cardiomiócitos liberando o segundo mensageiro AMPc que ativa a proteína quinase tipo A responsável pela fosforilação

dos canais de cálcio tipo L permitindo a entrada de cálcio no interior da célula, e fosforilação da proteína fosfolambam (47).

A proteína fosfolambam fisiologicamente inibe a ação da bomba serca (bomba de cálcio presente na membrana plasmática do RS e responsável pela recaptação de cálcio do citoplasma para o interior do RS). Quando a fosfolambam é fosforilada pela proteína quinase tipo A a mesma perde sua ação, e a serca fica ativa captando cálcio para o interior do RS (47).

Em resumo, a estimulação adrenérgica ativa os canais de cálcio tipo L que permitem a entrada de cálcio a partir do meio extracelular para o intracelular e, ao mesmo tempo facilita a ação da serca que capta o excesso de cálcio no citoplasma para o interior do RS, sobrecarregando seus estoques de cálcio e facilitando o mecanismo de SOICR (47).

Os “vazamentos” de cálcio através dos canais rianodina durante o período de diástole determinada pela SOIRC alteram o potencial de membrana e predispõe a geração de pós potenciais tardios que servem como gatilho para arritmias, como por exemplo a taquicardia ventricular polimórfica ou bidirecional (52,55).

Acredita-se que pacientes com TVPC possuem uma falha nos canais RyR2 que permitem o “vazamento” de cálcio porém com o limiar para SOICR menor, ou seja, permitem o vazamento de cálcio do RS a partir de uma sobrecarga menor de seus estoques favorecendo o desenvolvimento de pós potenciais tardios e aumentando a susceptibilidade para o desenvolvimento de arritmias (52,54).

#### **2.4.5. Manifestações clínicas e diagnóstico**

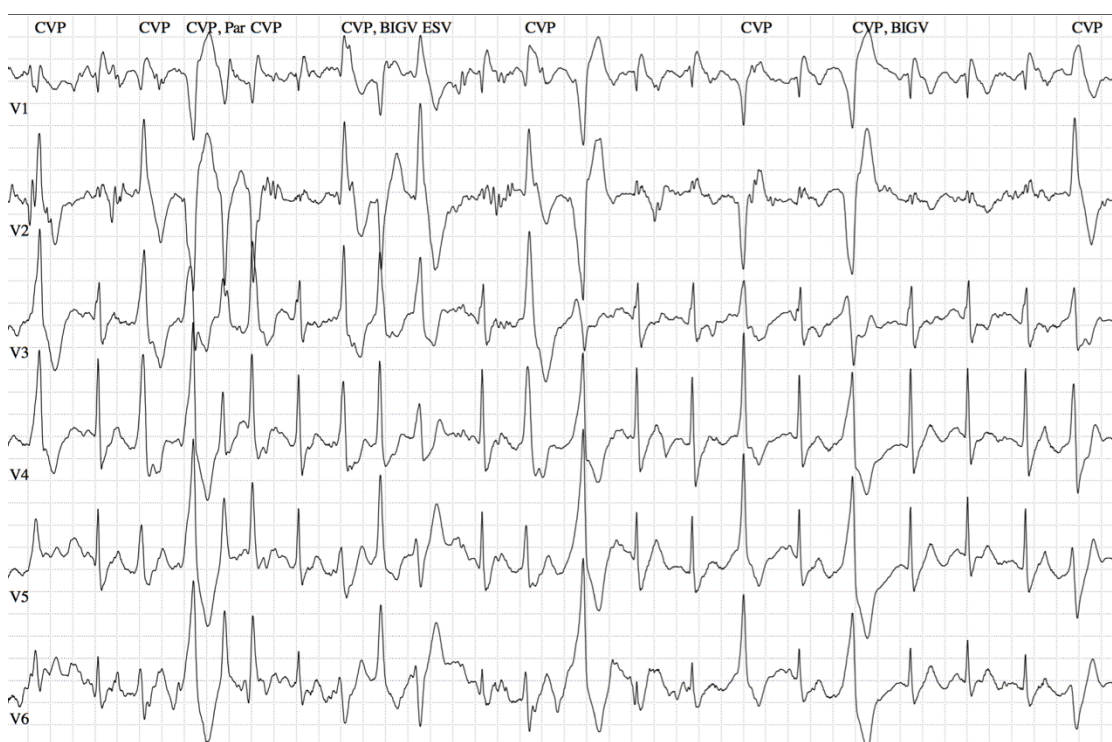
A primeira manifestação clínica da TVPC pode ser um episódio de síncope, definida como perda súbita e transitória da consciência associada a perda do tônus postural com posterior recuperação espontânea da consciência (12), ou mesmo MS desencadeada por exercício físico ou por estresse emocional durante a primeira ou segunda década de vida. Todos os sintomas estão associados a períodos de estresse físico ou emocional (46,56).

Curiosamente a TVPC e a SQT1 compartilham de manifestações clínicas semelhantes como o desenvolvimento de eventos cardíacos (síncope, crise convulsiva e MS) desencadeados por descarga adrenérgica em coração estruturalmente normal. A natação também pode precipitar o desenvolvimento de

arritmias fatais na TVPC assim como é descrito para pacientes portadores de SQT1 (43,57).

Em geral os pacientes com TVPC possuem um eletrocardiograma de repouso normal, ocasionalmente verifica-se uma frequência cardíaca abaixo do esperado para a idade (46,56,58). Durante a atividade física os pacientes podem desenvolver ectopias ventriculares monomórficas, polimórficas ou bidirecionais, bigeminismo ventricular, e TV bidirecional ou polimórfica. Apesar da taquicardia ventricular bidirecional desencadeada pelo esforço físico ser típica de pacientes com TVPC, o desenvolvimento desta arritmia é bastante incomum (43).

A figura 9 ilustra o eletrocardiograma de uma TV bidirecional desenvolvida em um dos pacientes do estudo em questão.



**Figura 9.** Eletrocardiograma de TV bidirecional e TV polimórfica

Fonte: Paciente portador de TVPC das Ilhas Canárias durante teste de esforço.

A TV bidirecional é caracterizada por alternância no eixo elétrico de  $180^\circ$  dos complexos QRS observada nas derivações periféricas (59).

As arritmias supraventriculares também são comuns em pacientes com TVPC como a fibrilação atrial, contração atrial prematura e taquicardia atrial (59).

Conforme descrito por Sumitomo, para o diagnóstico de TVPC os pacientes deverão se encaixar em um dos critérios descritos abaixo:

1. Pacientes com menos de 40 anos que possuem coração estruturalmente normal, eletrocardiograma em repouso sem alterações, e desenvolvimento de batimentos ventriculares prematuros polimórficos ou TV polimórfica / bidirecional induzidos pelo esforço físico ou estresse emocional;

2. Pacientes com coração estruturalmente normal e coronárias normais, eletrocardiograma de repouso normal, e desenvolvimento inexplicado de TV bidirecional, batimentos prematuros polimórficos ou TV polimórfica induzidos pelo esforço físico ou estresse emocional em indivíduos com mais de 40 anos;

3. Pacientes com mutação patogênica associada a TVPC;

4. A TVPC também pode ser diagnosticada em membros de uma família com um caso índice de TVPC que possui coração estruturalmente normal e que apresenta batimentos prematuros ventriculares induzidos pelo esforço físico ou TV bidirecional / polimórfica (56,60).

Por outro lado, para Priori e cols. os pacientes diagnosticados com TVPC devem ser portadores de mutações patogênicas nos genes RYR2 ou CASQ2 ou apresentar TV polimórfica ou bidirecional induzidos pelo estresse físico ou emocional e apresentar coração estruturalmente normal e ECG de 12 derivações normal (2).

#### **2.4.6. Tipos de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica**

##### **1- TVPC1**

Caracterizada pela mutação no gene RYR2 que codifica os canais rianodina localizados na membrana plasmática do RS (47,49).

A maioria das variantes descritas atualmente está relacionada a ganho de função do canal rianodina, porém mutações genéticas relacionadas a perda de função do canal também são descritas. Pacientes com perda de função do canal não apresentam arritmia ventricular desencadeada pelo estresse físico ou emocional e desenvolvem torsade de acoplamento curto (49,61) e fibrilação ventricular idiopática (49,62) desencadeado por pós potenciais precoces (49) e portanto não são considerados TVPC.

Mutações no gene RYR2 também tem sido descrita em pacientes com alteração cardíaca estrutural como por exemplo a não compactação do miocárdio e a displasia arritmogênica do ventrículo direito do tipo 2. Porém nesses casos onde há cardiopatia estrutural as mutações são por grandes deleções no RYR2, enquanto as mutações relacionadas a TVPC são do tipo *missense* (49,63).

## **2- TVPC2**

A TVPC2 está associada a mutações no gene CASQ2 que codifica a proteína calsequestrina presente no interior do RS responsável pelo “aprisionamento” do cálcio no interior desta cisterna (49).

Possui padrão de transmissão genética autossômica recessiva e geralmente são mutações do tipo *nonsense* ou *missense* (49,64,65).

Ocorre em cerca de 1% dos casos de pacientes com TVPC e possuem uma forma de apresentação bem mais agressiva. O início dos sintomas ocorre geralmente em torno dos 7 anos de idade com uma prevalência de MS de 42% (49).

## **3- TVPC3**

A TVPC3 foi descrita em uma família com uma anormalidade no cromossomo 7p22-p24, porém o gene responsável ainda não foi identificado(56).

## **4- TVPC4**

A TVPC4 está associada a mutações no gene ANK2, localizado no cromossomo 4, e responsável por codificar um membro de uma família de proteínas chamada anquirinas. Estas proteínas integram o citoesqueleto da célula muscular e além disso estabilizam o trocador de membrana  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  nos cardiomiócitos. Mutações no ANK2 relacionadas a TVPC são encontradas em até 1% dos pacientes (49).

Mutações no gene CALM1 que codifica a proteína calmodulina, também tem sido associada a TVPC4. A calmodulina é uma proteína relacionada a função dos canais de cálcio tipo L, e estabilização dos canais rianodina. Alterações relacionadas a esta proteína poderão facilmente causar sobrecarga dos estoques de cálcio e vazamento dos mesmos através dos canais rianodina (56,66). O padrão de transmissão das

mutações no gene CALM1 é autossômico dominante, com início dos sintomas ocorrendo em torno dos 04 anos de idade com uma prevalência de MS em torno de 18%(49).

## 5- TVPC5

A TVPC5 tem sido associada a mutações no gene TRDN que codifica a proteína triadina (TRD). A TRD é uma proteína que conecta a calsequestrina ao rianodina, e estabiliza o canal rianodina. Mutações do TRDN podem resultar em vazamentos de cálcio durante a diástole e sobrecarga de cálcio nos cardiomiócitos(56).

A tabela 1 resume os tipos de TVPC.

Tipos de TVPC	Gene relacionado	Proteína	Tipo de alteração	Frequência dos casos (%)
TVPC1	RYR2	Rianodina	Ganho de função	60
TVPC2	CASQ2	Calsequestrina 2	Perda de função	1-2
TVPC3	Locus 7p22-p14	Desconhecido	Desconhecido	Raro
TVPC4	CALM1	Calmodulina	Perda de função	Raro
TVPC5	TRDN	Triadina	Perda de função	Raro

**Tabela 1.** Subtipos de TVPC

Fonte: Adaptado de Sumitomo 2016 e Gollob 2015

### 2.4.7. Prognóstico, estratificação de risco e tratamento

De acordo com Sumitomo, aproximadamente 40% dos pacientes portadores de TVPC morreram subitamente durante um seguimento clínico de 10 anos. Porém, atualmente, acredita-se que com um melhor entendimento da doença e com as medidas de profilaxia primária e secundária essa incidência será menor (56).

Eventos cardíacos fatais também são documentados em pacientes portadores de mutação genética com teste de esforço normal. Esse dado demonstra a importância da avaliação genética familiar e principalmente, que todos os pacientes portadores desta anomalia genética devem receber tratamento com betabloqueador

mesmo com um teste de esforço negativo, já que este cenário poderá mudar a qualquer momento (30,60).

Pacientes com história prévia de morte súbita abortada e, portadores de mutação recessiva no gene CASQ2 também estão sob maior risco de eventos arrítmicos(30).

Hayashi e col. publicaram em 2009 um seguimento de 7,9 anos com 101 paciente portadores de TVPC, demonstrando que pacientes jovens têm maior risco para eventos cardíacos futuros. No entanto a relação entre idade e risco de arritmia é incerto, e provavelmente multifatorial (67).

Supõem-se que como as crianças submetem-se mais a estresses físicos ou emocionais estas possuem manifestações mais severas de TVPC (67), e estima-se que metade dos pacientes terão uma parada cardíaca entre 20 – 30 anos (45).

Com relação ao tratamento, todos os pacientes diagnosticados com TVPC deverão introduzir mudanças no estilo de vida evitando esportes competitivos, exercícios extenuantes e estresses emocionais (2,41).

Os betabloqueadores deverão ser inseridos na prescrição de todos aqueles que apresentem arritmias ventriculares induzidas por estresse, e deverão ser considerados em portadores silenciosos de mutações genéticas para TVPC mesmo após teste de esforço negativo. A associação com flecainida também poderá ser considerada naqueles com síncope recorrente ou taquicardia ventricular polimórfica ou bidirecional a despeito do uso de betabloqueadores (2,41).

Entretanto estudos recentes indicam que em até 19% e 38% dos pacientes portadores de TVPC em uso de BB experimentarão um evento arritmogênico após 4 e 8 anos de tratamento respectivamente (30,68). Além disso, a flecainida apesar de agir inibindo os canais rianodina, também possui propriedades arritmogênicas em pacientes com doença cardíaca estrutural não sendo uma medicação segura neste grupo de pacientes (68). Por isso ainda há muitos estudos buscando a melhor estratégia terapêutica para inibir o desenvolvimento de eventos arrítmicos nos pacientes portadores de TVPC.

Alguns estudos realizados com um derivado da tetracaína (potente anestésico) demonstrou que esta medicação inibe os vazamentos de cálcio a partir do RS, principal mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento de pós potenciais tardios e desenvolvimento de TV polimórfica / bidirecional, surgindo como uma nova classe de droga estabilizadora dos canais rianodina e podendo ser utilizada no tratamento dos pacientes com TVPC (68,69).

Pacientes plenamente tratados, apresentando taquicardia ventricular polimórfica / bidirecional possuem indicação de implante de um cardiodesfibrilador implantável assim como aqueles com história de morte súbita abortada ou síncope recorrente (2,41). A tabela 2 resume a abordagem terapêutica destes pacientes segundo o guideline publicado no ESC 2015 (2,41).

<b>Tratamento</b>	<b>Classe</b>	<b>Nível de evidência</b>
<b>Mudanças no estilo de vida em todos os pacientes com diagnóstico de TVPC: evitar esportes competitivos, exercícios extenuantes e situações de estresse</b>	I	C
<b>BB são recomendados em todos os pacientes com diagnóstico clínico de TVPC (documentação de arritmias ventriculares induzidas por estresse)</b>	I	C
<b>Pacientes com diagnóstico de TVPC com história de MSA, síncope recorrente ou TV polimórfica / bidirecional mesmo com terapia BB otimizada, terão indicação de implante de CDI.</b>	I	C
<b>Terapia com BB deverá ser considerada em familiares com teste genético positivo para TVPC, mesmo com teste de esforço normal.</b>	IIa	C
<b>Pacientes em uso de BB apresentando síncope recorrente ou TV polimórfica / bidirecional, se houver contra-indicação para implante de CDI ou o mesmo não estiver disponível, a associação com flecainida deverá ser considerada como terapia adjuvante.</b>	IIa	C
<b>Considerar flecainida em associação ao tratamento com BB em pacientes com TVPC e portadores de CDI para redução de choques.</b>	IIa	C
<b>Considerar denervação simpática cardíaca esquerda em pacientes com TVPC que apresentem episódios recorrentes de síncope ou TV polimórfica / bidirecional e choques apropriados do CDI mesmo em uso de BB associado ou não a flecainida.</b>	IIb	C
<b>Estudo eletrofisiológico ou estimulação ventricular programada não é recomendada para estratificação de risco para MS.</b>	III	C

**Tabela 2.** Abordagem Terapêutica dos pacientes portadores de TVPC

Fonte: Modificado de Priori 2015.

TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; MSA: morte súbita abortada; CDI: cardiodesfibrilador implantável; BB: betabloqueador

Como visto, a TVPC é uma doença hereditária rara e ainda existem muitas dúvidas a cerca do prognóstico desta doença.

Este trabalho pretende contribuir para o melhor entendimento do prognóstico da doença ao descrever a sobrevida de pacientes de uma única família portadora da mutação p.G357S no gene RYR2, e poderá ser utilizado como guia para manejo clínico através do uso de betabloqueadores e/ou antiarrítmicos e implante de cardiodesfibrilador para prevenção de morte súbita em pacientes selecionados portadores desta mutação.

### 3. Objetivos

✓ **Primário**

- Avaliar a sobrevida de uma coorte de 207 pacientes com a mutação p.G357S no gene RYR2 pertencentes a uma família moradora da ilha hispânica de Gran Canária.

✓ **Secundários**

- Avaliar a média de idade em que ocorreu morte súbita;
- Avaliar a média de idade de início dos sintomas (síncope, pré-síncope e morte súbita abortada);
- Avaliar a sobrevida dos pacientes da coorte que foram submetidos a implante de desfibrilador;
- Avaliar incidência de choque apropriado nesta população;
- Aconselhamento genético após o diagnóstico.

## **4. Materiais e Métodos**

### **4.1. Desenho**

- Estudo observacional longitudinal de coorte retrospectivo.

### **4.2. População Estudada (Casuística)**

Entre 1994 e 2007, 4 famílias aparentemente não relacionadas moradoras das ilhas Canárias (Espanha) foram investigadas devido a 36 casos de MS em pacientes entre 5 – 42 anos (média de idade de 18 anos). Suspeitou-se do diagnóstico de TVPC em uma dessas famílias devido a morte súbita em 3 irmãs em situações de estresse físico e emocional. Por se tratar de uma região de difícil acesso e relativamente isolada, foi realizado um grande estudo genealógico envolvendo estas 4 famílias e constatou-se tratar-se de uma única e grande família com 1404 membros vivos e um ancestral comum nascido em 1749.

Todos os 1404 indivíduos vivos foram investigados para a presença de mutações nos genes RYR2 e CASQ2 ambos relacionadas a TVPC. Alguns dos falecidos também foram investigados para tais mutações, a chamada autópsia molecular.

A investigação genética foi realizada no Centro de Genética Cardiovascular, Universidade de Girona – IDIBGI, Girona (Espanha), e ao fim da mesma foram encontrados 207 pacientes, todos portadores de uma mutação do tipo missense no exon 13 do gene RYR2, localizada no cromossomo 1q43, onde a base adenina foi substituída pela base guanina na posição 1069 da sequência codificada, o que resultou na substituição do aminoácido glicina por serina na posição 357 (p.G357S) da proteína RyR2.

O estudo genético desta população foi publicado na revista Heart Rhythm em Outubro/2016 com o tema “Clinical and molecular characterization of a cardiac ryanodine receptor founder mutation causing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia” (34).

Destes 207 testes genéticos positivos, 201 encontravam-se vivos no momento do diagnóstico e foram acompanhados através de consultas ambulatoriais e teste ergométrico seriados. Por se tratar de uma moléstia hereditária, o seguimento iniciou-se no momento do nascimento e estendeu-se até a data da última consulta.

### **4.3. Critério de inclusão**

- Todos os pacientes desta família diagnosticados geneticamente com a mutação p.G357S no gene RYR2.

### **4.4. Desfechos**

- Morte súbita;
- Mortalidade por todas as causas;

### **4.5. Análise dos desfechos e seguimento dos pacientes**

Os pacientes foram acompanhados nas ilhas Canárias, na clínica Dr. Fernando Wangüemert Pérez, tendo registros de prontuários eletrônicos. Todos foram submetidos a avaliação clínica, ecocardiograma, teste ergométrico e holter. Todas as avaliações clínicas e todos os exames complementares foram realizados pelo mesmo avaliador, um cardiologista espanhol com 25 anos de experiência clínica.

A sobrevida dos 207 pacientes e a data daqueles que faleceram foi estabelecida pela autora desta dissertação através da revisão dos prontuários eletrônicos e informações fornecidas diretamente pelo investigador espanhol desta pesquisa.

### **4.6. Variáveis analisadas**

- ✓ Sexo;
- ✓ Idade;
- ✓ Idade na qual foi realizado o diagnóstico de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica;
- ✓ Idade do primeiro sintoma;
- ✓ Causa da morte;
- ✓ Idade em que ocorreu morte súbita;
- ✓ Presença de sintomas;
- ✓ Tratamento medicamentoso;
- ✓ Indicação para o implante de desfibrilador;

- ✓ Idade na qual foi realizado o implante de desfibrilador;
- ✓ Choques apropriados do desfibrilador.

#### **4.6.1. Definição das variáveis**

- ✓ Morte súbita: morte de causa não traumática, ocorrendo dentro de uma hora do início dos sintomas em um paciente aparentemente são;
- ✓ Sintomas:
  - Síncope: perda súbita e transitória da consciência associado a perda do tônus postural com posterior recuperação espontânea da consciência.
  - Pré-síncope definido como turvação e escurecimento da visão, porém sem perda completa da consciência.
  - Morte súbita abortada: instalação súbita de arritmia grave sem pulso que implica em parada cardio-respiratória por (TV/FV), revertida pela instituição de tratamento imediato.
- ✓ Choque apropriado do desfibrilador: o choque foi considerado apropriado quando o aparelho reconheceu e tratou adequadamente, conforme programação, a fibrilação ventricular (FV) e as taquicardias ventriculares sustentadas (TV).

#### **4.7. Análise estatística**

As variáveis contínuas foram expressas em médias  $\pm$  desvio padrão e medianas com intervalos interquartis. A análise de variáveis discretas foi realizada pelo teste exato de Fisher.

O teste de Kaplan Meier foi utilizado para a avaliação da sobrevida dos pacientes do estudo a partir das datas de nascimento e a última data de atendimento ambulatorial ou data do óbito, obtidas através da análise dos prontuários de todos os pacientes selecionados. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio dos programas “Statistical Data Analysis – SPSS” e Microsoft Excel com as datas no formato dd.mm.yyyy.

#### **4.8. Aspectos bioéticos**

Todos os pacientes do estudo firmaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para a realização do teste genético que foi obtido durante a primeira consulta pelo investigador espanhol desta pesquisa autorizando a publicação de dados encontrados (ANEXO 1).

No presente estudo a pesquisadora assinou um termo de sigilo e confidencialidade dos dados (ANEXO 2).

Os pesquisadores espanhóis em contato direto com os pacientes do estudo e responsáveis pela coleta das informações com os mesmos, têm conhecimento desta dissertação e concordaram com a realização do mesmo.

## 5. Resultados

### 5.1. Descrição da população

Dos 1404 pacientes avaliados geneticamente, 207 eram portadores da mutação p.G357S no gene RYR2. Oito pacientes portadores da mutação faleceram, sendo que 06 deles por morte súbita antes do diagnóstico o qual foi realizado através de autópsia molecular, e 02 faleceram por outras causas. A figura 10 resume a a casuística do estudo.

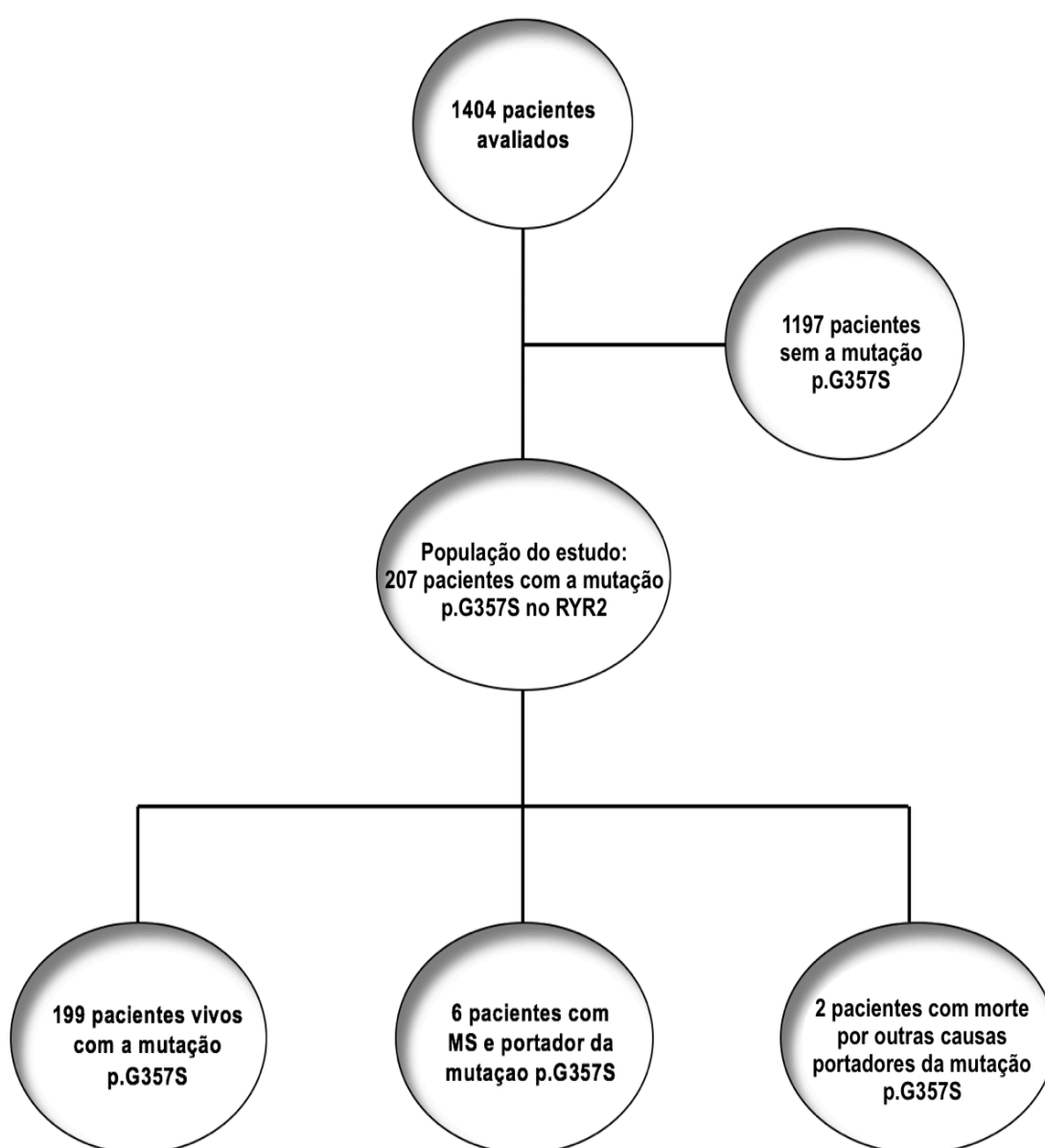


Figura 10. Pacientes do estudo

A prevalência desta mutação entre os habitantes das ilhas Canárias foi de 1 : 10 mil pacientes, e de 1470 : 10 mil pacientes nesta família. O médico pesquisador espanhol não forneceu informações sobre casamentos cosanguíneos para esta pesquisa.

A avaliação dos 207 pacientes do estudo demonstrou que há uma prevalência da doença maior no sexo feminino (55,1%) em relação ao masculino (44,9%).

A média de idade dos pacientes desta família diagnosticados com a mutação ao fim do seguimento foi de 41,2 anos, com uma mediana de 42,5 anos. A idade mais prevalente dos pacientes diagnosticados com TVPC foi de 42 anos. O paciente mais idoso ao fim do seguimento tinha 82 anos.

O paciente com diagnóstico genético mais precoce foi identificado no momento do nascimento (coletou amostra de sangue para a investigação genética por pertencer a uma família onde já havia sido identificada a mutação em questão), o paciente mais idoso foi identificado aos 81 anos. A média de idade do diagnóstico foi de 36,3 anos.

Somente 141 pacientes do estudo tinham eletrocardiograma basal no início do seguimento, a menor frequência cardíaca (FC) encontrada nos eletrocardiogramas foi de 45bpm e a maior de 114bpm com uma média = 73,9bpm. Dezoito pacientes apresentaram FC < 60bpm (12,7%).

A média de idade dos pacientes que faleceram foi de 23,5 anos, com uma mediana de 16 anos, a idade mais frequente em que houve morte súbita foi de 14 anos. A idade do paciente mais jovem a falecer foi de 09 anos e a máxima foi de 62 anos.

Analisando-se apenas os 06 pacientes que faleceram subitamente, teremos uma média de idade de óbito de 18 anos e uma mediana de 16 anos. O paciente que faleceu mais jovem tinha 09 anos e o que faleceu mais idoso tinha 33 anos.

Dois pacientes faleceram de modo não súbito, um aos 18 anos por leucemia e o outro aos 62 anos por “trombose”.

A mortalidade por todas as causas nestes pacientes foi de 3,9%, e de MS foi de 2,9%.

Em relação ao uso de medicamentos para prevenção de arritmias ventriculares, somente em 67,6% houve aderência ao tratamento.

Quarenta e quatro pacientes tinham sido submetidos ao implante de cardiodesfibrilador. A média de idade em que estes pacientes foram submetidos ao implante deste dispositivo foi de 32,4 anos, com uma mediana de 35 anos. O paciente

mais jovem a ser submetido a implante de desfibrilador tinha 7 anos, o paciente mais idoso tinha 75 anos.

A tabela 3 resume as características da população do estudo.

<b>Características da população</b>	<b>Total / (%)</b>
<b>População total</b>	207 (100%)
<b>Óbitos por todas as causas</b>	08 (3,9%)
<b>Morte súbita</b>	06 (2,9%)
<b>Sexo</b>	
- Masculino	93 (44,9%)
- Feminino	114 (55,1%)
<b>Idade no último seguimento</b>	
- Média $\pm$ DP	41,1 $\pm$ 21,4 anos
- Mediana (IIQ)	42 anos (24,5 - 56)
<b>Idade no momento do diagnóstico genético</b>	
- Média $\pm$ DP	36,3 $\pm$ 21,2 anos
- Idade mínima	Menos de 30 dias de vida
- Idade máxima	81 anos
<b>Frequência cardíaca basal</b>	
- Média	73,9bpm
<b>Idade no momento do óbito</b>	
- Média $\pm$ DP	24,2 $\pm$ 18,5 anos
- Mediana (IIQ)	14 anos (13 – 33)
<b>Tratamento medicamentoso</b>	
Sem tratamento	65 (31,4%)
Com tratamento	140 (67,6%)
<b>Número de pacientes com CDI</b>	44 (21,3%)
<b>Idade no momento do implante do CDI</b>	
- Média $\pm$ DP	32,4 $\pm$ 14,3 anos
- Mediana (IIQ)	35 anos (19 – 41,5)

**Tabela 3.** Característica da população

DP - desvio padrão; IIQ – intervalo interquartil; CDI – cardiodesfibrilador implantável

## 5.2. Sobrevida dos pacientes do estudo

Utilizando-se o método de Kaplan Meier obtemos a figura 11 onde a variável “anos de vida na última consulta” ou “idade do óbito” foi definido como o evento censurado e o estatus “óbito” indica o declínio na curva de sobrevida.

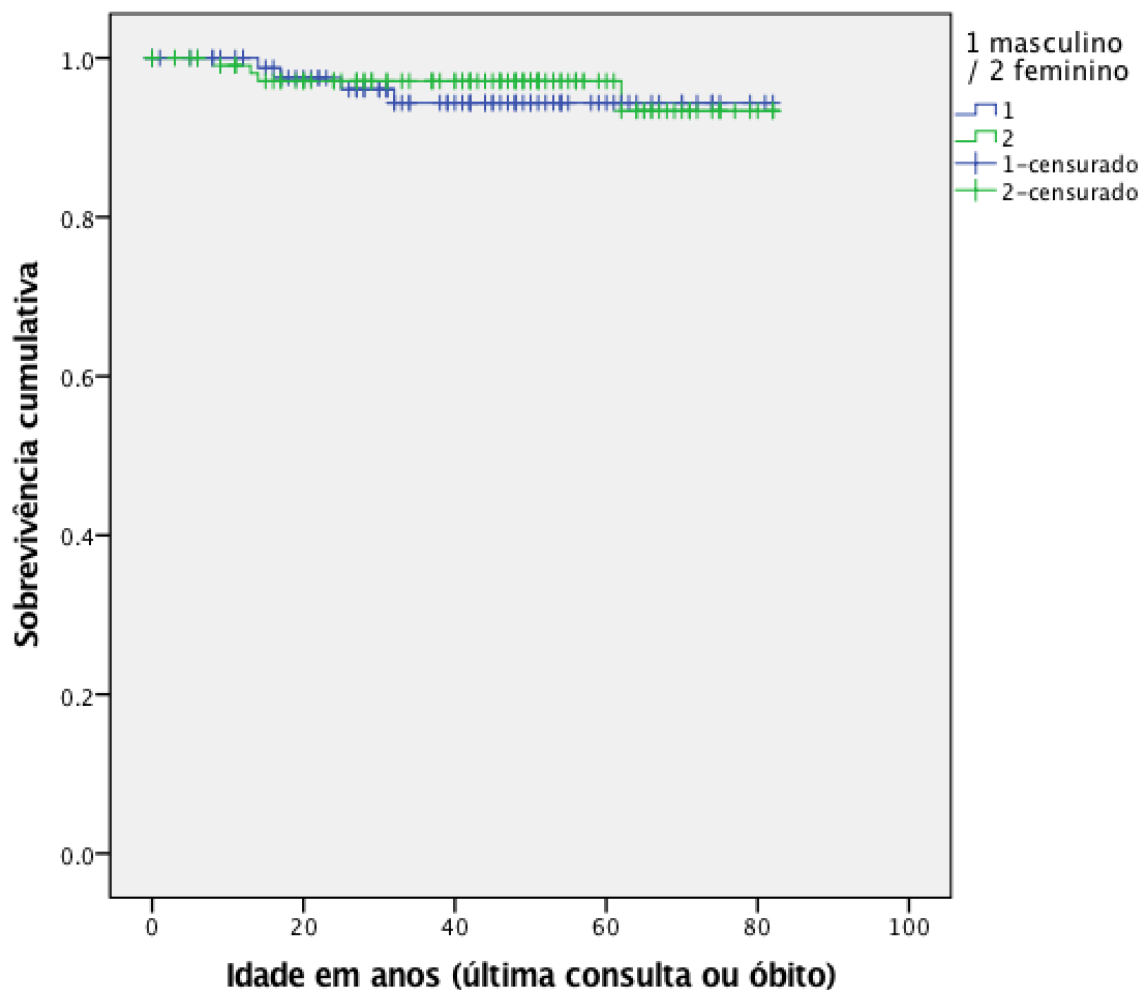


Figura 11. Sobrevida dos pacientes portadores da mutação p.G357S no gene RYR2

A curva de sobrevida dos pacientes do estudo mostra que os pacientes portadores da mutação p.G357S possuem uma sobrevida alta. A estimativa de sobrevida dos pacientes do sexo masculino é de 78,6 anos (DP = 1,6 anos; IIQ 75,4 - 81,8 anos), e no sexo feminino é de 79,2 anos (DP = 1,3 anos; IIQ 76,5 - 81,8 anos). A maior taxa de mortalidade ocorre nas 2 primeiras décadas de vida sendo maior no sexo masculino.

### 5.3. Sobrevida dos pacientes portadores de cardiodesfibrilador

A média de idade dos pacientes portadores de CDI no fim do seguimento foi de 39 anos. O paciente mais jovem tinha 08 anos e o mais idoso tinha 82 anos. Nenhum paciente portador de CDI faleceu ao longo do seguimento.

### 5.4. Sintomas na população estudada

Durante a avaliação dos prontuários, encontrou-se 53 pacientes (25,6%) com relato de síncope, pré-síncope ou morte súbita abortada ao longo da vida (antes ou após o diagnóstico), sendo que em 50 deles havia queixa de síncope ou pré-síncope como sintoma inicial.

Um paciente teve morte súbita abortada aos 39 anos. Em 03 dos 06 pacientes que tiveram morte súbita não havia relato sobre sintomas prévios.

Não havia nenhuma informação nos prontuários sobre sintomas em 2 dos pacientes que encontravam-se vivos.

A média de idade de início dos sintomas foi de  $24,9 \pm 16,5$  anos sendo o nono ano de vida o período mais frequente de início dos sintomas. A menor idade em que houve o primeiro sintoma foi em um bebê do sexo feminino com 3 meses que apresentou síncope após receber vacina intramuscular. Esta mesma paciente apresentou morte súbita aos 9 anos em uma piscina.

Dos outros 5 pacientes que tiveram MS, um tinha 13 anos e faleceu brincando em um parque de diversões, outros 2 faleceram aos 14 e 25 anos após discussão com os amigos, o outro teve MS enquanto dançava e o último dos 6 faleceu aos 33 anos durante ato sexual. Em todos os 6 pacientes com MS o diagnóstico genético foi *post mortem*.

A tabela 4 resume a sintomatologia dos pacientes estudados

Sintomatologia	Total (%)
Síncope, pré-síncope, MSA	53 (25,6%) pacientes
Sem informações	3 pacientes
Idade do primeiro sintoma	
- Média $\pm$ DP	24,9 $\pm$ 16,5 anos
- Mediana (IIQ)	21,5 (12,2 - 35,25) anos

**Tabela 4.** Sintomas dos pacientes com TVPC  
MSA – morte súbita abortada

## 5.5. Tratamento

Todos os pacientes com diagnóstico genético foram aconselhados a se tratar com BB e/ou com flecainida, independente da presença de sintomas ou arritmias ventriculares documentadas. Em todos os casos foi desaconselhado a prática de esportes competitivos. O anexo 3 fornece uma cópia da orientação em relação a prática de esportes fornecida a todos os pacientes portadores da mutação em questão.

Tiveram 02 pacientes no estudo sem informações no prontuário sobre o uso de medicamentos.

Na data da última consulta do seguimento ou do óbito, 65 pacientes estavam sem tratamento medicamentoso, a maioria deles por recusa terapêutica, 76 pacientes (36,7%) estavam em uso de propranolol. Três pacientes estavam somente com flecainida, e 09 pacientes encontravam-se em uso concomitante de BB e flecainida. Três pacientes estavam em uso de nebivolol e um paciente em uso de labetalol. Os outros BB utilizados no estudo além do propranolol foram o atenolol, o bisoprolol, o nadolol e o metoprolol.

A tabela 5 resume as medicações utilizadas neste grupo de pacientes.

<b>Tratamento Medicamentoso</b>		
	<b>Total</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Sem tratamento	65	31,4
Atenolol	5	2,4
Propranolol	76	36,7
Bisoprolol	39	18,8
Nadolol	1	0,5
Metoprolol	3	1,4
Flecainida	3	1,4
BB + Flecainida	9	4,3
Nebivolol	3	1,4
Labetalol	1	0,5
Sem informações	2	1,0
<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>100</b>

**Tabela 5.** Tratamento Medicamentoso  
BB: betabloqueador

A tabela 6 mostra a terapia combinada utilizada nesta população como por exemplo a associação de BB com antiarrítmico e/ou com CDI.

<b>Tratamento</b>		
	<b>Total</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Sem tratamento	53	25,6
BB	104	50,2
CDI	12	5,8
Flecainida	2	1,0
BB + CDI	24	11,6
BB + Flecainida + CDI	7	3,4
Flecainida + CDI	1	0,5
BB + Flecainida	2	1,0
Sem informações	2	1,0
<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>100</b>

**Tabela 6.** Terapia combinada  
BB: betabloqueador; CDI: cardiodesfibrilador implantável

Ao analisar-se a terapia utilizada nos pacientes portadores de CDI observa-se que dos 65 pacientes sem tratamento medicamentoso relatado anteriormente, 12 são portadores de CDI e recusaram a terapia medicamentosa.

A tabela 7 mostra o tratamento recebido pelos pacientes portadores de CDI.

<b>Tratamento em pacientes portadores de CDI</b>		
	<b>Total</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Sem tratamento	12	27,3
Propranolol	12	27,3
Bisoprolol	8	18,2
Metoprolol	2	4,5
Flecainida	1	2,3
BB + Flecainida	7	15,9
Nebivolol	1	2,3
Labetalol	1	2,3
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

**Tabela 7.** Tratamento dos pacientes portadores de CDI  
BB: betabloqueador

Destes pacientes portadores de CDI, em 07 foi associado betabloqueador e flecainida por manutenção de arritmia ventricular no TE ou para tratamento adjunto de fibrilação atrial. Um paciente recebeu tratamento somente com flecainida.

Quanto a indicação para implante de CDI, foram utilizados os seguintes critérios: episódios prévios de pré-síncope, síncope, MS abortada e o desenvolvimento de arritmias ventriculares complexas durante o seguimento. A indicação mais prevalente foi a presença de episódios de síncope seguido de desenvolvimento de arritmias ventriculares complexas durante os testes de esforço realizados ambulatorialmente. Somente 1 paciente teve MS abortada e recebeu CDI como profilaxia secundária.

A tabela 8 descreve os achados que motivaram a indicação do implante de desfibrilador nesta população.

<b>Indicação de CDI</b>		
	<b>Total</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Pré-síncope	5	11,4
Síncope	20	45,5
MS abortada	1	2,3
Arritmia ventricular documentada em TE	18	40,9
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

**Tabela 8.** Indicação de CDI  
MS: morte súbita; TE: Teste ergométrico

Sete dos 44 pacientes portadores de CDI, receberam choque durante o seguimento, totalizando 11 choques sendo 6 choques apropriados observados em 4 pacientes e 5 choques inapropriados observados em 3 pacientes. Dos 4 pacientes com choques apropriados, 3 estavam em terapia combinada com BB e flecainida e o outro em monoterapia com propranolol. Nenhum dos 12 pacientes que se recusaram a usar terapia antiarrítmica ou betabloqueador teve choque apropriado.

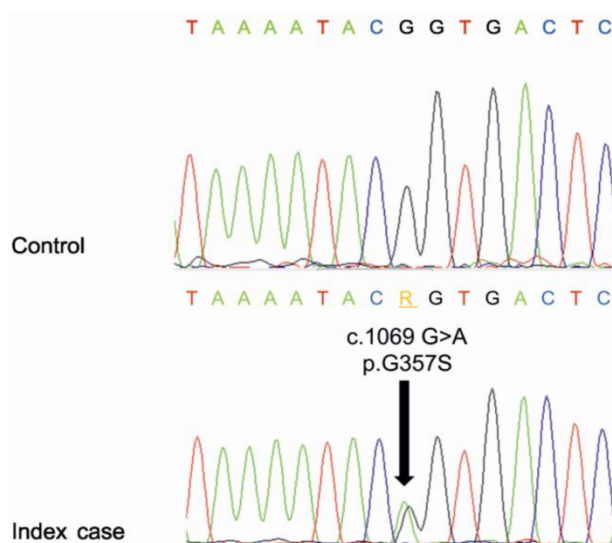
Os ANEXOS 4 e 5 contém informações sobre cada paciente do estudo.

## 6. Discussão

A TVPC tipo 1 é ocasionada por mutações patogênicas no gene RYR2 que codifica os canais rianodina responsáveis pela regulação do metabolismo do cálcio no cardiomiócito (47,49).

Atualmente mais de 200 variantes relacionadas a ganho de função da proteína RyR2 já foram descritas, porém muitas mutações encontradas são polimorfismos benignos ou variantes com significado incerto (49).

A presente dissertação analisa as características de uma coorte portadora de uma mutação em que a base adenina foi substituída pela base guanina na posição 1069 da sequência codificada, o que resultou na substituição do aminoácido glicina por serina na posição 357 (p.G357S) da proteína RyR2 (figura 12) (34), descoberta recentemente numa população das ilhas Canárias. O estudo funcional da mutação demonstrou que há sensibilidade aumentada a cafeína e aumento da atividade SOICR em condições que mimetizam estresse adrenérgico (34).

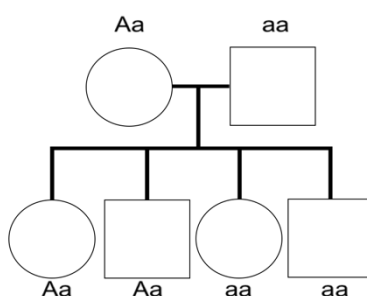


**Figura 12.** Eletroferograma da mutação p.G357S no RYR2

Fonte: Cedido por Wanguemert e cols. 2015

Analisando-se isoladamente a frequência genética desta mutação nesta família, considerando que em mutações de transmissão autossômico dominante há um risco de até 50% de transmissão para a prole, a prevalência encontrada de 14,7% é baixa.

A figura 13 esquematiza o heredograma de uma mutação autossômica dominante.



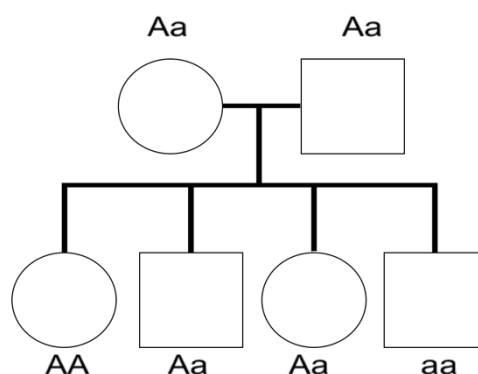
50% de Risco de transmissão

**Figura 13.** Heredograma de uma mutação autossômica dominante

Neste heredograma a mãe é portadora da mutação e apresenta o fenótipo desta anomalia com risco de 50% de transmissão para sua prole.

Fonte: Criado pela autora desta dissertação

Não há informações sobre consanguineidade, porém tendo em vista que as Ilhas Canárias é um arquipélago de ilhas isoladas, de difícil acesso e localizadas no Oceano Atlântico, existe a possibilidade de alguns destes pacientes do estudo terem realizado casamento consanguíneo o que deveria aumentar ainda mais a prevalência da mutação nesta família como exemplificado no heredograma da figura 14.



75% de Risco de transmissão

**Figura 14.** Heredograma de uma mutação autossômica dominante em casamento consanguíneo.

Fonte: Criado pela autora desta dissertação

Neste heredograma tanto a mãe quanto o pai são portadores da mutação e ambos apresentam o fenótipo desta anomalia com risco de 75% de transmissão para sua prole

Quando analisa-se a prevalência desta mutação em relação a população das Ilhas Canárias observa-se que a prevalência de 1: 10 mil habitantes é alta sendo a mesma da estimativa mundial (70).

Entretanto há que se ressaltar que durante a avaliação genética desta população com vários casos de MS em idade jovem, foram descobertas outras mutações patogênicas associadas ao gene RYR2 além da mutação p.G357S e que não foram consideradas neste estudo. Assim, a prevalência de mutações associadas aos canais rianodina nos habitantes das ilhas Canárias é ainda maior do que a estimativa mundial.

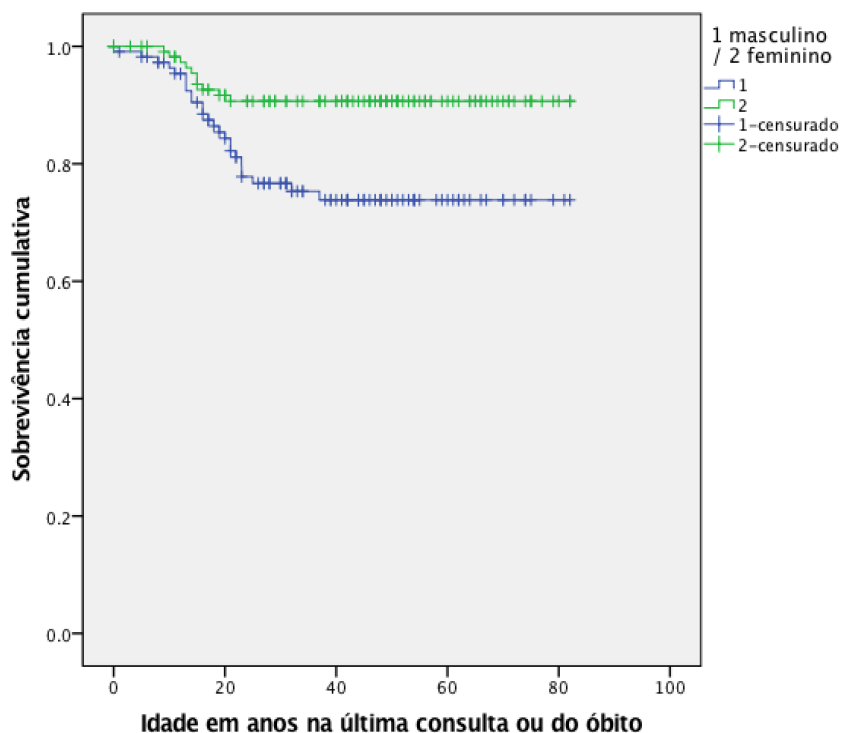
Analisando-se a curva de sobrevida destes pacientes observou-se que os mesmos possuem uma expectativa de vida semelhante a população espanhola que é de 83,3 anos segundo dados do Instituto Nacional de Estatística e Banco Mundial, visto que somente 06 pacientes que possuíam o diagnóstico genético tiveram MS em idade precoce.

Na população do estudo 56,8% dos pacientes tinham mais de 40 anos, e até o momento estavam livres de eventos fatais. A idade média ao fim do seguimento foi de  $41,1 \pm 21,4$  anos. A taxa de mortalidade de 2,9% por morte súbita é muito inferior a mortalidade de 30% descrita na literatura, demonstrando um caráter menos agressivo da doença na população do presente estudo (1,71,72).

Porém quando consideramos eventos cardíacos fatais e não fatais (MS, síncope e pré-síncope), 53 pacientes (25,6%) tiveram história de eventos previamente ao diagnóstico, estatística semelhante a encontrada no estudo de seguimento por Hayashi e cols (67). Consideramos pré-síncope como sintoma, já que o mesmo foi utilizado pelo profissional que acompanhou estes pacientes como critério inclusive para o implante de CDI em 05 destes.

Como a prevalência de eventos fatais nesta população foi muito inferior ao esperado segundo dados divulgados previamente a respeito dos pacientes portadores de TVPC, foi realizado um grande estudo retrospectivo através da árvore genealógica desta família e encontrou-se alguns outros casos, segundo diagnóstico no atestado de óbito de MS os quais considerou-se aqueles com idade inferior a 40 anos, e portanto presumiu-se que os mesmos possuíam TVPC e a mutação p.G357S por pertencerem a mesma família.

Encontrou-se outros 28 pacientes que tiveram MS antes dos 40 anos. A figura 15 demonstra a sobrevida desta família considerando os 34 pacientes (6 com a mutação e 28 com o diagnóstico de presunção) com morte súbita.



**Figura 15.** Curva de sobrevivência dos paciente portadores da mutação p.G357S e daqueles com diagnóstico presuntivo de TVPC

A sobrevida média calculada a partir do método de Kaplan Meier para o sexo masculino é de 65,3 anos e para o sexo feminino é de 75,7 anos.

Neste caso os homens possuem uma sobrevida menor do que as mulheres apesar de estudos mais recentes não demonstrarem uma correlação entre fenótipos mais severos de TVPC tipo 1 e o gênero (73).

Observou-se ainda que a maior taxa de mortalidade (10-20%), ocorre nas duas primeiras décadas de vida.

A prevalência de MS seria de 14,6%, considerando-se o viés de que todos os outros familiares destes 28 pacientes que provavelmente tinham a mutação no gene RYR2 e que não tiveram eventos fatais súbitos ao longo de suas vidas não foram considerados nesta estimativa, o que superestima ainda mais a taxa de mortalidade encontrada.

Assumir essas premissas é apenas especulação, mas é em exercício do pior cenário e ainda assim a prevalência de MS é baixa.

Estudos recentes sugerem que a localização da mutação no RyR2 poderia ter um forte papel na estratificação de risco dos pacientes com TVPC. O que poderia explicar o porquê em alguns casos a TVPC se apresenta com uma alta prevalência de MS e em outros a apresentação é mais branda.

Familiares com mutação no domínio C terminal da proteína mostraram um fenótipo mais severo ao produzir vazamento crônico de cálcio através dos canais rianodina, vazamento este maior durante a atividade simpática, em contraste com mutações no domínio central e n-terminal que somente demonstram função anormal durante o estresse (71,74).

A mutação p.G357S descrita por Wanguemert et al. está localizada no domínio N-terminal, o que poderia justificar a maior sobrevida e menor taxa de mortalidade desta família.

Outro ponto a se discutir nessa dissertação é a má aderência terapêutica desta coorte onde 31,4% dos pacientes após o diagnóstico genético se recusaram a iniciar o tratamento com BB, faziam uso irregular ou interromperam o tratamento medicamentoso durante o seguimento. Não houve MS após o diagnóstico, somente um caso de MS abortada prévia ao diagnóstico e não há a informação se a paciente fazia uso de BB na ocasião ou não.

Mesmo entre os 44 pacientes que foram submetidos ao implante de CDI, houve má aderência ao tratamento com 27,3% de abstenção. Todos os 04 pacientes que tiveram choque apropriado estavam em uso de BB em terapia combinada ou não com a flecainida.

Os dados estatísticos em relação a esta mutação já caracterizada como patogênica e culpada pelos casos de MS nesta família, revelam que há baixa taxa de mortalidade e sobrevida longa livre de eventos fatais.

Além disso, testes funcionais da mutação comprovaram que há vazamento de cálcio através dos canais rianodina quando a célula em pesquisa é submetida a estresse adrenérgico com geração de pós potenciais tardios e que servem de gatilho para o desenvolvimento de TV bidirecional, confirmando a provável proteção dos BB nestes casos (34).

Entretanto questiona-se porque o fenótipo da TVPC nesta população é mais agressivo com eventos fatais somente em alguns casos, e porque mesmo em casos

que os pacientes estavam plenamente medicamentados com BB, alguns tiveram arritmia ventricular sustentada e choque apropriado, enquanto aqueles 31,4% que se recusaram a se tratar permaneceram livres de eventos, assim como todos os 56,4% que se encontram com mais de 40 anos e portanto acima da faixa etária esperada para MS, não tiveram eventos fatais até então.

As respostas para esses questionamentos ainda permanecem obscuras. Talvez alguns dos membros dessa família possuam uma outra mutação considerada como polimorfismo ou então uma mutação em um outro gene não relacionado e que agem como protetoras bloqueando o vazamento de cálcio a partir dos canais rianodina.

A análise desta família em que todos os 207 pacientes estudados possuem a mesma mutação, se mostra de expressiva importância, já que todos os estudos de seguimento publicados até o momento, incluindo o maior deles publicado por Van Der Werf e col. com uma coorte de 116 pacientes em 15 famílias relacionadas, são de mutações diferentes dentro do gene RYR2, além de possuírem um tamanho amostral equivalente a quase metade desta coorte.

Atualmente está bem estabelecido que algumas mutações são mais patogênicas do que outras o que justificaria uma penetrância incompleta da doença. Porém, esta coorte que habita a mesma região e possui a mesma mutação também possui penetrância incompleta da doença, reforçando a necessidade de um maior entendimento e de estudos a respeito desta e das outras canalopatias.

Por outro lado, a avaliação das características desta população ao demonstrar uma sobrevida elevada e dúvidas acerca do real benefício do uso de betabloqueadores como principal mecanismo de profilaxia para MS, questiona-se a necessidade de manutenção desta classe de drogas.

Entretanto, até que novos estudos genéticos nesta família sejam realizados buscando-se outras mutações associadas que funcionalmente comprovem a proteção ou mesmo aumente a patogenicidade em alguns destes indivíduos e tendo-se em vista os mecanismos fisiopatológicos descritos nesta dissertação que levam ao desenvolvimento das arritmias ventriculares malignas, é de bom senso a manutenção desta classe de medicamentos a todos os pacientes diagnosticados como portadores desta patologia, assim como a proibição da prática de esportes competitivos.

## 7. Limitações

- Todas as informações a respeito dos pacientes do estudo foram fornecidas pelo médico espanhol que acompanhou os pacientes;
- A autora da dissertação não teve acesso aos pacientes do estudo, portanto dúvidas acerca da história clínica como por exemplo as circunstâncias em que houve determinados sintomas não puderam ser esclarecidas;
- Os 28 pacientes que morreram subitamente previamente ao início da avaliação genética nesta família não puderam ser diagnosticados como portadores desta mutação já que as mortes ocorreram muitos anos antes desta pesquisa e em situações obscuras;

## 8. Conclusões

- O estudo da sobrevida da coorte de 207 pacientes portadores da mutação p.G357S no gene RYR2 demonstrou uma baixa prevalência de MS e uma sobrevida semelhante a da população geral da Espanha;
- A média de idade de MS nesta família foi de 23,5 anos e a idade mais frequente em que houve morte súbita foi de 14 anos;
- A média de idade de início dos sintomas foi de  $24,9 \pm 16,5$  anos sendo o nono ano de vida o período mais frequente de início dos sintomas;
- Todos os pacientes submetidos ao implante de desfibrilador encontravam-se vivos ao fim do seguimento;
- Quatro dos pacientes portadores de cardiodesfibrilador tiveram choque apropriado mesmo com tratamento medicamentoso adequado;
- Todos os pacientes diagnosticados como portadores da mutação p.G357S no gene RYR2 deverão receber betabloqueador até a dose máxima tolerada e evitar a prática de esportes competitivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):69–74.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, 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 Nov 1;36(41):2793–867.
3. Marrugat J, Elosua R, Gil M. Muerte súbita (I). Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Sep 1;52(9):717–25.
4. Tomaselli GF. Introduction to a Compendium on Sudden Cardiac Death Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Circ Res*. 2015 Jun 5;116(12):1883–6.
5. de Asmundis C, Brugada P. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jan 1;13(Supl.A):2–6.
6. Braggion-Santos MF, Volpe GJ, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA, Schmidt A. Sudden Cardiac Death in Brazil: A Community-Based Autopsy Series (2006-2010). *Arq Bras Cardiol*. 2015 Feb;104(2):120.
7. Spurgeon D. Sudden cardiac deaths rise by 10% in young Americans. *BMJ*. 2001 Mar 10;322(7286):573.
8. Deo R, Albert CM. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2012 Jan 31;125(4):620–37.
9. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing Incidence of Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation, 1980-2000. *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):3008–13.
10. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden Cardiac Death With Apparently Normal Heart. *Circulation*. 2000 Aug 8;102(6):649–54.
11. Lopshire JC, Zipes DP. Sudden cardiac death: better understanding of risks, mechanisms, and treatment. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1134–6.
12. médicos LL\* E livros. Eletrofisiologia Clínica e Intervencionista das Arritmias Cardíacas - Livraria Luana \* Especializada livros médicos [Internet]. Livraria Luana \* Especializada livros médicos. [cited 2018 Jan 16]. Available from: <http://www.livrarialuana.com.br/eletrofisiologia-clinica-e-intervencionista-das-arritmias-cardiacas-p41314/>
13. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2009 Mar 3;119(8):1085–92.

14. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden Cardiac Death and Genetic Ion Channelopathies. *Circulation*. 2012 Apr 24;125(16):2027–34.
15. Campuzano O, Beltrán-Alvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010 May;12(5):260–7.
16. Behere SP, Weindling SN. Inherited arrhythmias: The cardiac channelopathies. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015;8(3):210–20.
17. Libby P. Braunwald. *Tratado de Cardiología*. Elsevier Health Sciences; 2009. 12340 p.
18. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1761–7.
19. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology [Internet]*. 2017 Jan 29 [cited 2017 May 11];6(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372000/>
20. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*. 1993 Dec 1;270(21):2590–7.
21. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AAM. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 16;62(3):169–80.
22. Tester DJ, Ackerman MJ. The Molecular Autopsy: Should the Evaluation Continue After the Funeral? *Pediatr Cardiol*. 2012 Mar;33(3):461–70.
23. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic Testing in the Long QT Syndrome: Development and Validation of an Efficient Approach to Genotyping in Clinical Practice. *JAMA*. 2005 Dec 21;294(23):2975–80.
24. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 15;20(6):1391–6.
25. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada Syndrome. Clinical, Genetic, Molecular, Cellular and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol*. 2016 Jan;41(1):7–57.
26. Aizawa Y. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. *J Atr Fibrillation [Internet]*. 2016 Oct 31 [cited 2017 May 15];9(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368558/>
27. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Giordano U, et al. Natural History of Brugada Syndrome. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1342–7.
28. Letsas KP, Georgopoulos S, Vlachos K, karamichalakis N, Liatakis I,

Korantzopoulos P, et al. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. *J Atr Fibrillation* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2017 May 15];9(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129684/>

29. Pereira R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Iglesias A, Brugada J, et al. Short QT syndrome in pediatrics. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2017 Mar 16;

30. van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AAM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2012 Feb;14(2):175–83.

31. Horan M, Venables AW. Paroxysmal Tachycardia with Episodic Unconsciousness. *Arch Dis Child*. 1962 Feb 1;37(191):82–5.

32. Wennevold A, Melchior JC, Sandøe E. Adams-Stokes Syndrome in Children Without Organic Heart Disease. *Acta Med Scand*. 1965 Jan 12;177(5):557–63.

33. Reid DS, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J*. 1975 Mar 1;37(3):339–44.

34. Wangüemert F, Bosch Calero C, Pérez C, Campuzano O, Beltran-Alvarez P, Scornik FS, et al. Clinical and molecular characterization of a cardiac ryanodine receptor founder mutation causing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2015 Jul;12(7):1636–43.

35. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1512–9.

36. Leite LR, Henz BD, Macedo PG, Santos SN, Barreto JR, Zanatta A, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a current overview. *Future Cardiol*. 2009 Mar;5(2):191–9.

37. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, Heikkilä P, Paavonen T, Kainulainen K, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Dec;34(7):2035–42.

38. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmbhatt B, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001 Jan 30;103(4):485–90.

39. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff J-M, Da Costa A, Sebillon P, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2002 Oct 18;91(8):e21–6.

40. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm

Association (EHRA). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2011 Aug;13(8):1077–109.

41. Napolitano C, Priori SG, Bloise R. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2017 May 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1289/>

42. Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with  $\beta$ 1-selective  $\beta$ -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2016 Feb 1;13(2):433–40.

43. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Channelopathies as Causes of Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin.* 2017 Dec;9(4):537–49.

44. Behere SP, Weindling SN. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: An exciting new era. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016;9(2):137–46.

45. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: An Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Jun;8(3):633–42.

46. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1512–9.

47. Priori SG, Chen SRW. Inherited dysfunction of Sarcoplasmic Reticulum  $Ca^{2+}$  Handling and Arrhythmogenesis. *Circ Res.* 2011 Apr 1;108(7):871–83.

48. Roston TM, Cunningham T, Lehman A, Laksman ZW, Krahn AD, Sanatani S. Beyond the Electrocardiogram: Mutations in Cardiac Ion Channel Genes Underlie Nonarrhythmic Phenotypes. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017;11:1179546817698134.

49. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, de Rezende Barbosa MPC, Daminello-Raimundo R, de Lucca AA, de Abreu LC. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* 2017 Oct 19;

50. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2013 Dec;10(12):1932–63.

51. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, et al. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2017

Dec 22;

52. Marks AR, Priori S, Memmi M, Kontula K, Laitinen PJ. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cell Physiol*. 2002 Jan 1;190(1):1–6.
53. Jiang D, Wang R, Xiao B, Kong H, Hunt DJ, Choi P, et al. Enhanced Store Overload–Induced Ca<sup>2+</sup> Release and Channel Sensitivity to Luminal Ca<sup>2+</sup> Activation Are Common Defects of RyR2 Mutations Linked to Ventricular Tachycardia and Sudden Death. *Circ Res*. 2005 Nov 25;97(11):1173–81.
54. Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca<sup>2+</sup> release channel, and cell Ca<sup>2+</sup> regulation defects. *Physiol Rev*. 1996 Apr;76(2):537–92.
55. Jiang D, Xiao B, Yang D, Wang R, Choi P, Zhang L, et al. RyR2 mutations linked to ventricular tachycardia and sudden death reduce the threshold for store-overload-induced Ca<sup>2+</sup> release (SOICR). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 31;101(35):13062–7.
56. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythmia*. 2016 Oct;32(5):344–51.
57. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2119–24.
58. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*. 2003 Jan;89(1):66–70.
59. Chakraborty P, Kaul B, Mandal K, Isser HS, Bansal S, Subramanian A. Bidirectional ventricular tachycardia of unusual etiology. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2016 Feb 23;15(6):296–9.
60. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):e85–108.
61. Roston TM, Sanatani S, Chen SRW. Suppression-of-function mutations in the cardiac ryanodine receptor: Emerging evidence for a novel arrhythmia syndrome? *Heart Rhythm*. 2017 Jan 1;14(1):108–9.
62. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, et al. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca<sup>2+</sup> release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2017 Jan 1;14(1):98–107.
63. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol*

Genet. 2001 Feb 1;10(3):189–94.

64. Eldar M, Pras E, Lahat H. A Missense Mutation in the CASQ2 Gene Is Associated with Autosomal-Recessive Catecholamine-Induced Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Trends Cardiovasc Med*. 2003 May 1;13(4):148–51.

65. Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet*. 2001 Dec;69(6):1378–84.

66. Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet*. 2012 Oct 5;91(4):703–12.

67. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff J-M, et al. Incidence and Risk Factors of Arrhythmic Events in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2426–34.

68. Klipp RC, Li N, Wang Q, Word TA, Sibrian-Vazquez M, Strongin RM, et al. EL20, A Potent Antiarrhythmic Compound, Selectively Inhibits Calmodulin Deficient Ryanodine Receptor Type 2. *Heart Rhythm*. 2017 Dec 14;

69. Li N, Wang Q, Sibrian-Vazquez M, Klipp RC, Reynolds JO, Word TA, et al. Treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice using novel RyR2-modifying drugs. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:668–73.

70. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):722–30.

71. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2016 Aug 25;80(9):1907–15.

72. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. *Rev Esp Cardiol*. 2012 Mar 1;65(03):278–86.

73. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, Hathaway J, Vinocur JM, Etheridge SP, et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2017 Jan 31;

74. van der Werf C, Nederend I, Hofman N, van Geloven N, Ebink C, Frohn-Mulder IME, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Aug 1;5(4):748–56.

## **ANEXO 1: Termo de consentimiento libre e esclarecido**

### **CONSENTIMIENTO DEL INTERESADO PARA SU INCLUSION EN EL FICHERO DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO DE LA TVPC**

**TITULO DEL PROGRAMA:** Programa de Diagnóstico Precoz de Cardiopatía Familiar (Taquicardia Ventricular Paroxística Catecolaminérgica o TVPC) con alto riesgo de Muerte Súbita en Canarias

---

**RESPONSABLES:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud

#### **PROPÓSITO DEL PROGRAMA:**

El Programa de Diagnóstico Precoz de Cardiopatía Familiar (TVPC) con alto riesgo de Muerte Súbita en Canarias tiene por objeto identificar precozmente (antes de cualquier tipo de manifestación clínica tenga lugar) a los miembros afectados de las familias implicadas para ofrecerles el tratamiento preventivo más eficaz y seguro para descartar cualquier riesgo de muerte súbita en los afectados.

Complementariamente el Programa aborda el obtener información que permita mejorar el grado de certidumbre sobre el manejo clínico y resultados esperables en estas personas, sin perjuicio de un uso futuro de esta información para afrontar otros aspectos vinculados con la mejora asistencial.

Para conseguir todas estas metas resulta imprescindible tener un fichero que permita la valoración y el seguimiento de los participantes en el programa. Los datos de las personas en este programa serán incluidos en un fichero informatizado que constará tanto de datos de filiación y como datos personales de carácter médico. Este fichero informatizado, dependiente del Servicio Canario de la Salud, contará con todas las medidas legales que garanticen la confidencialidad de sus datos.

Podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos que se inscribirán en el fichero correspondiente, ante el Servicio de Atención Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales, cumplimentado el modelo de solicitud aprobado por la Orden de 24 de febrero de 2006.

**BENEFICIOS:** La información que se obtenga de este programa informático servirá para que usted y/o miembros directos de su familia se beneficien directamente por las razones expuestas anteriormente. Así mismo, lo que logremos aprender a través del estudio de los datos de este fichero podrá ayudarnos a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de otras personas que desarrollen la enfermedad que usted o sus familiares padecen.

**CONFIDENCIALIDAD:** Bajo cualquier circunstancia, se garantiza el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de todos los datos relativos a su salud, tanto de los obtenidos durante la investigación, como de los que constan en su historia clínica, en los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y en la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. La información personal de sus archivos no será distribuida o cedida a terceras partes

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** La utilización de los datos incorporados al Fichero es un acto que respeta siempre las reglas de buena práctica clínica, y tienen como exclusiva finalidad la mejor asistencia sanitaria posible, y una mejora de la calidad asistencial. Esta información no podrá ser manipulada ni utilizada con otro fin que el expuesto en este documento.

**PREGUNTAS QUE PUDIERAN SURGIRLE DESPUÉS DE HABER CONSENTIDO EN PARTICIPAR EN EL PROGRAMA:** Si alguna vez necesita respuesta a alguna pregunta sobre este fichero, puede contactar con los responsables del Programa en la Dirección General de Programas Asistenciales, teléfono 922.47.57.94.

Si ha leído la información escrita, se le han contestado de forma satisfactoria las preguntas que ha necesitado formular, ha entendido la información facilitada, y voluntariamente decide dar su consentimiento en que sus datos se incorporen a este fichero, por favor, firme a continuación.

**Título del Programa:** Programa de Diagnóstico Precoz de Cardiopatía Familiar (TVPC) con alto riesgo de Muerte Súbita en Canarias

Yo, \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el programa.
- He recibido suficiente información sobre el programa.
- He hablado con una persona responsable \_\_\_\_\_
- Comprendo que el objetivo del mismo es mejorar la asistencia sanitaria
- Comprendo que mi participación es voluntaria.

Presto mi consentimiento libre, voluntario e informado para:

**AUTORIZAR** que mis datos personales se incluyan en el registro informatizado correspondiente.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**Firma:**

\_\_\_\_\_

**Médico**

**Nº Colegiado:** \_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_.

He recogido en el CONSENTIMIENTO PARA INCLUSIÓN EN EL FICHERO DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO DE LA TVPC (Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica).

Entregado por el *Dr. Fernando Wangüemert Pérez* con Nº de Colegiado 35/4183

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_

**Fdo:**

## ANEXO 2: Termo de confidencialidade dos dados

En Las Palmas de Gran Canaria, a 08 de octubre de 2.015

### REUNIDOS

De una parte:

Don **Fernando Wangüemert Pérez** provisto del D.N.I. número **43621496H**, en representación de "**FERLUIMAR, S.L.P.**" (Centro Médico Cardiólogo) con CIF **B35722826**, con domicilio en la Calle Venegas 45. CP 35003 de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, y que en adelante se denominará **ENCARGANTE**.

De otra parte:

D/ña, **Roberta Pereira Da Silva** provisto del DNI número **Y39864000-P** con domicilio en la Calle Carmen nº 44 4 2 CP 17004 **GIRONA** y **D. Ramón Brugada Tarradellas**, y que en adelante se denominarán **ENCARGADOS DE TRATAMIENTO DE DATOS (GESTOR)**.

### MANIFIESTAN

**Primero.-** El **ENCARGANTE** es titular de la Base de Datos Y de los ficheros que la componen y conforme a lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos tiene la consideración de **Responsable del Fichero**.

Que el **ENCARGANTE**, está interesado en contratar los servicios de la citada sociedad, por lo que la misma tendrá la consideración **GESTOR**, (en cumplimiento de la Ley 15/99 de 13 de diciembre), por la cual éste tendrá acceso al contenido de los ficheros del **ENCARGANTE**, con el fin de cumplir un servicio legítimo para el **mismo**.

El **ENCARGANTE** podrá tener o no, una relación contractual con el **GESTOR**, donde se establezca el objeto del servicio a desempeñar, el cual será independiente al presente contrato de tratamiento de datos.

**Segundo.-** Que el **GESTOR**, en virtud de la prestación de un servicio legítimo dirigido al **ENCARGANTE**, se compromete a cumplir la normativa referente a la **Ley de Protección de Datos (15/99 de 13 de diciembre)** y adoptará todas las medidas de seguridad y de funcionamiento necesarias para cumplimentar el servicio solicitado por el **ENCARGANTE**.

Y que habiendo llegado las partes a un acuerdo al respecto, al objeto de regularlo, acuerdan los siguientes

### PACTOS

#### PRIMERO.- OBJETO

El **ENCARGANTE** designa al **GESTOR**, persona autorizada para tener acceso a la **Base de Datos y ficheros de datos personales propiedad del ENCARGANTE**, el cual en virtud de la Ley Orgánica de Protección de Datos será **Responsable** de los mismos.

Se señala como actividad propia del **ENCARGANTE**:

1.- Permitir el acceso al **GESTOR**, a todos los ficheros necesarios para la realización del servicio encomendado.

2.- Informar al **GESTOR**, de todos los datos de índole personal que contienen los ficheros físicos y/o equipos informáticos o automatizados, para que éste realice su tarea.

3.- Comunicar al **GESTOR**, de las obligaciones que debe adoptar para realizar el **tratamiento de los datos**.

Se señalan como actividades propias del **GESTOR**:

1.- Únicamente tratará los datos conforme a las instrucciones del Titular de la Base de Datos, no aplicándolos o utilizándolos para fines distintos a los encomendados, ni los comunicará, ni siquiera para su conservación a otras personas.

2.- El **GESTOR**, guardará secreto profesional, sobre su contenido, incluso una vez terminado el presente contrato.

#### **SEGUNDO.- OBLIGACIONES QUE CONTRAE EL GESTOR**

1.- En virtud de la ley de Protección de Datos, **GESTOR adoptará las medidas de seguridad necesarias a las que se refiere el Art. 9 de la misma**. Las medidas de seguridad, serán técnicas y organizativas las cuales garantizarán la seguridad de los datos personales y eviten su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, habida cuenta del estado de la tecnología, la naturaleza de los datos almacenados y los riesgos a que están expuestos, ya que provengan de la acción humana o del medio físico o natural.

2.- El **GESTOR**, sólo deberá utilizar los datos de carácter personal proporcionados por el **ENCARGANTE** con la finalidad encomendada la tarea encomendada.

3.- El **GESTOR**, tiene expresamente prohibido la realización de **copias** de los ficheros que a los que tenga autorizado su acceso, para fines distintos a los permitidos. Así mismo, queda prohibida la **creación de ficheros** destinados a la finalidad de almacenar datos de carácter personal que revelen la ideología, afiliación sindical, religión creencias, origen racial o étnico, o vida sexual.

4.- El **GESTOR**, tiene expresamente prohibido informar a un tercero los datos obtenidos en los ficheros del **ENCARGANTE**.

#### **TERCERO.- OBJETO DEL TRATAMIENTO DE DATOS.**

El **GESTOR** tiene acceso permitido por el **ENCARGANTE** a los ficheros automatizados de la Empresa y por tanto, a los ficheros de carácter personal que allí se almacenan. El acceso a los mismos tiene por objeto la **atención, seguimiento y control de pacientes**.

#### **CUARTO.- MEDIDAS DE SEGURIDAD A ADOPTAR.**

El **GESTOR**, se compromete con la aceptación de este contrato a adoptar las "**Medidas de Seguridad**", recogidas en la Ley de Protección de Datos y en su desarrollo reglamentario. Las medidas de seguridad a adoptar, están en función de los ficheros a los cuales se tiene acceso y son de Nivel Básico estableciéndose un plazo prudencial de dos (2) meses para que el **GESTOR** se adecue a las exigencias legales, salvo que ya esté adecuado a la Ley de Protección de Datos.

#### **QUINTO.- DURACIÓN DEL CONTRATO.**

El plazo de duración del presente contrato será indefinido. Siempre que exista una relación de un servicio necesario para el **ENCARGANTE** sea contractual o extracontractual entre el **ENCARGANTE** y **GESTOR** existirá el presente contrato, dejando de tener vigencia cuando se cumplan los plazos contractuales o extracontractuales y cese **GESTOR** en la prestación del servicio que venía desempeñando.

Si la relación fuera **contractual**, el presente contrato vinculará a las dos partes en función de la duración del contrato objeto de la actividad a desempeñar.

Si la relación **no fuera contractual**, el **ENCARGANTE** podrá libremente y sin previo aviso, rescindir unilateralmente este contrato, cesando el **GESTOR** en el desempeño de la citada función.

Una vez cumplida la prestación contractual, los datos de carácter personal deberán ser destruidos o devueltos al **ENCARGANTE**, al igual que cualquier soporte o documentos en que conste algún dato de carácter objeto del tratamiento.

**SEXTO.- INCUMPLIMIENTO.**

En caso de que el **GESTOR** destine los datos a otra finalidad, no establezca las medidas de seguridad o de funcionamiento, los comunique o los utilice incumpliendo las estipulaciones del contrato, será considerado, también **RESPONSABLE DEL TRATAMIENTO**, respondiendo de las infracciones en que hubiera incurrido personalmente, eximiendo de toda responsabilidad al **ENCARGANTE**.

**SÉPTIMO.-**

La firma del presente contrato constituye el total acuerdo de todas las obligaciones contraídas por las partes con relación a su contenido.

**OCTAVO.- JURISDICCIÓN.**

Serán de cuenta del **GESTOR** los gastos, impuesto y costas que origine cualquier procedimiento judicial o extrajudicial que como consecuencia de la interpretación de este contrato o por impago de los débitos existentes se produzca, incluyendo así mismo los derechos y honorarios de letrado y procurador. Ambas partes renuncian a su fuero propio, si lo tuvieren y se someten a los Juzgados y Tribunales de Las Palmas de Gran Canaria, para la discusión litigiosa de este contrato.

**NOVENO.-**

Y por lo así declarado y en prueba de conformidad por ambas partes, se firma el presente contrato en duplicado ejemplar y en el día y lugar al principio indicados.

**ENCARGANTE**

**GESTOR**

Roberto P. Silva  
Francisco J. López

### ANEXO 3: Recomendações para a prática de esportes recreativos (não competitivos)

#### RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA DE DEPORTES RECREATIVOS (NO COMPETITIVOS)

	TVPC
<b>Nivel de intensidad</b>	
<b>ALTO</b>	
Baloncesto	
- partido entero	1
- medio partido	1
Fútbol	0
Hockey hielo	0
Tenis (simples)	0
Squash	0
Correr (velocidad)	0
Esquí	
- alpino	1
- de fondo	1
Escalada§	1
Windsurf¥	1
Body building (aerobid, steps,...)§	1
<b>MODERADO</b>	
Béisbol	2
Tenis (dobles)	3
Hiking	
- nivel básico	2
- nivel alto	2
Jogging	2
Ciclismo	2
Motociclismo§	2
Navegar¥	2
Surfing¥	1
Natación¥	3
Bici estática / cinta corredora	3
Pesas (libres) §	1
<b>BAJO</b>	
Andar enérgicamente	5
Golf	4
Bolos	4
Equitación§	3
Patinaje#	4
Buceo (submarinismo)¥	0
Buceo (gafas)¥	4
Pesas (no libres: máquina de gimnasio)	4

Las actividades recreativas vienen estratificadas de acuerdo a los distintos **niveles de actividad física** (alto, moderado y bajo) y asimismo graduadas en una **escala del 0 al 5**, en la que 0 significa enérgicamente desaconsejado, 4-5 probablemente permitido y 2-3 de riesgo intermedio a individualizar en cada caso.

§ Deportes con riesgo de traumatismo asociado, valorar en cada caso.

¥ Deportes acuáticos con riesgo añadido a la actividad física en sí misma por la posibilidad de perder la consciencia en el agua.

# Patinaje individual sin relación a deporte de equipo o hockey.

## ANEXO 4: Pacientes portadores da mutação p.G357S no gene RYR2

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do óbito	Data do último seguimento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	Idade do 1º sintoma
1- D.P.O	Out.2008	15	F	29.01.1993	N		12.02.2014	sem tratamento	CDI	N	S	17
2- C.P.R	Out.2008	10	F	11.11.1997	N		14.09.2015	BB+flecainida	BB+flecainida+CDI	N	S	13
3- P.A.L	Mar.2009	21	F	10.09.1987	N		30.07.2014	bisoprolol	BB	N	N	
4- J.L.A.P	Out.2008	79	M	13.03.1929	N		01.10.2008	sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
5- D.J.A.R	Out.2008	45	M	24.03.1963	N		24.10.2014	propranolol	BB	N	S	47
6- V.A.S	Out.2008	62	F	01.06.1946	N		24.04.2013	bisoprolol	BB	N	S	16
7- T.A.M.C	Jan.2008	46	F	01.06.1961	N		02.08.2015	bisoprolol	BB+CDI	N	N	
8- J.M.A.T	Out.2008	35	F	20.11.1972	N		05.10.2015	propranolol	BB	N	N	
9- D.B.P	Jan.2008	38	M	16.11.1969	N		23.07.2008	sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
10- H.B.L	Jan.2008	42	M	01.11.1965	N		14.05.2008	sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
11- R.B.R	Jan.2008	15	M	01.10.1992	N		14.09.2015	BB+flecainida	BB+flecainida+CDI	N	S	10
12- A.Y.C.A	Out.2008	8	F	15.02.2000	N		05.10.2015	propranolol	BB	N	N	
13- R.C.D.P	Jun.2009	18	F	13.07.1990	N		27.08.2015	sem tratamento	CDI	N	S	6
14- C.E.O	Jan.2008	13	F	17.08.1993	S	13	25.06.2007	sem tratamento	Sem tratamento	N	S	13
15- F.E.O	Jan.2008	14	F	31.08.1987	S	14	01.07.2002	sem tratamento	Sem tratamento	S	N	14
16- S.E.O	Jan.2008	9	F	17.08.1993	S	9	20.05.2003	sem tratamento	Sem tratamento	N	S	0
17- C.D.G.M	Jan.2004	36	F	28.08.1967	N		13.07.2015	BB+flecainida	BB+flecainida+CDI	N	S	30
18- M.E.G.M	Jun.2001	39	F	13.09.1961	N		14.10.2013	BB+flecainida	BB+flecainida+CDI	N	S	39
19- M.G.M	Ago.2004	39	F	24.05.1964	N		14.09.2015	BB+flecainida	BB+flecainida+CDI	N	S	33
20- S.G.M	Jan.2008	38	F	12.03.1969	N		13.07.2015	bisoprolol	BB+CDI	N	S	15
21- R.G.O	Jan.2008	54	M	23.10.1953	N		25.06.2008	bisoprolol	BB	N	N	
22- S.G.G	Jan.2008	7	M	13.02.2000	N		13.06.2015	propranolol	BB+CDI	N	S	9
23- A.G.O	Out.2008	30	M	09.05.1978	N		27.05.2009	bisoprolol	BB	N	N	
24- R.C.G.O	Out.2008	19	F	15.01.1989	N		11.03.2009	bisoprolol	BB	N	N	
25- A.G.P	Out.2008	5	M	06.03.2003	N		27.10.2008	sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
26- E.G.P	Out.2008	9	M	25.06.1999	N		27.10.2008	sem tratamento	Sem tratamento	N	N	

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do do óbito	Data do último seguimento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	Idade do 1º sintoma
27- A.G.A	Out.2008	33	F	09.11.1974	N		14.09.2015	propranolol	BB	N	N	
28- A.G.A	Out.2008	23	F	17.09.1985	N		14.09.2015	metoprolol	BB	N	N	
29- M.G.A	Out.008	35	M	05.04.1973	N		20.07.2015	sem tratamento	CDI	N	S	37
30- A.M.G.M	Jan.2008	43	F	09.06.1964	N		20.07.2015	propranolol	BB	N	N	
31- C.G.M	Jan.2008	34	F	21.05.1973	N		02.02.2015	bisoprolol	BB+CDI	N	S	12
32- F.G.M	Jan.2008	37	M	22.11.1970	N		20.07.2015	propranolol	BB+CDI	N	N	
33- G.G.M	Jan.2008	42	F	07.08.1965	N		10.09.2015	propranolol	BB+CDI	N	S	
34- J.G.M	Jan.2008	46	M	23.04.1961	N		20.07.2015	propranolol	BB	N	S	9
35- M.C.G.M	Jan.2008	47	F	28.03.1960	N		13.04.2015	propranolol	BB	N	S	25
36- A.G.O	Jan.2008	75	F	18.06.1932	N		06.02.2012	bisoprolol	BB	N	N	
37- M.G.O	Jan.2008	72	M	01.09.1935	N		28.02.2011	bisoprolol	BB	N	N	
38- S.Z.G.R	Jan.2008	17	F	24.06.1991	N		03.09.2015	propranolol	BB	N	N	
39- E.L.O	Out.2008	74	F	01.12.1933	N		07.04.2009	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
40- J.A.M.R	Jan.2008	25	M	09.06.1978	S	25	29.04.2004	Sem tratamento	Sem tratamento	N	S	25
41- A.M.R	Jan.2008	55	M	16.05.1952	N		09.10.2015	propranolol	BB	N	N	
42- J.M.R	Jan.2008	74	F	28.05.1933	N		10.11.2010	Sem tratamento	CDI	N	N	75
43- S.M.R	Jan.2008	57	F	07.03.1950	N		24.09.2015	bisoprolol	BB	N	N	
44- T.M.R	Jan.2008	73	F	04.11.1934	N		15.06.2015	bisoprolol	BB	N	N	
45- J.L.M.O	Out.2008	35	M	11.11.1972	N		15.01.2015	bisoprolol	BB+CDI	N	S	14
46- S.M.M.O	Mar.2009	1	M	12.02.2008	N		07.01.2015	bisoprolol	BB	N	N	
47- E.M.P	Out.2008	3	M	06.11.2004	N		08.11.2015	flecainida	Flecainida	N	N	
48- A.M.P	Out.2008	11	M	28.11.1996	N		15.10.2015	bisoprolol	BB	N	N	
49- F.M.R	Mai.2010	37	F	13.03.1973	N		18.05.2015	propranolol	BB	N	N	
50- J.A.M.R	Mai.2010	45	M	27.06.1964	N		15.06.2015	BB+flecainida	BB+flecainida	N	N	
51- E.M.R	Mai.2010	15	F	17.06.1994	N		20.05.2015	propranolol	BB	N	N	
52- J.M.M.P	Jan.2008	4	M	06.08.2003	N		19.09.2011	nadolol	BB	N	N	
53- A.O.H	Jan.2008	62	F	11.08.1945	N		13.07.2015	propranolol	BB	N	N	
54- C.O.H	Jan.2008	60	F	04.10.1947	N		13.07.2015	propranolol	BB	N	N	
55- F.O.H	Jan.2008	64	F	27.07.1943	N		14.05.2008	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
56- P.O.M	Out.2008	4	F	03.01.2004	N		24.05.2015	atenolol	BB	N	N	
57- M.I.O.O	Out.2008	34	F	10.11.1973	N		09.10.2014	propranolol	BB	N	N	
58- M.O.O	Jun.2009	22	F	29.11.1986	N		01.10.2014	Sem tratamento	CDI	N	S	14

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do óbito	Data do último seguimento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	idade do 1º sintoma
59- A.O.P	Jan.2008	34	M	15.12.1973	N		06.07.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
60- C.D.O.P	Jan.2008	42	F	10.08.1965	N		08.06.2015	bisoprolol	BB	N	N	
61- F.P.P	Jan.2008	46	F	04.07.1961	N		09.10.2015	neбиволol	BB	N	S	
62- F.F.R.O.P	Out.2008	53	F	23.08.1955	N		05.11.2008	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
63- F.O.P	Jan.2008	71	M	02.08.1936	N		24.09.2012	bisoprolol	BB	N	N	
64- F.O.P.J	Jan.2008	37	M	24.03.1970	N		07.11.2011	bisoprolol	BB+CDI	N	S	9
65- F.O.P	Jan.2008	50	M	07.03.1957	N		01.06.2015	bisoprolol	BB	N	N	
66- G.O.P	Jan.2008	39	M	22.12.1968	N		25.05.2015	propranolol	BB+CDI	N	S	7
67- M.O.P	Out.2008	55	M	26.09.1953	N		08.06.2015	propranolol	BB	N	N	
68- M.J.O.P	Out.2008	48	F	08.11.1959	N		08.06.2015	propranolol	BB	N	N	
69- O.O.P	Jan.2008	37	M	04.03.1970	N		21.09.2015	metoprolol	BB+CDI	N	N	
70- R.V.O.P	Out.2008	64	F	01.09.1944	N		09.11.2015	bisoprolol	BB	N	N	
71- S.D.O.P	Jan.2008	40	M	01.10.1967	N		21.09.2015	Sem tratamento	CDI	N	S	20
72- J.A.O.R	Jan.2008	13	M	13.04.1994	N		25.05.2015	propranolol	BB	N	N	
73- N.L.O.S	Out.2008	4	F	19.12.2003	N		18.05.2015	atenolol	BB	N	N	
74- S.M.O.S	Out.2008	5	M	18.11.2002	N		18.05.2015	atenolol	BB	N	N	
75- B.O.S	Jan.2008	53	F	05.05.1954	N		05.02.2015	propranolol	BB	N	S	48
76- J.A.O.S	Jan.2008	39	M	24.05.1968	N		24.02.2014	bisoprolol	BB	N	N	
77- S.O.S	Jan.2008	52	M	17.06.1955	N		29.04.2015	bisoprolol	BB	N	N	
78- W.S.O.A	Jan.2008	24	M	04.01.1983	N		28.04.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
79- O.D.P.O.P	Out.2008	13	F	28.09.1995	N		27.05.2013	bisoprolol	BB	N	N	
80- F.P.A	Jan.2008	60	F	24.01.1947	N		02.05.2011	bisoprolol	BB	N	N	
81- M.C.P.A	Jan.2008	68	M	01.02.1939	N		13.01.2010	Sem tratamento	Sem tratamento	N	S	53
82- M.C.P.A	Jan.2008	75	F	15.06.1932	N		14.05.2008	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
83- M.D.P.A	Jan.2008	70	F	23.08.1937	N		29.04.2009	bisoprolol	BB	N	N	
84- P.V.P.A	Jan.2008	72	M	22.06.1935	N		21.05.2008	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
85- A.P.A	Out.2008	76	F	14.01.1932	N		25.02.2009	bisoprolol	BB	N	S	
86- F.P.A	Nov.2009	71	F	18.04.1938	N		01.11.2009	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
87- M.P.A	Jan.2008	67	F	02.03.1940	N		06.07.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do óbito	Data do último seguimento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	Idade do 1º sintoma
88- M.R.P.A	Jan.2008	66	F	06.08.1941	N		28.02.2012	bisoprolol	BB	N	N	
89- N.P.A	Jan.2008	81	M	14.06.1926	N		02.10.2008	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
90- P.P.A	Out.2008	81	M	22.04.1927	N		01.10.2008	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
91- L.P.B	Jun.2009	31	F	02.02.1978	N		14.09.2015	propranolol	BB	N	S	33
92- S.P.C	Jan.2008	14	M	27.09.1991	S	14	09.07.2006	Sem tratamento	Sem tratamento	S	N	14
93- E.I.P.H	Out.2008	16	M	07.12.1991	S		01.02.2010	bisoprolol	BB	N	N	
94- A.A.P.L	Jun.2009	49	M	13.06.1960	N		02.02.2015	propranolol	BB	N	N	
95- J.R.P.L	Jun.2009	56	M	07.04.1963	N		02.02.2015	nebulolol	BB	N	S	58
96- L.R.P.L	Mar.2009	43	F	09.12.1965	N		27.07.2015	propranolol	BB	N	N	
97- L.M.P.L	Out.2008	41	F	01.04.1967	N		27.07.2015	propranolol	BB	N	S	10
98- S.C.P.L	Out.2008	41	F	01.04.1967	N		24.11.2014	propranolol	BB+CDI	N	S	42
99- C.P.M	Jun.2009	24	F	17.04.1985	N		21.02.2013	bisoprolol	BB	N	N	
100-A.P.M	Jun.2009	24	M	12.09.1984	N		11.05.2015	propranolol	BB	N	N	
101-F.O.P.N	Jan.2008	35	F	17.01.1972	N		27.05.2013	propranolol	BB	N	N	
102-J.P.N	Jan.2008	43	F	11.09.1964	N		06.04.2015	propranolol	BB	N	N	
103-J.P.N	Jan.2008	37	M	18.08.1970	N		25.02.2013	propranolol	BB	N	S	5
104-L.E.P.N	Jan.2008	34	F	07.06.1973	N		21.11.2013	bisoprolol	BB+CDI	N	S	9
105-M.P.P.N	Jan.2008	39	F	02.09.1968	N		06.07.2015	propranolol	BB	N	N	
106-F.V.P.O	Jan.2008	44	M	27.10.1963	N		23.07.2014	bisoprolol	BB	N	N	
107-J.A.P.O	Jan.2008	26	M	04.01.1981	N		13.01.2014	propranolol	BB	N	N	
108-M.P.O	Jan.2008	41	M	27.04.1966	N		03.03.2015	bisoprolol	BB	N	N	
109-A.P.P	Jan.2008	38	F	19.12.1969	N		05.10.2015	propranolol	BB	N	N	
110-A.A.P.P	Jan.2008	50	M	17.12.1957	N		23.07.2008	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
111-E.J.P.P	Jan.2008	39	F	01.05.1968	N		05.05.2011	bisoprolol	BB	N	N	
112-E.M.P.P	Jan.2008	38	F	31.05.1969	N		06.07.2015	propranolol	BB	N	N	
113-J.P.P	Jan.2008	26	M	19.03.1981	N		15.06.2015	bisoprolol	BB+CDI	N	S	28
114-M.P.P	Jan.2008	46	F	18.05.1961	N		26.09.2011	nebulolol	BB+CDI	N	S	12
115-N.P.P	Jan.2008	58	M	18.05.1949	N		14.09.2015	propranolol	BB	N	N	
116-S.M.P.P	Out.2008	43	M	21.09.1965	N		27.07.2015	propranolol	BB	N	N	
117-E.M.P.R	Out.2008	17	F	29.03.1991	N		14.09.2015	metoprolol	BB+CDI	N	N	20
118-J.C.P.R	Jan.2008	23	M	26.07.1984	N		10.10.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	27
119-V.P.S	Jan.2008	26	F	03.02.1981	N		14.09.2015	flecainida	Flecainida+CDI	N	S	

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do óbito	Data do último seguimento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	Idade do 1º sintoma
120-A.P.S	Jan.2008	46	M	16.02.1961	N		13.07.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
121-M.J.P.S	Jan.2008	49	F	18.12.1958	N		01.08.2015	Sem tratamento	CDI	N	S	39
122-O.P.S	Jan.2008	43	F	20.05.1964	N		01.08.2015	Sem tratamento	CDI	N	S	3
123-D.J.R.G	Out.2008	26	F	29.01.1982	N		13.04.2015	propranolol	BB+CDI	N	S	29
124-S.R.G	Jun.2009	22	F	11.09.1986	N		11.05.2015	bisoprolol	BB	N	N	
125-A.T.R.M	Jan.2008	50	F	27.10.1957	N		01.01.2014	Sem tratamento	CDI	N	S	48
126-J.R.M	Jan.2008	45	M	03.02.1962	N		21.09.2015	BB+flecainida	BB+flecainida	N	N	49
127-D.R.M	Jan.2008	20	M	24.03.1987	N		23.02.2015	Sem tratamento	CDI	N	N	24
128-J.M.R.P	Out.2008	16	M	30.07.1992	N		04.02.2015	propranolol	BB	N	N	22
129-M.J.S.O	Jan.2008	31	F	15.11.1976	N		17.06.2008	bisoprolol	BB	N	S	
130-A.S.F	Jan.2008	20	M	26.03.1987	N		21.09.2015	propranolol	BB	N	N	
131-V.M.S.P	Out.2008	33	M	07.12.1974	N		07.07.2015	Sem tratamento	CDI	N	N	36
132-A.S.V	Jan.2008	1	M	12.12.2006	N		01.09.2015	BB+flecainida	BB+flecainida+CDI	N	S	7
133-A.S.V	Jan.2008	46	F	22.12.1961	N		16.09.2015	bisoprolol	BB+CDI	N	N	
134-A.S.P	Mar.2009	13	F	31.03.1995	N		18.09.2015	BB+flecainida	BB+flecainida*CDI	N	N	
135-O.S.P	Mar.2009	18	F	15.12.1990	N		01.08.2015	labetalol	BB+CDI	N	S	19
136-C.S.O	Out.2008	16	M	13.03.1992	N		21.09.2015	propranolol	BB+CDI	N	S	17
137-E.C.S.O	Out.2008	23	F	29.09.1985	N		13.07.2015	propranolol	BB	N	N	
138-F.S.P	Jun.2009	44	F	27.08.1964	N		01.06.2009	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
139-J.S.P	Jun.2009	65	F	18.08.1943	N		01.07.2009	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
140-R.T.C	Out.2008	12	F	12.11.1995	N		27.08.2015	propranolol	BB	N	N	
141-A.T.G	Out.2008	52	M	28.04.1956	N		14.07.2015	propranolol	BB	N	N	
142-M.C.T.G	Out.2008	55	F	22.09.1953	N		14.07.2015	propranolol	BB	N	N	
143-R.T.G	Out.2008	44	M	24.02.1964	N		27.07.2015	propranolol	BB	N	N	
144-L.T.M	Out.2008	24	F	09.01.1984	N		24.09.2015	propranolol	BB	N	N	
145-L.E.V.O	Out.2008	40	F	13.03.1968	N		08.11.2015	propranolol	BB+CDI	N	N	
146-N.V.P	Jan.2008	19	F	09.01.1988	N		21.09.2015	Sem tratamento	CDI	N	S	13
147-Y.V.M	Mai.2010	26	M	01.11.1983	N		20.07.2015	propranolol	BB	N	N	28
148-A.V.M	Jan.2010	23	M	15.11.1986	N		18.05.2015	bisoprolol	BB	N	N	25

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do óbito	Data do último seguimento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	Idade do 1º sintoma
149-J.S.V.P	Nov.2009	57	M	08.11.1952	N		01.10.2015	propranolol	BB+CDI	N	N	
150-L.V.G	Out.2008	4	F	13.10.2003	N		09.09.2015	atenolol	BB	N	N	
151-S.P.S	Jun.2010	22	M	10.11.1987	N		05.10.2015	propranolol	BB	N	N	
152-M.P.S	Jun.2010	21	M	15.10.1988	N		05.10.2015	propranolol	BB	N	N	
153-M.M.P.O	Jun.2010	50	M	26.05.1960	N		05.10.2015	propranolol	BB	N	N	
154-M.P.M.O	Jun.2010	72	F	23.12.1937	N		16.06.2010	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
155-F.M.D	Set.2010	64	M	14.08.1946	N		13.09.2010	propranolol	BB	N	S	21
156-P.M.G	Set.2010	17	M	09.02.1993	N		13.09.2010	propranolol	BB	N	N	
157-J.J.M.G	Out.2010	30	M	24.11.1979	N		04.04.2011	propranolol	BB	N	N	
158-O.D.M.G	Out.2010	33	M	01.08.1977	S	33	01.08.2010	Sem tratamento	Sem tratamento	S	N	33
159-A.C.A	Out.2010	1	M	24.07.2009	N		29.12.2014	flecainida	flecainida	N	N	
160-C.E.P.L	Out.2010	53	F	16.09.1957	N		27.07.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
161-O.B.P.J	Out.2009	14	M	12.03.1996	N		08.06.2015	propranolol	BB	N	N	
162-A.M.O	Out.2009	74	M	05.02.1936	N		17.03.2010	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
163-Z.P.A	Mai.2011	44	F	13.11.1966	N		22.09.2015	propranolol	BB	N	N	
164-Z.A.R	Jul.2011	0	F	05.07.2011	N		05.07.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
165-J.G.O	Jul.2011	67	M	12.05.1944	N		01.07.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
166-E.A.R	Set.2011	71	F	04.01.1940	N		01.09.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
167-A.A.R	Set.2011	60	F	14.09.1951	N		01.09.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
168-D.R.A	Set.2011	47	F	15.07.1964	N		22.07.2015	propranolol	BB	N	N	
169-P.V.R	Set.2011	4	F	01.07.2007	N		17.01.2013	atenolol	BB	N	N	
170-J.V.R	Out.2011	13	M	19.09.1998	N		21.07.2015	propranolol	BB+CDI	N	N	
171-M.P.M.P	Nov.2011	45	F	08.09.1966	N		15.09.2015	propranolol	BB	N	N	45
172-V.M.O	Nov.2011	70	M	27.03.1941	N		14.12.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
173-R.A.F.L.R	Nov.2011	0	M	01.11.2011	N		01.11.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
174-E.O.S	Nov.2011	44	M	28.12.1966	N		17.06.2013	propranolol	BB	N	N	
175-C.U.M.P	Jan.2012	40	M	05.02.1971	N		03.09.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do óbito	Data do último seguimento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	Idade do 1º sintoma
176-A.O.M.P	Jan.2012	48	F	11.12.1963	N		14.09.2015	propranolol	BB	N	N	
177-F.M.S	Jan.2012	35	F	07.12.1976	N		01.10.2015	propranolol	BB+CDI	N	S	8
178-A.O.L	Jan.2012	3	F	08.12.2008	N		01.01.2012	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
179-A.O.L	Jan.2012	9	F	03.08.2002	N		01.01.2012	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
180-F.O.L	Jan.2012	19	M	20.10.1992	N		07.02.2013	propranolol	BB	N	N	
181-A.M.S	Jan.2012	37	F	02.10.1974	N		20.01.2012	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
182-B.R.M.O	Jan.2012	64	F	03.07.1947	N		05.10.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	S	
183-F.M.O	Jan.2012	79	F	18.05.1932	N		28.11.2014	propranolol	BB	N	N	69
184-A.G.M	Fev.2012	13	M	13.05.1998	N		14.09.2015	propranolol	BB	N	N	
185-E.S.M	Fev.2012	6	F	18.05.2005	N		13.02.2012	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
186-L.A.M	Fev.2012	38	M	24.07.1973	N		15.10.2012	propranolol	BB	N	S	28
187-F.M.I.S.M	Fev.2012	54	F	04.10.1957	N		30.07.2015	propranolol	BB	N	N	
188-D.S.M	Mar.2012	45	M	05.02.1967	N		01.06.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
189-L.A.L	Abr.2012	1	M	11.12.2010	N		01.04.2012	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
190-E.R.A	Jun.2012	39	F	30.03.1973	N		13.05.2015	propranolol	BB+CDI	N	S	39
191-C.M.R	Jan.2011	1	M	27.01.2011	N		27.01.2011	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
192-D.D.P	Jun.2012	28	M	16.05.1984	N		27.01.2015	propranolol	BB	N	N	
193-Y.M.P	Mar.2013	31	M	05.02.1982	N		07.04.2014	Sem tratamento	Sem tratamento	N	S	24
194-R.A.L			F	01.01.1948	N		09.09.2014	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
195-A.M.A		35	F	23.09.1978	N		06.10.2015	propranolol	BB	N	N	
196-M.C.P.A			F	24.09.1932	N		06.07.2015	bisoprolol	BB	N	N	
197-L.V.A.A	Mai.2014	35	M	09.08.1979	N		29.05.2014	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
198-A.L.A.A			F	01.01.1985	N		29.05.2014	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
199-S.Q.M	Mai.2014	15	F	31.05.1999	N		06.10.2015	propranolol	BB	N	N	
200-L.O.A	Jul.2014	0	F	09.07.2014	N		09.07.2014	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	

Paciente	Data do diagnóstico genético	Idade no momento do diagnóstico	Sexo	Data de nascimento	Óbito	Idade do óbito	Data do último segmento	Fármaco na última consulta	Tratamento	1º Sintoma MS	Sintomas	Idade do 1º sintoma
201-A.A.M	Mai.2014	0	M	30.05.2014	N		30.05.2014	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
202-L.P.T	Fev.2015	0	F	01.02.2015	N		01.02.2015	Sem tratamento	Sem tratamento	N	N	
203-A.S.O	Mar.2015	62	F	28.01.1953	N		19.03.2015	propranolol	BB	N	N	
204-R.S.O	Mar.2015	38	M	09.06.1976	N		22.06.2015	propranolol	BB	N	N	
205-B.S.M	Abr.2015	12	M	12.03.2003	N		25.05.2015	propranolol	BB	N	N	
206-C.M.R			F	01.01.1938	S	62				N		
207-A.A.L			F							N		

Diag: diagnóstico; MS: morte súbita; Jan: janeiro; Fev: fevereiro; Mar: março; Abr: abril; Mai: maio; Jun: junho; Jul: julho; Ago: agosto; Set: setembro; Out: outubro; Nov: novembro; M: maculino; F: feminino; N: não; S: sim; BB: betabloqueador; CDI: cardiodesfibrilador implantável

## ANEXO 5: Pacientes portadores de CDI

Paciente	Indicação do CDI	Tratamento	Idade na última consulta (anos)	Nº de choques	Choque apropriado	Óbito
1- D.P.O	Pré-síncope	Sem tratamento	21	0		Não
2- C.P.R	Síncope	BB + flecaïnida	17	0		Não
3- T.C.T.A.M	Arritmia ventricular no teste de esforço	bisoprolol	54	0		Não
4- R.B.R	Arritmia ventricular no teste de esforço	BB + flecaïnida	22	2	Sim	Não
5- R.C.D.P	Arritmia ventricular no teste de esforço	Sem tratamento	25	0		Não
6- C.D.G.M	Síncope	BB + flecaïnida	48	2	Não	Não
7- M.E.G.M	Síncope	BB + flecaïnida	52	1	Sim	Não
8- M.G.M	Síncope	BB + flecaïnida	51	2	Sim	Não
9- S.G.M	Síncope	bisoprolol	46	0		Não
10- S.G.G	Síncope	propranolol	15	0		Não
11- M.G.A	Síncope	Sem tratamento	42	0		Não
12- C.G.M	Arritmia ventricular no teste de esforço	bisoprolol	42	0		Não
13- F.G.M	Arritmia ventricular no teste de esforço	propranolol	44	0		Não
14- G.G.M	Pré-síncope	propranolol	50	0		Não
15- J.M.R	Pré-síncope	Sem tratamento	82	0		Não
16- J.L.M.O	Arritmia ventricular no teste de esforço	bisoprolol	42	0		Não
17- M.O.O	Arritmia ventricular no teste de esforço	Sem tratamento	27	2	Não	Não
18- F.O.P.J	Síncope	bisoprolol	44	0		Não
19- G.O.P	Síncope	propranolol	46	0		Não
20- O.O.P	Arritmia ventricular no teste de esforço	metoprolol	45	0		Não
21- S.D.O.P	Síncope	Sem tratamento	47	0		Não
22- S.C.P.L	Síncope	propranolol	48	0		Não
23- L.E.P.N	Síncope	bisoprolol	41	0		Não
24- J.P.P	Síncope	bisoprolol	34	0		Não

25- M.P.P	Síncope		50	0		neбиволol		Não
26- E.M.P.R	Arritmia ventricular no teste de esforço		24	0		metoprolol		Não
27- V.P.S	Síncope		34	0		flecainida		Não
28- M.J.P.S	Síncope		56	0		Sem tratamento		Não
29- O.P.S	Síncope		51	0		Sem tratamento		Não
30- D.J.R.G	Síncope		33	0		propranolol		Não
31- A.T.R.M	Síncope		56	0		Sem tratamento		Não
32- D.R.M	Arritmia ventricular no teste de esforço		27	0		Sem tratamento		Não
33- V.M.S.P	Arritmia ventricular no teste de esforço		40	0		Sem tratamento		Não
34- A.S.V	Síncope		8	0		BB + flecainida		Não
35- A.S.V	Arritmia ventricular no teste de esforço		53	0		bisoprolol		Não
36- A.S.P	Arritmia ventricular no teste de esforço		20	0		BB + flecainida		Não
37- O.S.P	Pré-síncope		24	0		labetalol		Não
38- C.S.O	Arritmia ventricular no teste de esforço		23	1	Sim	propranolol		Não
39- L.E.V.O	Arritmia ventricular no teste de esforço		47	0		propranolol		Não
40- N.V.P	Pré-síncope		27	1		Sem tratamento		Não
41- J.S.V.P	Arritmia ventricular no teste de esforço		62	0		propranolol		Não
42- J.V.R	Arritmia ventricular no teste de esforço		16	0		propranolol		Não
43- F.M.S	Arritmia ventricular no teste de esforço		38	0		propranolol		Não
44- E.R.A	Morte súbita abortada		42	0		propranolol		Não

