

# Testes Genéticos em Cardiologia

## GUIA DE RECOMENDAÇÕES



**GERGGC** Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia  
Associação Brasileira de Geriatria e Gerontologia  
Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia



**O Grupo de Estudo de Biologia Celular e Genética Cardiovascular da Sociedade Portuguesa de Cardiologia** decidiu reunir na atual publicação algumas das principais indicações para estudos genéticos em cardiologia.

A necessidade de divulgação deriva do conhecimento científico exponencial na área da genética cardiovascular e da disponibilidade, também crescente, de laboratórios onde podem ser efetuados testes genéticos.

Esperamos que o atual Guia de Recomendações seja útil a cardiologistas e outros profissionais que lidam com doenças genéticas/hereditárias.

**GEBCGC 2013-15**

Elisabete Martins  
Ana Lebreiro  
Natália António

**Colaboração**

Mafalda Bourbon  
Oana Moldovan

**Consultores**

Luís Carpinteiro  
Jorge Almeida  
Lino Gonçalves  
Quitéria Rato  
Cristina Cruz  
Juan Gimeno

**Apoio para a publicação**

**genzyme**  
A SANOFI COMPANY

# ÍNDICE

5	RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA A REALIZAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS
6	NOMENCLATURA – NÍVEIS DE RECOMENDAÇÃO
	<b>CANALOPATIAS</b>
7	Síndrome de Brugada
8	Síndrome do QT longo
10	Síndrome do QT curto
11	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
	<b>MIOCARDIOPATIAS</b>
12	Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito
15	Miocardiopatia hipertrófica
16	Miocardiopatia dilatada
17	Miocardiopatia restritiva
18	Ventrículo esquerdo não compactado
19	Rastreio familiar das miocardiopatias
	<b>SÍNDROMES ASSOCIADAS A DILATAÇÃO E DISSECÇÃO AÓRTICA</b>
20	Características clínicas e genes associados
21	Indicações para avaliação imagiológica da aorta
22	<b>HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR</b>
23	<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</b>
24	<b>CARDIOPATIAS CONGÉNITAS</b>
26	<b>LEGISLAÇÃO</b>
30	<b>REFERÊNCIAS</b>

## RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA A REALIZAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS

- Os médicos devem informar as pessoas que os consultam sobre os mecanismos de transmissão e os riscos que estes implicam para os seus familiares e de os orientar para uma consulta de genética médica.
- O aconselhamento genético deve ser sempre efectuado antes e após o teste genético, garantindo que os doentes compreendem todos os benefícios e limitações dos resultados.
- O teste genético só deve ser realizado após o consentimento informado do próprio.
- A comunicação dos resultados de testes genéticos deve ser feita exclusivamente ao doente.

### MENORES

- Só podem ser pedidos testes genéticos a menores se houver benefício imediato para estes, com o consentimento informado dos seus pais ou tutores.
- Não podem ser pedidos testes preditivos em menores para doenças de início habitual na vida adulta, sem prevenção ou cura comprovadamente eficaz.

### TESTES PRÉ-SINTOMÁTICOS

- Consideram-se testes pré-sintomáticos os que permitam a identificação da pessoa como portadora, ainda que assintomática, de alteração genética inequivocamente responsável por dada situação.
- Em pessoas saudáveis, o teste genético pré-sintomático só pode ser executado a pedido de um médico com a especialidade de genética e na sequência da realização de consulta de aconselhamento genético, após consentimento informado, expresso por escrito.
- Os resultados devem ser comunicados ao próprio e não podem nunca ser comunicados a terceiros sem a sua autorização expressa por escrito, incluindo a médicos não envolvidos no processo de teste dessa pessoa ou da sua família.

Os testes genéticos encontram-se legislados no Decreto-lei 12/2005 de 26 de setembro, do qual se apresentam os excertos mais relevantes nas páginas 23 a 26.

## NOMENCLATURA – NÍVEIS DE RECOMENDAÇÃO

- A maioria da informação disponível deriva de registos e não de estudos randomizados.
- As recomendações Classe I, II e III têm nível de evidência C (baseadas na opinião de peritos)

Classe I	– Teste genético recomendado
Classe IIa	– O teste genético pode ser útil
Classe IIb	– O teste genético pode ser considerado
Classe III	– O teste genético não está recomendado

### • IMPACTO DO TESTE GENÉTICO NO CASO ÍNDICE

Doença	Diagnóstico	Prognóstico	Terapêutica	Positividade Diagnóstica
S. Brugada	+	+	-	20-25%
SQTL	+++	+++	++	75-80%
SQTC	+/-	-	-	desconhecido
TVPC	+++	+	-	60%
MAVD	+	+/-	-	60%
MCH	+++	++	+	60-70%
MCD	+/-	-	-	30%
MCD + DC	++	++	+	desconhecido
MCR	+	+	+	desconhecido
VENC	+	-	-	17-41%

DC – Doença do tecido de Condução; **MAVD** – Miocardiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito; **MCD** – Miocardiopatia Dilatada; **MCH** – Miocardiopatia Hipertrófica; **MCR** – Miocardiopatia Restritiva; **S. Brugada** – Síndrome de Brugada; **SQTL** – Síndrome do QT longo; **SQTC** – Síndrome do QT curto; **TVPC** – Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica; **VENC** – Ventrículo Esquerdo Não Compactado

# SÍNDROME DE BRUGADA

## • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Padrão eletrocardiográfico tipo 1  
(Elevação do segmento ST  $\geq 2$  mm, "coved type", em  $\geq 1$  derivação pré-cordial direita, V1, V2, posicionadas no 2º, 3º ou 4º espaço intercostal, espontaneamente ou após teste de provocação)

e

- $\geq$  uma variável clínica, entre as seguintes:

Síncope

História familiar de morte súbita prematura, inexplicada

Fibrilhação ventricular documentada

TV polimórfica autolimitada

## • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- Rastreio de familiares, após identificação de mutação causadora de S. de Brugada num caso índice (pesquisa de mutações específicas) (I)  
(ver recomendações: testes pré-sintomáticos)
- O teste genético não é necessário para o diagnóstico.  
Pode, contudo, ser útil na confirmação de diagnósticos clinicamente duvidosos (quando se identifica uma mutação causal) (IIa)
- Sem valor prognóstico estabelecido

# SÍNDROME DO QT LONGO (SQT)

## • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Achados		Pontuação			
ECG <sup>1</sup>	QTc <sup>2</sup>	≥ 480 ms	3		
		460-479 ms	2		
		450-459 ms	1		
		≥480 ms durante 4 minutos da fase de recuperação da prova de esforço	1		
		<i>Torsade de pointes</i> <sup>3</sup>	2		
		Alternância da onda T	1		
		Onda T <i>notched</i> em 3 derivações	1		
		Frequência cardíaca baixa para a idade <sup>4</sup>	0.5		
		História Clínica	Síncope <sup>3</sup>	Com stress	2
				Sem stress	1
	Membros da família com diagnóstico definitivo de SQT <sup>5</sup>	1			
História Familiar	Morte súbita inexplicada antes dos 30 anos de idade, em familiares de 1º grau <sup>5</sup>	0.5			
Pontuação total	≤ 1.0 ponto = baixa probabilidade de SQT 1.5-3.0 pontos = probabilidade intermédia de SQT ≥ 3.5 pontos = alta probabilidade de SQT				

1 – Na ausência de fármacos ou condições associadas a estas alterações do ECG; 2 – QTc (QT corrigido) calculado pela formula de Bazett ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ); 3 – Mutuamente exclusivas; 4 – Frequência cardíaca em repouso < 2º percentil para a idade; 5 – O mesmo membro da família não pode ser contado para os 2 critérios



## • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- Todos os doentes com forte suspeita clínica de SQT1 (I)
- Qualquer doente assintomático com ↑ QT (QTc >480 ms, se pré-puberdade ou >500 ms no adulto), na ausência de outras condições que possam prolongar o QT (I)
- Recomendado para rastreio de familiares de 1º grau após identificação de mutação causadora de SQT1 em caso índice (I) (ver recomendações: testes pré-sintomáticos)
- Teste genético de SQT1 deve ser considerado após *Torsade de pointes* induzida por fármacos, no caso índice (+ realização de ECG de 12 derivações aos familiares de 1º grau).
- O teste genético pode ainda ser considerado, em doentes assintomáticos com QTc >460 ms (pré-puberdade) ou >480 ms (adulto) em ECG de 12 derivações, na ausência de outras condições que possam prolongar o QT (IIb)
- O teste genético tem utilidade prognóstica em doentes com SQT1. Mutações do SQT1L3 ⇔ mortalidade do que SQT1L1 ou SQT1L2

Nos doentes com SQT1 associado a surdez congénita, cardiopatia congénita, défice cognitivo, perturbação do espectro de autismo e/ou dismorfias, considerar diagnóstico sindrómico (S. de Jarvell ou Lange-Nielsen, S. de Timothy, S. de Andersen-Tawil).

## SÍNDROME DO QT CURTO (SQTC)

### • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Achados		Pontuação
ECG <sup>1</sup>	QTc	< 370 ms
		< 350 ms
		< 330 ms
	Intervalo ponto J – pico da T	< 120 ms <sup>2</sup>
História <sup>3</sup>	Paragem cardíaca súbita <sup>4</sup>	2
Clínica	TV polimórfica ou FV documentadas <sup>4</sup>	2
	Síncope inexplicada <sup>4</sup>	1
	Fibrilhação auricular	1
História Familiar	Familiar de 1º ou 2º grau com alta probabilidade de SQTC <sup>5</sup>	2
	Familiar de 1º ou 2º grau com morte súbita e autópsia negativa <sup>5</sup>	1
	Síndrome de morte súbita infantil <sup>5</sup>	1
	Genótipo positivo	2
Teste Genético	Mutação de significado indeterminado num <i>gene culprit</i>	1
Pontuação total	≤ 2 pontos = baixa probabilidade de SQTC	
	3 pontos = probabilidade intermédia de SQTC	
	≥ 4 pontos = probabilidade alta de SQTC	

1 – Na ausência de outras condições que encurtem o intervalo QT. É obrigatória uma pontuação mínima de 1 no parâmetro ECG, para poder continuar a atribuir pontuação referente aos outros parâmetros; 2 – O intervalo ponto J – pico da T tem de ser medido em derivações precordiais, com a > amplitude da onda T; 3 – Os eventos não podem ocorrer na presença de etiologia justificável, como doença cardíaca estrutural; 4 – Mutuamente exclusivas (só pode ser pontuado um dos eventos); 5 – Mutuamente exclusivos (só pode ser pontuado um dos critérios da história familiar)

### • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- Após identificação de uma mutação causadora de SQTC num caso índice, está recomendado o teste genético aos familiares de 1º grau (I) (ver recomendações: testes pré-sintomáticos)
- O teste genético não tem valor prognóstico no SQTC.

## TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA (TVPC)

### • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de TVPC é feito se:

- + < 40 anos, coração estruturalmente normal e ECG normal
- + 1) TV bidirecional inexplicada, induzida pelo exercício ou por catecolaminas
- ou 2) Extrassístolia ventricular polimórfica inexplicada, induzida pelo exercício ou por catecolaminas
- ou 3) TV polimórfica inexplicada, induzida pelo exercício ou por catecolaminas

O diagnóstico de TVPC é feito:

Pelo teste genético (identificação de mutação patogénica) em caso índice ou em familiares

O diagnóstico de TVPC é feito:

- + Em familiares de caso índice de TVPC, com coração normal
- + 1) Extrassístolia ventricular polimórfica induzida pelo exercício
- ou 2) TV polimórfica/bidirecional induzida pelo exercício

O diagnóstico de TVPC é possível quando:

- + > 40 anos, coração estruturalmente normal, coronárias normais e ECG normal
- + 1) TV bidirecional inexplicada, induzida pelo exercício ou por catecolaminas
- ou 2) Extrassístolia ventricular polimórfica inexplicada, induzida pelo exercício ou por catecolaminas
- ou 3) TV polimórfica inexplicada, induzida pelo exercício ou por catecolaminas

## • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- Recomendado em todos os doentes com suspeita clínica de TVPC (I)
- Recomendado para rastreio de todos os familiares de 1º grau após identificação de mutação causadora de TVPC em caso índice com clínica positiva (I) (ver recomendações: testes pré-sintomáticos)
- Pode ser realizado em indivíduos sem TVPC, mas com achados que podem estar relacionados com TVPC (como FV idiopática, história familiar de morte súbita inexplicada que ocorreu durante stress agudo ou síndrome de morte súbita infantil)

## MIOCARDIOPATIA ARRITMOGÉNICA DO VENTRÍCULO DIREITO (MAVD) – I

- **DIAGNÓSTICO DEFINITIVO:** 2 critérios *major* ou 1 critério *major* e 2 *minor* ou 4 critérios *minor* de diferentes categorias
- **DIAGNÓSTICO PROVÁVEL:** 1 critério *major* e 1 *minor* ou 3 *minor* de diferentes categorias
- **DIAGNÓSTICO POSSÍVEL:** 1 critério *major* ou 2 *minor* de diferentes categorias

### DISFUNÇÃO REGIONAL OU GLOBAL/ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

#### *Major*

##### **ETT:**

- Acinésia, discinesia ou aneurisma do VD

E um dos seguintes:

- PEL CSVD  $\geq 32$  mm
- PEC CSVD  $\geq 36$  mm
- $\Delta$  área fraccional  $< 33\%$

##### **RMC:**

- Acinésia ou discinésia regional do VD ou dissincronia
- E: ratio VTD VD/ASC  $\geq 110$  mL/m<sup>2</sup> (homem) ou  $\geq 100$  mL/m<sup>2</sup> (mulher) ou FEj VD  $\leq 40\%$

##### **Angiografia:**

- Acinésia, discinesia ou aneurisma do VD

#### *Minor*

##### **ETT:**

- Acinésia ou discinésia regional do VD

E um dos seguintes:

- PEL CSVD  $\geq 29$  e  $< 32$  mm
- PEC CSVD  $\geq 32$  e  $< 36$  mm
- $\Delta$  área fraccional  $\geq 33$  e  $< 40\%$

##### **RMC:**

- Acinésia ou discinésia regional do VD ou dissincronia

E um dos seguintes:

- ratio VTD VD/ASC  $\geq 100$  e  $< 110$  mL/m<sup>2</sup> (homem) ou  $\geq 90$  e  $< 100$  mL/m<sup>2</sup> (mulher), ou FEj VD  $> 40$  e  $\leq 45\%$

## CARACTERIZAÇÃO TECIDULAR

<i>Major</i>	- Substituição do miocárdio do VD por fibroblastos (< 60% de miócitos residuais numa amostra), com ou sem substituição por tecido adiposo
<i>Minor</i>	- Substituição do miocárdio do VD por fibroblastos (60-75% de miócitos residuais $\geq 1$ amostra), com ou sem substituição por tecido adiposo

## ALTERAÇÕES DA REPOLARIZAÇÃO

<i>Major</i>	- Ondas T invertidas nas derivações pré-cordiais direitas (V1-3) em indivíduos com > 14 anos (na ausência de BCRD e QRS $\geq 120$ ms).
<i>Minor</i>	- Ondas T invertidas em V1 e V2 em indivíduos com > 14 anos (na ausência de BCRD) ou em V4, V5 ou V6. - Ondas T invertidas em V1, V2, V3 e V4 em indivíduos com > 14 anos, na presença de BCRD.

## ALTERAÇÕES DA DESPOLARIZAÇÃO/CONDUÇÃO

<i>Major</i>	- Onda <i>epsilon</i> nas derivações precordiais direitas (V1 a V3)
<i>Minor</i>	- Potenciais tardios em $\geq 1$ de 3 parâmetros, na ausência de QRS $\geq 110$ ms no ECG <i>standard</i> - Duração do QRS filtrado $\geq 114$ ms - Duração da porção terminal do QRS $\geq 40$ $\mu$ V, $\geq 38$ ms - Média da $\dot{V}$ da voltagem dos últimos 40ms do QRS $\leq 20$ $\mu$ V - Duração da ativação terminal do QRS $\geq 50$ ms (na ausência de BCRD)

## ARRITMIAS

<i>Major</i>	- TV sustentada ou não sustentada, com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo e eixo superior
<i>Minor</i>	- TV sustentada ou não sustentada da CSVD (morfologia de bloqueio de ramo esquerdo e eixo inferior ou indeterminado) - > 500 extra-sístoles ventriculares em Holter de 24h

## HISTÓRIA FAMILIAR

<i>Major</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- MAVD confirmada num familiar em 1º grau por critérios clínicos ou patológicos (autópsia ou cirurgia)</li><li>- Identificação de mutação patogénica associada a MAVD no indivíduo</li></ul>
<i>Minor</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- História de MAVD num familiar em 1º grau, mas sem possibilidade de confirmação</li><li>- Morte súbita cardíaca &lt; 35 anos, suspeita de MAVD em familiar do 1º grau</li><li>- MAVD confirmada num familiar em 2º grau por critérios clínicos ou patológicos (autópsia ou cirurgia)</li></ul>

ASC – área de superfície corporal; BCRD – bloqueio completo de ramo direito; CSVD – câmara de saída do ventrículo direito; ETT – ecocardiograma transtorácico; PEL – paraesternal eixo longo; PEC – paraesternal eixo curto; RMC – ressonância magnética cardíaca; TV – taquicardia ventricular; VD – Ventrículo direito; VTD – volume telediastólico

### • DIAGNÓSTICO EM CASOS FAMILIARES

Depois do diagnóstico de MAVD num familiar em 1º grau, os critérios de diagnóstico não são tão restritos, necessitando apenas de um dos seguintes: inversão da onda T em V1, V2 e V3 (> 14 anos), potenciais tardios, taquicardia ventricular com padrão de BCRE/ectopia ventricular frequente, ligeira dilatação ou disfunção ventricular direita, global ou segmentar.

### • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- A pesquisa de mutações específicas é recomendada em familiares após a identificação de uma mutação causadora de MAVD num caso índice (I) (ver recomendações: testes pré-sintomáticos)
- A pesquisa de mutações associadas a MAVD pode ser útil em indivíduos que cumpram os critérios de diagnóstico de MAVD (IIa)
- O teste genético pode ser considerado em indivíduos com MAVD “possível” de acordo com os critérios de diagnóstico (IIb)

## MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA (MCH)

### • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Hipertrofia ventricular esquerda **inexplicada**, associada a cavidades ventriculares não dilatadas, na ausência de outra condição cardíaca ou sistêmica capaz de, por si só, explicar a magnitude da hipertrofia observada. Em regra, é clinicamente reconhecida em adultos quando espessura máxima do VE  $\geq 15\text{mm}$  (localizada ou concêntrica); entre 13 e 14 mm considera-se critério *boderline*, devendo ser dada especial atenção à história familiar.

### • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- **Recomendado** em doentes com o diagnóstico de MCH, depois da avaliação clínica, análise dos achados da história familiar, ECG e ecocardiograma, quando se antevê a possibilidade de efetuar rastreio genético entre os familiares (cascata genética) (I).
- **Recomendado** quando a apresentação clínica é atípica ou sugere outra etiologia genética (I).
- **Recomendado** em familiares de doentes (casos índice) a quem foi previamente identificada uma mutação específica (I) (ver recomendações: testes pré-sintomáticos)

### • SUSPEITA DE “FENOCÓPIAS” COM TERAPÊUTICA ESPECÍFICA

- **Doença de Anderson-Fabry** (*cornea verticilata, acroparestesias, hipohidrose, angioqueratomas, insuficiência renal/proteinúria*: Doseamento de alfa-galactosidade A nos leucócitos (rastreio em homens) e estudo genético)
- **Doença mitocondrial** (*dificuldades na aprendizagem, atraso mental, surdez, alterações visuais, ptose palpebral, fraqueza muscular*: Doseamento de lactato, miogloblinúria, CK, transaminases, biópsia muscular (cardíaca ou não))
- **Amiloidose** *Neuropatia periférica e autonómica, S. túnel cárpico (bilateral), insuficiência renal/proteinúria, púrpura (ex. periorbitária)* achados particulares no ECG, ecocardiograma ou ressonância magnética. Imunofixação das proteínas do plasma e urina, cadeias leves livres no soro, cintigrafia com  $^{99\text{mTc}}$ -DPD (amiloidose por transtiretina), diagnóstico histológico (aspirado da gordura abdominal ou biópsia do órgão aparentemente afetado).

## MIOCARDIOPATIA DILATADA (MCD)

### • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Dilatação e comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo na ausência de condições de sobrecarga (HTA, doença valvular, cardiopatia congênita) ou doença coronária suficientes para explicar o grau de disfunção.
- Considera-se a MCD como **familiar** se:
  - Existem 2 ou mais indivíduos afetados (MCD “idiopática”) na mesma família ou existe história familiar de morte súbita inexplicada em idade jovem ou de manifestações fenotípicas que podem estar associadas à mesma mutação genética (ex. miopatia esquelética)
- A ausência de história familiar não exclui a etiologia genética e esta deve ser especialmente considerada quando existe **Bloqueio Aurículo-ventricular (BAV)** precoce ou concomitante à disfunção ventricular e/ou evidência de **miopatia esquelética**

### • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- O teste genético está recomendado em doentes com MCD e doença significativa do tecido de condução, (BAV do 1º, 2º ou 3º grau) e/ou com história familiar de morte súbita prematura inexplicada (I)
- O teste genético está recomendado em familiares de doentes (casos índice) a quem foi previamente identificada uma mutação específica (I)
- O teste genético pode ser útil nos casos familiares de MCD para confirmação do diagnóstico, avaliação de risco arritmico ou para facilitar o planeamento do rastreio familiar da doença em assintomáticos (IIa) (ver recomendações: testes pré-sintomáticos)



## MIOCARDIOPATIA RESTRITIVA (MCR)

### • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Fisiologia ventricular restritiva, na presença de volumes ventriculares normais (ou diminuídos) e espessura normal das paredes ventriculares

### • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- O teste genético está recomendado em familiares de doentes (casos índice) a quem foi previamente identificada uma mutação específica (I)
- Pode ser considerada a realização de teste genético, depois da ponderação dos achados da história clínica, antecedentes familiares e fenótipo clínico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico (IIb)

**Antes do estudo genético devem ser considerados os seguintes diagnósticos diferenciais:**

- Amiloidose (ver recomendações para MCH)
- Desminopatia (Distúrbios da condução AV, fraqueza muscular, CK sérica)
- Doença de Fabry
- Esclerodermia
- Fibrose endomiocárdica, síndrome hipereosinofílica, fibroelastose endocárdica (obliteração apical parcial do VE ou VD, por ecocardiograma ou ressonância magnética)
- Hemocromatose (Pigmentação pele/cicatrizes, diabetes, disfunção hepática, Saturação da transferrina e ferritina sérica, ressonância magnética cardíaca, artralgias e hipogonadismo).
- Sarcoidose (Com ou sem manifestações extra-cardíacas, doseamento da ECA plasmática, calcemia, calciúria de 24h, ressonância magnética cardíaca, <sup>18</sup>F-FDG-PET)
- Síndrome carcinóide
- Toxicidade por antraciclinas

## VENTRÍCULO ESQUERDO NÃO COMPACTADO (VENC)

- **DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

- Alteração da estrutura da parede ventricular, com uma razão entre a camada hipertrabeculada/compactada  $> 2$  (sístole, por ecocardiografia) ou  $> 2,3$  (diástole, por ressonância magnética). Pode ocorrer isoladamente ou associado a outras miocardiopatias, cardiopatias congénitas ou síndromes afetando múltiplos órgãos, como as doenças mitocondriais.

- **DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES**

- O teste genético está recomendado em familiares de doentes (casos índice) a quem foi previamente identificada uma mutação específica (I)
  - O teste genético pode ser útil em doentes com ventrículo esquerdo não compactado, após ponderação dos achados da história clínica, dos antecedentes familiares e fenótipo clínico (particularmente doença neuromuscular – dosear CK-MM), eletrocardiográfico e ecocardiográfico (IIa)

## RASTREIO FAMILIAR DAS MIOCARDIOPATIAS

Nos casos familiares ou esporádicos/idiopáticos, está recomendado o **rastreio familiar da doença em parentes de 1º grau** (mesmo assintomáticos), através da avaliação clínica, ECG e ecocardiograma (em alguns casos, também Holter).

Uma vez identificado um novo caso de doença, o rastreio clínico deve ser alargado aos restantes elementos da família (cascata clínica).

	MCH	MCD	MAVD	MCR	VENC
<b>Início da avaliação</b>	10-12 anos	Infância, exceto laminopatias (10-12A)	10-12 anos	10-12 anos	Recém-nascido
<b>Repetição da avaliação</b>	Cada 3-5 anos, < 10 anos	Cada 1-3 anos, < 10 anos (a)	Cada 3-5 anos, < 10 anos	Cada 3-5 anos, < 10 anos	Cada 1-3 anos, < 20 anos (a)
	Cada 1-2 anos, entre 10-20 anos	Cada 1-2 anos, entre 10-20 anos (a)	Cada 1-2 anos, entre 10-20 anos	Cada 1-2 anos, entre 10-20 anos	Cada 2-5 anos, > 20 anos (a)
	Cada 2-5 anos, > 20 anos	Cada 2-5 anos, > 20 anos (a)	Cada 2-5 anos, > 20 anos	Cada 2-5 anos, > 20 anos	
<b>Quando terminar o "rastreio" (b)</b>	50-60 anos	50-60 anos	50-60 anos	50-60 anos	50-60 anos

a) Na ausência de sintomas

b) A avaliação cardíaca periódica está recomendada no contexto de doença familiar (MCD e VENC), mas é questionável nos casos esporádicos. Nesta última situação, uma única avaliação, durante ou após a puberdade, poderá ser suficiente.

O início e a frequência do rastreio familiar podem ser modulados por vários fatores, nomeadamente: a idade de início, a gravidade das complicações no seio da família, prática do exercício físico intenso ou competitivo, gravidez, presença de sintomas ou outra suspeita clínica.

## SÍNDROMES ASSOCIADAS A DILATAÇÃO E DISSECÇÃO AÓRTICA

Síndrome genética	Características clínicas frequentes	GENES	Diagnóstico	Envolvimento aórtico
Marfan	Envolvimento ME Ectopia lentis Miopia, Habitus marfanóide, hiperlaxidez articular, escoliose, estrias cutâneas	<b><i>FBN1</i></b>	Critérios clínicos de Ghent Sequenciação de ADN*	Cirurgia de AA a partir dos 5 cm ou antes se história familiar de DAO < 5 cm, aneurisma com rápida expansão, IAO significativa
Loyes-Dietz	Úvula bifida ou fenda palatina; tortuosidade/aneurismas e dissecções arteriais; hipertelorismo; alterações ME semelhantes à SM; craniossinostoses	<b><i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>TGFB2</i>, <i>SMAD3</i></b>	Sequenciação de ADN*	Reparação cirúrgica se diâmetro aórtico ≥ 4,2 cm por ETE ou 4,4-4,6 por TC/RM
Ehlers-Danlos (forma vascular)	Pele fina e translúcida Rutura GI Rutura de útero gravídico Rutura de artérias de médio e grande calibre	<b><i>COL3A1</i></b>	Sequenciação de ADN e análise do colagénio tipo III em fibroblastos	Tecidos frágeis complicam a reparação cirúrgica Avaliação imagiológica é recomendada
Turner	Baixa estatura Amenorreia primária Válvula aórtica bicúspide Coarctação aórtica Pescoço curto, implantação baixa das orelhas	<b><i>Cariótipo</i> <i>45X</i></b>	Cariótopo	Risco de DAO aumentado se existir bicuspidia ou coarctação aórtica, hipertensão ou gravidez
Aneurismas/Dissecção aórtica familiar (não sindrómica)	<i>Livedo reticularis</i> Patência do canal arterial	<b><i>ACTA2</i> <i>AAT1</i>, <i>AAT2</i>, <i>PRKG1</i>, <i>MYH11</i></b>	Sequenciação de ADN*	Dissecção aórtica pode ocorrer < 5 cm

AA – Aneurisma Aorta; DAO – Dissecção da aorta; IAO – Insuficiência aórtica; ME – músculo-esquelético; SM – Síndrome de Marfan; (\*) – Sequenciação de ADN: gene específico ou em painéis de vários genes

## INDICAÇÕES PARA AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA DA AORTA

<b>Marfan</b>	<p>ETT no momento do diagnóstico (para avaliação da raiz da aorta e aorta ascendente) e a cada 6 meses para controlo da taxa de progressão da dilatação</p> <p>Se taxa de progressão estável: avaliação ecocardiográfica anual (ou mais frequente, se diâmetro <math>\geq 4,5</math> cm)</p>
<b>Loyes-Dietz</b>	<p>Avaliação imagiológica de toda a aorta no momento do diagnóstico e a cada 6 meses, para controlo da taxa de progressão da dilatação aórtica.</p> <p>Avaliação anual por RM da circulação cerebral e pélvica.</p>
<b>Turner</b>	<p>Avaliação imagiológica cardíaca e aórtica para diagnóstico de bicuspidia, coarctação e/ou dilatação aórtica.</p> <p>Se a avaliação inicial não mostrar alterações, a avaliação imagiológica deve ser repetida a cada 5-10 anos, ou antes, se indicação clínica.</p> <p>Se houver anomalias na avaliação inicial, a avaliação imagiológica deve ser anual</p>
<b>Aneurismas e dissecções da aorta torácica, familiares</b>	<p>A avaliação imagiológica da aorta é recomendada para os familiares em primeiro grau de doentes com aneurisma e/ou dissecção da aorta torácica, para identificar indivíduos assintomáticos com patologia aórtica.</p>

## HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (FH)

### • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Hipercolesterolemia Familiar *possível* é definida como:

### CASO ÍNDICE

- a) **Crianças** menores de 16 anos: Colesterol total acima de 260 mg/dL (6,7 mmol/L) ou LDL colesterol acima de 155 mg/dL (4,0 mmol/L)

**Adultos** com colesterol total acima de 290mg/dL (7,5 mmol/L) ou colesterol LDL acima de 190mg/dL (4,9 mmol/L)

e

- b) História familiar de enfarte do miocárdio antes dos 50 anos em avós e tios ou antes dos 60 anos nos pais, irmãos e filhos

e/ou

- c) História familiar de níveis elevados de colesterol total (valores semelhantes ao caso índice) nos pais, irmãos ou filhos, avós e/ou tios.

### • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- A qualquer criança ou adulto que preencha os critérios acima descritos deve ser pedido o teste molecular da Hipercolesterolemia Familiar (I)

Caso o resultado seja positivo, a criança ou adulto deve ser encaminhado para um especialista com experiência em FH. O aconselhamento por um geneticista pode ser eficaz quando interpretado em articulação com a "clínica de lípidos". O rastreio familiar deve também ser ponderado.

A identificação genética e seguimento regular e estruturado destes indivíduos pode reduzir a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, através de mudanças de hábitos de vida e introdução de medidas terapêuticas precoces e adequadas. Todas as pessoas com FH devem ser avaliadas pelo menos anualmente. Os indivíduos com FH homozigótica devem ser sempre seguidos por um especialista em lipidologia.

# HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)

## • DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A HAP define-se pela presença de pressão arterial média  $\geq 25$ mmHg, associada a pressão de encravamento da artéria pulmonar  $\leq 15$ mmHg e resistências vasculares pulmonares  $>3$  UW, em repouso, avaliadas por cateterismo cardíaco direito.

Cerca de 75% dos doentes com HAP hereditária e até 25% dos doentes com HAP esporádica/idiopática apresentam mutações no gene BMPR2 (membro da família TGF- $\beta$ ).

A taxa de deteção de mutações associadas a HAP hereditária é de 75% para os genes mais frequentemente implicados (BMPR2, ALK1, Endoglin, SMAD-9, CAV1).

## • DIAGNÓSTICO GENÉTICO – INDICAÇÕES

- O aconselhamento e o diagnóstico genéticos devem ser oferecidos aos doentes com o diagnóstico de HAP hereditária ou esporádica/idiopática.

Recomenda-se a vigilância de sintomas e ecocardiograma transtorácico anual ou se sintomas cardiovasculares de novo.

O aconselhamento do indivíduo portador da mutação e o conhecimento do “status” genético dos familiares “em risco” pode ajudar no planeamento familiar.

O rastreio pré-natal na HAP hereditária pode influenciar a decisão de interrupção da gravidez, bem como ter implicações na seleção de embriões na reprodução medicamente assistida.

Os testes genéticos permitem identificar portadores assintomáticos, mas, dada a penetração incompleta das mutações genéticas implicadas, não é possível até à data definir os portadores que vão ter a doença. Sendo assim, não está definido o protocolo de avaliação/monitorização destes indivíduos (ver Recomendações Gerais: Testes Pré-Sintomáticos).

## SÍNDROMES ASSOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGÊNITAS (CC)

O aconselhamento genético deve ser disponibilizado a todos os doentes com cardiopatias congénitas (CC).

A taxa de recorrência nos descendentes varia de 2% (casos isolados) a 50% (síndromes), sendo mais elevada quando é a mãe a portadora de cardiopatia congénita.

### SÍNDROMES CONGÊNITAS

Cerca de 18% das cardiopatias congénitas (CC) associam-se a síndromes congénitas ou anomalias cromossómicas, aumentando a complexidade do seu seguimento pela coexistência de défices neurológicos e cognitivos, com implicações psicossociais para o doente e familiares.

#### Síndrome Down

- A mais frequente (81%) alteração cromossómica entre crianças com defeitos cardíacos é a trissomia 21 (síndrome Down), sendo a prevalência de CC nesta síndrome de 40%. O diagnóstico genético faz-se através do estudo do cariótipo.

### DELEÇÃO DO CROMOSSOMA 22Q11.2/CATCH-22

*Deleção do cromossoma 22 (Síndrome Velocardiofacial/Síndrome de DiGeorge)*

- A perda do gene *TBX1* no cromossoma 22 é provavelmente responsável pela associação a anomalias cardíacas. A deleção 22q11.2 ocorre de novo na maioria dos casos (90-95%), sendo herdada em 5-10%
- Aproximadamente 15% dos doentes com tetralogia de Fallot e outros defeitos conotruncais são portadores da microdeleção 22q11.2, sendo mais frequente a apresentação como **síndrome de DiGeorge** mas também como **síndrome velocardiofacial (Shprintzen)** e **síndrome Takao**. Doentes com interrupção do arco aórtico tipo B ou truncus arteriosus têm uma elevada incidência de síndrome de DiGeorge.



## Síndrome de Holt–Oram

- Anomalia autossômica dominante, associada a mutações do gene *TBX5*, aparentemente implicado na septação cardíaca e no desenvolvimento dos membros superiores
- Associa-se a comunicação interauricular, bloqueio AV do primeiro grau, agenesia do rádio, hipoplasia humeral, hipoplasia dos polegares e polidactilia.

## Síndrome de Noonan

- Síndrome heterogênea autossômica dominante, afetando homens e mulheres, com fenótipo característico (por vezes referido como a versão masculina do síndrome Turner): baixa estatura, pescoço em aba, hipertelorismo, micrognatismo, implantação baixa das orelhas, escoliose, lordose, *pectus excavatum* e alterações cognitivas.
- Até 85% dos doentes têm defeitos cardíacos congênitos: estenose valvular pulmonar (50-60%); defeitos septais auriculares (10-25%) ou ventriculares (5-20%); miocardiopatia hipertrófica (12-35%).
- A maioria dos casos resulta de mutações dos genes *PTPN1*, *SOS1* ou *RAF1*. Pelo menos 14 genes foram implicados, mas a ausência de mutação genética não exclui o diagnóstico.

## Síndrome de Williams

- A deleção 7q11.23 afeta cerca de 25 genes do braço longo do cromossoma 7, incluindo *CLIP2*, *ELN*, *GTF2I*, *GTF2IRD1*, e *LIMK1*. A perda do gene *ELN* que codifica a elastina, está implicada nas alterações do tecido conjuntivo e do sistema cardiovascular, nomeadamente no desenvolvimento de estenoses supravalvulares aórtica e pulmonar.
- A síndrome associa-se a atraso no desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem, com anomalias do tecido conjuntivo, do sistema nervoso central e a estenoses supravalvulares aórtica e pulmonar.

## LEGISLAÇÃO

Diário da República - I série-A (nº18 de 26 de Janeiro de 2005)

### ARTIGO 6.º INFORMAÇÃO GENÉTICA

- 1 - A informação genética é a informação de saúde que verse as características hereditárias de uma ou de várias pessoas, aparentadas entre si ou com características comuns daquele tipo, excluindo-se desta definição a informação derivada de testes de parentesco ou estudos de zigotia em gémeos, dos estudos de identificação genética para fins criminais, bem como do estudo das mutações genéticas somáticas no cancro.
- 2 - A informação genética pode ser resultado da realização de testes genéticos por meios de biologia molecular, mas também de testes citogenéticos, bioquímicos, fisiológicos ou imagiológicos, ou da simples recolha de informação familiar, registada sob a forma de uma árvore familiar ou outra, cada um dos quais pode, por si só, enunciar o estatuto genético de uma pessoa e seus familiares.
- 3 - A informação genética reveste natureza médica apenas quando se destina a ser utilizada nas prestações de cuidados ou tratamentos de saúde, no contexto da confirmação ou exclusão de um diagnóstico clínico, no contexto de diagnóstico pré-natal ou diagnóstico pré-implantatório ou no da farmacogenética, excluindo-se, pois, a informação de testes preditivos para predisposições a doenças comuns e pré-sintomáticos para doenças monogénicas.
- 4 - A informação genética que não tenha implicações imediatas para o estado de saúde actual, tal como a resultante de testes de paternidade, de estudos de zigotia em gémeos, e a de testes preditivos - com a excepção de testes genéticos para resposta a medicamentos -, de heterozigotia, pré-sintomáticos, pré-natais ou pré-implantatórios não pode ser incluída no processo clínico, salvo no caso de consultas ou serviços de genética médica com arquivos próprios e separados.
- 5 - Os processos clínicos de consultas ou serviços de genética médica não podem ser acedidos, facultados ou consultados por médicos, outros profissionais de saúde ou funcionários de outros serviços da mesma instituição ou outras instituições do sistema de saúde no caso de conterem informação genética sobre pessoas saudáveis.
- 6 - A informação genética deve ser objecto de medidas legislativas e administrativas de protecção reforçada em termos de acesso, segurança e confidencialidade.

- 7 - A utilização de informação genética é um acto entre o seu titular e o médico, que é sujeito às regras deontológicas de sigilo profissional dos médicos e dos restantes profissionais de saúde.
- 8 - A existência de vínculo laboral ou outro entre o médico ou outro profissional de saúde e qualquer actividade, incluindo companhias de seguros, entidades profissionais ou fornecedores de quaisquer bens ou serviços, não justifica qualquer diminuição aos deveres de segredo que sobre aqueles impendem.
- 9 - Os cidadãos têm o direito de saber se um processo clínico, ficheiro ou registo médico ou de investigação contém informação genética sobre eles próprios e a sua família e de conhecer as finalidades e usos dessa informação, a forma como é armazenada e os prazos da sua conservação.

#### **ARTIGO 9.º TESTES GENÉTICOS**

- 1 - A realização de testes genéticos diagnósticos ou de farmacogenética obedece aos princípios que regem a prestação de qualquer cuidado de saúde.
- 2 - A detecção do estado de heterozigotia para doenças recessivas, o diagnóstico pré-sintomático de doenças monogénicas e os testes de susceptibilidades genéticas em pessoas saudáveis só podem ser executados com autorização do próprio, a pedido de um médico com a especialidade de genética e na sequência da realização de consulta de aconselhamento genético, após consentimento informado, expresso por escrito.
- 3 - A comunicação dos resultados de testes genéticos deve ser feita exclusivamente ao próprio, ou, no caso de testes diagnósticos, a quem legalmente o represente ou seja indicado pelo próprio, e em consulta médica apropriada.
- 4 - No caso de testes de estado de heterozigotia, pré-sintomáticos e preditivos, os resultados devem ser comunicados ao próprio e não podem nunca ser comunicados a terceiros sem a sua autorização expressa por escrito, incluindo a médicos ou outros profissionais de saúde de outros serviços ou instituições ou da mesma consulta ou serviço mas não envolvidos no processo de teste dessa pessoa ou da sua família.
- 5 - No caso de testes pré-natais e pré-implantatórios, os resultados devem ser comunicados exclusivamente à progenitora, aos progenitores ou aos respectivos representantes legais.
- 6 - Não devem ser realizados testes pré-sintomáticos, preditivos ou pré-

implantatários em pessoas com incapacidade mental que possam não compreender as implicações deste tipo de testes e dar o seu consentimento.

- 7 - Em situações de risco para doenças de início na vida adulta e sem cura nem tratamento comprovadamente eficaz, a realização do teste pré-sintomático ou preditivo tem ainda como condição uma avaliação psicológica e social prévia e o seu seguimento após a entrega dos resultados do teste.
- 8 - A frequência das consultas de aconselhamento genético e a forma do seguimento psicológico e social são determinadas considerando a gravidade da doença, a idade mais habitual de manifestação dos primeiros sintomas e a existência ou não de tratamento comprovado.

#### **ARTIGO 10.º TESTES DE HETEROZIGOTIA, PRÉ-SINTOMÁTICOS, PREDITIVOS E PRÉ-NATAIS**

- 1 - Para efeitos do artigo anterior, consideram-se testes para detecção do estado de heterozigotia os que permitam a detecção de pessoas saudáveis portadoras heterozigóticas para doenças recessivas.
- 2 - Consideram-se testes pré-sintomáticos os que permitam a identificação da pessoa como portadora, ainda assintomática, do genótipo inequivocamente responsável por uma dada doença monogénica.
- 3 - Consideram-se testes genéticos preditivos os que permitam a detecção de genes de susceptibilidade, entendida como uma predisposição genética para uma dada doença com hereditariedade complexa e com início habitualmente na vida adulta.
- 4 - Consideram-se testes de farmacogenética os testes preditivos que permitem a detecção de predisposições para respostas diferenciais no tratamento com um dado medicamento ou a susceptibilidade para reacções adversas derivadas da toxicidade da droga.
- 5 - Consideram-se testes pré-natais todos aqueles executados antes ou durante uma gravidez, com a finalidade de obtenção de informação genética sobre o embrião ou o feto, considerando-se assim como caso particular destes o diagnóstico pré-implantatório.
- 6 - Consideram-se testes de rastreio todos os testes diagnósticos, de heterozigotia, pré-sintomáticos, preditivos ou pré-natais que são aplicados a toda a população ou grupos populacionais de risco aumentado, nomeadamente por género, idade, origem étnica, em qualquer altura da vida.

## ARTIGO 17.º DEVER DE PROTECÇÃO

- 1 - É ilícita a criação de qualquer lista de doenças ou características genéticas que possa fundamentar pedidos de testes de diagnóstico, de heterozigotia, pré-sintomáticos, preditivos ou pré-natais ou de qualquer tipo de rastreio genético.
- 2 - Todo o cidadão tem direito a recusar-se a efectuar um teste genético do estado de heterozigotia, pré-sintomático, preditivo ou pré-natal.
- 3 - Todo o cidadão tem direito a receber aconselhamento genético e, se indicado, acompanhamento psicossocial, antes e depois da realização de testes de heterozigotia, pré-sintomáticos, preditivos e pré-natais.
- 4 - Só podem ser pedidos testes genéticos a menores desde que sejam efectuados em seu benefício e nunca em seu prejuízo, com o consentimento informado dos seus pais ou tutores, mas procurando-se sempre o seu próprio consentimento.
- 5 - Nomeadamente, não podem ser pedidos testes preditivos em menores para doenças de início habitual na vida adulta, sem prevenção ou cura comprovadamente eficaz.
- 6 - Do mesmo modo, o diagnóstico pré-natal para doenças de início habitual na vida adulta e sem cura não pode ser efectuado para mera informação dos pais, mas apenas para prevenção da doença ou deficiência, dentro dos prazos previstos na lei.
- 7 - Os médicos têm o dever de informar as pessoas que os consultam sobre os mecanismos de transmissão e os riscos que estes implicam para os seus familiares e de os orientar para uma consulta de genética médica, a qual deve ser assegurada nos termos da legislação regulamentar da presente lei.
- 8 - No caso dos testes de rastreio genético, deve sempre proteger-se, além dos direitos individuais, os direitos das populações ou grupos populacionais a rastrear, evitando-se a sua estigmatização.
- 9 - Os cidadãos com necessidades especiais, bem como os que são portadores de deficiências ou doenças crónicas, incluindo os doentes com patologias genéticas e seus familiares, gozam do direito à protecção do Estado em matéria de informação sobre os cuidados de saúde de que necessitam.

## REFERÊNCIAS

### CANALOPATIAS

- ❑ The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum Mutat.* 2009; 30(9):1256-66.
- ❑ The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 15;57(7):802-12.
- ❑ Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J.* 2011; 32(17):2109-18.
- ❑ GeneReviews®. Edited by Roberta A Pagon, Editor-in-chief, Margaret P Adam, Thomas D Bird, Cynthia R Dolan, Chin-To Fong, Richard JH Smith, and Karen Stephens. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
- ❑ 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). *Heart Rhythm.* 2011;8:1308-39.
- ❑ HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Eurpace.* 2013;15(10):1389-406.

### MIOCARDIOPATIAS

- ❑ Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010;31:806-14.
- ❑ ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35:2733-277
- ❑ 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (15):e212-60.
- ❑ Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. On behalf of the Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999; 20 (2): 93-102.
- ❑ Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2715-26.
- ❑ Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(2):270-6.
- ❑ Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:1448-145

## **SÍNDROMES GENÉTICAS E DILATAÇÃO/DISSECÇÃO AÓRTICA**

- ☐ ACCF/AHA/ASA/SCA/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease. Circulation. 2010;121(13):e266-369

## **HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR**

- ☐ Defining the challenges of familial hypercholesterolemia screening: Introduction. J Clin Lipidol 2010; 4 (5): 342-5.
- ☐ Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol 2014;171(3):309-25
- ☐ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818.

## **HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)**

- ☐ The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:Suppl D1-3.
- ☐ Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:Suppl D13-21.

## **SÍNDROMES ASSOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGÊNITAS**

- ☐ Management of Grown Up Congenital Heart Disease. European Heart Journal 2003;24:1035-1084.
- ☐ ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2008;52:e143-263.
- ☐ ESC Guidelines for the Management of Grown-Up Congenital Heart Disease. European Heart Journal 2010;31:2915-2957.



**GECG** Centro de Estudos de Geriatria e Gerontologia da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo, 455 - Pinheiros - São Paulo - SP - 05424-900 - Fone: (11) 3091-3100