

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

**ALÍCIA NATHÁLIA TERRA PERÍGOLO OLIVEIRA
NATHÁLIA FERREIRA CARVALHO**

**O TESTE GENÉTICO E A RELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO DE
MIOCARDIOPATIA DILATADA ASSOCIADA A MUTAÇÃO NO GENE
LMNA CODIFICADOR DA PROTEÍNA LAMIN A/C**

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO 2020

**ALÍCIA NATHÁLIA TERRA PERÍGOLO OLIVEIRA
NATHÁLIA FERREIRA CARVALHO**

**O TESTE GENÉTICO E A RELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO DE
MIOCARDIOPATIA DILATADA ASSOCIADA A MUTAÇÃO NO GENE
LMNA CODIFICADOR DA PROTEÍNA LAMIN A/C**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. DSc. **LUIZ EDUARDO CANTON SANTOS**

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO 2020

**ALÍCIA NATHÁLIA TERRA PERÍGOLO OLIVEIRA
NATHÁLIA FERREIRA CARVALHO**

**O TESTE GENÉTICO E A RELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO DE
MIOCARDIOPATIA DILATADA ASSOCIADA A MUTAÇÃO NO GENE
LMNA CODIFICADOR DA PROTEÍNA LAMIN A/C**

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora para
obtenção do Grau de médico, no Curso
de Medicina do Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves,
UNIPTAN.

São João Del Rei, 30 de Novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dsc, Luiz Eduardo Canton Santos - Doutorado em Bioengenharia pela
Universidade Federal de São João Del-Rei, Brasil.
Pós-doutorando da Universidade Federal de São Paulo, Brasil – Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves - UNIPTAN – Orientador

Prof. Karen Helaine Mendes Bertolin – Médica pela Faculdade de Medicina de
Petrópolis, Brasil. Residência em Anatomia Patológica Citopatologia no Hospital da
Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil – Centro Universitário Presidente
Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

Dedicamos este trabalho a Olívia da Terra Perígolo Oliveira (em memória) e Pillar da Terra Perígolo Oliveira, as quais foram fontes de inspiração para a elaboração deste trabalho e nos deram coragem para questionarmos realidades e propormos um novo mundo de possibilidades.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter nos dado saúde e força para ultrapassar os obstáculos ao longo do curso.

Aos nossos pais, irmãos, familiares e amigos que nos acompanharam por toda trajetória e nos compreenderam nos momentos de dificuldade e ausência.

Ao nosso orientador, Luiz Eduardo Canton Santos, pelo suporte, incentivo e correções.

A UNIPTAN por todo apoio e suporte nesta jornada até aqui.

E a todos que direta ou indiretamente, fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigada.

**“Não te irrites, por mais que te fizerem.
Estuda, a frio, o coração alheio.
Farás, assim, do mal que eles te querem,
Teu mais amável e sutil recreio.”**

Mario Quintana

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Miocardiopatia Dilatada (MCD) é uma síndrome caracterizada por disfunção estrutural dos ventrículos, com déficit sistólico, e consequente diminuição do débito cardíaco (DC), sem história progressiva de cardiopatias isquêmicas ou congestivas. Estudos recentes, tem relacionado as mutações no gene LMNA, codificador da proteína Lamin A/C, a esta síndrome (MCD). Pela sua participação em processos: como dinâmica da montagem nuclear, organização da cromatina, membrana nuclear e telômeros.

OBJETIVO: O presente trabalho tem como objetivo estabelecer relação da Miocardiopatia Dilatada (MCD) com a mutação no gene LMNA, codificador da proteína Lamin A/C. Estabelecendo análise crítica das vantagens no prognóstico após realização do teste genético.

METODOLOGIA: Revisão sistemática da literatura sobre o teste genético, e sua relação com o prognóstico de Miocardiopatia Dilatada (MCD), quando associada a mutação no gene LMNA codificador da proteína Lamin A/C. Para tanto foram incluídos vinte e nove artigos nesta revisão, sendo estes, do tipo ensaios clínicos randomizados e relatos de casos que apresentaram resultados referentes a mutações no gene LMNA. Os trabalhos incluídos na elaboração das tabelas englobaram características como: sexo, idade ao diagnóstico de MCD, presença de mutação do gene LMNA, fração de ejeção, diâmetro diastólico de VE, presença de bloqueio de ramo esquerdo e ritmo sinusal no ECG.

RESULTADOS: As mutações no gene LMNA foram associadas ao desenvolvimento de Miocardiopatia Dilatada (MCD) em 50% dos pacientes analisados. Em dois indivíduos os estudos se mostraram inconclusivos. Todavia, foram encontradas estreitas relações entre as alterações descritas nos Eletrocardiograma de repouso (ECG), Ecocardiograma (ECO) e o mapeamento gênico precoce, com o prognóstico e terapêutica efetiva em todos os estudos.

DISCUSSÃO: Os indivíduos que participaram dos trabalhos e foram submetidos ao teste genético com sintomas mais brandos da doença e/ou assintomáticos, apresentaram comprometimento cardíaco expressivamente menor, com frações de ejeção (FE%) maiores e menor diâmetro total do átrio esquerdo, indicando menor

remodelamento cardíaco em estágios iniciais da doença. Destacando-se a importância da realização do teste genético. Principalmente, nos indivíduos assintomáticos com história familiar para Miocardiopatia Dilatada (MCD) e/ou com baixa sintomatologia clínica. Com os dados coletados (n-36), foi possível observar que 50% dos indivíduos com mutação no gene LMNA, tendo a maioria deles história familiar positiva, desenvolveram a cardiopatia, concluindo assim, forte correlação entre as mutações no gene LMNA, codificador da proteína Lamin A/C e o desenvolvimento da patologia em questão (MCD).

CONCLUSÃO: A maioria dos estudos analisados mostraram efeitos benéficos em relação a morbimortalidade de se realizar o teste genético em indivíduos com herança familiar. É importante ressaltar que novos estudos são necessários para avaliar a relação do prognóstico da doença e a realização do teste genético precocemente.

Palavras-chave: Gene LMNA. Miocardiopatia Dilatada. Teste Genético.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Dilated cardiomyopathy (CDM) is a syndrome characterized by structural dysfunction of the ventricles, with systolic deficit, and consequent decrease in cardiac output (CO) in the absence of abnormal conditions of overload and/or ischemic heart disease. This has been associated with mutations in the LMNA gene, which encodes the Lamin A / C protein, which plays a key role in the dynamics of nuclear and chromatin organization, nuclear membrane and telomeres.

OBJECTIVE: To analyze whether patients with a mutation in the LMNA gene, coding for the Lamin A / C protein, developed Dilated Cardiomyopathy and whether there were advantages in the prognosis after the genetic test.

METHODOLOGY: A systematic review of the literature on genetic testing and the

relationship with the prognosis of MCDs associated with mutation in the LMNA gene encoding the Lamin A / C protein was carried out. For this purpose, twenty-nine articles were included in this review, of these, 5 original studies, such as randomized clinical trials and case reports that presented results regarding mutations in the LMNA gene, were used to compose the results. The papers selected for the elaboration of the tables included characteristics such as: sex, age at diagnosis of MCD, presence of mutation of the LMNA gene, ejection fraction, diastolic LV diameter, presence of left bundle branch block and sinus rhythm on the ECG.

RESULTS: Mutations in the LMNA gene were associated with the development of MCDs in 50% of the patients analyzed. In two individuals the studies were inconclusive. In addition, close relationships were found between the changes described in ECGs, ECO and early gene mapping, with positive prognosis and effective therapy in all studies.

DISCUSSION: Individuals who participated in the analysed studies and underwent genetic testing with milder symptoms of the disease and/or asymptomatic, had significantly less cardiac involvement, with larger ejection fractions and smaller total diameter of the left atrium, indicating less cardiac remodeling and stages of the disease. Thus emphasizing the importance of carrying out the genetic test, especially in asymptomatic individuals with a family history of MCD and/or with low clinical symptoms. Although the small sample (n-36) used in the present study, it was possible to observe that 50% of the individuals with mutation in the LMNA gene, most of them having a positive family history for MCD, developed the MCD. These factors, therefore, demonstrate a strong correlation between mutations in the LMNA gene, which encodes the protein Lamin A / C and the development of MCDs.

CONCLUSION: Most of the studies analyzed showed beneficial effects in relation to the morbidity and mortality of carrying out the genetic test in individuals with family inheritance for mutations in the LMNA genes. It is important to note that further studies are needed to assess the relationship between the prognosis of MCD and the carrying out of genetic testing early.

Keywords: Gene Lmna. Dilated Myocardiopathy. Genetic Test.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Quantidade de indivíduos de cada sexo que apresentaram mutações no gene LMNA 14

Figura 2 – Quantidade de indivíduos com a mutação no gene LMNA e a relação com o desenvolvimento da MCD 17

Figura 3 – Dados encontrados ao eletrocardiograma (ECG) e ao ecocardiograma (ECO) 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pacientes (número indicado na Tabela 2) incluídos na revisão de acordo com cada autor..... 13

Tabela 2 – Dados incluídos na revisão de acordo com as características das populações submetidas a intervenção 15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MCD – Miocardiopatia dilatada

DC – Débito cardíaco

ECG – Eletrocardiograma

ECO – Ecocardiograma

VE - Ventrículo esquerdo

VD – Ventrículo direito

AE – Átrio esquerdo

FEVE – Fração de ejeção

MCP- Marcapasso cardíaco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Definição da Miocardiopatia Dilatada e riscos	13
1.2 Fisiopatologia e manifestações clínicas da Miocardiopatia Dilatada....	13
1.3 Gene LMNA e a proteína Lamin A/C	14
1.4 Mutações no gene LMNA e a MCD	15
1.5 Realização do teste genético na MCD.....	16
1.6 Relevância do estudo	17
2 METODOLOGIA.....	19
2.1 Critérios de inclusão e exclusão de estudos.....	19
2.2 Estratégia de busca	19
2.3 Síntese e comparação dos estudos.....	20
3 RESULTADOS	22
3.1 Populações	22
3.2 Intervenções	25
3.3 Desenvolvimento de MCDs sobre os desfechos analisados	26
4 DISCUSSÃO	27
5 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição da Miocardiopatia Dilatada e riscos

A Miocardiopatia dilatada (MCD) é uma síndrome caracterizada por disfunção estrutural dos ventrículos, com déficit sistólico, e consequente diminuição do débito cardíaco (DC) na ausência de condições anormais de sobrecarga e/ ou doença isquêmica do coração. Podendo ser idiopática, familiar ou genética, tem sido associada a inúmeros genes envolvidos a proteínas dos sarcômeros, citoesqueleto, uniões intercelulares, membrana celular e canais iônicos, não apresentando uma histologia específica (1).

Para esta patologia já foram descritas alterações genéticas em mais de 29 genes (2) e acredita-se que outras interações gênicas estejam correlacionadas. Presume-se que a severidade da doença esteja relacionada com o não diagnóstico e tratamento especializado precoces.

1.2 Fisiopatologia e manifestações clínicas da Miocardiopatia Dilatada

A Miocardiopatia Dilatada (MCD) pode levar à insuficiência cardíaca, via final de todas as cardiopatias (3). A sintomatologia não é patognomônica, mas pode cursar com dispneia, fadiga, edema de membros inferiores, entre outros sintomas. Sendo o diagnóstico realizado por meio da avaliação clínica e exames complementares como o eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO), raio x de tórax, testes genéticos e, em alguns casos, biópsia do músculo cardíaco (4).

Na maioria das vezes, a MCD acomete ambos os ventrículos, em alguns casos isolados apenas o ventrículo esquerdo (VE) e, raramente, compromete apenas o ventrículo direito (VD), podendo apresentar uma disfunção sistólica

considerável (5). A falência do ventrículo esquerdo, causa um aumento da pressão de enchimento desse ventrículo, levando a uma diminuição da passagem do sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo, o que resulta em aumento da pressão no átrio esquerdo (AE), dificultando o retorno do sangue da circulação pulmonar para o AE, tendo como principais manifestações clínicas, sintomas respiratórios (6). O processo de falência no ventrículo direito é devido à dificuldade do retorno venoso na circulação sistêmica, gerando congestão, podendo apresentar, assim, edema (7).

Descrita como uma doença primária do miocárdio, sua disfunção pode ocorrer na ausência de doença coronariana oclusiva grave ou doenças que acarretam no aumento de pressão ou volume do ventrículo (p. ex., hipertensão, valvulopatias) (8). O miocárdio pode se apresentar dilatado, adelgado e hipertrofiado em uma tentativa de compensação ao déficit, havendo um remodelamento cardíaco (9). Mesmo com terapias farmacológicas otimizadas e dispositivos atuais, a doença pode progredir para um estágio terminal, necessitando, dessa forma, de transplante cardíaco.

Essa progressão desfavorável pode ser ocasionada por diversos fatores, como um insulto tóxico inicial agressivo, início da terapia em fase final da doença ou, principalmente, a presença de genes adversos ou interações genéticas prejudiciais, como fatores ambientais (10).

Nos últimos anos, foi possível constatar através de estudos que o gene mais importante de risco que antepõe-se a Miocardiopatia Dilatada (MCD) é o gene da “lamin A/C”. Sabe-se que as mutações no gene de LMNA estão correlacionados a cardiopatias graves que cursam com defeitos severos na condução cardíaca podendo levar a arritmias e morte súbita (11).

1.3 Gene LMNA e a proteína Lamin A/C

Já foram descritas mais de 450 mutações no gene LMNA, o qual se localiza no cromossomo 1 (lócus 1q-21 .2-21 .3). Muitas destas mutações afetam

também o coração causando a MCD, com ou sem envolvimento do restante da musculatura estriada, perturbações no sistema de condução e propensão para a morte súbita (12).

O gene LMNA codifica as proteínas Lamin A/C, as quais são moléculas filamentosas que podem se polimerizar formando uma rede, a qual desempenha um papel fundamental na dinâmica da montagem nuclear, organização da cromatina, membrana nuclear e telômeros (13).

Acredita-se que alterações na síntese da proteína lamin A/C podem acelerar a senescência prematura das células musculares, induzindo danos ao DNA dessas células, interrompendo a mitose e levando a instabilidade genômica (14).

1.4 Mutações no gene LMNA e a MCD

As mutações no gene LMNA são encontradas em aproximadamente 6% de todas as formas de MCD e em 33% das formas que cursam com perturbações no sistema de condução (12).

Defeitos proteicos na membrana nuclear dos músculos cardíaco e esquelético ocorrem com transmissão autossômica dominante, embora possa também surgir de forma recessiva ou ligada ao cromossomo X (15). As mutações *missense* com substituição de aminoácidos são as mais comuns nas miocardiopatias. Tais defeitos estão associados à alta prevalência de arritmias atriais e às doenças no sistema de condução que, em alguns indivíduos, sem cardiopatia estrutural detectável, alteram a dinâmica de funcionamento do coração e frequentemente precedem o desenvolvimento de MCD. As complicações originadas são várias: arritmias, fibrilação ventricular e morte súbita (16).

A expressão de proteínas mutantes pode interferir na função do alelo normal por meio de mecanismo negativo dominante. Mutações introduzindo um

códon de interrupção prematuro (*nonsense*) ou uma mudança na matriz de leitura (*frameshift*) podem criar uma proteína truncada ou instável cuja falta causa a miocardiopatia (haploinsuficiência). Deleções ou duplicações de um éxon ou gene inteiro são causas incomuns de miocardiopatia, exceto nas distrofinopatias (15).

O uso de sequenciamento de nova geração tem favorecido com a descoberta de uma vasta quantidade de informações gênicas relacionadas à MCD, detectando mutações que abrangem genes que codificam proteínas do citoesqueleto, sarcômero e canais iônicos, os quais são responsáveis por diversos casos de MCD idiopática. No entanto, torna-se substancial interpretar de forma correta os resultados genéticos e intervir precocemente em indivíduos com herança genética para MCD (15).

1.5 Realização do teste genético na MCD

Há cerca de 10 anos, diretrizes estabelecem critérios para a utilização dos testes genéticos na MCD. Os quais incluem: indivíduos com história familiar de morte súbita; indivíduos com suspeita clínica ou diagnóstico clínico de MCD; familiares de 1º grau doentes com diagnóstico genético de MCD (17).

A realização e conscientização acerca da realização do teste genético se faz importante com o intuito de identificar a causa da doença; fazer diagnóstico precoce e preciso; prevenção de formas severas e complicações da doença que auxiliam no tratamento adequado; além de permitir a avaliação ecográfica aos familiares portadores da mutação (18).

A identificação de um gene patogênico ou provavelmente patogênico, permite que toda família possa ser beneficiada, sendo muito útil em casos em que o paciente se encontra assintomático ou em fase subclínica da doença (REF). Dessa forma, caso a avaliação clínica do médico não tenha sido capaz de diagnosticar, a identificação do gene mutado pode trazer benefícios no prognóstico e nas medidas terapêuticas, visando retardar a progressão da

doença e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Apesar do teste genético possuir algumas limitações incluindo o fato de que os métodos laboratoriais usados atualmente não permitem detectar mutações dos genes em regiões intrônicas não flanqueadoras e alterações complexas tais como deleções extensas, duplicações e inversões (19). Algumas das alterações detectadas nestes genes poderão ser de significado funcional e clínico indeterminado. Cabe salientar que ainda assim, os benefícios da realização dos testes superam as limitações.

1.6 Relevância do estudo

Ressalta-se a relevância do estudo, visto que as MCDs são causa de expressivo número de atendimentos e internações por insuficiência cardíaca não associada a cardiopatias congênitas (20) e constituem-se como principal causa de transplante cardíaco pediátrico (21), encontrando forte correlação com a morbimortalidade.

Cabe salientar que os recursos envolvidos no desenvolvimento de ferramentas de pesquisas acerca do tema se mostram escassos, uma vez que sua grande maioria se mostrou inconclusivo. Além disto, as MCDs tendem a serem silenciosas e envolvem uma série de distúrbios genéticos e adquiridos que podem se expressar mais ou menos ao longo dos anos, dificultando o diagnóstico e estando diretamente ligados a piora prognóstica (22).

Considera-se, dentro das ciências da saúde, extremamente relevante produções científicas envolvendo melhoras prognósticas, por meio do mapeamento dos genes envolvidos na herança familiar (sendo o LMNA um dos principais) e as interações destes com os fatores de risco predisponentes, a fim de intervir precocemente no curso da doença evitando terapêuticas cada vez mais invasivas e com recursos escassos, além de auxiliar o médico no manejo familiar, na definição da etiologia da doença e na estratificação de risco do paciente.

Para tanto, objetivou-se investigar as mutações no gene LMNA e a proteína Lamin A/C descritos na literatura como um dos principais agentes envolvidos no desenvolvimento das MCDs, bem como interferem na progressão da doença, que pode evoluir para resolução completa, melhora do quadro com disfunção residual, transplante cardíaco ou óbito (23).

2 METODOLOGIA

Foram pesquisados artigos que analisaram as mutações envolvidas no gene LMNA, o qual codifica a proteína lamin A/C, e a relação com o desenvolvimento de Miocardiopatia Dilatada (MCD).

2.1 Critérios de inclusão e exclusão de estudos

Foram incluídos estudos originais, do tipo ensaios clínicos randomizados e relatos de casos, que apresentassem resultados referentes a mutações no gene LMNA que predispõem ao desenvolvimento da MCD. Os demais critérios de inclusão foram: data da publicação do estudo entre 2003 e 2020, terem sido publicados nos idiomas português e inglês ou português ou inglês. Foram excluídos os estudos realizados em animais e os trabalhos que não apresentaram realização de Eletrocardiograma (ECG) e Ecocardiograma (ECO).

2.2 Estratégia de busca

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados PubMed, Scielo, DynaMed e Google Acadêmico, utilizando-se três conjuntos de intersecção de termos de busca bibliográfica: Miocardiopatia Dilatada na população como desfecho (dilated cardiomyopathy), Gene LMNA (LMNA gene, Genetic analysis of LMNA), Proteína lamin A/C (lamin A/C protein, Laminopathy Disease). Foram apenas utilizados artigos que apresentavam Ecocardiografia e Eletrocardiograma em todos os pacientes.

Realizou-se uma primeira avaliação, tendo por base os resumos e palavras-chave dos artigos e rejeitaram-se aqueles que não preencheram os

critérios de inclusão listados acima, ou se enquadraram em algum dos critérios de exclusão.

2.3 Síntese e comparação dos estudos

Foi realizada síntese narrativa dos estudos selecionados, apresentados segundo as características das intervenções e objetos de estudos. Número de participantes, sexo, idade ao diagnóstico de mutação no gene LMNA e desenvolvimento de MCD e a realização de ECG e ECO.

Para as intervenções foram apresentados detalhes dos ensaios propriamente ditos, como tipo de intervenção (PCR e mapeamento gênico), idade dos pacientes testados, sexo, mutações no gene LMNA associadas ou não ao desenvolvimento das MCDs, ritmo cardíaco ao ECG, presença ou não de bloqueio de ramo esquerdo, fração de ejeção e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ao ECO.

Além disto, relacionaram-se a prevalência de mutação no gene LMNA em pacientes com MCD e evidenciaram a relevância de se codificar esse gene.

Afim de comparar os resultados obtidos (porcentagem de homens com a mutação no gene x porcentagem de mulheres com a mutação no gene; homens com diagnóstico de MCD participantes do estudo x mulheres com MCD participantes do estudo; porcentagem de pacientes com variantes no gene LMNA que desenvolveram MCD; porcentagem de indivíduos com mutação no gene LMNA que desenvolveram bloqueio de ramo esquerdo; variação entre as frações de ejeção médias entre os indivíduos com mutações no LMNA; porcentagem de indivíduos com mutações no gene LMNA que apresentam ritmo sinusal ao ECG e correlacionar a incidência das mutações no gene LMNA e o aparecimento das MCDs.

Sintetizou-se a variedade e a complexidade da diversidade genética dos genes, para melhor interpretação da patogenicidade e potencial causalidade. A

análise dos dados proporcionou uma visão mais aprofundada correlacionando genótipo-fenótipo e estratificação de risco.

Os desfechos analisados foram a porcentagem de paciente com diagnóstico de MDC que possuem relação com mutações no gene LMNA, bem como a prevalência de mutações no gene LMNA e suas implicações no desenvolvimento da MCD e alterações nas frações de ejeção, nos diâmetros diastólicos finais do ventrículo esquerdo (VE), ausência de ritmo sinusal ao ECG e presença de bloqueio de ramo esquerdo, fatores de pior prognóstico nas MCDs.

3 RESULTADOS

A estratégia de pesquisa descrita encontrou 37 artigos, sendo deles 3 relatos de casos, 6 estudos clínicos e 28 artigos de revisão. Ao final, 5 artigos foram incluídos nas tabelas apresentadas, sendo 2 relatos de casos e 3 ensaios clínicos randomizados (Tabela 1). Em todos os artigos selecionados houveram mutações no gene LMNA.

Tabela 1. Pacientes (indicado na Tabela 2) incluídos na revisão de acordo com cada autor

Autor, ano (referência)	Cabanelas N, et. al. 2015 (14)	Arbustini EMD, et. al., 2002 (20)	Francisco ARG, et. al., 2017 (24)	Martins E, et. al., 2019 (10)	Parks S, et. al., 2008 (25)
Paciente número	36	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34.	35	1,2,3	4,5

3.1 Populações

Foram estudados 36 indivíduos, com idades ao diagnóstico de MCD entre 7 e 61 anos, de ambos os sexos (Figura 1). A fração de ejeção dos participantes esteve entre 18% e 68% e o diâmetro diastólico final do VE mantiveram-se entre 38 e 73 mm (Tabela 2).

Figura 1 - Quantidade de indivíduos de cada sexo que apresentaram mutações no gene LMNA.

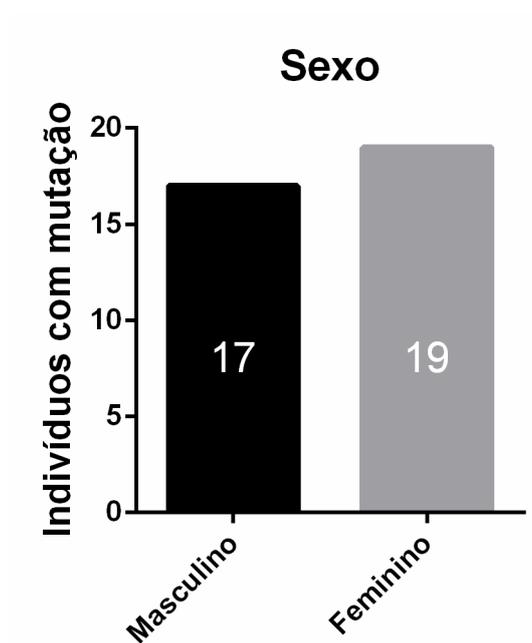


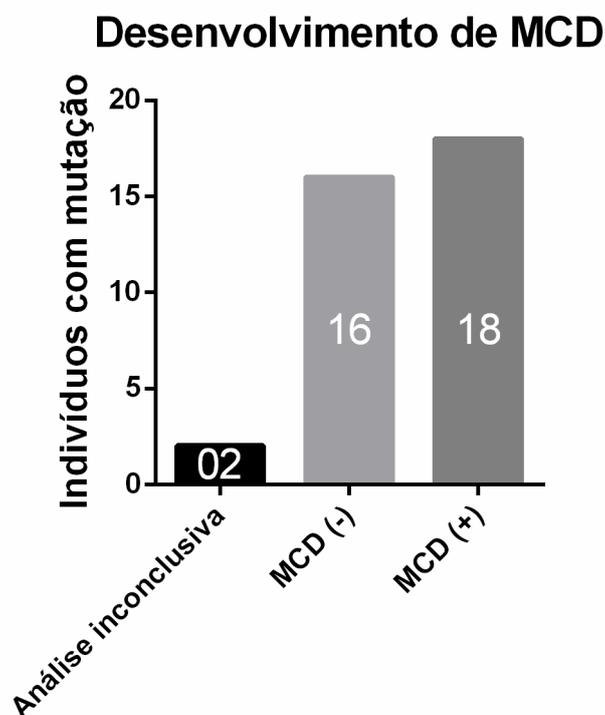
Tabela 2. Dados incluídos na revisão de acordo com as características das populações submetidas a intervenção

Paciente número	Sexo	Idade ao diagnóstico de mutação no gene LMNA	Fração de ejeção (FEVE)	Diâmetro diastólico final do VE	Presença de bloqueio de ramo esquerdo	Ritmo sinusal ao ECG	Presença de mutação do gene LMNA associada a MCD
1	Masculino	44 anos	29%	55 mm	Não	Sim	Sim
2	Masculino	60 anos	24%	58 mm	Não	Não	Inconclusivo
3	Masculino	47 anos	21%	60 mm	Sim	Sim	Inconclusivo
4	Feminino	33 anos	42%	51 mm	Sim	Sim	Sim
5	Feminino	29 anos	65%	48 mm	Não	Sim	Sim
6	Masculino	53 anos	20%	73 mm	Não	Não	Sim
7	Masculino	55 anos	20%	71 mm	Não	Sim (MCP)	Sim
8	Masculino	56 anos	18%	73 mm	Não	Sim (MCP)	Sim
9	Masculino	47 anos	26%	69 mm	Não	Sim (MCP)	Sim
10	Masculino	53 anos	20%	74 mm	Não	Sim (MCP)	Sim
11	Feminino	33 anos	61%	47 mm	Não	Sim	Não
12	Feminino	35 anos	58%	51 mm	Não	Sim	Não
13	Masculino	25 anos	58%	51 mm	Não	Sim	Não
14	Masculino	28 anos	55%	51 mm	Não	Sim	Não
15	Feminino	30 anos	62%	43 mm	Não	Sim	Não
16	Feminino	32 anos	60%	46 mm	Não	Sim	Não
17	Feminino	25 anos	55%	42 mm	Não	Sim	Sim
18	Feminino	28 anos	65%	49 mm	Não	Sim	Não
19	Feminino	30 anos	35%	58 mm	Não	Não	Sim
20	Feminino	31 anos	26%	56 mm	Sim	Não	Sim
21	Feminino	29 anos	68%	52 mm	Não	Não	Não
22	Masculino	27 anos	15%	74 mm	Sim	Não	Sim
23	Feminino	56 anos	34%	62 mm	Não	Sim (MCP)	Sim
24	Feminino	58 anos	20%	65 mm	Não	Sim (MCP)	Sim
25	Feminino	58 anos	52%	47 mm	Sim	Sim	Não
26	Feminino	61 anos	67%	49 mm	Sim	Sim	Não
27	Masculino	34 anos	67%	56 mm	Não	Não	Sim
28	Masculino	41 anos	28%	60 mm	Sim	Não	Sim
29	Feminino	39 anos	60%	44 mm	Não	Sim	Não
30	Masculino	13 anos	65%	42 mm	Não	Sim	Não
31	Masculino	7 anos	55%	38 mm	Não	Sim	Não
32	Feminino	12 anos	65%	42 mm	Não	Sim	Não
33	Masculino	35 anos	64%	47 mm	Não	Sim	Não
34	Feminino	32 anos	63%	43 mm	Não	Sim	Não
35	Feminino	64 anos	45%	58 mm	Não	Sim	Sim
36	Masculino	46 anos	45%	56 mm	Não	Sim	Sim

VE: ventrículo esquerdo, ECG: eletrocardiograma, MCD: miocardiopatia dilatada, MCP: marcapasso

Foram encontrados bloqueios de ramos esquerdo em 19,4% dos indivíduos e 77,7% apresentaram ritmos sinusais ao (ECG), sendo que 21,4% destes faziam uso do marcapasso (MCP). Todos os selecionados apresentaram mutações em algum éxon do gene LMNA e 50% deles desenvolveram a MCD a partir desta mutação, 44% não desenvolveram a mutação e em 6% dos indivíduos a análise se mostrou inconclusiva (Figura 2).

Figura 2 - Quantidade de indivíduos com a mutação no gene LMNA e a relação com o desenvolvimento da MCD. O símbolo (-) indica não desenvolvimento de MCD e (+) indica desenvolvimento de MCD.



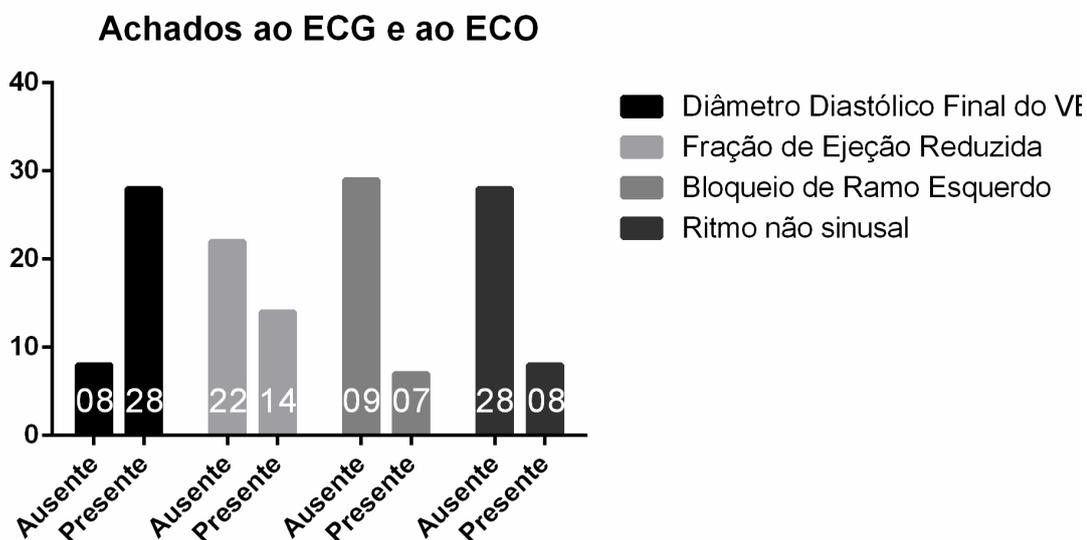
3.2 Intervenções

A duração da intervenção variou entre 24 e 48 horas em um dos trabalhos selecionados, cerca de 33.71 +/- 8.77 meses em um deles (20) e de três a seis semanas em três deles. As mutações no gene LMNA foram descritas em todos eles, sendo que um deles utilizou o método PCR para identificação da mutação e os outros cinco utilizaram o teste genético. Foram encontradas mutações em cerca de 6 éxons do gene LMNA.

Além do teste genético, foram realizados o ECG e o ECO em todos os pacientes selecionados, com o intuito de definir o ritmo cardíaco, identificar ou não bloqueios de ramo esquerdo, definir a fração de ejeção, bem como o

diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (Figura 3).

Figura 3 - Dados encontrados ao eletrocardiograma (ECG) e ao ecocardiograma (ECO). Fração de ejeção reduzida: $Fe \leq 40\%$, VE: ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico final do VE normal: homens < 49.9 mm e mulheres < 45.5 mm.



3.3 Desenvolvimento de Miocardiopatias Dilatadas sobre os desfechos analisados

As mutações no gene LMNA foram associadas ao desenvolvimento de MCDs em 50% dos pacientes e em dois indivíduos os estudos se mostraram inconclusivos. Além disto, foram encontradas estreitas relações entre as alterações descritas nos ECGs, ECO e o mapeamento gênico precoce, com o prognóstico e terapêutica efetiva na maioria dos estudos.

4 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos analisados mostraram efeitos benéficos em relação a morbimortalidade de se realizar o teste genético em indivíduos com herança familiar.

Foram encontradas maior desenvolvimento de MCDs nos homens que participaram do estudo (58.8%), enquanto que nas mulheres o percentual de mulheres o percentual foi de 42.1%. Embora ainda não existam estudos correlacionando o desenvolvimento de MCDs a partir da mutação no gene LMNA com o sexo, sabe-se que a patologia se manifesta de forma diferente em homens e mulheres (26).

A idade média entre os pacientes submetidos ao estudo foi de 38.5 anos, indicando maior ocorrência das mutações no gene LMNA e o desenvolvimento de MCD entre a terceira e a quarta década de vida.

Os pacientes que apresentaram alterações no ECG, incluindo bloqueio de ramo esquerdo e/ou ritmo não sinusal apresentaram piora prognóstica, embora acredita-se que tenha forte correlação com os estágios iniciais da doença.

Segundo trabalhos descritos na literatura, a disfunção elétrica, no sistema de condução cardíaca precede a doença mecânica, embora o intervalo de atraso varie de alguns anos a mais de uma década (27).

A fibrose miocárdica é responsável pelo desenvolvimento de instabilidade elétrica e posterior comprometimento mecânico (28). Estudo prévios de autopsias mostraram maior comprometimento fibrótico na região do septo interventricular (29), onde se localiza o Feixe de His, estrutura importante na condução elétrica cardíaca. Conseqüentemente, trabalhos na literatura mostraram que a maioria das taquicardias ventriculares clinicamente relevantes se originam do próprio septo (30). Os indivíduos com MCDs associada a mutações no gene LMNA obtiveram uma ocorrência relativamente maior de arritmias, incluindo defeitos de condução, mostradas pela clínica compatível, pela presença de ritmo não sinusal ao ECG e/ou bloqueio de ramo esquerdo,

principal estrutura de condução acometida nas MCDs.

Aqueles que apresentaram alterações no ECO, incluindo fração de ejeção reduzida e/ou diâmetro total do VE aumentado, também apresentaram piora prognóstica e sintomatologia clínica consideravelmente mais relevante com consequente comprometimento da qualidade de vida, marcada pela presença de alterações estruturais, as quais progressivamente comprometem a pré-carga e a pós-carga, acarretando em déficit sistólico e/ou diastólico.

Os indivíduos que participaram dos trabalhos e foram submetidos ao teste genético com sintomas mais brandos da doença e/ou assintomáticos, apresentaram comprometimento cardíaco expressivamente menor, com frações de ejeção maiores e menor diâmetro total do átrio esquerdo, indicando menor remodelamento cardíaco e estágios iniciais da doença. Ressaltando assim a importância de se realizar o teste genético principalmente nos indivíduos assintomáticos com história familiar para MCD e/ou com baixa sintomatologia clínica.

Conforme a amostra (n-36) utilizada no presente trabalho, foi possível observar que 50% dos indivíduos com mutação no gene LMNA, tendo a maioria deles história familiar positiva para MCD, desenvolveram a MCD, mostrando assim, forte correlação entre as mutações no gene LMNA, codificador da proteína Lamin A/C e o desenvolvimento das MCDs.

Atualmente, nenhum gene ou terapia biológica direcionada está disponível para o tratamento precoce da MCD associada ao LMNA (27). Portanto, surge a necessidade de trabalhos envolvendo a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que fazem com que as lâminas da proteína Lamin A/C controlem e alterem as vias de expressão e sinalização dos cardiomiócitos e levem ao desenvolvimento das MCDs, possuindo grande potencial para aplicação terapêutica.

5 CONCLUSÃO

Diante dos argumentos expostos, esta pesquisa torna-se relevante por apresentar práticas de promoção de saúde e prevenção de complicações associadas a MCD, contribuindo para uma terapêutica mais efetiva e guardando íntima relação com melhora prognóstica e redução da morbimortalidade por MCDs.

Algumas hipóteses foram comentadas nesta revisão com o intuito de promover a significância da utilização do teste genético em pacientes com herança familiar para MCDs como forma de prevenção secundária e promoção de saúde. Portanto, alternativas que possam alterar ou retardar a evolução das MCDs levantadas neste estudo, revelam um caminho para promoção de saúde e melhora na qualidade de vida dos indivíduos afetados por esta patologia.

Sendo a mutação no gene LMNA um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento de MCDs, as quais são causas de expressivos números de atendimentos e internações por insuficiência cardíaca e constituem como principal causa de transplante cardíaco pediátrico, reafirma-se mais uma vez, a importância destes estudos, de modo a ampliar o número de indivíduos com herança genética em rastreamento aos genes predisponentes envolvidos no desenvolvimento das MCDs com o intuito de melhorar a qualidade de vida e sobrevivência dos assistidos, além de alterar as estimativas para os próximos anos. Por fim, reduzir o número de atendimentos e internações nos sistemas de saúde, contribuindo para diminuição na sobrecarga destes serviços, bem como a redução de gastos.

REFERÊNCIAS

1. Júnior AL, Ferrari F, Max R, Ritt LEF, Stein R. Importance of genetic testing in dilated cardiomyopathy: Applications and challenges in clinical practice. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(2):274–81.
2. Santos DGB, Krieger JE. Investigação genética em pacientes com cardiomiopatia dilatada. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo [master's thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011. 93 p.
3. American Heart Association | To be a relentless force for a world of longer, healthier lives [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.heart.org/>
4. Araújo FDR, Silva RMFL, Tonelli HAF, Guimarães AFM, Castilho SRT, Meira ZMA. Prognosis of Dilated Cardiomyopathy with Severe Heart Failure according to Functional Classification Scales in Childhood. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 19];31(1):12–21. Available from: <http://www.onlineijcs.org>
5. Horowitz ESK. Miocardiopatia dilatada: manejo clínico. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.* 2004; Ano XIII nº 01; 2-4.
6. José F, Mancuso N, Moisés VA, Rodrigues Almeida D, Poyares D, Storti LJ, et al. Determinantes do Volume do Átrio Esquerdo em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Não Isquêmica Left Atrial Volume Determinants in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. 2015 [cited 2020 May 19]; Available from: <http://www.arquivosonline.com.br>
7. Albanesi F. Cardiomiopatias. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(nº 2):95–107.
8. Richardson P, McKenna RW, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Vol. 93, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 1996. p. 841–2.

9. Silva RT, Martinelli Filho M, De Oliveira JC, De Lima CEB, Martins DGMC, Guirao CI, et al. Ventricular remodeling in right ventricular apical pacing. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(2):152–8.
10. Sousa A, Canedo P, Azevedo O, Lopes L, Pinho T, Baixia M, et al. Molecular characterization of Portuguese patients with dilated cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2019 Feb 1;38(2):129–39.
11. Cabanelas N, Martins VP. Laminopatias: uma caixa de Pandora com insuficiência cardíaca, bradiarritmias e morte súbita - ScienceDirect [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255114002923>
12. Dechat T, Pflieger K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, et al. Nuclear lamins: Major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. Vol. 22, *Genes and Development*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008. p. 832–53.
13. Cabanelas N, Martins VP. Laminopathies: A Pandora's box of heart failure, bradyarrhythmias and sudden death. *Rev Port Cardiol (English Ed.)* 2015 Feb;34(2):139.e1-139.e5.
14. Júnior AL, Ferrari F, Max R, Ritt LEF, Stein R. Importance of genetic testing in dilated cardiomyopathy: Applications and challenges in clinical practice. Vol. 113, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2019. p. 274–81.
15. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*. 20^a ed. Mc Graw Hill; 2020.
16. Pina-Neto JM de. Aconselhamento genético Genetic counseling. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):S20–6.
17. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations [18]. Vol. 354, *New England Journal of Medicine*. 2006. p. 209–10.

18. Testes Genéticos - Genetest - Testes Genéticos [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <http://www.genetest.pt/index.php?id=4&testid=37>
19. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: A lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20;39(6):981–90.
20. Araújo FDR. Cardiomiopatia Dilatada após apresentação inicial de insuficiência cardíaca descompensada em crianças e adolescentes: proposta terapêutica, fatores prognósticos e estratificação de risco. Belo Horizonte. Tese [Doutorado em Medicina] – Faculdade Federal de Minas Gerais; 2016.
21. 10. Miocardiopatias. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2020 May 19];93(6):137–40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009001300010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
22. Petkowicz RDO, Pediatra M, Humano M. de CARDIOL OGIA do CARDIOLOGIA RIO GRANDE DO SUL. 2004;(tabela 1):15–7.
23. Francisco ARG, Santos Gonçalves I, Veiga F, Mendes Pedro M, Pinto FJ, Brito D. Complex phenotype linked to a mutation in exon 11 of the lamin A/C gene: Hypertrophic cardiomyopathy, atrioventricular block, severe dyslipidemia and diabetes. *Rev Port Cardiol*. 2017 Sep 1;36(9):669.e1-669.e4.
24. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008 Jul;156(1):161–9.
25. Gender-specific Differences in Major Cardiac Events and Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183350/>
26. Peretto G, Sala S, Benedetti S, Di Resta C, Gigli L, Ferrari M, et al. Updated clinical overview on cardiac laminopathies: An electrical and mechanical disease. Vol. 9, Nucleus. Taylor and Francis Inc.; 2018. p. 380–91.

27. van Tintelen JP, Tio RA, Kerstjens-Frederikse WS, van Berlo JH, Boven LG, Suurmeijer AJH, et al. Severe Myocardial Fibrosis Caused by a Deletion of the 5' End of the Lamin A/C Gene. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 26;49(25):2430–9.
28. Graber HL, Unverferth D V., Baker PB, Ryan JM, Baba N, Wooley CF. Evolution of a hereditary cardiac conduction and muscle disorder: A study involving a family with six generations affected. *Circulation*. 1986;74(1):21–35.
29. Kumar S, Androulakis AFA, Sellal JM, Maury P, Gandjbakhch E, Waintraub X, et al. Multicenter Experience with Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016 Aug 1;9(8).

