Morte súbita em jovens adultos e qual a sua relação com as cardiomiopatias genéticas

Sudden death in young adults and its relationship with genetic cardiomyopathies

Wandyna Braga de Oliveira[1]
Manoel de Souza Bandeira Segundo[2]
Mariana Revorêdo de Almeida Leal[3]
Jennifer Silva de Oliveira[4]
Vitória Karoline Lis Chaves[5]
Fabrício Kleber de Lucena Carvalho[6]

RESUMO

Objetivo: Apresentar a relação das cardiomiopatias genéticas nos desfechos de morte súbita para identificar precocemente os grupos de risco como adolescentes, adultos jovens e atletas e manifestações clínicas. **Metodologia:** Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, por meio das principais bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PubMed), *Cochrane library (*COCHRANE) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), com Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *"Cardiomyopathies";"Death, Sudden"; "Adult"; "Genetic diseases"*Acrescido do operador booleano *AND.* Aplicando os critérios de inclusão e exclusão, restaram 15 artigos na amostra final. **Resultados:** O diagnóstico de uma doença cardiovascular hereditária pôde ser estabelecido em 41% das famílias de vítimas de morte súbita inexplicada (MSI) não autopsiadas, dentre as principais cardiomiopatias podemos citar: as cardiomiopatias hipertróficas e dilatada. Os principais sintomas que estão ligados à morte subida é a perda de função e arritmias cardíacas. **Conclusão**: as cardiomiopatias genéticas causam morte súbita em jovens adultos, triagem genética familiar é capaz de diagnosticar precocemente os indivíduos acometidos por doenças genéticas cardíacas familiares, permitindo diagnóstico precoce e acompanhamento multiprofissional cuidadoso.

Palavras-chave: Cardiomiopatias; Padrões de Herança Genética; Adulto jovem.

ABSTRACT

Objective: To present the relationship between genetic cardiomyopathies and sudden death outcomes in order to identify early risk groups such as adolescents, young adults and athletes, as well as clinical manifestations. **Methodology:** This is an Integrative Literature Review, using the main databases: Virtual Health Library (VHL), National Library of Medicine (PubMed), Cochrane library (COCHRANE) and the Scientific Electronic Library Online (SciELO), with Health Sciences Descriptors (DeCS): "Cardiomyopathies"; "Death, Sudden"; "Adult"; "Genetic diseases"Plus the Boolean operator AND. Applying the inclusion and exclusion criteria, 15 articles remained in the final sample. **Results:** The diagnosis of a hereditary cardiovascular disease could be established in 41% of the families of sudden unexplained death (SUD) victims not autopsied, among the main cardiomyopathies we can mention: hypertrophic and dilated cardiomyopathies. The main symptoms linked to death are loss of function and cardiac arrhythmias. **Conclusion:** Genetic cardiomyopathies cause sudden death in young adults, family genetic screening is capable of early diagnosis of individuals affected by familial genetic heart diseases, allowing early diagnosis and careful multiprofessional follow-up.

Keywords: Cardiomyopathies; Genetic Inheritance Patterns; Young Adult.

[1]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: wandynaoliveira@med.fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0002-4503-1770
[2]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: manoelbandeirasegundo@gmail.com ORCID: 0009-0003-1617-7433
[3]Acadêmica de medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife-PE. E-mail: marianarevoredo@hotmail.com. ORCID: 0009-0006-4887-6601
[4]Acadêmica de medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife-PE. E-mail: jeniffer.silva0509@gmail.com. ORCID: 0009-0000-70085351
[5]Acadêmica de medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife-PE. E-mail: vik.chaves@hotmail.com. ORCID: 0009-2070-289X
[6]Doutor em Medicina Veterinária, docente do Centro Universitário de Patos-UNIFIP. Patos-PB. E-mail: fabriciocarvalho@fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0002-7009-1206

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia é uma doença do músculo cardíaco com anormalidades estruturais e funcionais do miocárdio na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão, doença valvular e cardiopatia congênita. Devido à sua complexidade, as cardiomiopatias têm diversas etiologias e manifestações clínicas, sendo assim um grupo de doenças clinicamente heterogêneas, que se diferenciam de acordo com sexo, idade de início, taxa de progressão, risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca e probabilidade de morte súbita (Braunwal *et al.,* 2017).

Dentre os critérios, morfológicos e funcionais para a classificação das cardiomiopatias são utilizadas 4 categorias: cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR) e cardiomiopatia arritmogênica (CMA), que podem ser distúrbios primários do miocárdio ou se desenvolver como consequência secundária de várias condições, incluindo isquemia miocárdica, inflamação, infecção, aumento da pressão miocárdica ou carga de volume e agentes tóxicos (Santos *et al.,* 2023).

A maioria das mutações afeta os genes que codificam proteínas contráteis do sarcômero cardíaco: troponina T e cadeia leve de miosina I, cadeia pesada de miosina alfa e beta, proteína C de ligação à miosina, α-actina, α-tropomiosina e titina. Os genes mais comumente relacionados ao desenvolvimento de doenças estão presentes na cadeia pesada da β-miosina, a proteína C de ligação à miosina e a troponina T (Bazan *et al.,* 2020).

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca genética monogênica mais comum, com prevalência estimada de 1:5001. A CMH é caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), especialmente do septo, geralmente assimétrica, na ausência de qualquer doença cardíaca ou sistêmica, que leva a uma hipertrofia secundária (Marsiglia; Pereira, 2014).

Por não apresentar sintomas clinicamente identificáveis, a hipertrofia ventricular esquerda assimétrica diferente das doenças metabólicas de depósitos ou as condições que levam a sobrecarga cardíaca esquerda, apresenta uma estimativa de prevalência aproximadamente 1:500 pessoas, e é a causa mais comum de morte súbita em jovens, particularmente no atleta (Sacilotto; Ibrahim, 2015).

Nessa perspectiva, mesmo que uma gama de pacientes com CMH não apresentem sintomas, outros podem manifestar sintomas associados como morte súbita cardíaca (MSC), arritmias ventriculares, obstrução, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida, fibrilação atrial e acidente vascular encefálico (Do Nascimento Sousa *et al.,* 2021).

Atualmente, nos Estados Unidos, estima-se que 1000 a 5000 jovens entre 1 e 35 anos, apresentem MS e a autópsia convencional não esclarece até 50% das causas. As arritmias genéticas, como síndrome do QT longo, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, síndrome do QT curto e síndrome de Brugada são frequentemente associadas a essa condição e podem ser diagnosticadas através da autopsia molecular (Semsarian; Ingles; Wilde, 2015).

A morte súbita cardíaca (MSC) é considerada a complicação mais dramática da cardiomiopatia hipertrófica (CMH), com uma incidência anual estimada de 0,5–1%. Devido, a avaliação prognóstica ser um desafio na CMH, principalmente em pacientes de risco baixo a moderado (Vakrou; Vlachopoulos; Gatzoulis, 2021).

Dessa forma, o tema mostra-se relevante devido ao aumento das incidências de morte súbita em adultos jovens, nos últimos anos. Os quais, foram diagnosticados por autopsias cardiomiopatias genéticas. Assim esse artigo tem como objetivo apresentar a relação das cardiomiopatias genéticas nos desfechos de morte súbita para identificar precocemente os grupos de risco como adolescentes, adultos jovens e atletas e manifestações clínicas.

MÉTODO

Para a construção do artigo, utilizou-se o método de revisão integrativa de literatura. Esse método permite a análise de pesquisas já existentes para obter resultados e conclusões gerais sobre o tema investigado, proporcionando uma visão abrangente do conhecimento científico disponível. A realização desta pesquisa seguiu as seguintes etapas: 1) elaborar o tema do estudo; 2) realizar o levantamento de artigos científicos; 3) organizar os dados coletados; 4) interpretar e avaliar artigos do estudo e 5) apresentar e divulgar a revisão (Beyea; Nicoll,1998).

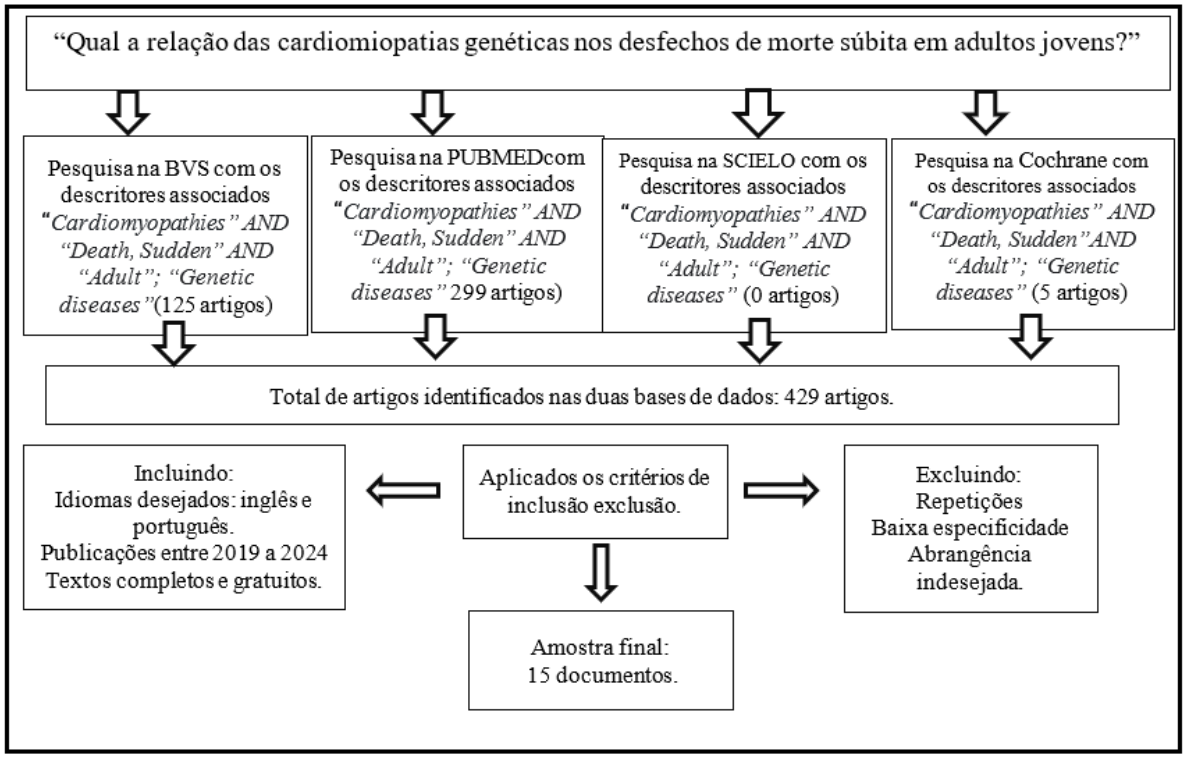
Na primeira etapa, referente à elaboração do tema de estudo, foi formulada a seguinte questão norteadora: “Qual a relação das cardiomiopatias genéticas nos desfechos de morte súbita em adultos jovens?”.

Na segunda etapa, o levantamento dos artigos científicos foi realizado utilizando as bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PubMed), *Cochrane library* (COCHRANE) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *“Cardiomyopathies” ;“Death, Sudden”; “Adult”; “Genetic diseases”*. Acrescido do operador booleano *AND.* Resultando em uma amostra inicial de 429 artigos.

Os estudos foram analisados nos meses de junho, julho e agosto de 2024 e obteve-se a seleção descrita na figura 1 mostrando os critérios de inclusão e exclusão de forma clara e

objetiva, classificando sua importância no estudo de acordo com a análise de abrangência e especificidade, ignorando artigos repetidos nas bases de dados, eliminando aqueles que não respondiam diretamente a pergunta norteadora e incluindo o tipo de idioma, finalmente, contabilizou-se uma amostra final de 15 artigos para o estudo.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos.



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Em seguida, já com a amostra final determinada, realizou-se a leitura analítica, cuja finalidade foi ordenar e sumarizar as informações contidas nos artigos selecionados para responder o objetivo da pesquisa (De Lima; Mioto, 2007).

Na terceira etapa, referente à organização dos dados coletados, utilizou-se um instrumento próprio para a coleta de dados, visando anotar as informações mais relevantes para atender aos objetivos da pesquisa. O instrumento contemplou ano de publicação, autor, título, idioma, país, periódico e tipo de estudo.

Na quarta etapa, referente à apresentação dos resultados sobre complicações pós-operatórias em cirurgia geral, as informações mais relevantes de cada artigo científico foram descritas de maneira detalhada. Os dados foram organizados de forma resumida e individualizada, facilitando a análise crítica da amostra.

Na quinta etapa, referente à interpretação e avaliação dos artigos, a categorização baseou-se na incidência do conteúdo e nas características presentes nos estudos selecionados. Assim, o conteúdo foi dividido em três temas principais e recorrentes: Cardiomiopatias; Morte Súbita; Adulto Jovem; Doenças genéticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para realização desta revisão integrativa foram utilizados (15) artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024. Os artigos foram extraídos das bases de dados *Medical Publisher* (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Cochrane library (*COCHRANE). Quanto ao idioma, foram originalmente publicados em inglês (n=14; 93,33%) e espanhol (6,67%; n=1). No que se refere às revistas em que esses artigos foram extraídos, a que mais se destacou foi: *Journal of the American College of Cardiology (n=13,3%; n=2)*. O ano com maior número de publicações foram 2020 e 2021 (n=4; 26,67%), respectivamente.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	**Título**	**Idioma e País**	**Periódico**	**Tipo de Estudo**
Callon *et al.* (2024)	Viral myocarditis in combination with genetic cardiomyopathy as a cause of sudden death. An autopsy series.	Inglês/ França	BMC Cardiovascular Disorders	Estudo de série de casos
Chmielewski *et al.* (2024)	Clinical and genetic yield of familial screening after a sudden unexplained death at a young age.	Inglês/Polônia	Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)	Estudo prospectivo
Dai *et al.* (2021)	RBM20 is a candidate gene for hypertrophic cardiomyopathy.	Inglês/China	Canadian Journal of Cardiology	Estudo caso-controle
Dalgaard *et al.* (2022)	Sudden unexplained death versus nonautopsied possible sudden cardiac death: findings in relatives.	Inglês/Dinamarca	Journal of Cardiovascular Electrophysiology	Estudo retrospectivo
De Uña-Iglesias *et al.* (2024)	Clinical Relevance of the Systematic Analysis of Copy Number Variants in the Genetic Study of Cardiomyopathies.	Inglês/Espanha	Genes	Revisão Sistemática

Kraoua *et al.* (2022)	Molecular autopsy and clinical family screening in a case of sudden cardiac death reveals ACTN2 mutation related to hypertrophic/dilated cardiomyopathy and a novel LZTR1 variant associated with Noonan syndrome.	Inglês/Tunísia	Molecular Genetics & Genomic Medicine	Relato de caso
Larsen *et al.* (2020)	Targeted molecular genetic testing in young sudden cardiac death victims from Western Denmark.	Inglês/Dinamarca	International journal of legal medicine	Estudo de coorte
Lorenzini *et al.* (2020)	**1.** Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers.	Inglês/Estados Unidos	Journal of the American College of Cardiology	Análise retrospectiva
Lota *et al.* (2022)	Genetic architecture of acute myocarditis and the overlap with inherited cardiomyopathy.	Inglês/ Estados Unidos	Circulation	Estudo de coorte
Martinez *et al.* (2023)	Return-to-play for elite athletes with genetic heart diseases predisposing to sudden cardiac death.	Inglês/ Estados Unidos	Journal of the American College of Cardiology	Estudo multicêntrico
Restrepo-Cordoba *et al.* (2021)	Prevalence and clinical outcomes of dystrophin-associated dilated cardiomyopathy without severe skeletal myopathy.	Inglês/Espanha	European journal of heart failure	Estudo retrospectivo
Rippol-Vera *et al.* (2021)	Muerte súbita de jóvenes: rendimiento diagnóstico de un programa autonómico de autopsia molecular con secuenciación masiva.	Espanhol/ Espanha	Revista Española de Cardiología	Estudo prospectivo
Stepien-Wojno *et al.* (2020)	A different background of arrhythmia in siblings with a positive family history of sudden death at young age.	Inglês/ Espanha	Annals of Noninvasive Electrocardiology	Relato de caso
Wittlieb-weber *et al.* (2020)	Risk factors for cardiac and non-cardiac causes of death in males with Duchenne muscular dystrophy.	Inglês/ Estados Unidos	Pediatric cardiology	Coorte retrospectivo

Zhao *et al.* (2021)	Young and early-onset dilated cardiomyopathy with malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death induced by the heterozygous LDB3, MYH6, and SYNE1 missense mutations.	Inglês/ China	Annals of Noninvasive Electrocardiology	Relato de caso

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 1, são evidenciados o idioma, país e o tipo de estudo. Os países com maior prevalência foram Estados Unidos (26,67%n=4) e Espanha (26,67%; n=4). O tipo de estudo mais recorrente foi o estudo retrospectivo (n=4. 26,67%).

Quadro 2: Principais Resultados dos estudos selecionados na pesquisa

Autores (Ano)	**População-alvo**	**Principais Resultados**
Callon *et al.* (2024)	Quatro casos de autópsia, ilustrando a possível ligação entre miocardite e cardiomiopatias genéticas.	Em dois casos, uma cardiomiopatia hipertrófica genética foi diagnosticada em combinação com o vírus do herpes tipo 6 (HHV6) e/ou parvovírus-B19 (PVB19) no coração. No terceiro caso, a autópsia revelou uma cardiomiopatia dilatada e as análises virológicas revelaram miocardite aguda causada por três vírus: PVB19, HHV6 e vírus Epstein-Barr. As análises genéticas revelaram uma mutação no gene que codifica a desmina. O quarto caso ilustrou uma canalopatia e uma coinfecção PVB19/HHV6. Nossos quatro casos ilustram o papel deletério altamente provável dos vírus cardiotrópicos na ocorrência de morte cardíaca súbida em indivíduos com cardiomiopatias genéticas.
Chmielewski *et al.* (2024)	Oitenta e sete parentes de 65 jovens vítimas de morte súbita inexplicada (SUD) não autopsiadas de 39 famílias foram avaliados de 2016 a 2019.	As vítimas de morte súbita inexplicada eram predominantemente do sexo masculino (75%). Sua morte ocorreu em uma idade média de 3,6 anos , significativamente mais cedo do que nas vítimas de referência (3,3 vs. 3,9 anos ; P < 0,01). As circunstâncias da morte puderam ser estabelecidas em 38% dos casos: ocorreu durante o sono em 8 (12%) pacientes, em repouso em 8 (12%), durante o exercício em 6 (9%) e estava relacionada ao estresse em 3 (5%). Cardiomiopatias foram identificadas em 10 famílias (5 hipertróficas, 4 dilatadas e 1 arritmogênica), seguidas por síndrome do QT longo (5 famílias). Em 3 famílias, diagnósticos prováveis foram feitos, enquanto em 20 famílias nenhum diagnóstico foi alcançado.
Dai *et al.* (2021)	Comparamos variantes raras no gene RBM20 por sequenciamento de exoma em 793 pacientes com CMH e 414 controles saudáveis.	Pacientes com variantes do RBM20 apresentaram uma prevalência maior de parada cardíaca súbita (SCA) (6,7% vs 0,9%, P = 0,001), aumento na contagem de fatores de risco de morte cardíaca súbita (SCD) e função sistólica do ventrículo esquerdo prejudicada.

Dalgaard *et al.* (2022)	Incluímos 371 parentes de primeiro grau de 187 famílias (120 morte súbita inexplicada, 67 vítimas de morte súbita cardíaca possível não autópsiada (pSCD)): 276 parentes MSI (idade 33 ± 18 anos, 54% homens) e 95 parentes pSCD (idade 40 ± 15 anos, 51% homens).	Durante o acompanhamento, 34% dos parentes com doença cardíaca hereditária diagnosticada tiveram um evento arrítmico, em comparação com 5% dos parentes sem diagnóstico estabelecido. Canalopatias dominaram em famílias MSI, enquanto um espectro mais amplo de doenças hereditárias foi diagnosticado em famílias pSCD.
De Uña-Iglesias *et al.* (2024)	Significância clínica das variantes do número de cópias (VNC) em cardiomiopatias estudando 11.647 pacientes afetados	Além de avaliar o rendimento da análise de VNC para cada tipo de cardiomiopatia, um mapa dos genes nos quais VNCs patogênicas estavam localizadas também é apresentado. Tendo estudado 170 genes, o fato de que as VNCs estavam concentradas em 18 deles e principalmente em cerca de 10 genes fornece novas informações, provavelmente refletindo que há genes específicos intolerantes à haploinsuficiência, e onde a perda de função é um mecanismo definitivo para a doença.
Kraoua *et al.* (2022)	Caso de uma família com histórico marcante de morte súbita cardíaca (MSC), com foco em um caso de MSC em adultos jovem e um caso pediátrico com CMH	Para o jovem adulto falecido, o sequenciamento completo do exoma (WES) post-mortem revelou uma variante missense no gene ACTN2 : c.355G > A; p.(Ala119Thr) confirmando o fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica/dilatada mista detectado na autópsia.
Larsen *et al.* (2020)	Testes moleculares direcionados em 70 indivíduos falecidos com menos de 40 anos de idade que, após autópsia forense, foram suspeitos de terem morrido de MSC.	Descobrimos que 11 (16%) indivíduos abrigavam variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas. Nos grupos de cardiomiopatia, hipertrofia ventricular esquerda e corações estruturais normais, 22%, 6% e 17% dos indivíduos, respectivamente, abrigavam variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas.
Lorenzini *et al.* (2020)	583 pacientes adultos e pediátricos da variante SP P/LP identificados durante a triagem familiar e que não preencheram os critérios diagnósticos para CMH	Nenhum caso de morte ou SCD abortado foi registrado em indivíduos que não preencheram os critérios de cardiomiopatia hipertrófica (CMH). Após o diagnóstico de CMH, em um acompanhamento médio de 4,1 anos (2,3 a 9,0 anos) (total de 528,4 pessoas-ano), 2 pacientes morreram repentinamente (1 com um CDI in situ que não foi baixado no momento da autópsia), 1 apresentou SCD abortado (fibrilação ventricular) e foi ressuscitado com sucesso, e 2 pacientes receberam choques apropriados do CDI.
Lota *et al.* (2022)	Uma coorte populacional de 336 pacientes consecutivos com miocardite aguda	Pacientes com variantes de cardiomiopatia dilatada (DCM) tendem a ter um resultado pior com maior mortalidade após ajuste para idade e sexo em comparação com aqueles sem variantes ou variantes de cardiomiopatia arritmogênica (ACM).
Martinez *et al.* (2023)	76 atletas (National Collegiate Athletic Association [NCAA] Divisão I/nível profissional) com doença cardíaca genética (DCG)	Pessoas com doenças cardíacas genéticas (DCG) cuidadosamente avaliadas e tratadas de forma otimizada, incluindo atletas competitivos em níveis sub-elite de esporte, podem se exercitar com baixo risco de

	(53% cardiomiopatia hipertrófica [CH], 26% síndrome do QT longo [LQTS]) e liberados para retorno ao jogo (RTP).	eventos cardíacos.
Restrepo-Cordoba *et al.* (2021)	Em 26 centros europeus, coletamos retrospectivamente características clínicas e resultados de 223 portadores da mutação do gene da distrofina (DMD) (83% homens, 33 ± 15 anos). Um total de 112 indivíduos (52%) tinham cardiomipatia dilatada (DCM) na primeira avaliação [n = 85; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) 34 ± 11,2%] ou desenvolveram DCM (n = 27; FEVE 41,3 ± 7,5%) após um acompanhamento mediano de 96 meses (intervalo interquartil 5-311 meses).	O desfecho composto de eventos arrítmicos foi alcançado por 10 indivíduos (9% dos pacientes com DCM, idade média no evento 40,5 ± 11,1 anos). A TVS ocorreu em seis pacientes sem CDI e um paciente teve uma SCD abortada na apresentação. Dos 112 pacientes com DCM, 40 (36%) receberam um CDI (85% para prevenção primária) e 18 (16%) receberam um dispositivo de TRC. Nove pacientes tiveram pelo menos um choque de CDI apropriado (oito para TVS e um para fibrilação ventricular) e um paciente morreu devido a um evento arrítmico.
Rippol-Vera *et al.* (2021)	Foram estudados 123 casos consecutivos de MS em idades ≤ 50 anos. A incidência de SM foi de 5,8 casos/100 mil indivíduos/ano, com idade média de 36,15±12,7 anos; 95 (77%) eram homens. A causa foi cardíaca em 53%;	Dos casos cardíacos, 38% por cardiopatia isquêmica, 7% por cardiomiopatia arritmogênica, 5% por cardiomiopatia hipertrófica e 11% por hipertrofia ventricular esquerda idiopática. A análise genética foi indicada em 62 casos (50,4%). O estudo familiar permitiu detectar 21 portadores ou portadores, 5 deles de risco, para os quais foi indicada a implantação de desfibrilador.
Stepien-Wojno *et al.* (2020)	Uma família com duas irmãs sintomáticas, cujo pai faleceu subitamente aos 32 anos de idade, e o pai paterno faleceu aos 35 anos.	Na proband de 25 anos, foram encontradas arritmia ventricular complexa, doença do sistema de condução cardíaca e fraqueza do músculo esquelético. O exame genético mostrou uma variante intrônica patogênica no gene desmina apenas na proband. Na irmã mais velha com palpitações, a arritmia ventricular complexa (>46.000 batimentos ectópicos)
Wittlieb-weber *et al.* (2020)	408 homens com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), aqueles que morreram de causas cardíacas foram comparados com aqueles que morreram de causas não cardíacas e com aqueles vivos no final do estudo.	Aproximadamente 30% das mortes em nossa série foram atribuídas a etiologias cardíacas, incluindo morte súbita cardíaca (MSC) e insuficiência cardíaca (IC) progressiva. A falta de uso de glicocorticoides (GC) foi associada a causas cardíacas de morte. Idade mais jovem na perda da deambulação, ausência de terapia com GC, medidas mais baixas de função ventricular na última imagem cardíaca e níveis mais altos de BNP foram todos associados a maiores chances de morte por qualquer causa.
Zhao *et al.* (2021)	Estudo genético de uma família chinesa Han, após morte súbita de jovem de 24 anos.	As múltiplas mutações heterozigotas de SYNE1 (p.S4607F), LDB3 (p.M456R) e MYH6 (p.S180Y) podem estar associadas à cardiomiopatia dilatada precoce e jovem, arritmia ventricular maligna e morte cardíaca súbita.

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 2, é possível visualizar a população-alvo e os principais resultados apresentados nos estudos selecionados para a construção desta revisão integrativa. Em relação a população-alvo, os estudos tiveram pacientes vítimas de morte súbita cardíaca (n=4; 26,66%) e parentes de primeiro de primeiro grau de indivíduos com morte súbita inexplicada (MSI) (n=5; 33,34%) e indivíduos com alguma cardiomiopatia genética (n=6; 40%).

Quadro 3: Categorização dos achados da RIL.

Categoria dos estudos	**Autores/Ano**	**%**
Morte súbita por cardiomiopatia hipertrófica (CMH)	Callon *et al.* (2024) Chmielewski *et al.* (2024) Dai *et al.* (2021) Kraoua *et al.* (2022) Larsen *et al.* (2020) Lorenzini et al. (2020) Martinez *et al.* (2023) Rippol-Vera et al. (2021) Zhao *et al.* (2021)	60%
Morte súbita por cardiomiopatia dilatada	Callon *et al.* (2024) Chmielewski *et al.* (2024) Kraoua *et al.* (2022) Lota *et al.* (2022) Restrepo-Cordoba *et al.* (2021)	33,3%
Morte súbita por cardiomiopatia arritmogênica	Chmielewski *et al.* (2024) Rippol-Vera et al. (2021)	13,3%
Desfecho de morte súbita não conhecidas	Chmielewski *et al.* (2024) De Uña-Iglesias *et al.* (2024)	13,3%
Morte súbita por outras doenças genéticas	Dalgaard *et al.* (2022) Rippol-Vera et al. (2021) Stepien-Wojno *et al.* (2020) Wittlieb-weber *et al.* (2020)	26,67%

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

O quadro 3 aborda sobre a categorização dos estudos selecionados. Dessa forma, os artigos analisados objetivaram relacionar as cardiomiopatias genéticas e morte súbita em jovens adultos.

A cardiomiopatia dilatada grave e de início precoce, e subsequente a morte cardíaca súbita associada à taquicardia/fibrilação ventricular repetitiva (TV/F), podem ser causadas devido múltiplas mutações heterozigotas de SYNE1 p.S4607F, LDB3 p.M456R e MYH6 p.S180Y com alta patogenicidade articular que podem induzir interações proteína-proteína indiretas anormais por meio da alteração de sua hidrofobicidade e fosforilação de aminoácidos (Zhao *et al*., 2021).

Pode-se inferir, que a maioria das cardiomiopatias genéticas que tem algumas duplicações também levam à perda de função, por exemplo, alterando o quadro de leitura e causando códons de parada prematuros. Em particular, no gene *DMD*, há ensaios clínicos para testar a terapia genética com base no salto de exon (por exemplo, *DMD* dup exon 2). Além disso, foi visto que as variantes do número de cópias patogênicos estão principalmente nos mesmos genes que já foram descritos para as variantes de ponto e indels para cada cardiomiopatia (De Uña-Iglesias *et al.,* 2024).

Nessa perspectiva, segundo Chmielewski *et al.* (2024) o diagnóstico de uma doença cardiovascular hereditária pôde ser estabelecido em 41% das famílias de vítimas de morte súbita inexplicada (MSI) não autopsiadas. Variantes P / LP em genes relacionados a doenças cardiovasculares puderam ser identificadas em 18% dos probandos. Assim, a identificação do histórico genético pode ajudar a fazer o diagnóstico e fornecer cuidados direcionados para familiares em risco.

A pleiotropia fenotípica das variantes do gene *ACTN2* sugere um mecanismo complexo de doença que altera a função cardíaca, pois é responsável por codifica a proteína de ligação é altamente expressa no disco Z sarcomérico cardíaco, a qual desempenha vários papéis estruturais e funcionais no sarcômero e no aparelho contrátil. Assim, a alteração nesse gene pode impactar a atividade elétrica no coração, bem como a organização do sarcômero, o que pode explicar os diferentes fenótipos clínicos da variante morte cardíaca súbita (Kraoua *et al.,* 2022).

De modo que, um eletrocardiograma (ECG) anormal foi fortemente associado ao desenvolvimento subsequente de cardiomiopatias hipertróficas (CMH) e era independente de genótipo e sexo. Isso confirma o papel importante do ECG como uma ferramenta de triagem, bem como a necessidade de vigilância de longo prazo em indivíduos com um ECG anormal. No entanto, um ECG normal não excluiu um diagnóstico de CMH porque mais de 1 em cada 4 pacientes não apresentaram anormalidades importantes no ECG quando diagnosticados com CMH (Lorenzini *et al.,* 2020).

Uma prevalência masculina de aproximadamente 60% é um achado constante em grandes coortes de CMH e, com base em nossos achados, isso pode ser explicado por uma maior penetrância de variantes P/LP do gene SP em indivíduos do sexo masculino. Após o ajuste para diferenças basais (incluindo genótipo), técnica de imagem e idade, descobrimos que o risco de desenvolver cardiomiopatia (CMP) é 3 vezes maior em indivíduos do sexo masculino (Geske *et al.,* 2017).

Um ponto importante nas CMH, é a sua apresentação com morte cardíaca súbita (MCS), resultante principalmente de arritmias ventriculares, obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo, isquemia miocárdica (a despeito da ausência de doença coronariana aterosclerótica), desarranjo dos miócitos, fibrose miocárdica e, em menor proporção, colapso hemodinâmico agudo caracterizado por insuficiência cardíaca e hipotensão grave (Do Nascimento Sousa *et al.,* 2021).

Um outro fator associado à cardiomiopatia genética (CMG) é a Miocardite viral, sendo assim uma causa subestimada de morte cardíaca súbita (MCS) em jovens devido a investigações inadequadas. Nossos casos mostram que a biologia molecular é obrigatória tanto para a virologia quanto para a genética. Um substrato genético pode ser um fator predisponente para infecções virais sobrepostas (Callon *et al.,* 2024)

Além disso, um outro fator contribuinte que está associado a um risco aumentado de MSC na CMD é o *gene RBM20*, o qual implicou na manifestação do quadro de cardiomiopatia hipertrófica e chamou a atenção para as características clínicas únicas e o risco de MSC, devido aos heterozigotos variantes *do RBM20*. As estratégias de gerenciamento devem incluir vigilância adequada para detecção precoce de arritmia com risco de vida (Dai *et al.,* 2021).

Nesse viés, outras doenças genéticas como a distrofia muscular de Duchenne (DMD), também foi observado que aproximadamente 30% das mortes foram atribuídas a uma causa cardíaca. A falta de uso de esteroides foi associada a causas cardíacas de morte, enquanto a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foi associada à morte por qualquer causa, portanto, a vigilância cardíaca anual para essa população (Wittlieb-weber *et al.,* 2020).

Embora Stepien-Wojno *et al.* (2020), mostra em seus estudos que a arritmia ventricular complexa pode ter origens diferentes dentro de uma família; exames genéticos devem ser realizados em uma pessoa com o espectro mais amplo de sintomas clínicos para uma mais acurácia dos dados e conclusões do diagnóstico.

De modo que, as necessidades de acompanhamento longitudinal de tais pacientes, idealmente a cada 1 ou 2 anos, são notórias, devido o intuito de se analisar novos fatores de risco emergentes. Nesse sentido, tendo como base os parâmetros mais atuais de avaliação clínica do paciente, tem-se que os fatores determinantes para estratificação de risco do paciente são (Ommen *et al.,* 2020).

Visto que, as canalopatias dominaram em famílias com históricos de morte cardíaca súbita (MCS), enquanto um espectro mais amplo de doenças hereditárias foi diagnosticado em famílias vítimas de morte súbita cardíaca possível não autopsiada. A maioria dos parentes afetados foi diagnosticada na avaliação inicial. A taxa de eventos foi baixa em parentes sem um

diagnóstico estabelecido. O acompanhamento clínico de longo prazo pode não ser garantido em todos os parentes com achados basais normais (Dalgaard *et al.,* 2022).

Sendo assim, a autópsia molecular e o estudo da família são cruciais para avançar nosso conhecimento sobre a etiologia da morte súbita (MS) em pessoas jovens. Para que assim, diagnosticar a causa genética ao final dos casos em que a autópsia judicial ou exame histopatológico sem genética não pôde ser diagnosticado, especialmente em casos de MS inexplicável (Rippol-Vera *et al.,* 2021).

Identificamos variantes genéticas associadas à cardiomiopatia dilatada ou cardiomiopatia arritmogênica em 8% dos pacientes com miocardite aguda. Essas variantes têm implicações clínicas para o tratamento, estratificação de risco e triagem familiar. Sendo sugerido, aconselhamento genético e testes considerados em pacientes com miocardite aguda para melhorar o tratamento daqueles com uma variante genética subjacente (Lota *et al.,* 2022).

A Cardiomiopatia Dilatada (CMD) associada a mutações do gene da distrofina *(DMD)* sem miopatia esquelética grave é caracterizada por penetrância incompleta, mas alto risco de Eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), incluindo progressão para insuficiência cardíaca terminal e arritmias ventriculares. O início de CMD é o principal determinante do prognóstico com sobrevida semelhante, independentemente da presença de miopatia esquelética (Restrepo-Cordoba *et al.,* 2021).

A descobertas segundo estudos de Larsen *et al.* (2020) mostram que o teste de um amplo painel de genes associados a doenças cardíacas identifica variantes patogênicas potenciais de doenças cardíacas em uma proporção significativa de casos de morte cardíaca súbita, e isso pode ter implicações importantes na triagem familiar para prevenir mortes futuras.

Apesar, de todas as limitações impostas pelas doenças genéticas cardíacas (DCG), os estudos de Martinez *et al.* (2023) mostram que o esporte ainda é viável e associado a baixas taxas de eventos adversos, mesmo em atletas de elite. Embora antecipemos que nossos dados possam auxiliar os profissionais encarregados do cuidado de atletas jovens com DCG, dados prospectivos futuros em larga escala são necessários para definir completamente o risco e os benefícios do retorno para o jogo (RPJ) após um diagnóstico de DCG (Callon *et al.,* 2024).

O presente estudo visa enriquecer a literatura e enfatizar o déficit de produções científicas a respeito das manifestações clínicas das cardiomiopatias genéticas (CMG). Algumas limitações foram impostas a esse estudo, devido a população reduzida e sua diversidade, além da complexidade etiológica das doenças e os diferentes ambientes os quais os pacientes são expostos. Sendo assim, mais estudo são necessários, em virtude da complexidade das doenças genéticas cardíacas (DGC).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As cardiomiopatias genéticas estão relacionadas a morte súbita em jovens adultos, dentre elas: a cardiomiopatia hipertrófica e dilatada, são as mais prevalentes. Com o avanço científico a triagem genética familiar é capaz de diagnosticar precocemente os indivíduos acometidos por doenças genéticas cardíacas familiares. Além disso, o diagnóstico precoce torna-se importante para garantir aos pacientes melhor qualidade de vida, com um acompanhamento multiprofissional e cuidadoso.

REFERÊNCIAS

BAZAN, Silméia Garcia Zanati *et al.* Cardiomiopatia hipertrófica–revisão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 927-935, 2020.

BEYEA, Suzanne; NICHLL, Leslie H. Writing an integrative review. **AORN journal**, v. 67, n. 4, p. 877-881, 1998.

BRAUNWALD, Eugene. Cardiomyopathies: an overview. **Circulation research**, v. 121, n. 7, p. 711-721, 2017.

CALLON, Domitille, *et al.* Viral myocarditis in combination with genetic cardiomyopathy as a cause of sudden death. An autopsy series. **BMC Cardiovascular Disorders**, 2024, 24.1: 282.

CHMIELEWSKI, Przemysław, *et al.* Clinical and genetic yield of familial screening after a sudden unexplained death at a young age. **Polish Heart Journal** *(Kardiologia Polska)*, 2024, 82.4: 382-390.

COBAN-AKDEMIR, Zeynep H., *et al.* Wolff–Parkinson–White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. **American Journal of Medical Genetics Part A**, 2020, 182.6: 1387-1399.

DAI, Jiaqi, *et al.* RBM20 is a candidate gene for hypertrophic cardiomyopathy. **Canadian Journal of Cardiology**, 2021, 37.11: 1751-1759.

DALGAARD, Cathrine V., *et al.* Sudden unexplained death versus nonautopsied possible sudden cardiac death: findings in relatives. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology,** 2022, 33.2: 254-261.

DE UÑA-IGLESIAS, David, *et al.* Clinical Relevance of the Systematic Analysis of Copy Number Variants in the Genetic Study of Cardiomyopathies. **Genes**, 2024, 15.6: 774.

DO NASCIMENTO SOUSA, Thiago *et al.* Cardiomiopatia hipertrófica, uma importante causa de morte súbita em jovens: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e336101321498-e336101321498, 2021.

GESKE, Jeffrey B. *et al*. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. **European heart journal**, v. 38, n. 46, p. 3434-3440, 2017.

KRAOUA, Lilia, *et al.* Molecular autopsy and clinical family screening in a case of sudden cardiac death reveals ACTN2 mutation related to hypertrophic/dilated cardiomyopathy and a novel LZTR1 variant associated with Noonan syndrome. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, 2022, 10.7: e1954.

LARSEN, Maiken Kudahl, *et al.* Targeted molecular genetic testing in young sudden cardiac death victims from Western Denmark. **International journal of legal medicine**, 2020, 134: 111-121.

LIMA, Telma Cristiane Sasso de; MIOTO, Regina Célia Tamaso; PRÁ, Keli Regina Dal. **A documentação no cotidiano da intervenção dos assistentes sociais.** 2007.

LORENZINI, Massimiliano, *et al.* Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers. **Journal of the American College of Cardiology**, 2020, 76.5: 550-559.

LOTA, Amrit S. *et al.* Genetic architecture of acute myocarditis and the overlap with inherited cardiomyopathy. **Circulation**, v. 146, n. 15, p. 1123-1134, 2022.

MARSIGLIA, Júlia Daher Carneiro; PEREIRA, Alexandre Costa. Cardiomiopatia Hipertrófica: Como as Mutações Levam à Doença?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, p. 295-304, 2014.
MARSIGLIA, Júlia Daher Carneiro; PEREIRA, Alexandre Costa. Cardiomiopatia Hipertrófica: Como as Mutações Levam à Doença?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, p. 295-304, 2014.

MARTINEZ, Katherine A., *et al.* Return-to-play for elite athletes with genetic heart diseases predisposing to sudden cardiac death. **Journal of the American College of Cardiology,** 2023, 82.8: 661-670.

OMMEN, Steve R. *et al.* 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. e159-e240, 2020.

RESTREPO-CORDOBA, Maria A. *et al.* Prevalence and clinical outcomes of dystrophin-associated dilated cardiomyopathy without severe skeletal myopathy. **European journal of heart failure**, v. 23, n. 8, p. 1276-1286, 2021.

RIPOLL-VERA, Tomás, *et al.* Muerte súbita de jóvenes: rendimiento diagnóstico de un programa autonómico de autopsia molecular con secuenciación masiva. **Revista Española de Cardiología,** 2021, 74.5: 402-413.

SACILOTTO, Luciana; IBRAHIM, Maurício. Arritmias genéticas: como investigar e como tratar?. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de Säo Paulo**, p. 212-218, 2015.

SANTOS, Amanda P. *et al.* CARDIOMIOPATIAS: CLASSIFICAÇÕES, DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS. **Epitaya E-books**, v. 1, n. 41, p. 184-208, 2023.

SEMSARIAN, Christopher; INGLES, Jodie; WILDE, Arthur AM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. **European heart journal**, v. 36, n. 21, p. 1290-1296, 2015.

STĘPIEŃ-WOJNO, Małgorzata, *et al.* A different background of arrhythmia in siblings with a positive family history of sudden death at young age. **Annals of Noninvasive Electrocardiology,** 2020, 25.4: e12707.

VAKROU, Styliani; VLACHOPOULOS, Charalampos; GATZOULIS, Konstantinos A. Estratificação de risco para prevenção primária de morte súbita cardíaca em cardiomiopatia hipertrófica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 1, p. 157-159, 2021.

WITTLIEB-WEBER, Carol A., *et al.* Risk factors for cardiac and non-cardiac causes of death in males with Duchenne muscular dystrophy. **Pediatric cardiology,** 2020, 41: 764-771.

ZHAO, Ting, *et al*. Young and early-onset dilated cardiomyopathy with malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death induced by the heterozygous LDB3, MYH6, and SYNE1 missense mutations**. Annals of Noninvasive Electrocardiology**, 2021, 26.4: e12840.