



CAPÍTULO 7

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA ERA DA CARDIOGENÉTICA: AVANÇOS E DESAFIOS NA GESTÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES HEREDITÁRIAS

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

Lorrayne Eugênia Silva de Barros Campos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2397223430652121>

Gabrielle Cristina Tessmann

Universidade Federal do Espírito Santo - UFES
Vitória - ES
<http://lattes.cnpq.br/7359602152236058>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Íluri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: O aconselhamento genético desempenha papel estratégico na abordagem das doenças cardiovasculares hereditárias (CHD), promovendo o diagnóstico precoce, a estratificação de risco e a personalização do manejo clínico. A integração entre história familiar detalhada, testes genéticos direcionados e acompanhamento multidisciplinar possibilita intervenções preventivas eficazes, com impacto significativo na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Mutações patogênicas em genes

como *RYR2*, *SCN5A*, *MYH7* e *TTN* reforçam o caráter genético dessas condições, embora sua variabilidade fenotípica e penetrância incompleta representem desafios diagnósticos e terapêuticos. A análise de familiares assintomáticos amplia o alcance da triagem e fundamenta medidas de prevenção primária, especialmente em contextos como gravidez e morte súbita cardíaca. Apesar das diretrizes internacionais, a testagem genética permanece subutilizada, muitas vezes por barreiras estruturais e déficits na formação profissional. A implementação de bancos de dados genômicos, programas de triagem familiar e o fortalecimento da medicina personalizada são estratégias promissoras para superar esses entraves. Assim, o aconselhamento genético consolida-se como ferramenta essencial na cardiogenética moderna, contribuindo para a mitigação de riscos e a construção de um modelo assistencial mais equitativo, preditivo e preventivo.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. Cardiogenética 2. Doenças Cardiovasculares Hereditárias 3. Medicina Personalizada 4.

GENETIC COUNSELING IN THE ERA OF CARDIOGENETICS: ADVANCES AND CHALLENGES IN THE MANAGEMENT OF HEREDITARY CARDIOVASCULAR DISEASES

ABSTRACT: Genetic counseling plays a strategic role in the management of inherited cardiovascular diseases (CHD), enabling early diagnosis, risk stratification, and individualized clinical care. The integration of detailed family history, targeted genetic testing, and multidisciplinary follow-up facilitates effective preventive interventions with substantial impact on patient survival and quality of life. Pathogenic mutations in genes such as *RYR2*, *SCN5A*, *MYH7*, and *TTN* highlight the genetic basis of these conditions, though phenotypic variability and incomplete penetrance remain significant challenges. The assessment of asymptomatic relatives enhances screening efforts and supports primary prevention strategies, particularly in contexts such as pregnancy and sudden cardiac death. Despite international recommendations, genetic testing remains underutilized, hindered by structural barriers and gaps in professional training. The development of genomic databases, family screening programs, and the expansion of personalized medicine represent promising approaches to address these limitations. Therefore, genetic counseling is emerging as a key component of modern cardiogenetics, promoting risk mitigation and fostering a more equitable, predictive, and preventive healthcare model.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Cardiogenetics 2. Hereditary Cardiovascular Diseases 3. Personalized Medicine 4.

INTRODUÇÃO

O aconselhamento genético é um processo fundamental na identificação e manejo de doenças hereditárias, oferecendo informações cruciais para pacientes e suas famílias. No contexto das doenças cardiovasculares hereditárias, esse processo se torna ainda mais relevante devido à natureza muitas vezes assintomática dessas condições até o surgimento de eventos graves, como arritmias fatais ou insuficiência cardíaca. Diante desse cenário, o principal propósito do aconselhamento genético é fornecer suporte informativo e emocional, além de orientar as decisões de saúde com base em testes genéticos e histórico familiar aos pacientes (Backer et al, 2020).

O aconselhamento genético pode ser definido como um processo de comunicação que visa informar e apoiar indivíduos e famílias afetadas ou em risco de doenças hereditárias. Seu propósito principal é ajudar na compreensão das implicações genéticas da doença, na escolha de testes genéticos e na interpretação dos resultados, além de promover a tomada de decisões informadas sobre o manejo clínico e o planejamento familiar (Genomics in Medicine, 2018).

Em famílias com histórico de doenças cardíacas hereditárias, o aconselhamento genético é crucial. Essas famílias estão expostas a riscos elevados para uma variedade de condições crônicas, incluindo cardiomiopatias e arritmias de origem hereditária, muitas das quais apresentam opções terapêuticas eficazes quando diagnosticadas precocemente. Além disso, o aconselhamento proporciona uma oportunidade para discutir o impacto das descobertas genéticas na saúde futura dos familiares, permitindo uma melhor gestão do risco através de estratégias preventivas (Hershberger, et al., 2019).

Dado seu potencial terapêutico, o processo de aconselhamento genético é abrangente e envolve múltiplas etapas. Inicialmente, é realizada uma coleta detalhada do histórico familiar, identificando padrões de hereditariedade que possam sugerir riscos aumentados. Em seguida, são realizados testes genéticos apropriados, que identificam mutações associadas a doenças específicas. O profissional de aconselhamento genético então interpreta esses resultados em conjunto com o paciente, discutindo opções de manejo e tratamentos disponíveis (Garcia, et al., 2020).

As doenças cardiovasculares hereditárias constituem um grupo de condições com forte componente genético, cuja predisposição é transmitida ao longo das gerações e impacta diretamente o sistema cardiovascular. Nesse contexto, o aconselhamento genético assume um papel fundamental, ao viabilizar a identificação precoce de indivíduos sob risco aumentado e a adoção de estratégias preventivas antes do surgimento de manifestações clínicas ou complicações significativas (Cirino, et al., 2017).

Dentre as principais entidades que compõem esse grupo, destacam-se as cardiomiopatias - notadamente a cardiomiopatia hipertrófica (CH) e a cardiomiopatia dilatada (CD) -, bem como as arritmias hereditárias, a exemplo da síndrome do QT longo. Nesse sentido, essas condições frequentemente resultam de mutações em genes específicos relacionados à função cardíaca. Dessa forma, a identificação precoce através de testes genéticos pode influenciar diretamente o manejo clínico, permitindo intervenções preventivas, como o uso de dispositivos de desfibrilação ou tratamentos farmacológicos (Priori, et al., 2020).

O manejo de doenças cardiovasculares hereditárias por meio do aconselhamento genético envolve uma abordagem multidisciplinar. A integração de geneticistas, cardiologistas e psicólogos é essencial para abordar tanto os aspectos técnicos quanto os emocionais dos resultados genéticos (Goldstein et al., 2020). Diretrizes internacionais, como as da *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), recomendam o aconselhamento genético como parte integrante da gestão dessas doenças, enfatizando a necessidade de comunicação clara e apoio contínuo aos pacientes e suas famílias (Oliveira et al., 2021).

Atualmente, as práticas clínicas incluem testes genéticos específicos para mutações conhecidas associadas a doenças hereditárias, seguidos de acompanhamento com cardiologistas para implementar intervenções preventivas. No entanto, há desafios éticos significativos, como a decisão de divulgar ou não informações genéticas aos familiares e o impacto psicológico dos resultados (Resta et al., 2021).

Avanços recentes na medicina de precisão têm potencial para transformar ainda mais essa prática, permitindo o desenvolvimento de terapias dirigidas a mutações específicas. Além disso, a implementação de programas de triagem familiar pode ajudar na detecção precoce e prevenção de complicações graves em familiares de indivíduos afetados, reforçando o papel preventivo do aconselhamento genético (Hershberger et al., 2019).

Diante do exposto, este capítulo propõe-se a examinar as práticas contemporâneas de aconselhamento genético aplicadas às doenças cardiovasculares hereditárias, avaliando sua eficácia e impacto na gestão clínica dessas condições. Além disso, busca explorar tendências emergentes e inovações promissoras que possam aprimorar tais abordagens. Portanto, o seu objetivo é oferecer uma visão abrangente sobre o papel transformador do aconselhamento genético na prática clínica, bem como identificar oportunidades para aperfeiçoamento e desenvolvimento futuro.

METODOLOGIA

Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o aconselhamento genético em doenças cardiovasculares hereditárias, considerando as práticas atuais e suas possíveis evoluções. O objetivo é analisar as práticas vigentes de aconselhamento genético nessas condições, avaliando sua eficácia e impacto na gestão clínica, além de explorar tendências emergentes e inovações que possam aprimorar tais práticas. A revisão integrativa combina dados oriundos da literatura teórica e empírica e possui múltiplos propósitos, como a definição de conceitos, a revisão de teorias e evidências, e a análise de problemas metodológicos relacionados a um tópico específico (Souza; Silva; Carvalho, 2010). A pesquisa será conduzida em seis etapas, conforme o modelo proposto por Souza, Silva e Carvalho (2010): (1) elaboração da questão norteadora; (2) busca ou amostragem na literatura científica pertinente; (3) coleta de dados dos artigos selecionados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos resultados; e (6) apresentação da revisão integrativa.

Questão norteadora

Esta revisão busca responder a seguinte questão: “Como as práticas atuais de aconselhamento genético para doenças cardiovasculares hereditárias influenciam a gestão clínica e quais são as perspectivas e inovações futuras que podem aprimorar essas práticas?”.

Objetivo

O objetivo deste artigo é analisar as práticas atuais de aconselhamento genético em doenças cardiovasculares hereditárias, avaliando sua eficácia e impacto na gestão clínica dessas condições, explorar as tendências emergentes e inovações futuras que possam aprimorar tais práticas. O estudo visa fornecer uma visão abrangente sobre como o aconselhamento genético está moldando a abordagem clínica e identificar áreas para possíveis melhorias e desenvolvimento futuro.

Bases de dados e estratégias de busca

Foram incluídos neste estudo trabalhos científicos publicados nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Para garantir uma busca criteriosa, foram utilizados os termos “Aconselhamento Genético”, “Doenças Cardiovasculares Hereditárias” e “Práticas de Aconselhamento Genético”, conforme os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). A partir desses termos, elaborou-se a seguinte estratégia de busca, combinando os descritores com operadores booleanos: “*Genetic counseling*” AND (“*congenital heart defects*” OR “*congenital heart diseases*”) AND “*clinical practice*”.

Critérios de seleção

Dos artigos encontrados, foram inicialmente analisados os títulos e resumos, sendo selecionados aqueles que atendiam aos critérios previamente estabelecidos. Foram incluídos estudos que respondiam à questão norteadora, redigidos em português, inglês, espanhol ou em outros idiomas com tradução disponível que permitisse a compreensão dos dados e das conclusões. Considerou-se, ainda, o recorte temporal de publicações entre os anos de 2014 e 2024. Foram excluídas publicações provenientes de blogs, notícias e outras fontes sem revisão por pares ou de baixa credibilidade, bem como documentos sem avaliação crítica, pré-prints e artigos indisponíveis para acesso completo.

Análise crítica dos estudos e síntese dos dados

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e avaliados com base na questão norteadora do estudo. Após essa triagem final, procedeu-se à extração dos dados relevantes. A síntese dos achados foi realizada de forma descritiva, com categorização dos métodos de aconselhamento genético, seus respectivos resultados e benefícios.

As melhores práticas identificadas foram destacadas e discutidas conforme as evidências científicas disponíveis. As abordagens atuais de aconselhamento genético voltadas para doenças cardiovasculares hereditárias foram analisadas em profundidade, com ênfase em sua aplicabilidade e eficácia na prática clínica.

Resultados Esperados

Espera-se que este estudo forneça uma visão abrangente e atualizada sobre o aconselhamento genético em doenças cardiovasculares hereditárias, destacando a sua eficácia e impacto na gestão clínica dessas condições, e explorando as tendências emergentes e inovações futuras que possam aprimorar essas práticas. A análise deve contribuir para a melhoria das práticas clínicas, oferecendo uma base sólida para a tomada de decisões informadas pelos profissionais de saúde.

RESULTADOS

O aconselhamento genético tem se mostrado uma ferramenta essencial no manejo das doenças cardiovasculares hereditárias (CHD), permitindo a identificação precoce de indivíduos em risco e a implementação de medidas preventivas. A análise de histórico familiar e testes genéticos possibilita a confirmação diagnóstica e a classificação precisa de diferentes síndromes genéticas associadas a doenças cardíacas. Evidências apontam que há um maior risco de recorrência em parentes de primeiro grau, uma concordância maior em gêmeos monozigóticos em comparação com dizigóticos e uma maior incidência de CHD em famílias com consanguinidade. Além disso, estima-se que até um terço dos casos de CHD tenha origem genética, sendo que aneuploidias explicam cerca de 10% dos casos, variações no número de cópias (CNVs) entre 15-20% dos casos síndrômicos e 5% dos não síndrômicos, e variantes de nucleotídeo único (SNVs), frequentemente *de novo*, aproximadamente 10% dos casos. A contribuição genética total ainda é subestimada devido às limitações dos métodos atuais e à complexidade da interpretação dos achados. No contexto da Doença Aórtica Torácica Hereditária (HTAD), estudos recentes sugerem que até 20% dos casos não síndrômicos podem ter variantes genéticas causais conhecidas. (De Backer et al, 2020)

A análise demonstrou que a etiologia da morte súbita cardíaca (MSC) varia significativamente entre diferentes populações. Em países ocidentais, a doença arterial coronariana (DAC) é responsável por aproximadamente 75% dos casos, enquanto no Japão, a DAC tem menor prevalência, sendo identificada em 50–60% dos casos. No oriente, cardiomiopatias e canalopatias desempenham um papel mais expressivo do que as DAC. Em indivíduos com menos de 35 anos, a contribuição dessas condições aumenta consideravelmente, tornando-se as principais causas de MSC. Nesse sentido, o avanço do sequenciamento de nova geração (NGS) permitiu a identificação de variantes genéticas associadas a arritmias hereditárias, melhorando o diagnóstico diante da testagem genética precoce (Mizusawa, 2016)

Ainda, há diversas outras CHD com importante componente genético. Entre as arritmias hereditárias, a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT) é predominantemente causada por mutações no gene *RYR2*, identificado em 60–65% dos casos, enquanto mutações no gene *CASQ2* são raras. A síndrome de Brugada (BrS), frequentemente associada a mutações no gene *SCN5A*, permanece geneticamente indeterminada na maioria dos casos - porém, a identificação precoce de grupos de risco melhora seu prognóstico. Por outro lado, é bem estabelecido que a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), responsável por até 42% das MSC em jovens atletas, está relacionada a mutações nos genes do sarcômero, como *MYH7* e *MYBPC3*, enquanto a cardiomiopatia dilatada (CMD) tem origem genética em 20–50% dos casos, com destaque para o gene *TTN*. Já a displasia arritmogênica do ventrículo

direito (DAVD/C) está associada a mutações nos genes desmossômicos, sendo o gene *PKP2* o mais frequente. Portanto, o rastreamento genético é fundamental para a identificação precoce de indivíduos em risco, apesar das limitações inerentes à interpretação das variantes identificadas. (Mizusawa, 2016)

Portanto, os achados reforçam o papel fundamental da genética no diagnóstico e manejo das arritmias hereditárias, especialmente na estratificação de risco e prevenção da morte cardíaca súbita. A alta prevalência de variantes em *KCNQ1*, *KCNH2* e *SCN5A*, responsáveis por 75% dos casos de Síndrome do QT Longo (LQTS), por exemplo, destaca a importância da triagem genética, que pode antecipar o diagnóstico em indivíduos assintomáticos (Spoonamore et al. 2016)

No entanto, a ausência de mutações identificáveis em 20% dos pacientes evidencia as limitações atuais dos painéis genéticos e a necessidade de uma avaliação clínica abrangente. A penetrância incompleta, observada em 25% dos indivíduos com LQTS geneticamente confirmada, reforça a necessidade de um acompanhamento contínuo e dinâmico dos familiares de primeiro grau, independentemente dos resultados do teste genético. Além disso, a identificação de múltiplas variantes patogênicas em pelo menos 10% dos casos acrescenta complexidade ao aconselhamento genético, tornando essencial a atuação de profissionais especializados na interpretação dos achados e na orientação terapêutica. Assim, a combinação de uma coleta detalhada do histórico familiar, da construção de pedigree de 3 a 5 gerações e do aconselhamento genético estruturado são estratégias indispensáveis para otimizar o manejo clínico e reduzir a mortalidade associada às arritmias hereditárias. (Spoonamore et al. 2016)

Hey et al (2020) realizaram uma triagem clínica que revelou CMD familiar em 32% dos casos, confirmando a necessidade de investigação sistemática de parentes. O histórico familiar apresentou sensibilidade limitada, identificando apenas um terço dos casos hereditários, enquanto a investigação clínica detectou os demais. Cerca de 20% dos parentes avaliados preencheram critérios diagnósticos para CMD, sendo 40% assintomáticos, o que permitiu diagnóstico precoce e início antecipado do tratamento. A análise genética revelou variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em 43% dos pacientes, com maior frequência nos casos familiares (60%) do que nos esporádicos (36%). Variantes de alta confiabilidade para testes preditivos foram identificadas em 17% dos pacientes índice, sendo mais comuns nos genes *TTN*, *RBM20* e *LMNA*. (Hey et al, 2020)

A investigação de um caso proposto por Tsalamandris et al (2020) revelou a presença de variantes genéticas patogênicas associadas à CMD em mais de 60 genes, reforçando a complexidade genética da condição. A análise familiar demonstrou um padrão de herança autossômica dominante em 25-40% dos casos, enquanto os

esporádicos representaram 10-25%. A triagem sistemática identificou anormalidades na condução cardíaca e níveis elevados de creatina quinase como biomarcadores sugestivos de CMD de origem genética. Além disso, a ressonância magnética cardíaca contribuiu para a caracterização estrutural e funcional da doença, permitindo um diagnóstico mais preciso. O estudo também identificou um possível cluster endêmico da condição em uma comunidade da ilha de Creta, sugerindo uma predisposição genética local. (Tsalamandris et al, 2020)

Em seus estudos, Breckpot *et al* (2019) revelaram variantes patogênicas *de novo* em até 35% dos casos de CHD síndrômica sem explicação prévia e variantes herdadas em até 40% dos casos multigeracionais. Isso se alinha com o panorama atual: a maioria dos casos esporádicos de CHD não síndrômica ainda não possui um gene causal identificado, sugerindo uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Nesse ínterim, o avanço das técnicas de sequenciamento, como o sequenciamento do exoma/genoma inteiro, permitiu a identificação de um grande volume de variantes genéticas, mas a interpretação dessas variantes permanece um desafio significativo. Além disso, pacientes com CHD não síndrômica podem apresentar variantes em genes tradicionalmente associados a fenótipos síndrômicos, o que dificulta a definição precisa do diagnóstico genético e a estratificação prognóstica. (Breckpot et al, 2019)

Atualmente, a interpretação das variantes segue como um desafio, especialmente devido à baixa correlação entre genótipo e fenótipo. A amiloidose por transtirretina (ATTR) exemplifica essa complexidade, com mais de 140 variantes no gene *TTR*, incluindo *Val30Met*, *Val122Ile* e *Thr60Ala*, associadas a manifestações cardíacas e neurológicas variáveis. Participantes da pesquisa com *Val122Ile* ou *Thr60Ala* apresentam, majoritariamente, cardiomiopatia amiloide familiar (FAC), enquanto participantes com *Val30Met* apresentam polineuropatia amiloide familiar (FAP) com maior frequência. A manifestação fenotípica das variantes, *FAC* e/ou *FAP*, varia em relação à penetrância, idade de início da doença e ascendência do paciente. Portanto, para avançar no diagnóstico da ATTR e para o aconselhamento genético, é fundamental a análise de características geográficas populações portadoras e respectivos sinais apresentados pelo paciente. Ainda, a semelhança da cardiomiopatia ATTR com outras doenças cardíacas, bem como a ampla gama de tecido afetados - coração, nervos, trato gastrointestinal - contribui para seu subdiagnóstico, principalmente na variante *Val122Ile*, mais comum em homens negros mais velhos, e na variante *Thr60Ala*, que provoca doença sistêmica. (De Backer et al, 2022)

Além dos benefícios individuais, é fundamental destacar o impacto ampliado das estratégias de triagem direcionadas a grupos de risco, cuja repercussão na saúde pública pode ser substancial. A doença da aorta torácica (TAD), por exemplo, possui uma incidência estimada em 10,4 casos por 100.000 pessoas-ano, acometendo ambos os sexos de maneira semelhante, embora com desfechos geralmente mais

desfavoráveis entre as mulheres. Durante a gestação, a dissecação aórtica — apesar de rara — representa uma emergência obstétrica de alta gravidade, sobretudo no terceiro trimestre e no período puerperal imediato. Nesse contexto, Duarte et al. (2024) ressaltam que mulheres portadoras de síndromes genéticas como Marfan, Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos do tipo vascular apresentam predisposição aumentada à fragilidade da parede arterial, condição que se agrava diante das alterações hemodinâmicas inerentes à gestação. Dessa forma, o diagnóstico precoce nessas populações, aliado a um acompanhamento pré-natal rigoroso e ao aconselhamento genético apropriado, tem o potencial de mitigar significativamente o risco de complicações obstétricas e neonatais, promovendo desfechos clínicos mais favoráveis para mães e recém-nascidos. (Duarte et al, 2024)

Por fim, a análise retrospectiva do Sistema de Saúde Militar dos EUA revelou que, em 2018, cerca de 0,44% dos beneficiários apresentavam diagnóstico de doença cardiovascular hereditária. Entre os 23.364 pacientes identificados, a adesão ao aconselhamento e aos testes genéticos foi extremamente baixa, com apenas 0,75% recebendo aconselhamento genético e 0,84% realizando testes genéticos. A utilização do aconselhamento genético não apresentou variação significativa entre diferentes grupos raciais ou sexos, mas foi influenciada por fatores como idade, status militar ativo, patentes e localização geográfica. Além disso, constatou-se a existência de barreiras estruturais à implementação desses serviços, incluindo a escassez de profissionais especializados, com apenas 13 conselheiros genéticos e 11 geneticistas disponíveis em todo o sistema de saúde militar à época. Logo, mesmo quando os serviços estavam acessíveis, sua utilização permaneceu limitada, refletindo desafios no encaminhamento e adesão às diretrizes clínicas. (Hellwig et al, 2023)

DISCUSSÃO

Os achados reforçam o papel central do aconselhamento genético na abordagem das doenças cardiovasculares hereditárias, tanto no diagnóstico precoce quanto na estratificação de risco e planejamento terapêutico. A identificação de mutações associadas a cardiopatias possibilita intervenções direcionadas, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a análise genética de familiares assintomáticos amplia as oportunidades de rastreamento e prevenção, justificando a adoção de estratégias de triagem ampliadas, como ecocardiografia em parentes de primeiro grau. O aconselhamento pré-concepcional também se mostrou essencial para estimar o risco de transmissão de mutações e auxiliar na tomada de decisões reprodutivas informadas. No entanto, desafios permanecem na interpretação clínica de variantes genéticas e na tradução de dados experimentais para a prática médica, ressaltando a necessidade de estudos contínuos para aprimorar a precisão diagnóstica e terapêutica na cardiogenética (De Backer et al, 2020)

Os achados reforçam a subutilização do aconselhamento e dos testes genéticos para doenças cardiovasculares hereditárias, apesar das recomendações de sociedades médicas internacionais. A baixa adesão a essas diretrizes pode estar relacionada tanto à escassez de profissionais especializados quanto a falhas no encaminhamento adequado dos pacientes. Por exemplo, mesmo que certos sistemas de saúde ofereçam cobertura universal, minimizando algumas disparidades no acesso, ainda persistem desafios estruturais que limitam a implementação efetiva da medicina genômica em larga escala. Além disso, estudos prévios sugerem que problemas de conformidade e solicitação inadequada de testes genéticos são fatores adicionais que dificultam a ampliação desses serviços. Dessa forma, a fim de otimizar o manejo das CHD, faz-se necessário desenvolver estratégias que aprimorem o acesso, a educação dos profissionais e a incorporação da genômica na prática clínica, garantindo que os benefícios do aconselhamento genético sejam plenamente aproveitados (Hellwig et al, 2023)

Adicionalmente, os resultados discutidos reforçam a importância de se compreender o processo saúde-doença como um fenômeno que transcende os limites dos hospitais e consultórios. Nesse viés, cresce o reconhecimento do impacto de determinantes sociais, culturais e econômicos na modulação dos padrões de adoecimento e nas respostas de saúde observadas em diferentes populações. Um exemplo emblemático dessa influência é observado nos estudos sobre MSC, cuja etiologia varia significativamente conforme o contexto populacional analisado. Enquanto a DAC predomina como causa principal nos países ocidentais, em regiões como o Japão, observa-se maior contribuição de cardiomiopatias e canalopatias hereditárias. Logo, tais diferenças epidemiológicas evidenciam a necessidade de que estratégias de prevenção e rastreamento sejam cuidadosamente adaptadas às especificidades demográficas, culturais e genéticas de cada população, a fim de promover intervenções mais eficazes e equitativas (Mizusawa, 2016)

Além disso, a identificação de mutações em genes como *RYR2*, *SCN5A*, *MYH7* e *TTN* confirma a forte base genética das arritmias hereditárias e cardiomiopatias, ressaltando a importância do teste genético no rastreamento familiar. No entanto, a expressividade variável dessas mutações limita a aplicação clínica dos achados genéticos isoladamente, tornando o diagnóstico clínico a principal ferramenta para o manejo dos pacientes. Nessa conjuntura, a presença de etiologias genéticas nas CHD reforça a importância da triagem familiar, ainda que a aplicabilidade terapêutica dos testes genéticos seja restrita. Dessa forma, a interpretação dos resultados genéticos deve ser integrada a dados clínicos e familiares, exigindo colaboração entre cardiologistas, geneticistas e conselheiros genéticos para garantir uma abordagem mais precisa e personalizada no manejo dessas condições. (Mizusawa, 2016)

Nesse contexto, a análise minuciosa do histórico familiar, por meio da construção de um heredograma ampliado, constitui um desdobramento crucial da anamnese bem conduzida. Essa abordagem permite não apenas a identificação de indivíduos em risco, mas também o reconhecimento de padrões de herança e sinais de alerta - como episódios de síncope, convulsões, surdez congênita e morte cardíaca súbita - que podem orientar tanto o diagnóstico quanto a estratificação precoce do risco familiar. De forma complementar, a verificação desses dados por meio de prontuários médicos e relatórios de autópsia pode ser determinante para um diagnóstico preciso. Assim, os achados reforçam o papel central da genética no diagnóstico e manejo dessas doenças, como das arritmias hereditárias, permitindo a estratificação de risco e a adoção de medidas preventivas (Spoonamore et al. 2016)

Além disso, a variabilidade clínica e a penetrância incompleta dessas síndromes reforçam a necessidade de um acompanhamento dinâmico dos familiares, independentemente dos resultados genéticos. O aconselhamento genético desempenha um papel fundamental nesse contexto, auxiliando na interpretação dos achados, na orientação sobre testes genéticos e na formulação de estratégias personalizadas de triagem e seguimento clínico. Dessa forma, a integração entre a coleta detalhada do histórico familiar, a triagem genética e o aconselhamento especializado se mostra essencial para otimizar o manejo dessas condições e reduzir a mortalidade associada. (Spoonamore et al. 2016)

Em casos de doenças hereditárias, o principal objetivo é maximizar a qualidade de vida dos pacientes por meio de estratégias de prevenção e intervenção precoce. Nesse contexto, o rastreamento de enfermidades associadas a determinados quadros clínicos torna-se indispensável, sobretudo entre os parentes de primeiro grau. Indivíduos assintomáticos identificados precocemente tendem a apresentar prognóstico mais favorável, o que reforça o impacto positivo de medidas antecipadas na modificação do curso natural da doença. A alta taxa de variantes patogênicas identificadas, especialmente em DCM familiar, sustenta a recomendação de testes genéticos em famílias afetadas. Embora o rendimento genético seja menor em casos esporádicos, a investigação pode fornecer informações prognósticas relevantes, auxiliando no manejo clínico e na identificação de formas hereditárias não reconhecidas. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem combinada, integrando aconselhamento e testes genéticos para um diagnóstico mais preciso e um melhor direcionamento terapêutico. (Hey et al, 2020)

Especialmente em famílias afetadas por síndromes de evolução aguda, recorrente e potencialmente letal, o reconhecimento de mutações previamente descritas como patogênicas adquire relevância central, uma vez que tais variantes genéticas conferem risco substancialmente elevado de desfechos fatais. Essa constatação justifica a adoção de estratégias de prevenção primária para a morte cardíaca

súbita, por exemplo. Ademais, o reconhecimento de padrões endêmicos pode sinalizar a utilidade de abordagens epidemiológicas e genômicas na identificação de indivíduos sob maior risco, orientando, assim, intervenções terapêuticas mais direcionadas. Nesse cenário, a triagem genética e clínica continuada configura-se como ferramenta essencial para a adequada estratificação de risco e o manejo das CHD, ao mesmo tempo em que contribui para o refinamento do entendimento prognóstico dessas condições (Tsalamandris et al, 2020)

Diante do exposto, a testagem genética na caracterização dos distintos subtipos de CHD desponta como elemento central para o aprofundamento do entendimento da patogênese e da expressividade fenotípica dessas condições. Nesse contexto, sua realização deve ser necessariamente acompanhada por aconselhamento genético especializado, sobretudo em casos que apresentem manifestações extracardíacas ou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor - situações nas quais a avaliação por um geneticista clínico torna-se particularmente relevante (Breckpot et al, 2019)

Isso se deve, em grande parte, à baixa penetrância de muitas variantes patogênicas e à limitada correlação genótipo-fenótipo observada, o que impõe desafios significativos à aplicabilidade clínica dos achados moleculares. Assim, a atuação integrada entre cardiologistas, geneticistas e laboratórios especializados é imprescindível para a adequada interpretação dos dados genéticos e para a formulação de condutas terapêuticas mais precisas. Ferramentas como os bancos de dados públicos, a exemplo do ClinVar, que reúnem descrições fenotípicas detalhadas associadas a variantes moleculares, constituem recursos valiosos nesse processo. Portanto, o constante aprimoramento e a alimentação desses repositórios por profissionais capacitados contribuem decisivamente para o diagnóstico precoce, o manejo individualizado e a melhora do prognóstico dos pacientes (Breckpot et al, 2019; Barker et al, 2022)

Por fim, cumpre enfatizar que a expansão da testagem genética transcende o benefício imediato às gerações atuais, projetando-se como uma estratégia de impacto intergeracional. A identificação precoce de indivíduos pertencentes a grupos de risco modifica condutas clínicas em diferentes contextos, com especial relevância em situações de vulnerabilidade aumentada, como a gestação. Mulheres com TAD, por exemplo, requerem um acompanhamento multidisciplinar minucioso, que envolva aconselhamento genético, vigilância clínica, controle rigoroso da pressão arterial e, quando indicado, intervenções cirúrgicas profiláticas. Ademais, até mesmo a via de parto deve ser individualizada com base em achados clínicos específicos, que poderiam passar despercebidos na ausência de uma avaliação genético-clínica abrangente (Duarte et al, 2024)

Portanto, a estratificação de risco e o reconhecimento precoce dessas condições têm potencial para mitigar significativamente as taxas de complicações maternas e neonatais. Dessa forma, síndromes genéticas como Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos vascular impõem desafios adicionais, uma vez que demandam vigilância contínua mesmo após abordagem cirúrgica. Nesse cenário, estudos prospectivos e registros internacionais, como o ROPAC e o GenTAC, têm contribuído de forma decisiva para o refinamento das diretrizes clínicas e a melhoria dos desfechos em gestantes com TAD (Duarte et al, 2024)

Para tanto, a otimização diagnóstica está intrinsicamente ligada à aplicação de testes genéticos em grandes coortes populacionais, dada a penetrância frequentemente reduzida de muitas variantes patogênicas - isto é, indivíduos portadores podem permanecer assintomáticos quanto à manifestação clínica da doença cardíaca. Ademais, a análise genética em casos esporádicos revela-se igualmente imprescindível. Com o incremento progressivo na identificação de pacientes com mutações confirmadas, torna-se viável aprofundar o conhecimento acerca da penetrância, do prognóstico a longo prazo e da prevalência de características extracardíacas correlacionadas. Nesse contexto, o aconselhamento genético assume papel fundamental como instrumento de mitigação de riscos e mortalidade, alinhando-se a um paradigma de medicina personalizada, centrado na otimização do desfecho clínico e na promoção da qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A testagem genética representa uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce, especialmente na identificação de indivíduos assintomáticos sob risco aumentado de desenvolver doenças hereditárias. No entanto, ela não é autossuficiente. A prática clínica exige uma abordagem abrangente, que inclua anamnese minuciosa, exame físico detalhado e investigações complementares adequadas: o aconselhamento genético.

Diversas condições genéticas não estão associadas a um único gene causal, o que reforça a necessidade de uma avaliação clínica criteriosa e da construção de heredogramas bem estruturados. Nesse contexto, o aconselhamento genético se mostra essencial: trata-se de um momento dedicado à escuta atenta do paciente, à oferta de suporte emocional e à formulação de estratégias que visem proporcionar melhor qualidade de vida - seja para quem recebeu um diagnóstico difícil, seja para familiares que compartilham da angústia e do medo quanto ao futuro.

Ademais, a adaptação das estratégias preventivas às especificidades epidemiológicas e socioculturais de cada população torna-se imprescindível para garantir intervenções eficazes e equitativas. É por meio desse acolhimento, do

fortalecimento do vínculo com a equipe de saúde e do seguimento contínuo, aliado ao acesso efetivo aos serviços, que se torna possível modificar trajetórias. Mesmo quando não há cura, garantir que o paciente se sinta amparado por uma equipe comprometida em mitigar os impactos da doença pode fazer uma diferença significativa em seu desfecho clínico e em sua vivência da condição.

Para avançar nos diagnósticos, é fundamental realizar testes genéticos em grandes populações, já que muitas variantes patogênicas apresentam penetrância reduzida - ou seja, pessoas portadoras dessas variantes podem não manifestar sintomas evidentes de doença cardíaca. Além disso, a análise genética em casos esporádicos também é essencial. Com a identificação de um número crescente de pacientes com mutações positivas, será possível compreender melhor a penetrância, o prognóstico a longo prazo e a frequência de características extracardíacas associadas.

Portanto, a testagem genética não apenas beneficia as gerações atuais, mas também projeta-se como instrumento estratégico de impacto intergeracional, especialmente em contextos sensíveis, como a gestação. Por fim, a contínua evolução dos conhecimentos genômicos e o fortalecimento dos programas de rastreamento e aconselhamento ampliam o potencial de mitigação da morbimortalidade associada às cardiopatias hereditárias, consolidando um paradigma de medicina personalizada e preventiva

REFERÊNCIAS

Barker, Naomi, e Daniel P. Judge. Counseling Family Members and Monitoring for Evidence of Disease in Asymptomatic Carriers of Amyloid Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*, vol. 185, dez. 2022, p. 543–50. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.09.011>.

Breckpot, Jeroen. Genetic Counselling and Testing in Congenital Heart Defects and Hereditary Thoracic Aortic Disease: Complex but Essential. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 26, no 15, out. 2019, p. 1670–72. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/2047487319860296>.

Cirino, A. L., et al. Genetic counseling and testing in cardiovascular diseases: Practical recommendations. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2017.

De Backer, Julie, et al. Genetic Counselling and Testing in Adults with Congenital Heart Disease: A Consensus Document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 27, no 13, set. 2020, p. 1423–35. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/2047487319854552>.

De Backer J, Bondue A, Budts W, Evangelista A, Gallego P, Jondeau G, Loeys B, Peña ML, Teixido-Tura G, van de Laar I, Verstraeten A, Roos Hesselink J. Genetic counselling and testing in adults with congenital heart disease: A consensus document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *Eur J Prev Cardiol.*, 2020 Sep;27(13):1423-1435. doi: 10.1177/2047487319854552.

Duarte VE, Richardson JN, Singh MN. The Impact of Pregnancy in Patients with Thoracic Aortic Disease: Epidemiology, Risk Assessment, and Management Considerations. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.*, 2024 Mar 14;20(2):51-58. doi: 10.14797/mdcvj.1371.

Garcia, J., et al. The role of genetic testing in the diagnosis and management of hereditary heart diseases. *Cardiovascular Genetics Journal*, 2020.

Genomics in Medicine. Genetic counseling in the era of genomic medicine: A need for personalized approaches. *Genomics in Medicine Journal*, 2018.

Grutters, Laura A., e Imke Christiaans. Cascade Genetic Counseling and Testing in Hereditary Syndromes: Inherited Cardiovascular Disease as a Model: A Narrative Review. *Familial Cancer*, vol. 23, no 2, jun. 2024, p. 155–64. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s10689-023-00356-x>.

Hellwig, Lydia D., et al. A Health Systems Assessment of Genetic Counseling in Cardiovascular Care in a Large Health System: Adherence to Genetics Recommendations in the Military Health System. *Journal of Genetic Counseling*, vol. 33, no 4, ago. 2024, p. 888–96. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/jgc4.1791>.

Hershberger, R. E., et al. Genetics of cardiomyopathy and the role of genetic counseling in cardiovascular diseases. *Current Opinion in Cardiology*, 2019.

Hey, Thomas M., et al. Clinical and Genetic Investigations of 109 Index Patients With Dilated Cardiomyopathy and 445 of Their Relatives. *Circulation: Heart Failure*, vol. 13, no 10, out. 2020. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006701>.

Mizusawa, Yuka. Recent Advances in Genetic Testing and Counseling for Inherited Arrhythmias. *Journal of Arrhythmia*, vol. 32, no 5, out. 2016, p. 389–97. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.12.009>.

Oliveira, R. F., et al. Ethical considerations in genetic counseling for hereditary cardiac diseases. *Bioethics Journal*, 2021.

Priori, S. G., et al. Cardiovascular genetics: From discovery to clinical practice. *Nature Reviews Cardiology*, 2020.

Spoonamore, Katherine G., e Stephanie M. Ware. Genetic Testing and Genetic Counseling in Patients with Sudden Death Risk Due to Heritable Arrhythmias. *Heart Rhythm*, vol. 13, no 3, mar. 2016, p. 789–97. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.11.013>.

Tsalamandris, S., Oikonomou, E., Vogiatzi, G., Miliou, A., Lazaros, G., Georgakopoulos, C., ... Tousoulis, D. X-Linked Dilated Cardiomyopathy: The Important Role of Genetic Tests and Imaging in the Early Diagnosis and Treatment. *Future Cardiology*, 2020, 16(6), 629–634. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0030>.