



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA BEATRIZ DE FREITAS BARATA

Síndrome do QT Longo – Perspetiva Genética

Casística do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GENÉTICA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JORGE SARAIVA

MARÇO/2017

CONTEÚDOS

Resumo e Palavras-Chave	2
Abstract	3
Lista de Abreviaturas	4
Introdução	5
Material e Métodos	8
Tipo de Estudo	8
Identificação da População e Amostra	8
Metodologia	9
Pesquisa Bibliográfica	10
Resultados	11
1. Perfil Demográfico	11
2. Diagnósticos	11
3. Sinais e sintomas	12
4. História familiar de morte súbita	12
5. Terapêutica	13
6. Mortalidade	13
7. Intervalo QT calculado (QTc)	14
7.1 Variação do valor de QTc com o sexo e com a forma genética	14
7.2 Relação entre QTc e presença de sintomas	15
Discussão	16
1. Comparação da amostra com os dados de estudos internacionais	16
2. Papel do diagnóstico molecular	17
3. Limitações do estudo	18
4. Conclusões	18
Agradecimentos	19
Referências	20

RESUMO

Introdução: A síndrome do QT longo é uma cardiopatia hereditária que acarreta risco aumentado de taquiarritmias e morte súbita. O presente estudo pretende caracterizar a população de doentes pediátricos com esta doença na zona Centro de Portugal, assim como avaliar a influência da confirmação molecular no seu diagnóstico e seguimento.

Material e Métodos: Este estudo de carácter retrospectivo incidiu sobre uma amostra de 21 doentes em idade pediátrica. Foram recolhidos dados clínicos disponíveis em formato informático e em papel para posterior análise estatística com o programa SPSS.

Resultados: Nesta amostra, quatro doentes têm LQT1, doze LQT2, um LQT3, um LQT6 e três têm mutações em dois genes diferentes (LQT1+2 e LQT1+5). 57,1% dos doentes eram sintomáticos, 33,3% foram referenciados à consulta de genética por identificação de familiar afetado e 9,5% por achado incidental de QTc prolongado em ECG. Seis doentes apresentavam síncope, três tonturas, dois convulsões, quatro tiveram paragem cardiorrespiratória, e quatro precordialgia. 95,2% estavam sob terapêutica com beta-bloqueante, sendo o propranolol o mais frequentemente escolhido. Três doentes eram portadores de *pacemaker* e dois eram portadores de CDI. Com a terapêutica, dos 12 doentes previamente sintomáticos, sete tornaram-se assintomáticos, e dos nove previamente assintomáticos apenas um veio a ter um episódio sintomático, associado a incumprimento da medicação. Dois doentes faleceram.

Discussão: Numa visão geral, a população estudada não difere significativamente de populações já anteriormente caracterizadas. O diagnóstico molecular é extremamente valioso, mas não o único fator a ter em conta na estratificação do risco individual. É, no entanto, uma ferramenta indispensável na identificação de familiares portadores assintomáticos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome do QT longo, casuística, aconselhamento genético, pediatria

ABSTRACT

Introduction: The long QT syndrome is a hereditary cardiopathy that has increased risk of taquiarrhythmia and sudden death. This study intends to characterize the population of paediatric patients with this disease in the centre of Portugal, as well as to evaluate the influence of the molecular confirmation in the diagnosis and follow-up of these patients.

Material and Methods: This retrospective study focused on a sample of 21 paediatric patients. The clinical data was collected from digital and paper sources for posterior statistical analysis with SPSS.

Results: In this sample, four patients have LQT1, twelve LQT2, one LQT3, one LQT6 and three have mutations in two different genes (LQT1+2 and LQT1+5). 57,1% of patients were symptomatic, 33,3% were sent to the genetics department after discovery of an affected relative and 9,5% because of an incidental finding of prolonged QTc on ECG. Six patients presented with syncope, three with dizziness, two convulsions, four had cardiorespiratory arrest, and four had precordial pain. 95,2% were under beta-blocker therapy, with propranolol being the most common choice. Three patients had pacemakers and two had ICD. With the therapy, of the 12 previously symptomatic patients, seven became asymptomatic, and of the nine previously asymptomatic patients only one came to develop a symptomatic episode, associated with missing the medication. Two patients dyed.

Discussion: In an overview, the studied population does not differ significantly from other patient populations. The molecular diagnosis is extremely valuable, but is not the only factor to be considered in the individual risk stratification. It is, however, an indispensable tool for the identification of asymptomatic carrier relatives.

KEYWORDS: Long QT syndrome, casuistics, genetic counselling, paediatrics

LISTA DE ABREVIATURAS

ECG: eletrocardiograma / eletrocardiográfico

LQTS: Síndrome do QT longo

QTc: intervalo QT calculado

CDI: cardioversor desfibrilhador implantável

ACMG: *American College of Medical Genetics and Genomics*

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

INTRODUÇÃO

A síndrome do QT longo congênito é uma doença cardíaca hereditária caracterizada por prolongamento do intervalo QT e alterações da onda T no traçado ECG e que está associada a risco aumentado de taquiarritmias (particularmente *Torsade de Pointes*) e morte súbita (1, 2) em pessoas com coração estruturalmente normal (3-5). A sua incidência está estimada em 1/2500 nados-vivos (6).

Atualmente estão identificados 15 genes (1), que originam formas diferentes da doença, designadas de LQT1 a LQT15. Os genes mais comuns são *KCNQ1* (relacionado com a forma LQT1, responsável por 30-35% dos casos de LQTS), *KCNH2* (LQT2, 25-30%) e *SCN5A* (LQT3, 5-10%) (1). Todos estes genes codificam subunidades de canais iônicos ou proteínas envolvidas na modulação das correntes iônicas (2), sendo que as mutações responsáveis por LQTS levam ao prolongamento da duração do potencial de ação cardíaco (2, 7).

A doença segue um padrão de hereditariedade mendeliana que pode ser autossômico dominante (o mais comum para todos os genes, conhecido como síndrome Romano-Ward) ou autossômico recessivo (síndrome de Jervell e Lange-Nielsen(1, 8), conhecido para os genes *KCNQ1* e *KCNE1* (2, 3)). Cerca de 15% dos casos devem-se a mutações de novo (8). Em aproximadamente 10% dos casos existem duas ou mais mutações no mesmo ou em diferentes genes (8).

A penetrância e a expressividade da doença são variáveis (1, 8): cerca de 50% dos afetados são assintomáticos (8) e cerca de 25% podem ter um intervalo QT normal no ECG em repouso (1). Esta variabilidade não depende apenas do gene mutado, mas também do tipo e local da mutação em cada gene, assim como de fatores ambientais e genes modificadores ainda pouco conhecidos (3, 8).

A sintomatologia surge geralmente em idade pediátrica, com 50% dos doentes sintomáticos a terem a primeira manifestação até aos 12 anos (8). A manifestação mais comum é a síncope (1, 8), que ocorre subitamente e sem aviso (1), mas numa pequena percentagem de casos, a primeira manifestação pode ser paragem cardíaca (1, 8, 9).

O genótipo tem grande influência no fenótipo, afetando a história natural da doença, o padrão ECG, o tipo de estímulo que desencadeia eventos cardíacos e a resposta à terapêutica (3). Assim, é de toda a conveniência haver um diagnóstico molecular, pela importância que tem na estratificação do risco, permitindo um seguimento e tratamento mais adequado (8, 10).

Os testes de diagnóstico molecular estão recomendados sempre que exista suspeita clínica (baseada na história clínica, antecedentes familiares e ECG) (1, 3), em portadores assintomáticos com QTc em repouso superior a 480 ms (crianças pré-pubescentes) ou 500 ms (pós-pubescentes) sem outra causa que o justifique, e em familiares de doentes com diagnóstico confirmado molecularmente, podendo ainda ser recomendado quando o QTc é superior a 460 ms (pré-pubescentes) ou 480 ms (pós-pubescentes) (3). O teste molecular não deve ser feito sem avaliação cardiológica nem como método de rastreio; um resultado negativo não exclui a presença da doença (3) (de facto, em 20-30% dos casos não é possível ainda encontrar uma causa genética (2, 4, 8)).

Atualmente, o tratamento crónico com beta-bloqueantes é a terapia de 1ª linha, estando recomendado na grande maioria dos doentes, mesmo que assintomáticos (5, 11). Em doentes de risco elevado, pode estar recomendada a adição de outros meios de tratamento, como fármacos adjuvantes, *pacemaker* ou CDI (1, 8, 11). As terapias genéticas, específicas de mutações ou de genes, ainda estão em investigação (1). A decisão terapêutica deve ser tomada para cada caso individual, considerando o diagnóstico molecular, o valor do QTc e a clínica (3), e deve incluir também alterações do estilo de vida de forma a minimizar a exposição a estímulos

arritmogénicos (1). Os doentes corretamente diagnosticados e tratados têm bom prognóstico (2).

O presente estudo pretende caracterizar a população de doentes com LQTS em idade pediátrica na zona Centro de Portugal, assim como perceber a influência da confirmação molecular no diagnóstico e monitorização destes doentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Retrospectivo observacional descritivo

IDENTIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO E AMOSTRA

Os critérios de inclusão foram a presença de uma variação de sequência classificada como patogénica ou provavelmente patogénica de acordo com as *guidelines* do *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (12) nos doentes referenciados ao Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) com o diagnóstico de Síndrome do QT longo e com avaliação concluída até 9 de novembro de 2016 concomitantemente com a existência de avaliação clínica e eletrocardiográfica no Serviço de Cardiologia Pediátrica do CHUC.

Os casos de Síndrome do QT longo congénito com confirmação molecular foram identificados a partir dos 98 elementos de 26 famílias referenciados ao Serviço de Genética Médica do CHUC com o diagnóstico clínico de Síndrome do QT longo. Os testes genéticos foram realizados de 2005 a 2016. De entre estes foram selecionados os 21 elementos de 15 famílias com confirmação molecular do diagnóstico.

Foram excluídos os 52 indivíduos de 22 famílias em que não foi encontrada nenhuma variação de sequência, assim como aqueles em quem foi encontrada uma variação de sequência benigna, provavelmente benigna ou de significado incerto. Também foram excluídos os 25 indivíduos de 10 famílias com mutação patogénica ou provavelmente patogénica que não foram avaliados no Serviço de Cardiologia Pediátrica do CHUC.

METODOLOGIA

Observação da informação clínica presente no processo clínico hospitalar e recolha dos seguintes dados:

- Idade de diagnóstico molecular
- Idade da primeira manifestação
- Sexo
- Naturalidade
- Diagnóstico molecular
- Características clínicas à altura do diagnóstico:
 - Sintomatologia (síncope, tonturas, convulsões, paragem cardiorrespiratória, precordialgia) ou sua ausência
 - Intervalo QT calculado
 - História familiar
- Estímulos desencadeantes de eventos cardíacos:
 - Estímulo adrenérgico (exercício, stress emocional)
 - Estímulo vagal (sono, repouso)
 - Estímulo secundário (fármacos)
- Terapêutica prévia e subsequente ao diagnóstico molecular
 - Beta-bloqueantes
 - *Pacemaker*
 - Desfibrilhador automático implantável
- Presença ou ausência de sintomatologia após o diagnóstico e o início da terapêutica
- Mortalidade

A base de dados foi criada em programa informático *Microsoft Excel*, e as variáveis referidas foram codificadas para posterior análise no programa informático *SPSS Statistics 21*. A comparação do valor de QTc entre diferentes grupos foi feita usando o teste de Mann-Whitney.

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Foram consultadas as bases de dados *Orpha.net*, *GeneTests.org*, *Guideline.gov*, *Pubmed* e *The Cochrane Library*. Na *Pubmed* foram usadas as seguintes equações de pesquisa:

- ("Long QT Syndrome/genetics"[Mesh] OR "Long QT Syndrome/statistics and numerical data"[Mesh]) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "loattrfree full text"[sb] AND ("1990/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang]))
- "long qt syndrome"[Majr] AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2007/01/28"[PDat] : "2017/01/24"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

A primeira equação origina 163 resultados potencialmente relevantes e a segunda 156. Através da leitura do título e do resumo foi possível reduzir a seleção a um total de 17 artigos científicos.

RESULTADOS

1. Perfil demográfico

Relativamente à amostra estudada, sete doentes são do sexo feminino (33,3%) e 14 doentes são do sexo masculino (66,6%), com idades à altura do diagnóstico molecular compreendidas entre os 11 meses e os 17 anos, sendo a mediana de idades 7 e a média 7,62 anos (desvio-padrão 5,24).

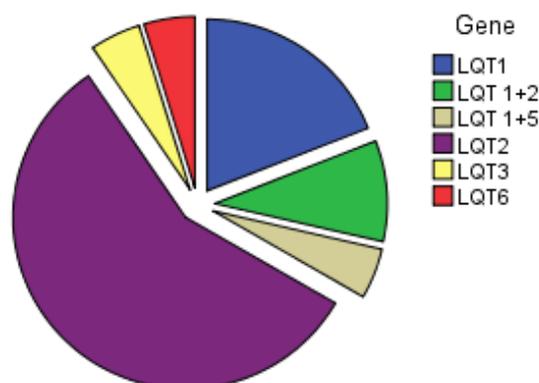
Quanto à naturalidade, quatro doentes (quatro famílias) são de Viseu, quatro doentes (duas famílias) de Aveiro, dois doentes (duas famílias) de Coimbra, um de Leiria, um de Santarém e um de Braga; oito dos doentes não tinham informação referente a esta variável.

2. Diagnósticos

Quatro doentes (19%) têm o diagnóstico molecular exclusivo de LQT1, 12 doentes (57,1%) têm o diagnóstico exclusivo de LQT2, um doente (4,8%) tem LQT3 e um doente (4,8%) tem LQT6. Em três doentes (14,3%) foram encontradas mutações em dois genes (dois doentes têm diagnóstico simultâneo de LQT1 e LQT2 e um doente tem diagnóstico simultâneo de LQT1 e LQT5).

Assim, a proporção real do LQT1 na amostra é de 33,3% e a proporção real de LQT2 é 66,6%.

Gráfico 1. Diagnóstico molecular



3. Sinais e sintomas

12 doentes (57,1%) obtiveram um diagnóstico molecular pós-sintomático, enquanto nove (42,9%) tiveram um diagnóstico pré-sintomático. Destes, sete (33,3% do total) foram referenciados para a consulta de genética após a descoberta de mutação num familiar, enquanto os restantes dois (9,5%) foram referenciados após se ter encontrado um intervalo QT anormal no ECG de repouso.

Relativamente aos 12 doentes com diagnóstico pós-sintomático:

- Quanto à idade de aparecimento da doença, seis doentes (50%) tiveram a manifestação inaugural até ao primeiro ano de idade (inclusive), um doente aos 5 anos, um doente aos 8, e quatro (33,3%) doentes entre os 10 e os 14 anos.

- Quanto às manifestações sintomáticas, seis doentes (50%) apresentaram síncope, três (25%) apresentaram tonturas, dois (16,7%) convulsões, quatro (33,3%) tiveram pelo menos um episódio de paragem cardiorrespiratória, e quatro (33,3%) apresentaram queixas inespecíficas de precordialgia.

- Foi possível identificar um desencadeante adrenérgico para a sintomatologia em oito doentes (três desses doentes tinham LQT1, três LQT2, um LQT1+2, um LQT6). Em três doentes, a sintomatologia ocorreu em contexto de repouso (um com LQT2, um com LQT3 e um com LQT1 e LQT5 em simultâneo). Em um doente foi possível associar a sintomatologia com a toma de metilfenidato, um fármaco associado a maior risco de eventos cardíacos em doentes com QT longo e que surge na lista de fármacos a evitar nesta doença (13, 14).

4. História familiar de morte súbita

Em 15 doentes (71,4%) (nove famílias) foi possível identificar antecedentes familiares de QT longo. Destes, em seis doentes (28,6%) identificaram-se antecedentes familiares de morte súbita.

5. Terapêutica

À altura do diagnóstico molecular, 17 doentes (81,0%) já se encontravam medicados com beta-bloqueante. Após o diagnóstico molecular, esse número subiu para 20 doentes (95,2%). Em 14 doentes (66,7%) o beta-bloqueante escolhido foi o propranolol, em cinco (23,8%) foi usado o bisoprolol e num caso foi usado nadolol. Apenas um doente reportou efeitos secundários da medicação, nomeadamente obstipação.

Em três doentes (14,3%) foi colocado *pacemaker*. Em dois dos casos tanto a sintomatologia como a colocação de *pacemaker* ocorreram no período neonatal e no terceiro caso a manifestação inaugural ocorreu ao 1 ano de vida sendo o *pacemaker* colocado aos 3 anos.

Dois doentes (9,5%) colocaram CDI. Um desses doentes, do sexo feminino e portador de LQT1, colocou o CDI aos 16 anos, um ano após ter sofrido uma paragem cardiorrespiratória como manifestação inaugural. O segundo doente, do sexo masculino e portador de LQT2, colocou CDI aos 13 anos, por manter sintomatologia apesar da medicação, sendo já previamente portador de *pacemaker* colocado em período neonatal.

Dos nove doentes com diagnóstico molecular pré-sintomático, apenas um, com LQT2, veio a desenvolver sintomas, nomeadamente uma síncope, associada a incumprimento pontual da medicação.

Dos 12 com diagnóstico pós-sintomático, sete mantêm-se assintomáticos desde o início da terapêutica. Um dos doentes que se mantiveram sintomáticos mesmo sob beta-bloqueante tem registo de má adesão terapêutica.

6. Mortalidade

Da amostra total de 21 doentes, 2 (9,5%) faleceram em idade pediátrica:

- Um doente do sexo masculino, com diagnóstico de LQT3, faleceu aos 4 anos após história de múltiplas paragens cardiorrespiratórias desde o 1º ano de idade, a maioria em repouso.

- Um doente do sexo masculino, com diagnóstico de LQT2 e primeira manifestação no período neonatal, faleceu aos 18 anos, com insuficiência cardíaca causada por uma complicação após a colocação de *pacemaker* endocavitário neonatal.

7. Intervalo QT calculado (QTc)

O intervalo QT calculado varia entre 410 ms e 640 ms, tem uma média de 490 ms (desvio-padrão 65,0), e uma mediana de 472 ms. Estes valores foram calculados usando o valor de QTc registado mais próximo do diagnóstico clínico, antes do início da terapêutica com beta-bloqueantes.

7.1 Variação do valor de QTc com o sexo e com a forma genética

Na amostra estudada, o sexo feminino apresenta valores de QTc ligeiramente mais elevados que o sexo masculino (mediana de 501 ms versus 457 ms, respetivamente), mas esta diferença não é estatisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,24$) (Gráfico 2).

O Gráfico 3 mostra a variação do QTc com a forma genética. A diferença de valores entre o LQT1 (mediana = 443,5 ms) e LQT2 (mediana = 485 ms) não é estatisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,26$).

Gráfico 2. *Boxplot* do QTc segundo o sexo

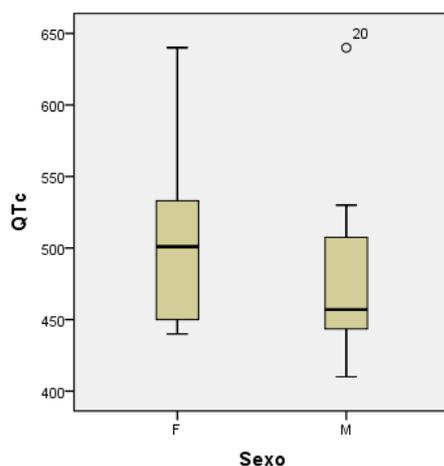
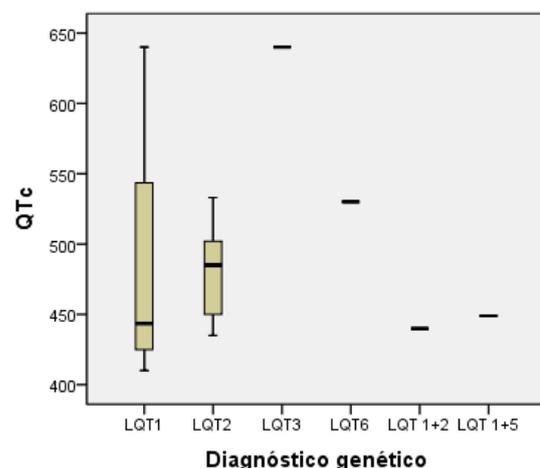


Gráfico 3. *Boxplot* do QTc segundo a forma genética



7.2 Relação entre QTc e presença de sintomas

Na amostra estudada, o grupo de portadores que à altura do diagnóstico eram sintomáticos têm um QTc mais elevado (média = 517,1 ms, mediana = 525 ms) que o grupo de portadores assintomáticos (média = 463,4 ms, mediana = 464 ms), no entanto esta diferença não é estatisticamente significativa ($p\text{-value} = 0,14$).

Dos 4 doentes que sofreram paragens cardiorrespiratórias, apenas em 2 foi possível encontrar registo do valor do QTc antes do início da terapêutica com beta-bloqueante. Em ambos foi registado um QTc de 640 ms. O grupo de doentes que não sofreu paragens cardiorrespiratórias apresenta um valor de QTc mais baixo (média= 471,6 ms, mediana=457 ms). A diferença entre estes dois grupos mostrou ser estatisticamente significativa ($p\text{-value}$ de 0,024) e é apresentada no Gráfico 5.

Gráfico 4. Boxplot do valor de QTc segundo a presença de sintomas

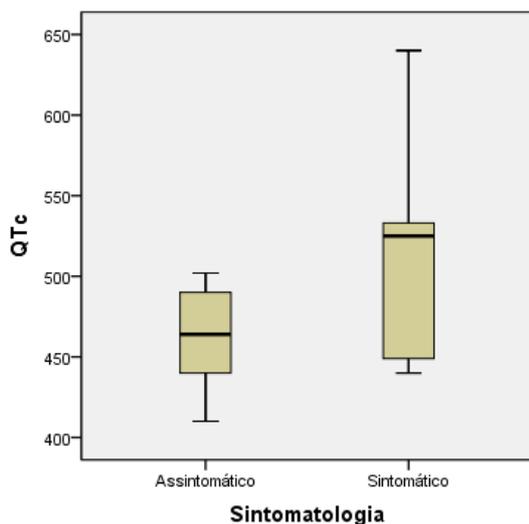
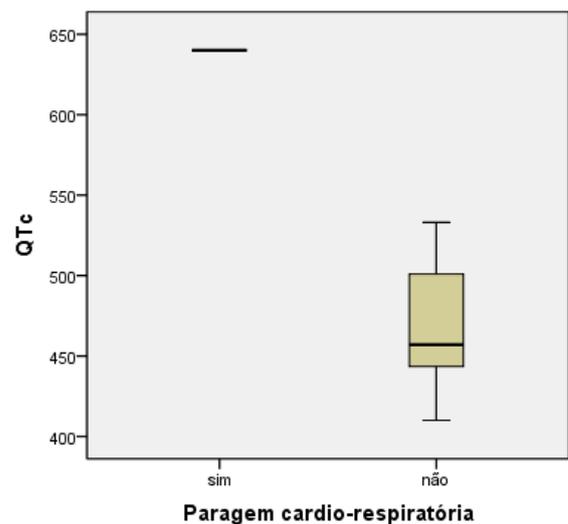


Gráfico 5. Boxplot do valor de QTc segundo a ocorrência de paragem cardiorrespiratória



DISCUSSÃO

1. Comparação da amostra com os dados de estudos internacionais

Quanto à idade de primeira manifestação, os resultados são sugestivos da existência de dois picos de frequência: um até ao primeiro ano de idade e outro na pré-adolescência.

Na população estudada, a proporção de LQT2 representa o dobro da proporção de LQT1 (66,6% versus 33,3%), o que sugere uma inversão da tendência internacional (1) em que LQT1 é mais frequente, sendo 30-35% dos casos atribuídos esta forma, e apenas 25-30% dos casos atribuídos ao LQT2. Contudo, dado o reduzido tamanho da amostra, não é possível retirar conclusões definitivas.

As manifestações sintomáticas são sobreponíveis com os achados em outras populações estudadas, tanto no tipo de manifestação como na prevalência e nos estímulos desencadeantes (1, 7, 9): a síncope foi a manifestação mais comum, exercício físico é o principal estímulo no LQT1, no LQT3 a maioria dos episódios ocorrem em repouso, e o LQT2 apresenta um padrão intermédio.

A terapêutica segue o consenso internacional (11), sendo os beta-bloqueantes a 1ª linha de tratamento (5, 11). Deste grupo, o propranolol foi o mais frequentemente escolhido, sendo, dos beta-bloqueantes estudados para esta patologia, o mais comumente usado e o com maior efeito na redução do QTc e dos eventos cardíacos, para além da vantagem de ser bem tolerado (15). O bisoprolol foi a segunda escolha mais frequente, e é considerado tão eficaz como o anterior (16) mas com semivida mais longa, o que permite menor número de tomas diárias.

Atualmente não existem indicações claras de qual o beta-bloqueante que deve ser usado (16) sendo a escolha geralmente baseada na experiência do clínico (15).

Não parecem existir variações significativas do QTc consoante a forma genética ou o sexo na população estudada. Sabe-se que quanto maior o QTc, maior é o risco de eventos cardíacos (2, 8, 9). A amostra estudada parece obedecer a esse fenómeno: apesar da diferença entre o QTc

dos grupos de sintomáticos e assintomáticos não ser estatisticamente significativa, esta diferença já mostra ser significativa quando comparamos os doentes que sofreram paragens cardiorrespiratórias com os que não sofreram.

A mortalidade de 9,5% parece elevada nesta população – doentes corretamente tratados têm uma mortalidade de cerca de 1% ao longo de 10 anos (17) - contudo, mais uma vez é difícil tirar conclusões definitivas. Os dois doentes que faleceram eram ambos de alto risco, já que a presença de eventos cardíacos no primeiro ano de vida está associada a mau prognóstico (8, 17). Um desses doentes era portador da forma LQT3 e tinha um QTc muito elevado (640 ms), dois fatores associados a maior risco de eventos potencialmente fatais (2, 4, 8, 9).

2. Papel do diagnóstico molecular

Na amostra estudada, a terapêutica aplicada foi independente da etiologia genética. Quando iniciada antes do diagnóstico molecular ser feito, não foi alterada após este ser conhecido. Isto acontece não só porque as terapias específicas de mutação ou de gene ainda estão apenas em estudo (1), mas também porque apesar de extremamente valioso, o diagnóstico molecular é apenas um dos vários fatores a ter em conta na estratificação do risco individual, juntamente com o QTc, o sexo e a clínica (3, 5). A utilização do diagnóstico molecular é mais importante para detetar familiares portadores da mutação de forma a iniciar uma terapêutica antes do desenvolvimento de manifestações clínicas.

Apesar de se saber que alguns dos portadores nunca vêm a desenvolver sintomas (8), o tratamento de portadores assintomáticos é justificada pela boa tolerância aos beta-bloqueantes (15) e a possibilidade de o primeiro evento ser uma paragem cardiorrespiratória (1, 9), sendo que a incidência de morte súbita em doentes não tratados é de 13% (5).

3. Limitações do estudo

O presente estudo tem diversas limitações, nomeadamente:

- O tamanho limitado da amostra, que consiste em apenas 21 doentes, e a inclusão de apenas quatro doentes com LQT1 e 12 com LQT2. Consequentemente, não é possível retirar conclusões definitivas sobre estes grupos;
 - A limitação do estudo à idade pediátrica significa que a população adulta portadora da doença permanece por caracterizar;
 - O QTc de diferentes doentes foi calculado por diferentes clínicos, e muito certamente usando métodos diferentes, o que pode ter influência nos resultados;
 - O levantamento dos dados foi feito retrospectivamente a partir de registos feitos por terceiros.
- Assim, a caracterização da população pediátrica de doentes com LQTS na região centro de Portugal é ainda incipiente, carecendo da continuidade de estudos no futuro.

4. Conclusões

Esta população de doentes pediátricos portadores de LQTS não parece discordar significativamente de populações internacionais caracterizadas anteriormente.

O diagnóstico molecular é uma ferramenta indispensável para a identificação e seguimento destes doentes, permitindo o início da terapêutica antes da doença se manifestar, e assim diminuindo a morbilidade associada.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Jorge Manuel Tavares Lopes Andrade Saraiva pela motivação, orientação e apoio, pelas opiniões e críticas, pela colaboração no solucionar de dúvidas e pela grande disponibilidade sempre demonstrada.

Ao Secretariado Clínico na pessoa da Dra. Marta Meireles por todo o apoio logístico e disponibilidade.

Aos meus pais, pelo incentivo diário, e pela paciência de ler rascunhos e tratar de burocracia na minha ausência.

Aos meus amigos, pela partilha de pânicos e conselhos.

REFERÊNCIAS

1. Alders M, Christiaans I. Long QT Syndrome. 2003 Feb 20 [Updated 2015 Jun 18]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/>.
2. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:18.
3. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2011;13(8):1077-109.
4. Webster G, Berul CI. Congenital long-QT syndromes: a clinical and genetic update from infancy through adulthood. Trends Cardiovasc Med. 2008;18(6):216-24.
5. Patel C, Antzelevitch C. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. Pharmacol Ther. 2008;118(1):138-51.
6. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data [document on the internet]. Orphanet Report Series: Rare Diseases Collection; November 2016. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
7. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation. 2001;103(1):89-95.
8. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. Circ J. 2014;78(12):2827-33.

9. Garson A, Jr., Dick M, 2nd, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation*. 1993;87(6):1866-72.
10. Gonzalez FM, Veneziano MA, Puggina A, Boccia S. A Systematic Review on the Cost-Effectiveness of Genetic and Electrocardiogram Testing for Long QT Syndrome in Infants and Young Adults. *Value Health*. 2015;18(5):700-8.
11. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337-82.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
13. Zhang C, Kutyifa V, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Kaufman ES. Long-QT Syndrome and Therapy for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(10):1039-44.
14. CredibleMeds [Last revision on December 29, 2016]. Available at: <https://www.crediblemeds.org/>.
15. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2092-9.
16. Fazio G, Vernuccio F, Lo Re G, Grutta G, Mongiovì M. Role of bisoprolol in patients with long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(5):467-70.

17. Schwartz PJ. Practical issues in the management of the long QT syndrome: focus on diagnosis and therapy. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13843.