

Estúdio ECG/VCG da onda T normal e patológica

E seu base Eletrofisiológica

Por Dr. Andrés R. Pérez Riera

La T es la onda que representa a repolarização ventricular conjuntamente com o segmento ST que o precede e a onda U que lhe segue. os fenômenos correspondem a fase 2 (ST), 3 (T) e 4 (U) do potencial de ação.

Os vetores da despolarização (QRS) e repolarização ventricular (onda T) fenômenos apresentam direções semelhantes, porque em condições normais, a repolarização inicia no epicárdio, ao passo que a despolarização no endocárdio. Como ambos os fenômenos são opostos, as polaridades das ondas que representam serão semelhantes.

Em toda onda T devemos estudar quatro tópicos básicos: **eixo, voltagem duração e forma.**

1. **Eixo ou SÂT** no PF $+150^\circ + 80^\circ$. Quase sempre positiva em II; quase sempre positiva; variável (bifásica ou invertida); e negativa em aVR. Faixas extremas entre do SÂT $-35^\circ + 90^\circ$. No PH a polaridade de T é sempre positiva de V3 a V6; geralmente positiva em V2 e freqüentemente negativa adulto normal invariavelmente o vetor de repolarização ventricular (vetor T) dirige-se à esquerda e abaixo e habitualmente discretamente para frente por volta dos $+ 100^\circ$. Em adultos > 30 anos as ondas T negativas só podem ser encontradas em V1 sendo sempre positivas de V2 a V6. No recém nascido, o SÂT aponta para a derivação V3, isto é, por volta dos $+ 75^\circ$. Entre 1h a 6 h de vida: SÂT desloca-se para a direita, próximo dos $+ 100^\circ$. Nestas poucas horas iniciais, a polaridade da onda T é negativa em V6 por estar localizado o SÂT no hemisfério negativo desta derivação SÂT em $+ 100^\circ$. Após 72h de vida, o SÂT desloca-se para trás, localizando-se por volta dos $- 45^\circ$.

2. **Voltagem ou Amplitude** O limite máximo normal da onda T no PF é de 5mm ou 6mm e para o PH 10mm a 12mm. Das precordiais, as derivações V2 e V3 são as de maior voltagem e as esquerdas, (V5 e V6) as de menor. O aumento da voltagem pode ser: Fisiológico: parasimpaticotonia. Ou Patológico: onda T isquêmica

I) Causas de ondas T muito aumentadas de voltagem

- Variante normal: em homens atletas.
- Hiperpotasemia: onda T de base estreita, simétrica, pontiaguda e de voltagem aumentada, “ em tenda no deserto”. O complexo QRS alarga-se e a onda P aplanha-se ou desaparece. Quando a taxa de potássio atinge aproximadamente 7,8 mEq/L esta onda se observa com níveis de potássio sérico levemente aumentados. Está presente apenas em 22% dos casos de hiperpotassemia. Pouco sensível mais bastante específica. Quando associada a hipocalcemia

como na uremia associa-se a segmento ST prolongado.

- Síndrome del QT corto congênito familiar uma nova entidade recentemente descoberta com 3 variantes até o presente momento.
- Isquemia sub-endocárdica: Onda T positiva, simétrica e de base larga
- Na fase hiper aguda do IAM anterior
- Alterações recíprocas na parede inferior por isquemia basal
- Pericardite
- Sobrecarga ventricular de tipo volumétrica ou diastólica;
- Alcoolismo.
- Esquizofrenia
- AVC.

II) Causas de ondas T profundamente invertidas

- Isquemia sub epicárdica: polaridade negativa, base ampla, ramos simétricos e nadir agudo: T em “asas de gaivota”
- Acidentes cerebrovasculares, hemorragia subaracnoidea: grandes ondas T negativas nas precordiais de base larga e Intervalo QT prolongado “giant T waves”.
- Sobrecarga ventricular direita sistólica de barreira: em V1 e V2 .O exemplo clássico do padrão barreira encontra na estenose pulmonar severa; Padrão de repolarização e QRS nas precordiais direitas (V3R-V1 e V2) em cardiopatia congênita com pressão intraventricular direita suprassistêmica(estenose pulmonar severa): QRS: padrão qR, ST e onda T invertida e com ramos que mostram tendência a serem simétricos.
- Após-episódio de Adams-Stokes Onda T negativa no bloqueio AV completo
- Na cardiomiopatia hipertrófica apical
- Após retirada de marcapasso artificial
- Crise adrenal aguda (1)
- Síndrome de Wellens (2)
- Cardiomiopatia induzida por estresse (3)
- Cardiomiopatia de Tako-tsubo (4)
- Envenenamento por azida de sódio (5)
- Compressão cardíaca por tubo retroesternal gástrico usado para reconstruir o esôfago após a ressecção tumoral (6)

III) Causas de ondas T de voltagem baixa

- Simpaticotonia;
- Insuficiência coronária crônica, (atinge várias derivações);
- Efeito digitálico;
- Hipopotassemia, (associa-se a infradesnívelamento do ST e aparecimento de U proeminente);
- Hipotireoidismo (costumam reverter em semanas ou meses com o tratamento específico.

IV) Causa de onda T de aparecimento tardio

Na variante 3 da síndrome do QT longo congênita ou SQT3(OMIM: 600163). Esta variante afeta o canal de Na^+ por mutação no cromossomo 3 (3p21-24) no gene SCN5A o mesmo que afeta a síndrome de Brugada(ambas entidades são alélicas). No ECG de superfície se caracteriza por maior duração do intervalo QT as custas do segmento ST e aparecimento tardio da onda T como consequência do prolongamento da fase 2 do PA por entrada pequena tardia e persistente de Na^+ em fase 2 por reabertura tardia o que explica o prolongamento do intervalo QT.

A mexiletina, um antiarrítmico da classe 1B lidocaina-like é muito eficaz para encurtar o intervalo QT desta variante SQT3. Nestes pacientes, mexiletina encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento das torsades de pointes (TdP). A droga não encurta o QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o cl de K^+ (defeito HERG do cl de K^+) ou SQT2(7;8).

Aflecainide - um antiarrítmico da classe IC por ocasionar bloqueio da entrada tardia de Na^+ em fase 2 parece promissora para o tratamento via oral a baixas doses na SQT3 em pacientes com a mutação DeltaKPQ no gene of SCN5A(9).

3. **Duração:** 100ms a 250ms (até cinco vezes mais do que a despolarização ventricular).

4. **Aspecto o Forma.** A onda T quando positiva caracteriza-se por ser assimétrica com sua rampa ascendente lenta e de concavidade superior e rampa descendente rápida. A alça T do VCG se caracteriza por ser com uma velocidade de inscrição mais lenta no seu ramo eferente. Por sua forma e polaridade a onda T pode ser positiva, negativa, achatada, bifásica, bifida, simétrica, assimétrica ou monofásica ou alternante. A alternância da polaridade da onda T é uma característica dos pacientes portadores da Síndrome de QT longo (SQTl). Alternância da onda T isolada não relacionada à taquicardia ou extra-sístole e costuma indicar doença cardíaca avançada ou severa distúrbio eletrolítico. São causas de alternância Súbitas mudanças no comprimento do ciclo ou da FC, hiperpotassemia grave da uremia, experimentalmente na hipocalcemia no cão, dano miocárdico grave: miocardiopatia, isquemia miocárdica aguda em especial na angina variante, pós ressuscitação, embolia pulmonar aguda, pós administração de amiodarona ou quinidina (raro), na síndromes do QT longo congênito tipo Romano-Ward ou Jervell-Lange Nielsen e na síndrome de Brugada.

Mecanismo eletrofisiológico iônico da onda T

A fase 3 de repolarização rápida, corresponde a superfície da onda T e responde a saída de K^+ por abertura tardia dos canais voltagem dependentes de K^+ rectificadores tardios ("delayed rectifier K^+ channels") formados por os seguintes componentes:

- 1) Um canal de ativação lenta (I_{Ks}) que na realidade se ativa desde o fim da fase 2;
- 2) Um canal de ativação rápida (I_{Kr})
- 3) Um canal de ativação ultra-rápida (I_{Kur})
- 4) Adicionalmente durante a fase 3 concomitante ocorre inativação do canal lento de $\text{Ca}^{2+}_{\text{Ca-L}}$.

5) Aumento da atividade da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+_{\text{ATPase}}$ com o aumento da concentração intracelular de Na^+ .

6) Ativação do canal de K^+I_{K1} ("The continued background inward steady-state K^+ current") que seguirá ativado na fase 4.

A tabela 1 mostra os principais canais retificadores de saída tardia de K^+ na fase 3

TABELA 1

Cis retificadores de saída de K^+ tardia ou retardados. Os três estão formados por um poro único, com 6 domínios trans-membr. (tetramero)

Cátion	Nome do Cl	Subunidade e proteica "α subunit protein"	GENE Sub-unidade do gene	Fase do PA	Mecanismo De Ativação. Despolarização.	Clone
K^+	I_{Ks} Retificador retardado lento	$K_v7.1$	KCNQ1	2,3	Voltagem dependente. Despolarização.	$K_y\text{LQT}1$
K^+	I_{Kr} Retificador retardado rápido	$K_v11.1$ (HERG)	KCNH2	3	Voltagem dependente. Despolarização.	HERG
K^+	I_{K1} Retificador de entrada intenso rápido	$K_{ir}2.1/2.2/2.3$	KCNJ2/ KCNJ12/ KCN4	3 e 4	Voltagem dependente. Despolarização. Hiperpolarização.	$K_{ir}2.1/2.2$

Observação: O cl de ativação retificador retardado ultra-rápido voltagem dependente de K^+ ou I_{Kur} expressa-se apenas no miocárdio atrial e durante a fase 2 do PA. A inativação do I_{Kur} é ultra-lenta fato que condiciona que ele determine a duração do PA dos átrios. A sua estrutura molecular e ensambleamento é igual ao cl I_{toF} e I_{toS} isto é, formado por um poro único e seis domínios transmembr (tetramérico.). O clone deste cl I_{Kur} é $K_y1.5/3.1$.

O bloqueio dos cis I_{Kur} podem ser o substrato para o desenvolvimento no átrio do cão sadio presumivelmente por encurtamento na duração do PA (APD) e do período refratário relativo (ERP) (10).

Uma mutação (Kv SQT1 e proteína minK(1sK) que afeta a subunidade alfa do cl de saída retificador lento de K^+I_{Ks} "slow delayed rectifier potassium channel" ($K_v\text{LQT}1$ ou KCNQ1) (11) causando diminuição na função do cl I_{Ks} é responsável pela síndrome do QT longo congênita (SQTL) da variante 1 ou SQT1. ("LQT1") OMIM identificação inicial do LQT1

ocorrera em 1991 por Keating et al(12). Estes investigadores identificaram a afetação do braço curto do cromossomo 11 (11p15. 5) demonstrando pela primeira vez a origem genética da síndrome do QT longo congênita SQTL heredofamiliar conhecida como gene Harvey RAS.

A variante 1 da SQTL ou SQT1 é a mais prevalente, uma vez que constitui $\approx 60\%$ do total e se caracteriza no ECG por apresentar um QT prolongado com onda T de base larga (“broad-based prolonged T wave”) e moderada dependência da frequência cardíaca do

intervalo QT. Esta é a variedade que mais se beneficia com os -bloqueadores.

Contrariamente, é a variante que piora com o estímulo -adrenérgico. Assim, na variante SQT1 com intervalo QT normal (6%) conhecida como forma oculta (“concealed LQT1”) a infusão de epinefrina ocorre prolongamento do intervalo QT (resposta paradóxica), ao passo que nos controles e nas variantes SQT2 e SQT3 observou-se tendência a encurtamento do intervalo QTc (13).

Uma mutação no gene KCNQ1 que afeta o canal lento retificador de saída tardia de K^+ (uma substituição g919c no gene KCNQ1 que codifica o canal de K^+ I KvLQT1.) ocasiona um ganho na função do I_{Ks} é responsável pela variante 2 da síndrome congênita do intervalo QT curto (SQTS)(14).

A mutação HERG+MiRP1 no cromossomo 7, mutação 7p35-36 O gene kvLQT1 e a proteína Isk(mink) associada a defeito na subunidade alfa no canal de saída rápido retificador de K^+ (“alpha subunit of the rapid delayed rectifier potassium channel”): I_{Kr} (15;16) é responsável pela síndrome do QT longo variante 2 ou SQT2 (OMIM 152427) a qual constitui o 35% do total. A variante LQT2 no ECG mostra ondas T de baixa amplitude ou aplanadas, bifásicas, bifidas, com entalhes (“T wave with low amplitude and a notched appearance”).

Ramon Brugada e col. (17) trabalhando no laboratório Maçonico detecta pela primeira vez uma mutação missense (N588K) que afeta o canal de saída retificador de K^+ ou I_{Kr} ocasionando ganho na função do canal conduz ao síndrome do QT curto congênita variedade 1 ou SQT1 controlado pelo gene HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) (KCNH2). Esta é a imagem é espelho da variante 2 da SQT congênita ou LQT2.

Finalmente, na fase 3 verificamos ademais correntes de K^+ em sentido interno:

I) I_{K1}

II) Canal I_{KAch}

III) K_{ATP}

I) I_{K1} ou corrente retificadora em sentido interno (ou de entrada) de K^+ ou cl bário sensível. Outros nomes na língua inglesa: “The inwardly rectifying K^+ current”
The continued background inward steady-state K^+ current” or inwardly rectifying
Ba(2+)-sensitive current). “Ba²⁺-sensitive current”. O I_{K1} é responsável pela manutenção do potencial de repouso dos átrios, ventrículos e do S-H-P. O

cl_{K1} atua na porção final da fase 3 e início da fase 4 do PA de átrios numa faixa de voltagem entre o potencial de repouso e -30mV. O cl_{K1} parece ser importante no controle da dinâmica das ondas em espiral responsáveis pela taquicardia ventricular e fibrilação além de contribuir na gênese e estabilidade de estas ondas em espiral sendo assim um alvo importante nas medidas antiarrítmicas (18). Função: manutenção do potencial de repouso em átrios, Nó AV e músculo ventricular. Estímulos: hiperpolarização (voltagem dependente). Bloqueantes do cl_{K1} : Ba^{2+} . Este cl pode estar afetado na síndrome de Andersen-Timothy (ATS1), rara desordem caracterizada pela tríade paralisia periódica, arritmia cardíaca e anomalias diversas que afeta o gene KCNJ2 que codifica a subunidade α_{K1} Kir2.1. Nesta entidade há uma perda da função do cl_{K1} ou cl bário sensível “ Ba^{2+} -sensitive current”. Esta mutação ocasiona desvio do potencial de repouso ocasionando despolarização (19). Os cis Kir2.x são componentes críticos do cl_{K1} nativo em cardiomiócitos de ratos neonatos e a supressão do cl_{K1} forma parte da patogenia da síndrome de Andersen (20). Recente pesquisa assinala que o cl_{K1} regula a voltagem da onda U (21). Na síndrome ATS1 com alteração genética específica, o padrão de onda T-U resulta de um decréscimo no I_{K1} devido a mutação no gene KCNJ2. O QTc é normal, o que diferencia o ECG, do ATS1 da síndrome do QT longo, sendo assim inapropriado denominá-lo, LQT7 (22).

II) Canal I_{KACh} ou cl de K^+ regulado pelo receptor muscarínico M2 nas células atriais e nodais: Nome na língua inglesa: “the G-protein-gated atrial K^+ channel I_{KACh} ”. A frequência cardíaca em parte depende da ativação do cl_{KACh} , cl de K^+ acetilcolina-dependente ou “the G-protein-gated atrial K^+ channel I_{KACh} ”. Os receptores muscarínicos ativados estimulam o cl_{KACh} , via as subunidades G-

proteína

--	--

. O cl_{KACh} é codificado por os genes KCNJ3 e KCNK4, sendo heteromultimérico e formado por um poro único, 4 domínios trans-membrana duas subunidades (dímero) ou componentes: GIRK1 e GIRK2 (23). O cl_{KACh} atua na fase 4 do PA e sua ativação depende da acetilcolina (tono vagal). Seu clone é o kir 3.1/3.4.

III) I_{K-ATP} , K_{ATP} ou corrente retificadora em sentido interno de K^+ ativada pelos receptores muscarínicos (M2) e estimulação dos receptores purinérgicos P_1 , via transdução de sinal regulador da proteína G (GTP). Nome na língua inglesa: Adenosine triphosphate-activated K^+ current (K_{ATP}) or ATP-sensitive

K^+ channels. O estímulo ocorre quando da queda do teor intracelular de ATP. Isto ocorre na clínica principalmente na isquemia miocárdica. A ativação desta corrente ocasiona encurtamento do PA. Também abrem este canal o pinacidil,

cromacalina e nicorandil. Inibem o canal a sulfonilureias como a glibenclamida. São canais de K^+ (simbolizados KCNJ11) que se expressam no Nó SA, Nó AV, músculo atrial. Quando ativados ocasionam uma corrente retificadora em sentido interno de K^+ , encurtam o PA, e ocasionam hiperpolarização e efeitos cronotrópicos e dromotrópicos negativos. A ativação ocorre nas seguintes circunstâncias:

- 1) Estímulo de receptores muscarínicos M2
- 2) Estimulação dos receptores purinérgicos tipo I via transdução de sinal regulador da proteína G (GTP)
- 3) Isquemia ocasionando encurtamento do PA durante este estado.
- 4) Queda na concentração de ATP intracelular fato observado durante a insuficiência cardíaca com falência inotrópica.
- 5) Efeito do pinacidil, cromacalina e nicorandil.
- 6) Fibrilação ventricular idiopática

Referencias

1. Iga K, et al. Deep negative T waves associated with reversible left ventricular dysfunction in acute adrenal crisis. *Heart Vessels*. 1992;7:107-11
2. Riera, et al. Wellens syndrome associated with prominent anterior QRS forces: an expression of left septal fascicular block. *J Electrocardiol*. 2008 Nov-Dec;41:671-4
3. Simões MV, et al. Transient left ventricular dysfunction due to stress-induced cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Oct;89:e79-83.
4. Athanasiadis A, et al. Transient left ventricular dysfunction with apical ballooning (takotsubo cardiomyopathy) in. *Clin Res Cardiol*. 2006 Jun;95:321-328.
5. Łopaciński B, et al. Sodium azide--clinical course of the poisoning and treatment]. *Przegl Lek*. 2007;64:326-330.
6. Takato T, et al. Marked reversible ST-T abnormalities induced by cardiac compression from a retrosternal gastric tube used to reconstruct the esophagus after tumor resection. A case of a diabetic patient and mini-review of 7 reported patients. *Int Heart J*. 2006 May;47:475-482
7. Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of long QT syndrome 1997; 33:307-313.
8. Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of QT long syndrome; Impact on management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; Aug; 20:2052-2057.
9. Nagatomo T, January CT, Makielski JC. Preferential block of late sodium current in the LQT3 DeltaKPQ mutant by the class I(C) antiarrhythmic flecainide. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 101-107.
10. Burashnikov A, Antzelevitch C. Can inhibition of I_{Kur} promote Heart Rhythm. 2008 Sep; 5: 1304-1309.
11. Wang Q, Curran ME, Splawski I et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: $KvLQT1$ mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12:17-23.

12. Keating M, Atkinson D, Dunn C et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the *hcn1* gene. *Science* 1991; 252: 704-706.
13. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response. *Mayo Clin Proc.* 2002 May; 77: 413-421.
14. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-2397.
15. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: *HERG* mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80:795-803.
16. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, et al. A mechanistic link between an inherited and acquired cardiac arrhythmia: *HERG* encodes the I_{kr} potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
17. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden Death Associated With Short-QT Syndrome Linked to Mutations in *HERG*. *Circulation*. *Circulation* 2004; 109: 30-35.
18. Sekar RB, Kizana E, Cho HC, Molitoris JM, Hesketh GG, Eaton BP, Marbán E, Tung L. *IK1* heterogeneity affects genesis and stability of spiral waves in cardiac myocyte monolayers. *Circ Res.* 2009 Feb 13; 104: 355-364.
19. Sacconi S, Simkin D, Arrighi N, Chapon F, Larroque MM, Vicart S, Sternberg D, Fontaine B, Barhanin J, Desnuelle C, Bendahhou S. Mechanisms underlying Andersen's syndrome pathology in skeletal muscle are revealed in human myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 Jul 1. [Epub ahead of print].
20. Lange PS, Er F, Gassanov N, Hoppe UC. Andersen mutations of *KCNJ2* suppress the native inward rectifier current *IK1* in a dominant-negative fashion. *Cardiovasc Res.* 2003 Aug 1; 59: 321-327.
21. Postema PG, Ritsema van Eck HJ, Opthof T, van Herpen G, van Dessel PF, Priori SG, Wolpert C, Borggrefe M, Kors JA, Wilde AA. *IK1* modulates the U-wave: insights in a 100-year-old enigma. *Heart Rhythm.* 2009 Mar; 6:393-400.
22. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, George AL, Horie M, Andelfinger G, Snow GL, Fu YH, Ackerman MJ, Vincent GM. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with *KCNJ2* mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the *KCNJ2* genotype. *Circulation.* 2005 May 31; 111: 2720-2726.
23. Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirović B, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-protein-gated atrial K^+ channel *IKACH* is a heteromultimer of two inwardly rectifying $K(+)$ -channel proteins. *Nature.* 1995 Mar 9; 374: 135-141.

##.#####RE#####
#####1#####
#####8#####T###n###)=##|
#####(###F###"###h#####h#####h#####:###

[illegible]

sequencial do intervalo QT. Este, quando prolongado é uma característica

fundamental da SA e pode ser o único elemento existente. 6.0 teste de tolerância a glicose agrava as disritmias, e contrariamente, a administração do fármaco acetazolamida melhora o surto paraflexico periódico. As ectopias ventriculares parecem piorar com a diminuição dos níveis de K⁺ sérico e melhoram com o aumento. Parada cardíaca tem sido referida em alguns indivíduos. Há informes de malformações cardiovasculares associadas como válvula aórtica bicuspidé isolada ou associada a coarctação da aorta ou a estenose valvular pulmonar, assim como, tem sido relatado displasia renal unilateral. 7. A SA está caracterizada por anormalidades no desenvolvimento esquelético ou deformidades na estrutura óssea (características dismórficas): ossos wormianos, baixa estatura, escolioses, facie de aspecto estranho caracterizada por frente ampla, orelhas de implantação baixa, nariz de base larga, hipoplasia malar e de mandíbula (micrognatia), palato elevado e arqueado por defeito tanto na porção mole quanto na dura (fenda palatina), hipertelorismo e ptose palpebral. Deformidades cranianas: macrocefalia, escafocefalia e crânio com hipomineralização. Deformidades dos membros: braquidactilia, sindactilia, clinodactilia, dedos pontiagudos e atrofia muscular secundária a miopatia com fraqueza muscular e sem miotonia. Nem todos os indivíduos afetados apresem a totalidade das manifestações, e na metade dos casos, o diagnóstico é feito após repetidas avaliações apenas quando as alterações dismórficas são reconhecidas. A SA é considerada hoje a variante 7 da síndrome do QT longo ou SQT7. Na tabela 1 abaixo as 7 variantes genéticas conhecidas da SQT e suas principais características: Tabela 1

Gene#Nome#Locus#Mutaç#Canal afetado#Fase do potencial de ação transmembrana (PAT) afetada e disparadores das arritmias##SQT1 ou LQT1	KCNQ160% dos casos.
KCNQ1#KVLQT1	Pode causar tanto a síndrome Romano-Ward quanto a de Jervell e Lange-Nielsen.
#Cromossomo 11#11p15.5	MIM NO: 192500#IKs: Canal retificador lento de saída de potássio (delayed rectifier current).
#Fase: 3	Disparador: estresse.
##SQT2 ou LQT2	35% dos casos.
KCNH2#HERG: THE HUMAN ETHER-A-GO-GO	#Cromossomo 7#7p35
360MIM NO: 152.427	#IKr Canal retificador rápido de saída de potássio (delayed rectifier current).
#Fase: 2,	plateau ou dome.
Disparador: ruído inesperado.	##SQT3 ou LQT3
1% dos casos.	#SCN5A subunidade alfa.
#Cromossomo 3#3p 21-240	MIM NO *: 600163. NO= número.
#INa+Canal de sódio.	#Fase 0 e 2
Disparador: Sono e vagotonia.	Trata-se de um alelo da doença de Brugada.
##SQT4 ou LQT4#?	#Cromossomo 4#4q 25
q270	MIM NO: 600919#?
Variantes deste gene foram encontradas numa família numerosa com SQT. O local exato do gene é ainda desconhecido. Os genes são nomeados quando se conhece sua localização aproximada.	##SQT5 ou LQT5
KCNE2#Mink#Cromossomo 21#21q22.1	0MIM NO: 603796#IKs
Canal retificador lento de saída de potássio (delayed rectifier current).	#Fase: 3. Associado a síndrome de Jervell e Lange-Nielsen com surdez congênita neurosensorial.
##SQT6 ou LQT6#KCNE2	GLN9GLUMET54THR
ILE57THR#Cromossomo 21#21q22.2	1q22.2#IKr Canal rápido retificador de saída de potássio (delayed rectifier current).
#Fase 2	Disparador: certas drogas e exercícios.
##SQT7 ou LQT7#KCNJ2	#Cromossomo 17###
Associado à síndrome de Andersen.	##*OMIM NO: refere-se ao número da entrada do locus no #
HYPERLINK http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim	## http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim

Etiologia: A SA é causada por mutações no gene KCNJ2, responsável em codificar internamente o canal retificador de potássio Kir2.1 do coração e do músculo esquelético. Todas as mutações encontradas na SA resultam numa perda ou supressão da função do canal Kir2.1. Este canal, é responsável pelo estado de equilíbrio do potencial transmembrana diastólico ou de repouso (PTD ou PTR) E1 ou Ex denominado Ik1, Inward rectifier, Kir ou IRK1 (Inward Rectifier de K⁺). O canal Kir2.1 pertence a uma subfamília de canais denominada Kir2.x, tendo sido identificados os tipos: Kir2.3, Kir2.2 e Kir2.1. O canal tem seu efeito na parte final da fase 3 do PAT e ocasiona saída de K⁺ no estado hiperpolarizado, evitando assim excessiva perda do cation intracelular nos casos com fase 2 prolongadas. Possui dois domínios denominados M1 e M2 e um único poro ou alça P com um grupo carboxilo(C) e outro amino(N) terminal. O carboxilo é o elemento que define as propriedades do canal. No domínio M2 da subunidade Kir2.1. identificou-se os aminoácidos aspártico 172 e glutâmico 224 como sendo os locais de filtro do canal. Adicionalmente existem duas alças extracelulares, E1 e E2, separadas por um segmento que forma o poro intramembrana denominado H5. Este segmento H5 contém oito grandes resíduos similares aos canais de K⁺ dependentes de voltagem. A

esta distensão denominada marca da sequência dos canais de K^+ 8.0 poro pode ter mais de um ponto bloqueador concomitantemente sendo bloqueado pelos cátions Mg^{2+} e Ca^{2+} nos estados de hiperpolarização. Consequentemente, o canal IK1 é bloqueado da forma

voltagem dependente pelo Mg^{2+} intracelular e por poliaminas intracelulares e modulado por repolarizações prolongadas. As poliaminas identificadas são a espermina, espermidina e a putrecina. Parece existir mais de um ponto bloqueante de Mg^{2+} e poliaminas. A potência bloqueante da espermina do canal IK1 é quatro vezes maior em relação ao Mg^{2+} pela sua grande afinidade com o canal. Quando o potencial de membrana encontra-se discretamente despolarizado o bloqueio por espermina substitui o bloqueio pelo Mg^{2+} diminuindo o número de canais que podem reabrir. O funcionamento do canal é independente da voltagem. Nos casos onde o pH intracelular aumenta observa-se inativação acelerada do canal IK1 assinalando a existência de um mecanismo intrínseco de regulação. O canal é ativado por fosfolípidos aniônicos como o fosfo-inositol 4-5-bisfosfato sem necessidade de ATP por interação eletrostática com o grupo carboxilo terminal que o mantém aberto. Na SA foram descritas várias mutações: - Mutações missense heterozigota (R67W); - Mutações missense no gene KCNJ2 (conversão D71V) identificada num grupo familiar; - Mutações missense no gene KCNJ2, Thr192Ala (T192A), identificada na segunda região M2 transmembrana localizada no citoplasma concretamente no retículo sarcoplasmático do canal de K^+ ou Kirs. Adicionalmente, outras oito mutações foram identificadas em diversos pacientes. Estudos realizados nos *Xenopus oocytes* revelam perda da função e efeito negativo dominante no canal retificador Kir2.1 a medida que a voltagem aumenta. O mutante alelo do canal Kir2.1 possui uma diferença tetramérica com os canais amplos tipo Kir2.1, Kir2.2, e Kir2.3, os quais, representam a base molecular do extraordinário pleiomorfismo da SA10. Análise dessas mutações revelou que existe alteração crítica dos segmentos do canal Kir2.1, incluindo a região do poro através do qual o potássio passa e em outras regiões. Mesmo que as arritmias sejam frequentes, na SA não se observa tendência significativa a morte súbita, porém, não é impossível já foram relatados a ocorrência de síncope e a própria morte súbita. A redução dos canais retificadores de potássio Kir2.1 prolonga a fase final do PAT, e na situação de hipopotassemia induzem ao funcionamento do chamado canal de troca Na^+/Ca^{2+} ou INa^+-Ca^{2+} exchange current (este canal troca três moléculas de Na^+ por uma de Ca^{2+}) propiciando o aparecimento de pós-despolarizações tardias e consequente indução a arritmias. Estes fatos sugerem que o substrato da maior susceptibilidade para arritmias encontrada na SA é diferente das outras formas de SQT hereditárias. 11. O teste de esforço na SA pode confirmar o diagnóstico de paralisia periódica. Na SA observou-se um declínio progressivo na amplitude do PAT muscular após o esforço, o que constitui um fenómeno característico das paralisias periódicas. Uma melhora na duração dos ataques e uma redução nos números dos mesmos, assim como, da fraqueza muscular ocorre com o teste. O teste do exercício poderia ser usado para confirmar o diagnóstico de paralisia periódica na SA e para avaliar o estado neuromuscular. 12. Tratamento: Permanece empírico e ocasionalmente frustrante pela eventual resposta paradoxal de ambos músculos esquelético e cardíaco às trocas de K^+ sérico. O uso dos inibidores da anidrase carbônica como a sulfonamida não-bacteriostática acetazolamida (diamox) ocasiona leve acidose metabólica e se considera melhor do que os diuréticos tiazídicos para o controle das fraquezas periódicas, uma vez que, não ocasiona a indesejável hipopotassemia. Dose: Embora alguns pacientes respondam a doses baixas, a faixa ótima parece estar entre 500 mg e 1.000 mg diários. 250mg de acetazolamida, três vezes ao dia é a média recomendada (8 a 30 mg/kg de peso) em doses divididas a cada oito horas. Apresentação: comprimidos com 250mg. Efeitos indesejáveis: Tem ocorrido fatalidades, embora raramente, devido a reações graves às sulfonamidas, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, necrose tóxica epidérmica, necrose hepática fulminante, agranulocitose, anemia aplástica e outras discrasias sanguíneas. A sensibilização pode ocorrer novamente quando uma sulfonamida for readministrada, independentemente da via de administração. Se houver sinais de hipersensibilidade ou de outras ocorrências graves, deve interromper-se o uso desta droga. Quando usada acetazolamida associada a amidarona, observa-se melhora nos sintomas cardíacos e musculares. Nesta síndrome, as arritmias são mais difíceis de tratar porque observa-se perda da resposta às drogas, além

da piora na função muscular esquelética. Conclusões: A SA é uma canalopatia hereditária rara autossômica dominante que afeta o cromossomo 17 no gene KCNJ2, responsável pela codificação do canal retificador Kir2.1. e principal canal responsável pelas características do potencial de repouso transmembrana. Durante a hipopotassemia a redução destes canais prolonga a fase final do PAT e induz ao funcionamento do canal de troca Na⁺/Ca²⁺ propiciando o aparecimento de pós-despolarização tardia e induzindo a arritmias. Atualmente considera-se ser a variante 7 da síndrome SQT1 heredofamiliar. Clinicamente o diagnóstico é realizado perante a concomitância de paralisia periódica sensível ao potássio, intervalo QT prolongado e tendência a arritmias ventriculares raramente letais. Todo paciente com paralisia periódica deveria realizar ECGs seriados para realizar a medição sequencial do intervalo QT. O fenotipo pode apresentar deformidades do esqueleto características como baixa estatura, escoliose, macrocefalia, facie com frente ampla, ptose palpebral, orelhas de implante baixa, nariz de base larga, fenda palatina, micrognatia, braquidactilia, sindactilia, clinodactilia, dedos pontiagudos e atrofia muscular proximal sem miotonia. O teste do exercício é útil para confirmar o diagnóstico e para avaliar o estado neuromuscular. O tratamento empírico e de resultado variável podendo usar-se a acetazolamida isolada ou associada a amiodarona. Referências: Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-519. Jongsma HJ, Wilders R. Channelopathies: Kir2.1 mutations jeopardize many cell functions. *Curr Biol* 2001 Sep 18;11(18):R747-50. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H, Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1971;60:559-564. Nakamagoe K, Fujita T, Ohkoshi N, et al. A case of potassium-sensitive periodic paralysis with cardiac dysrhythmia. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37:239-242. Lucet V, Lupoglazoff JM, Fontaine B. Andersen syndrome, ventricular arrhythmias and channelopathy (a case report) *Arch Pediatr* 2002;9:1256-1259. Sansone V, Griggs RC, Meola G, et al. Andersen's syndrome: a distinct periodic paralysis. *Ann Neurol* 1997;42:305-312. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002;71:663-668. Schwalbe RA, Rudin A, Xia SL, Wingo CS. Site-directed glycosylation tagging of functional Kir2.1 reveals that the putative pore-forming segment is extracellular. *J Biol Chem* 2002;277(27):24382-24389. Ai T, Fujiwara Y, Tsuji K, Otani H, Nakano S, Kubo Y, Horie M. Novel KCNJ2 mutation in familial periodic paralysis with ventricular dysrhythmia. *Circulation* 2002 Jun 4;105(22):2592-2594. Preisig-Muller R, Schlichthorl G, Goerge T, et al. Heteromerization of Kir2.x potassium channels contributes to the phenotype of Andersen's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 ;99:7774-7779. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002;110:381-388. Katz JS, Wolfe GI, Iannaccone S, et al. The Exercise Test in Andersen Syndrome. *Arch Neurol* 1999;56:352-356. #PAGE ##PAGE #6#

u####0J##0J##QJ##^J##mH

SH

####j#####OJ##QJ##U##^J##mH #sH ###j#####OJ##QJ##U##^J##mH #sH
##OJ##QJ##^J##mH

SH

[illegible]

CJ##mH##SH###

CJ##mH

SH

#

OJ##QJ##^J####5#CJ##OJ##QJ##\#^J##mH

SH

J##QJ##ph#####B*#CJ##OJ##QJ##ph#####CJ##PJ##mH##sH###

CJ##mH##sH####5#CJ##0J##PJ##QJ##\##5#CJ##0J##QJ##\##CJ##0J##PJ##QJ##

CJ##OJ##QJ####aJ####CJ##OJ##QJ##^J##mH

SH

#5#CJ##H*\##5#CJ #H*#0J##QJ##\##^J###CJ##0J##QJ##^J##4k###J### ###t###!

#####

###\$##d#####\$If####a\$#####\$##d#####d##d##\$If####a\$#

###\$##d#####\$If####a\$#####\$##d#####d##d#a\$#####\$##d####a\$#####
###'###*###0###8###>###G#####;#####;#####;#####;###
#####;#####

###\$##d#####\$#If####a\$#######\$##\$#If#####F#####

###\$##d#####\$#If####a\$##

```
#?#l?t"##?#####(#####?#####  
#####?#####0###?#####?  
#####?#####?#####?####?####?####?####?####?####?  
###?###?###?###?###?###?###?###?###?###?###?###?###?  
#?4?###  
#F#a?#####h###n###?###?###?###?###?###?###?  
#####(###:###?#####?#####?#####?  
#####?#####?#####?#####?#####?  
#####  
#####  
#####  
#####$##d?####?d###?d##$If  
####a$###?###8###9###:###X###Y###^###_###o###p###q###}###~###?###?###?###?  
#?###?###?##### ### ###! ##+ #- #.#9 ##H ##I ##J ##K ####!###!  
####!###!###!###!##(!##+!##,!##4!##C!##D!##E!##G!##v!##w!##?!!##?!!##?!!##?!!  
##?!!##?!!  
####"###"###"##? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?  
? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?  
#####B*#CJ##H*#OJ##QJ##ph##?###B*#CJ##H*#OJ##QJ##ph#  
#####OJ##CJ##OJ##QJ##nH
```

#tH

###CJ##H*#OJ##QJ###CJ##OJ##QJ##mH

SH

##B*#CJ##OJ##QJ##ph#####B*#OJ##QJ##ph#####CJ##OJ##PJ##QJ####CJ##OJ##QJ##^J###

%"##&"##0"##3"##4"##K"##L"##M"##O"##"##"##"##"##"##"##"##"##"##"
"##"#####K###L###
#####j#####B*#CJ##OJ##QJ##U##ph#####B*#OJ##QJ##ph##
##"5#CJ##OJ##QJ##\##mH

nH

#SH

th

###5#B*#CJ##0J##QJ##\#ph##5#CJ##0J##QJ##\#mH

SH

##5#CJ##0J##QJ##\#nH

#tH

###5#CJ##OJ##QJ##\##B*#CJ##H*#OJ##QJ##ph#####B*#CJ##OJ##PJ##QJ##ph#####B*#
CJ##OJ##QJ##ph#####CJ##OJ##QJ##mH

SH

##CJ##OJ##PJ##QJ###

CJ##OJ##QJ####6#CJ##OJ##QJ##nH

#tH

####"##&"##4"##="##K"##L"##Q"##?"##?"##?#####?#####?
##?#####?#####?#####?#####?

#####


```
/##o/###0##?0##?1##F2##@4##?4##?5##76##D6##?6##?8###9###;##?#####?#  
#####?#####?#####?  
#####?#####?#####?#####?  
#####?#####?#####?#####?  
#####?#####?#####?#####?  
#####?#####?#####?#####?  
#####?#####d?#####d?#####$#d?###a$#####$##?h##d?###  
^?h#a$###?)##?)##?)##?)##?)###*###*##?*##?*##0+##2+##X+##Z+##?+###,##  
4,##?,##?,##?,##?,##?-##?-##
```

```
#a.#.#.#./##/#0#0###1##F2##2##2##2##2##2##  
'#####W####SooWoWe####B*CJ##OJ##QJ##\#[]#ph#####> *CJ###CJ##H* #OJ##QJ##^J###5#  
 CJ H* #OJ##QJ## \ ^ J##
```

```
'#00000W000S00W00e####B*#CJ##OJ##QJ##\#[]#_ph#####>*#CJ###CJ##H*#OJ##QJ##^J###5#
```

◆CJ #H*#OJ##QJ##\#◆^J##

CJ##mH##sH####CJ##OJ##QJ##^J#####5#B*#CJ##H*#OJ##QJ##ph#####5#B*#CJ##OJ##QJ##
ph#####

```
CJ##0J##QJ####B*CJ##H*#0J##QJ##ph#####B*CJ##0J##QJ##ph#####B*CJ##H*#0J##QJ##  
ph#####B*CJ##H*#0J##QJ##]#?ph#####B*CJ##0J##QJ##]#?ph###'??2##?2###3###3##  
#3###3##>3##@3##A3##03##Q3##S3##^3##<4##>4##?  
4##R4##26##46##76##A6##D6##?6##?6##?6###7##)7##N7##V7##?7##n8##?8###9###9###  
;###<###<##z<##?<##?<###=##????????????????7????????????????????  
?#?v?ogo###CJ##H*#mH##sh##
```

CJ##mH##SH####5#CJ##\#mH

SH

#

CJ##mH

SH

[illegible]

SH

##5#CJ##0J##QJ##\#^J##mH

SH

##5#CJ##0J##QJ##\#^J####CJ##^J##mH##sH####CJ##]#mH

SH

#CJ##H*#mH

SH

CJ##mH

SH

\$

(H##H##QI##RI##[I##\I##]I##hI##iI##jI##kI##lI#######

#####h#]h#####&
`#\$#####\$##d#####a\$#####\$#
&##F###d#####a\$###H##
I##0I##PI##QI##RI##SI##YI##ZI##[I##]I##^I##dI##eI##fI##gI##hI##kI##lI##

#####0J##mH##
nH##u###0J#####j#####0J##U###CJ###'5#B*#CJ##0J##QJ##\#^J##mH #ph####sH
#+5#B*#CJ##0J##QJ##\#^J##aJ##mH #ph####sH ###,#1h##/ !=!
##"\$##\$##%#####

