

CARACTERÍSTICAS DA VARIANTE SQT3

Dr Andrés Ricardo Pérez Riera

Professor da Faculdade de Medicina do ABC. Chefe do Setor de Eletrovetrocardiografia -Fundação Santo André – Santo André – São Paulo – Brasil.

NOME: SQT3;

GENE AFETADO: SCN5A

CROMOSSOMO: 3. Mapeado pela primeira vez em 1994 por Jiang e col¹. Mais tarde se detecta no gene SCN5A uma mutação p21-24 no cromossomo 3 por Wang e col².

MUTAÇÃO: 3p21-24

NÚMERO OMIM: 600163

CANAL AFETADO: Canal de Na⁺

FASE DO PA AFETADA: Platô, dome ou fase 2

TRANSMISSÃO: Autossômica dominante. Em 1998 a Dra. Silvia Priori et al. mostra a primeira evidência que a síndrome de Romano-Ward (SRW) pode ser recessiva³. Observação: Todas as SQT3 correspondem a SRW, porém, a recíproca não é verdadeira porque a SRW pode ser tipo 4 (SQT4), SQT2 7(HERG) e SQT5 21q22.1 (Mink)⁴;

DEFLAGRADORES (“Triggers”): Sono, vagotonia noturna. A maioria dos eventos ocorrem durante o sono ou no repouso (61%)⁵. Contrariamente na do que na SQT1 ocorrem quase exclusivamente durante o esforço ou estresse;

FENÓTIPO

- A) Clínico: Há referência que SQT3 pode estar associada a sindactilia⁶;
- B) Eletrocardiográfico:
 - 1) Frequência cardíaca: tendência a bradicardia em relação à idade e em alguns casos se ha observado diminuição durante os rising efforts. Quando a FC aumenta o intervalo QT encurta mais na SQT3 do que nas SQT1e SQT2;
 - 2) Intervalo PR: Usualmente normal. Porém, nos encontramos uma família com PR curto.
 - 3) Segmento ST: prolongamento significativo. Conseqüência: aparecimento tardio da onda T. A mutação delta KPQ ocasiona entrada pequena e persistente Na⁺ em fase 2 com reabertura tardia o que explica o prolongamento do intervalo QT.
 - 4) Dependência do intervalo QT da frequência cardíaca: significativa.
 - 5) Intervalo QT: Na variante SQT3 costuma ser mais longo do que nas SQT1 e SQT2.
 - 6) Onda U: pode ser proeminente em muitos casos como conseqüência de repolarização mais longa da célula M. Aumenta nas bradicardia e nas pausas e pode apresentar polaridade alternante.
 - 7) Dispersão do intervalo QT: acentuada⁷. Por sua vez este fato é um marcador de risco para o aparecimento de arritmias⁸.

RESPOSTA À PROVA DE ESFORÇO (“Exercise Stress Testing”): ocasionalmente pode ser observada normalização das alterações da repolarização ventricular. Nas variantes SQT1 e SQT2 pode desencadear os eventos taquiarrítmicos.

INCIDÊNCIA RELATIVA: quando comparado às formas SQT1 e SQT2. A menos freqüente 1%.

NÚMERO DE EVENTOS: menor do que na SQT1 e SQT2;

LETALIDADE DOS EVENTOS: maior do que na SQT1 e SQT2

LETALIDADE CUMULATIVA: Semelhante nas três variantes

ALELOS:

- 1) Enfermidade de Brugada;
- 2) Formas mistas com a doença de Brugada;
- 3) Fibrilação ventricular idiopática genuína (FVIG).
- 4) Doença de Lenègre

ENFERMIDADE DE BRUGADA: Esta variante considera-se alélica com a doença de Brugada. Por isso se diz que é a “imagem em espelho” da SQT3 porque ambas afetam a subunidade alfa do canal de Na⁺ e são autossômicas dominantes. Aproximadamente 2/3 dos casos do Brugada são esporádicos (síndrome de Brugada) e apenas 1/3 há herança autossômica dominante com história familiar positiva. A demonstração genética é possível em apenas 15% a 20% dos casos (enfermidade de Brugada).

FORMAS MISTAS COM A DOENÇA DE BRUGADA O canal de Na⁺ no gene SCN5A está envolvido tanto na doença de Brugada quanto na SQT3. Estes síndromes resultam de efeitos opostos sobre o canal. Assim, no Brugada a mutação ocasiona redução da entrada de Na⁺ ao passo que na SQT3 está associada a ganho na função com entrada lenta do cátion na fase 2.

Pesquisas assinalam a existências de formas mistas caracterizada por sobreposição de manifestações fenotípicas com intervalo QTc prolongado e supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V2 ou V3.

Flecainide droga empregada para desmascarar a doença de Brugada pode ocasionar supradesnivelamento do segmento ST em alguns pacientes com SQT3⁹.

FIBRILAÇÃO VENTRICULAR IDIOPÁTICA GENUINA (FVIG): A FVIG, a variante SQT3 e a enfermidade de Brugada afetam o mesmo gene SCN5A, ocupam o mesmo número OMIM (600163) e o mesmo loco (3p21-p24).

DROGAS QUE MELHORAM A REPOLARIZAÇÃO

- 1) Mexiletina;
- 2) Flecainamida

1) Mexiletina: um antiarrítmico da classe 1B denominado lidocaina-like – resulta ser muito eficaz para encurtar o QT apenas na SQT3. Esta variedade apresenta uma onda T de aparecimento tardio por prolongamento do segmento ST como consequência da entrada permanente de Na⁺. Nestes pacientes, mexiletine encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento das TdP. Curiosamente, a droga não encurta o QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o canal de K⁺ (defeito HERG do canal de K⁺) denominada SQT2¹⁰⁻¹¹. A droga não encurta o QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o canal de K⁺ (defeito HERG do canal de K⁺) ou SQT2¹².

2) Flecainide: esta droga tem sido proposta e parece promissora para o tratamento via oral a baixas na SQT3 em pacientes com a mutação DeltaKPKQ no gene of SCN5A. Ocasional bloqueio na entrada tardia de Na⁺¹³.

DROGAS QUE PIORAM A REPOLARIZAÇÃO

Os beta-bloqueadores possuem efeito protetor nas SQT1 e SQT2, mais podem desencadear TdP na SQT3¹⁴.

DROGA QUE SIMULA A VARIANTE SQT3

A droga conhecida como ATX-II ocasiona aumento da entrada de Na⁺ tardia I_{Na} podendo assim simular a situação da SQT3 prolongando a duração do segmento ST e ocasionando onda T tardia e QT longo. Este prolongamento do ST por aumento na entrada tardia de Na⁺ parece mais intenso nas células M do que nas endocárdicas e epicárdicas o que aumenta a dispersão da repolarização. Este maior aumento nas células M obedece a que as mesmas possuem um canal tardio de Na⁺ maior¹⁵.

TRATAMENTO

Na SQT1 e SQT2 se beneficiam mais com os beta-bloqueadores. Na SQT3 estas drogas podem ser prejudiciais. Esta é a variante que melhor responde ao marcapasso. Alguns pacientes podem apresentar pausas súbitas do ritmo sinusal que ultrapassam os 1,2 segundos não precedidas por alterações na frequência cardíaca. Elas podem ser importante no início das arritmias em pacientes com SQT1 e freqüentemente precedem o início das TdP assinalando a indicação do marcapasso como escolha terapêutica; Eventualmente pelo Holter pode-se registrar as características do começo dos surtos das TdP, isto é se são bradicárdico dependente o que ajuda na escolha do método terapêutico a ser empregado. Assim, TV desencadeadas por pausas ou bradiarritmias tem indicação de marcapasso permanente. Várias publicações preconizam como tratamento de escolha, nos casos em que se constata que a bradicardia inapropriada é o fator gerador principal dos episódios taquiarrítmicos implante de marcapasso a frequências entre 70 e 90/bpm. O marcapasso permanente está claramente indicado em aqueles pacientes com bradicardia inapropriada e evidencia de arritmia maligna pausa-dependente ou bradicardia-dependente. O recurso não deve realizar-se como terapêutica única e sim complementar da terapia antiadrenérgica. Resumindo o marcapasso está indicado quando há demonstração que as TdP são bradicardia ou pausa-dependentes. Frequências superiores a 110 batimentos por minuto, podem conduzir a miocardiopatia dilatada.

O implante do marcapasso permanente a frequências maiores pode ser de maior benefício nos pacientes portadores da SQT3 porque este tem maior risco de arritmias a baixas frequências quando comparados a SQT2 HERG. Com aumento da FC há maior encurtamento do QT na SQT3 do que na SQT2¹⁶.

O cardiodesfibrilador deveria ser cogitado em aqueles pacientes com arritmias recorrentes a pesar de adequada terapia antiadrenérgica. Alguns subtipos genéticos como SQT3 pode não responder a terapia antiadrenérgica ou ainda responder adversamente necessitando um ICD¹⁷.

Até 10% dos pacientes assintomáticos de qualquer variedade de SQTl apresentam MS ou parada cardiorrespiratória no primeiro episódio de arritmia, particularmente os portadores da variante 3 que tem menor número de eventos porém de maior mortalidade em cada episódio. Devido a esse elevado risco, o tratamento é recomendado em todos os pacientes assintomáticos com SQTl, à exceção dos membros da família portadores da anormalidade genética, assintomáticos, acima de 20 anos e com intervalo QTc normal¹⁸.

Uma ferramenta de grande utilidade para a tomada de decisão na escolha terapêutica é o ECG de longa duração (Holter) porque permite:

- 1) Eventualmente registrar as características do começo dos surtos das TdP, isto é, se são bradicárdico dependente fato particularmente freqüente na variante 3 o que ajuda na escolha do método terapêutico a ser empregado. *Assim, TV desencadeadas por pausas ou bradiarritmias tem indicação de marcapasso permanente a freqüência maior.*
- 2) Alternância da onda T: este parâmetro é um marcador de instabilidade elétrica e de heterogeneidade regional de repolarização e identifica os pacientes com SLQTL de alto risco. Estes pacientes possuem um risco aumentado de eventos cardíacos, porém, a onda T alternante não se constitui um marcador independente de risco¹⁹.

A Terapêutica inicial de escolha é “Over drive atrial pacing”. Várias publicações preconizam como tratamento de escolha, nos casos em que se constata que a bradicardia inapropriada é gerador de episódios taquiarrítmicos malignos pausa-dependente ou bradicardia-dependente o implante de marcapasso a freqüências entre 70 e 90/bpm. O marcapasso na Prevenção da pausa tem sido referido empregando um algoritmo do marcapasso (rate smoothing) o qual aumenta temporariamente a freqüência do marcapasso na ocorrência de:

- 1) Extra-sístole espontâneas;
- 2) Diminuição da FC abaixo de 18% da freqüência base;
- 3) Pausas relacionadas a mudança no T-U e;

4) Pausas recorrentes que induzem a TdP.

O algoritmo “rate smoothing” parece ser uma boa ferramenta na prevenção das TdP da SQT²⁰.

Freqüências superiores do marcapasso a 110 batimentos por minuto podem conduzir a miocardiopatia dilatada.

O implante do marcapasso permanente a freqüências maiores pode ser de maior benefício nos pacientes portadores da variante SQT₃ porque este tem maior risco de arritmias a baixas freqüências (VAGOTONIA) quando comparados a variante SQT₂ HERG. Com o aumento da FC há maior encurtamento do QT na variante SQT₃ do que na SQT₂¹⁶.

Khan sugere que todo paciente diagnosticado assintomático e menor de 40 anos devem ser tratado²¹. No arsenal terapêutico farmacológico na SQT₃ temos 2 drogas: Mexiletine e flecainide.

Mexiletine Mexetil[®] (Boeringer Ingenehm) pela via oral Cápsulas: 100 e 200mg. Posologia: 3 vezes dia. máximo 1200mg x dia. com (antiarrítmico bloqueador dos canais de Na⁺ da classe IB), diminui o intervalo QT e normaliza a morfologia da onda T apenas na variante SQT₃. O mesmo não ocorre em pacientes com SQT₂ e SQT₁. Esta variedade de SQTL é secundária a uma alteração genética que afeta o canal de Na⁺ localizada no cromossômo 3p21 especificamente na subunidade alfa do canal do gene SCN5A, o mesmo atingido na síndrome de Brugada. Nestes pacientes, mexiletine encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento das TdP. A droga não encurta o intervalo QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o canal de K⁺ (defeito HERG do canal de K⁺) ou SQT₂⁶. As drogas da classe IB, tem cinética rápida de união e liberação e assim, reduzem apenas levemente a V_{máx.} sem afetar o complexo QRS e o intervalo JT. No modificam ou encurtam a duração do PA. O bloqueio do canal de Na⁺ com flecainide droga via oral tem sido proposto para o tratamento da variante SQT₃. Em alguns pacientes de SQT₃

a droga ocasiona supradesnivelamento do segmento ST tipo “Brugada like” (fenótipo intermediário¹².)

Treze pacientes portadores da variante SQT3 foram testados com flecainamida EV na dose preconizada para a prova farmacológica da síndrome de Brugada. Em 12 observou-se encurtamento do intervalo QTc e em 6 dos 13 supradesnivelamento do segmento ST de V₁ a V₃ ≥ do que 2mm⁹.

No gene SCN5A a mutação no canal de Na⁺ DeltaKPQ ocasiona SQT3 e a mutação 1795ins D provoca ambas: a síndrome de Brugada e SQT3. Esta última mutação com o emprego de flecainida do modo uso-dependente demora 4 vezes a recuperação desde o estado inativado por realçar a inativação intermediária. Ambas mutações com o uso de flecainida ocasionam modificações nas comportas de inativação desde o estado fechado, com inativação rápida e intermediária²².

Uma dose baixa de flecainida oral encurta o intervalo QTc e normaliza o padrão de repolarização de onda T em pacientes com a variante SQT3 com mutação DeltaKPQ de SCN5A. A mutação Delta KPQ apresenta reaberturas repetitivas do canal de Na⁺ e uma corrente lenta e prolongada de entrada do cátion em fase 2²³. Esta corrente manifesta-se no ECG por prolongamento do intervalo QT as custas do segmento ST e aparecimento tardio da onda T. Flecainida atuando no canal de Na⁺ com a mutação DeltaKPQ ocasiona bloqueio preferencial na corrente de entrada tardia de Na⁺ com recuperação lenta o que explica o encurtamento do intervalo QT da variante SQT3²⁴.

Assim, flecainida em baixas pela via oral dose é um agente terapêutico promissor para pacientes com SQT3 com a mutação DeltaKPQ de SCN5A no canal de Na⁺. Verificou-se que apenas a flecainida, (e não a lidocaina) corrige o fenótipo da variante SQT3 em portadores da mutação DG.

Estes resultados demonstram que esta mutação confere uma resposta farmacológica única na expressão dos canais e sabe-se que o bloqueio dos

canais DG pela flecainida atua no C-terminal da subunidade alfa do canal de Na⁺ por uma interação flecainida/canal. Existem fenótipos intermediários.

Referências

- 1) Jiang C, Atkinson D, Towbin JA, et al. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat Genet* 1994; 8:141-147.
- 2) Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutation associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome *Cell* 1995; 80:805-811.
- 3) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. A recessive variant of the Romano-Ward long QT syndrome? 1998; 97:2420-2425.
- 4) Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al: Genetic molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. *Circulation* 1999; 99:518.
- 5) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ. et al: Influence of genotype on the clinical course of the long QT syndrome. International Long-QT syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339:960-965.
- 6) Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C. et. al. A new form of long QT syndrome associated with syndactily. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:59-61.
- 7) De Ambroggi L, Negroni MS, Monza E, et al: Dispersion of ventricular repolarization in the long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1991; 68:614-620.
- 8) Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342-344.
- 9) Cerrone M, Crotti L, Faggiano G, De Michelis V, Napolitano C, Schwartz PJ, Priori SG. Long QT syndrome and Brugada

syndrome: 2 aspects of the same disease? Ital Heart J 2001; 2:253-257.

- 10) Mos AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave pattern in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome Circulation 1995; 92:2929-2934.
- 11) 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.
- 12) Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of QT long syndrome; Impact on management Pacing Clin Electrophysiol 20:2052-2057-1997.
- 13) 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.
- 14) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJA. Molecular basis for the therapy of the long QT syndrome. Arch Mal Coeur Vaiss 1996; 89:1185-1187.
- 15) Eddlestone GT, Zygmunt AC, Antzelevitch C. Larger late sodium current contributes to the longer action potential of the M cell in canine ventricular myocardium [abstract]. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19:II-569.
- 16) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. Circulation 1995; 92:3381-6.
- 17) Wilde AA. Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long QT syndrome? J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:S110-113.

- 18) Moss AJ. Clinical management of patients with the long QT syndrome: drugs, devices, and gene-specific therapy. *PACE* 1997; 20: 2058-2060.
- 19) Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1541-1546.
- 20) Li C, Hu D, Qin X, et al. Clinical features and management of congenital long QT syndrome: a report on 54 patients from a national registry. *Heart Vessels*. 2003;19:38-42.
- 21) Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
- 22) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation*. 2000; 102:945-947.
- 23) Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL Jr, Roden DM, Wilde AA, Balsler JR. Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes. *Circulation* 2001; 104:1200-1205.
- 24) Windle JR, Geletka RC, Moss AJ, Zareba W, Atkins DL. Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A: DeltaKPQ mutation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001; 6:153-158.