

# Tratamento de síndrome da onda J - 2017

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Prezados colegas: em relação ao artigo desses dois ícones da cardiologia Sami Viskin e Charles Antzelevitch que referem efeitos positivos no tratamento de tormentas elétricas na síndrome da onda J dentro da qual se inclui a síndrome de Brugada não me surpreende em nada porque se sabe desde muito tempo atrás que a teofilina é um inibidor da fosfodiesterase (“Phosphodiesterase” ou a sigla PDF do inglês) Sabemos também que outros fármacos como o isoproterenol a quinidina e os inibidores da PDE como milrinona, cilostazol e o bepridil podem ser empregados em forma complementar para diminuir o número de descarga do CDI na síndrome de Brugada além de transformar o padrão eletrocardiográfico tipo 1 em tipo 2 (**Ağaç 2014**). Szél e col identificaram que a milrinona como uma alternativa mais potente ao cilostazol para reverter os defeitos de repolarização responsáveis pelas manifestações eletrocardiográficas e arrítmicas da síndrome de Brugada. Ambas as drogas normalizam a elevação do segmento ST e suprimem a arritmogênese em modelos experimentais da síndrome de Brugada. (**Szél 2013**). Em humanos o cilostazol na dose de 200mg/dia elimina o padrão tipo 1 transformando-o em padrão saddleback (**Hasegawa 2014**). Por outra parte se há demonstrado que a combinação de bepridil e cilostazol são eficazes na síndrome da onda J (**Shinohara 2014**).

O isoproterenol, cilostazol e milrinona aumentam a corrente de entrada do canal lento de cálcio e drogas como a quinidina, bepridil e o extrato de ervas chinês Wenxin Keli inibem a corrente transitória de saída de potássio diminuindo o entalhe (la muesca em castellano) do potencial de ação na fase 1 por aumento da FC e assim suprimindo o substrato e o desencadeamento da TV/VF na síndrome da onda J incluindo a de Brugada (**Antzelevitch 2016**).

Os inibidores da fosfodiesterase são um grupo heterogêneo de fármacos que bloqueiam um ou mais subtipos da enzima fosfodiesterase. São anti-inflamatórios, vasodilatadores, inotrópicos, na ICC e doenças pulmonares. O bloqueio da PDE previne a ativação dos segundos mensageiros intracelulares (AMPc e GMPc) resultando em efeitos diferentes

dependendo do tecido afetado. Os PDE se classificam em dois grandes grupos: não seletivos e seletivos:

**A. Inibidores da PDE não-seletivos:** As xantinas metiladas e derivados são estimulantes moderados, broncodilatores e anti-inflamatórios úteis no tratamento da asma avançada e da sonolência diurna. São seus representantes a cafeína, aminofilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina e a **teofilina**.

**B. Inibidores da PDE seletivos:** Estes se dividem em 7 grupos inibidores seletivos da PDF1 a PDF7.

**1) Inibidores seletivos da PDE1:** representados pela vimpocetina anti-inflamatório neuroprotetor empregado em pacientes pós AVC

**2) Inibidores seletivos da PDE2:** EHNA (Eritro-9-(2-Hidroxi-3-Nonil) Adenina), utilizados experimentalmente. Potencial para melhorar a memória, diminuir a permeabilidade endotelial em condições inflamatórias e para prevenir/melhorar a IC e a hipertrofia cardíaca.

**3) Inibidores seletivos da PDE3** Aumentam o inotropismo, cronotropismo (FC) dromotropismo, irrigação (por diminuição da resistência vascular e da pressão arterial). Usados no tratamento da ICC e da hipertensão pulmonar. O efeito colateral mais comum e grave é a arritmia ventricular (»12% dos casos). Outros são cefaleia e hipotensão (»3%). Seus representantes são Milrinona, inamrinona (amrinona), e o **cilostazol** este último postulado para o tratamento farmacológico da síndrome de Brugada desde 2002 (**Tsuchiya 2002**). O Cilostazol foi aprovado para tratamento de claudicação intermitente, e em bradiarritmicos para > a frequência cardíaca. Este fármaco demonstrou prevenir a FV em pacientes com síndrome de Brugada por suprimir a corrente inicial de saída transitória de K<sup>+</sup> (I<sub>to</sub>) em consequência de aumento da frequência cardíaca e aumentar a entrada da corrente lenta de cálcio lento em fase 2 (LCa<sup>2+</sup>) mantendo assim a meseta, e consequentemente diminuindo a dispersão transmural da repolarização e prevenindo a FV causada por FV por reentrada em fase 2. Embora muitos inibidores de PDE3 tenham mostrado aumentar a arritmia cardíaca na insuficiência cardíaca, o cilostazol apresentou efeitos diferentes dos outros inibidores da PDE3, especialmente a inibição da absorção de adenosina. Devido a este efeito, o cilostazol pode ser um medicamento cardioprotetor eficaz, com efeitos benéficos na prevenção da arritmia, particularmente na prevenção da FV (**Kanlop 2011**). Um colega de Santa Fé Argentina mostrou que o cilostazol não foi eficaz para eliminar a TV em um paciente que tinha implantado um CDI (**Abud 2006**) isto a nosso ver mostra que esta droga é mais fraca neste sentido.

**4) Inibidores seletivos da PDE4:** produzem em um amplo espectro de efeitos anti-inflamatórios em quase todas as células inflamatórias.

Utilizados para reduzir o risco de exacerbações da DPOC, asma e rinite. Não são broncodilatadores e, portanto, não estão indicados para o alívio do broncoespasmo agudo. Podem ter efeitos antidepressivos e antipsicóticos. seus representantes são apremilast, cilomilast, crisaborole, ibudilast, luteolin, mesembrenone, piclamilast, roflumilast, rolipram.

**5) Inibidores seletivos da PDE5:** seus representantes são sildenafil (Viagra), tadalafil, vardenafil, lodenafil, udenafil avanafil desenvolvidos para tratar ICC e hipertensão, mas atualmente se empregam para o tratamento da disfunção erétil e na hipertensão pulmonar. Contraindicados em hipotensos (PA < 100/60mm Hg). em pacientes usando nitratos ou anêmicos falciformes. Podem causar discromatopsia afetando a retina,

**6) Inibidores seletivos da PDE6:** a maioria dos inibidores da PDE5 são também inibidores da PDE6

**7) Inibidores seletivos PDE7:** Seu representante é a quinazolina potente inibidor da PDE7 que atua como anti-inflamatório e neuroprotector.

## Referencias

- 1) Abud A, Bagattin D, Goyeneche R, Becker C. Failure of cilostazol in the prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(2):210-2.
- 2) Ağaç MT, Erkan H, Korkmaz L. Conversion of Brugada type I to type III and successful control of recurrent ventricular arrhythmia with cilostazol. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(8-9):476-8.
- 3) Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol.* 2016;41(1):7-57.
- 4) Hasegawa K, Ashihara T, Kimura H, et al. Long-term pharmacological therapy of Brugada syndrome: is J-wave attenuation a marker of drug efficacy? *Intern Med.* 2014;53(14):1523-6.
- 5) Kanlop N, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Effects of cilostazol in the heart. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12(2):88-95.
- 6) Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, et al. Combination therapy of cilostazol and bepridil suppresses recurrent ventricular fibrillation related to J-wave syndromes. *Heart Rhythm.* 2014; 11(8):1441-5.
- 7) Szél T, Koncz I, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the effects of milrinone and cilostazol to suppress arrhythmogenesis associated with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2013;10(11):1720-7.
- 8) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(7):698-701.