

## **ACETATO DE FLECAINIDA: SEUS MÚLTIPLOS USOS DIAGNÓSTICO-TERAPÊUTICOS VALOR NA SÍNDROME DE BRUGADA E NA VARIANTE LQT3**

Andrés Ricardo Pérez Riera<sup>1</sup>; Celso Ferreira<sup>2</sup>; Sérgio J. Dubner<sup>3</sup>; Edgardo Schapachnik<sup>4</sup>; Johnson Francis, MD, DM.

- 1) Professor colaborador da Faculdade de Medicina do ABC. Responsável pelo setor de eletrovetorcardiografia - Brasil. Fundação do ABC- Santo André- São Paulo-Brasil
- 2) Professor titular Cardiologia clínica - Faculdade de Medicina do ABC. Responsável pelo setor de eletrovetorcardiografia - Brasil. Faculdade de Medicina do ABC - Fundação Santo André – São Paulo – Brasil.
- 3) Diretor do Serviço de Arritmias e Electrofisiología clínica da Maternidade Suiço-Argentina. Buenos Aires - Argentina.
- 4) Chefe de consultório externo da doença de Chagas. Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Divisão de Cardiologia. Buenos Aires. Argentina.
- 5) Johnson Francis, MD, DM, Associate Professor associado de Cardiology, Medical College Calicut, Kerala, India.

---

### **Contatos:**

Sebastião Afonso, 885 CEP: 04417-000.

Jardim Miriam – São Paulo – Brasil

Telefone: (011) 5621-2390

FAX: (011) 5506-0398

E-mail: [riera@uol.com.br](mailto:riera@uol.com.br)

---

**Palavras chave:** Flecainida – Usos diagnósticos e terapêuticos – SQT3 - Síndrome de Brugada.

## Resumo

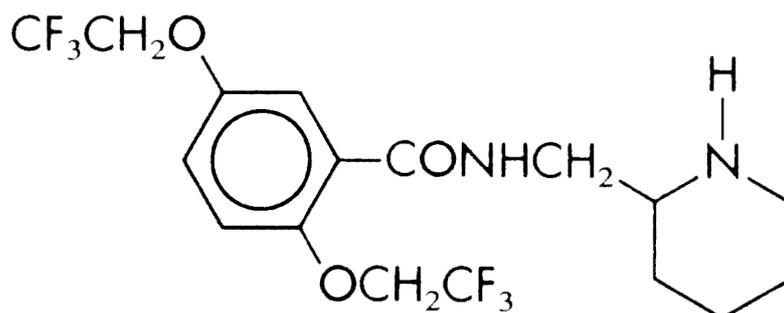
Flecainide é um antiarrítmico pertencente à Classe IC da classificação de Vagham Williams que ocasiona potente inibição do canal de  $\text{Na}^+$  por possuir cinética lenta de união e dissociação com o mesmo. Tem um efeito dromotrópico negativo predominante em frequências elevadas e mais intensas que as drogas da classe IA podendo comprometer o desempenho ventricular em pacientes com fração de ejeção previamente afetada. Modifica levemente a duração do potencial de ação e prolonga minimamente a refratariedade.

Outros canais afetados pela droga são o  $I_{\text{to}1}$  em concentrações terapêuticas e independentes da frequência; o canal  $I_{\text{Ca}^{2+}}$  em altas concentrações e o retificador de potássio rápido  $I_{\text{Kr}}$  em forma voltagem dependente.

A droga é empregada com finalidade tanto diagnóstica quanto terapêutica. Na primeira, pela via endovenosa como teste farmacológico para o diagnóstico das formas ocultas e transitórias ou intermitentes da síndrome de Brugada, nos parentes consangüíneos de pacientes afetados e para diferencia-la dos portadores da forma genuína de fibrilação ventricular idiopática. Com fins terapêuticos mostrou-se promissora em baixa dose e pela via oral na variante SQT3 da síndrome do QT longo congênito por encurtar o QTc da mesma ao eliminar as reaberturas repetitivas tardias do canal de  $\text{Na}^+$  em fase 2.

Outras indicações da droga são: conversão aguda da fibrilação atrial (FA) em pacientes sem cardiopatia estrutural ou com bom desempenho ventricular; para melhorar a taxa de conversão das taquiarritmias atriais quando empregamos a cardioversão; na prevenção de recorrências em pacientes com taquicardia supraventricular sintomática; na manutenção do ritmo sinusal em pacientes sem cardiopatia estrutural que apresentaram FA e para o tratamento de arritmias fetais supraventriculares e ventriculares pela via da cordocentese.

## Estrutura



**FLECAINIDA**

**Farmacocinética:** sua absorção é da ordem de 90% e não é afetada por alimentos ou de antiácidos. O estado de equilíbrio é obtido após 5 a 7 dias.

**Transporte plasmático:** 50% a 70% unida às proteínas plasmáticas.

**Concentração plasmática terapêutica:** de 0.2µg/ml a 0.8µ/ml até 1 mg/ml (até 100ng/ml).

Acima deste valor pode surgir sinal de toxicidade, porém, em pacientes sensíveis poderão ocorrer manifestações de toxicidade com valores menores.

**T<sub>1/2</sub> (média vida):** Depende muito do pH da urina. Se acidificada 10h e se alcalinizada 17h. Em média de 8h à 14h (média 11.3h). Aumenta na insuficiência renal.

**Órgãos que metabolizam a droga:**

**Fígado: 60%.** Mediada de modo polimorfo pela enzima P450 2D6 produzindo metabólitos inativos e a meta-O-delkylate-flecainide com atividade de 20% da droga.

**Rins: 30% a 40%.** Pode eliminá-la inalterada. Esta via é suficiente para eliminar a droga. Não é removida pela diálise. A união com as proteínas plasmática decresce na insuficiência renal.

**Leite materno.**

**Faixa da concentração plasmática terapêutica útil:** 0.2 a 0.8 µg /ml.

**Mecanismo de ação-farmacocinética:**

Pertence à classe 1C da classificação de Vagham Williams. IC (flecainida, propafenona, encainida, moricizina e lorcainida.) que possuem um efeito potente bloqueio sobre o canal de Na<sup>+</sup> e cinética lenta de união e dissociação (10 segundos a 30 segundos) com este canal ( in

vitro 12.9 a 21 segundos), Esta depressão da  $V_{max}$  é frequência-dependente e, com efeito, dromotrópico negativo mais intenso.

A classe IC diferencia-se da classe 1A por possuir um efeito dromotrópico negativo mais intenso e afetar pouco a duração do potencial de ação (PA) podendo prolongar minimamente a refratariedade.

Encurta o PA nas fibras de Purkinje (probavelmente por bloqueio do canal de  $Na^+$  de abertura tardia) e contrariamente prolonga o PA nas fibras musculares dos ventrículos e átrios (possivelmente por bloqueio da corrente retificadora tardia<sup>1</sup>. Nestes últimos, a droga prolonga o PA em forma significativa a frequências cardíacas elevadas diferentemente de quinidina que prolonga o PA a frequências lentas<sup>2</sup>. Flecainida e quinidina aumentam a duração do PA (PAD) no tecido atrial humano, porém, com oposta dependência da FC; O efeito da droga aumentado o PAD e refratariedade à frequências elevadas são de grande utilidade na reversão de FA com alta taxa de resposta ventricular. O mecanismo pelo qual atua revertendo a FA é prolongando promovendo o prolongamento da dos átrios.

#### **Canais afetados (bloqueados) pela droga:**

- 1) Canal rápido de  $Na^+$ : potente efeito com cinética lenta de união e dissociação. Diminui assim a  $V_{max}$ , a amplitude da fase 0, e conseqüentemente a velocidade de condução. O bloqueio do canal de  $Na^+$  causado pela droga processa-se como uma a atividade repetitiva sobre o o mesmo fenômeno conhecido como bloqueio uso-dependente “use-dependent block” (UDB)<sup>3</sup>;
- 2) Canal  $I_{to1}$ : Bloqueia este canal em concentrações terapêuticas em forma independente da frequência diferentemente de quinidina. Este canal normalmente recupera-se rapidamente a partir o estado de inativação (mais no humano do que no cão) e assim contribui na repolarização à frequências rápidas. A sensibilidade farmacológica ao bloqueio do canal  $I_{to1}$  da droga é muito maior no humano do que no cão<sup>4</sup>;
- 3)  $I_{Ca^{2+}}$ . A inibição deste canal ocorre apenas em altas concentrações. Por este mecanismo os antiarrítmicos da classe I, diminuem a sobrecarga de  $Ca^{2+}$  o que à curto prazo poderia eliminar as arritmias por “triggered activity” na prática clínica<sup>5</sup>;
- 4) Corrente rápida de  $K^+$  retificadora tardia (“delayed rapid rectifier potassium current  $I_{kr}$ ”)<sup>6</sup>. O bloqueio dos canais da corrente rápida de  $K^+$  retificadora tardia por flecainide é voltagem dependente e assemelha-se a interação observada entre a droga e o canal de

Na<sup>+</sup>. Ex a despolarização aumenta o grau de bloqueio ao passo que a repolarização conduz a uma eliminação do mesmo<sup>7</sup>. Flecainide ocasiona inibição rápida do canal retificador de potássio (IKr) no estado aberto em forma sustentada durante a despolarização à semelhança da quinidina e propafenona. A potencia de inibição é igual para quinidina (classe IA) e propafenona (classe IC) algo menor para flecainide e menor ainda para lidocaina (classe IB)<sup>8</sup>.

**Efeito inotrópico negativo:** presente. Pode precipitar ICC em pacientes com comprometimento do desempenho ventricular em 16% dos casos e em 6% daqueles com insuficiência cardíaca. Pode ser empregadas em casos de insuficiência cardíaca diastólica e arritmia.

**Efeito sobre vias acessórias:** prolongam o período refratário reduzindo o retorno dos estímulos aos átrios.

**Nome comercial:** Tambocor<sup>®</sup>

**Apresentação:** tabletes com 100mg e ampolas de 1ml com 10 mg/ml.

#### **Posologia e vias de administração**

**Via Oral:** A dose inicial recomendada é de 50 a 100 mg 2 x dia. A cada 4 dias se aumenta 50mg até o controle. Dose máxima 200mg 2 x dia. (300 a 600 mg diariamente);

**Via endovenosa:** 1.4 mg/kg em 5 minutos ou de 2 mg/kg durante 30 minutos seguida de infusão contínua em ritmo de 0.1-0.25 mg/Kg/hora.

No protocolo para diagnóstico da síndrome de Brugada, emprega-se na dose de 2 mg/kg IV bolo em mais de 10 minutos.

**Cordonocentese:** nas arritmias fetais. Os intervalos PR e QRS materno, que não deve ultrapassar 140% do valor basal.

#### **Efeito da droga sobre o ECG**

**Frequência sinusal:** Não a modifica em condições normais. Na presença de disfunção sinusal previa pode diminuí-la ou até ocasionar parada sinusal.

**Intervalo PR:** Prolonga por aumento dos intervalos AH e HV.

**Intervalo QRS:** Prolonga. Alargamento do complexo QRS pode se observar em concentrações terapêuticas com as drogas da classe IC.

**Intervalo QT:** Prolonga. Após administração de flecainide num paciente portador de síndrome de Brugada o aparecimento de um teste positivo esteve associado a prolongamento do intervalo QTc localizado nas derivações precordiais direitas<sup>9</sup>. O bloqueio do canal de Na<sup>+</sup> com flecainide diminui o prolongamento do intervalo QT na variante SQT3 da síndrome do QT longo congênita.

**Intervalo JT:** Não modifica.

**Segmento ST:** A literatura relata o caso de um paciente masculino em que o tratamento endovenoso de um portador de FA paroxística ocasionou alterações eletrocardiográficas semelhantes aquelas de infarto agudo septal. A avaliação ecocardiográfica apurada não revelou alteração segmentar no ventrículo esquerdo e as enzimas séricas permaneceram normais razões pela qual não foi realizada terapia trombolítica. O estudo posterior revelou tratar-se de uma forma latente de síndrome de Brugada<sup>10</sup>.

#### **Indicações:**

- A) Diagnósticas**
- B) Terapêuticas**

#### **A) Diagnósticas**

##### **Na síndrome de Brugada:**

Registra-se previamente um eletrocardiograma em repouso de 12 derivações, e com as derivações acessórias altas direitas (V1A e V2A) e um ECG com as mesmas características logo após a administração de flecainida 2 mg/Kg de peso corporal, EV em mais de 10 minutos. O teste com flecainida utilizando apenas as 12 derivações convencionais pode ser negativo em pacientes portadores da síndrome de Brugada, e que só se faz positivo registrando as precordiais direitas altas. Por tanto um teste de flecainida negativo não afasta a presença da síndrome se foram empregadas apenas as 12 derivações clássicas<sup>11</sup>. A prova deve ser realizada em um entorno com equipamento para resuscitação cardiopulmonar, porque em 0,5% dos casos pode ocorrer fibrilação ventricular. Se necessário deve ser

considerada a prévia aprovação do teste por comitê de ética local. A ocorrência de assistolia ventricular que pode ocorrer e é significativamente mais elevada em pacientes em que se demonstrou serem portadores da mutação SCN5A mesmo assintomáticos<sup>12</sup>.

O teste diagnóstico está indicado em formas ocultas ou intermitentes e em pacientes portadores dos padrões eletrocardiográficos tipos 2 e 3 para esclarecer o diagnóstico.

**Critério de positividade da prova farmacológica:** a prova é considerada positiva, nas seguintes circunstâncias:

- 1) Se um supradesnivelamento adicional de 1mm do segmento ST aparece nas derivações  $V_1$ ,  $V_2$  ou de  $V_1$  a  $V_3$  com duração de pelo menos 80ms após o ponto J.  
**Obs.:** pacientes portadores do padrão tipo I de ECG, não possuem indicação da realização do teste, uma vez que, não adiciona outros dados de valor;
- 2) Uma onda J de amplitude  $> 2$  mm de  $V_1$  a  $V_3$  sem padrão de BRD se o restante do traçado é quase ECG;
- 3) Conversão do tipo 2 ou 3 para o tipo 1 é considerado positivo;
- 4) A transformação do tipo ECG 3 para o tipo 2 não é considerado positivo, porém, na presença de síncope sim<sup>13-14</sup>.
- 5) Há referência de supradesnivelamento na parede inferior simulando isquemia diafragmática<sup>15</sup>;
- 6) Segundo Naccarella, o emprego da droga pela via oral, com fins diagnósticos mostrou uma sensibilidade de 70%, provavelmente pela cinética lenta de união e dissociação com o canal de sódio.

**Utilidade da prova:** Como teste diagnóstico para desmascarar formas ocultas ou intermitentes da síndrome de Brugada e na diferenciação com a fibrilação idiopática genuína.

**Reprodutibilidade:** A reprodutibilidade do teste com flecainida é de 100% .

## **B) Terapêutica**

- 1) De primeira linha para conversão aguda da FA na ausência de cardiopatia estrutural com comprometimento do desempenho (Para este fim outras drogas igualmente eficazes são dofetilida, propafenona, amiodarona, quinidina)<sup>16</sup>;
- 2) Leclercq e associados<sup>17</sup> publicaram um estudo sobre o uso de flecainida na cardioversão (CV) de taquiarritmias atriais. Depois de CV elétrica, 98% dos pacientes

em uso prévio de flecainida foram convertidos, contra 78% dos controles ( $P < 0,01$ ). Experimentalmente em animais a flecainida aumenta o limiar de desfibrilação, mas, apesar disto, administrada antes de CV tem efeito benéfico;

- 3) Eficaz na prevenção de recorrências em pacientes com taquicardia supraventricular sintomática<sup>18</sup>;
- 4) Na prevenção em curto prazo de taquicardia paroxística supraventricular e FA paroxística<sup>19</sup>;
- 5) Na FA para manutenção do ritmo sinusal em pacientes sem cardiopatia estrutural, como terapia de primeira linha com uso posterior de disopiramida, dofetilida, sotalol ou amiodarona, se necessário;
- 6) No flutter atrial que ocorre após o procedimento de Fontan. Esta arritmia freqüentemente é mal tolerada. A droga pode ter algum benefício assim como digoxina, amiodarona, e propafenona. Pacientes tratados com estas drogas ou marcapasso antitaquicardia respondem aproximadamente em 50% dos casos. Perante a falha destas medidas temos a opção da átrioectomia, ablação do feixe de His ou ablação do flutter<sup>20</sup>;
- 7) Por cordonocetese provavelmente seja o tratamento de escolha para arritmias fetais supraventriculares e ventriculares de alto risco, com edema fetal severo. A droga não possui efeitos teratogênicos e atravessa a placenta em níveis de 80% do materno. Pode ter algum risco de morte fetal. O prognóstico é pobre na existência de hidrops fetal<sup>21</sup>;

O bloqueio do canal de  $\text{Na}^+$  com esta droga 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 intermediário)<sup>22</sup>. Em 13 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  $V_1$  a  $V_3$  = ou > do que 2mm<sup>23</sup>. No gene SCN5A a mutação no canal de  $\text{Na}^+$  DeltaKPQ ocasiona

SQTL3 e a mutação 1795ins D provoca ambas: a síndrome de Brugada e SQTL3. 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 flecainide ocasionam modificações nas comportas de inativação desde o estado fechado, com inativação rápida e intermediária<sup>24</sup>. Uma dose baixa de flecainida oral encurta o intervalo QTc e normaliza o padrão de repolarização de onda T em pacientes com a variante SQTL3 com mutação DeltaKPQ de SCN5A. A mutação Delta KPQ apresenta reaberturas repetitivas do canal de Na<sup>+</sup> e uma corrente lenta e prolongada de entrada do cátion em fase 2<sup>25</sup>. Esta corrente manifesta-se no ECG por prolongamento do intervalo QT as custas do segmento ST e aparecimento tardio da onda T. Flecainide atuando no canal de Na<sup>+</sup> com a mutação DeltaKPQ ocasiona bloqueio preferencial na corrente de entrada tardia de Na<sup>+</sup> com recuperação lenta o que explica o encurtamento do intervalo QT da variante SQTL3<sup>26</sup>. Assim flecainida em baixas dose é um agente terapêutico promissor para pacientes com SQTL com a mutação DeltaKPQ de SCN5A no canal de Na<sup>+</sup>. Verificou-se que apenas a flecainida, (e não a lidocaina) corrige o fenótipo da variante SQTL3 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<sup>+</sup> por uma interação flecainida/canal. Existem fenótipos intermediários.

### **Contra-indicações**

Função ventricular comprometida; bloqueio AV; doença do nó SA e bradicardia.

## **Efeitos colaterais**

A)

Não cardíacos

1) Neurológicos: visão turva dose dependente (o mais freqüente efeito colateral não cardíaco), cefaléia, ataxia, vertigens, confusão mental, irritabilidade.

2) Gastrointestinais: náuseas, vômito, diarreia.

B) Cardíacos

Pró-arritmia: piora de distúrbios dromótopo pré-excitentes particularmente em aqueles com doença pré-existente do sistema de condução; Na presença de disfunção sinusal previa poderá ocasionar parada sinusal.

Aparecimento de novas arritmias ou agravamento das já existentes: presentes em 5% a 30% dos casos; aumento da taxa da freqüência ventricular em pacientes com flutter, taquicardia ventricular reentrante.

Experimentalmente em cães Krishnan e Antzelevitch<sup>27</sup> verificaram que flecainide induz a dispersão da repolarização na espessura da parede ventricular por ocasionar marcado encurtamento do PAD (APD) no epicárdio e quase nada no endocárdio predispondo o aparecimento de atividade extra-sistólica pelo mecanismo por eles descrito denominado "reentrada em fase 2". A droga ocasiona efeito dromotrópico negativo predominante em freqüências elevadas.

Aumenta a ocorrência de pró-arritmias em pacientes pós-infarto em especial o infarto não Q. Neste grupo não deve ser empregada porque aumenta a mortalidade<sup>28</sup>. Em pacientes com fração de ejeção menor do que 30% a eficácia clínica e a tolerância foram significativamente menores com piora a ICC em pacientes com prévio comprometimento de bomba diminuindo em nestes ainda mais a fração de ejeção<sup>29</sup>.

## **Efeitos colaterais na gestação para binômio mãe/feto**

**Categoria de risco da FDA: C**

**Relação materno/fetal**

**0,24-1.4.**

**Relação leite/plasma** eliminação pelo leite materno.

**Interações medicamentosas**

**Aumentam a concentração sérica da droga**

- 1) Propranolol;
- 2) Amilorida;
- 3) Quinidina.
- 4) Fluxetina (inibe a isoenzima do ciDOCromo P450IID6).

## Referências

- 1) Ikeda N, Singh BN, Davis LD, Hauswirth O. Effects of flecainide on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5:303-310.
- 2) Wang ZG, Pelletier LC, Talajic M, Nattel S. Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials. Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation.* 1990; 82:274-283.
- 3) Liu H, Tateyama M, Clancy CE, Abriel H, Kass RS. Channel Openings Are Necessary but not Sufficient for Use-dependent Block of Cardiac Na(+) Channels by Flecainide: Evidence from the Analysis of Disease-linked Mutations. *J Gen Physiol* 2002; 120:39-51.
- 4) Akar FG, Wu RC, Deschenes I, Armondas AA, Piacentino V 3rd, Houser SR, Tomaselli GF. Phenotypic differences in transient outward K<sup>+</sup> current of human and canine ventricular myocytes: insights into molecular composition of ventricular I<sub>to</sub>. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286:H602-609.
- 5) Takahara A, Sugiyama A, Hashimoto K. Effects of class I antiarrhythmic drugs on the digitalis-induced triggered activity arrhythmia model: a rationale for the short-term use of class I drugs against triggered arrhythmias. *Heart Vessels.* 2004; 19:43-48.
- 6) Follmer CH, Colatsky TJ. Block of delayed rectifier potassium current, I<sub>K</sub>, by flecainide and E-4031 in cat ventricular myocytes. *Circulation.* 1990; 82:289-293.
- 7) Follmer CH, Cullinan CA, Colatsky TJ. Differential block of cardiac delayed rectifier current by class Ic antiarrhythmic drugs: evidence for open channel block and unblock. *Cardiovasc Res.* 1992; 26:1121-1130.
- 8) Paul AA, Witchel HJ, Hancox JC. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by flecainide and comparison with quinidine, propafenone and lignocaine. *Br J Pharmacol.* 2002; 136:717-729.

- 9) Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, Massari F, Mastropasqua F, Sorrentino S, Manghisi A, Rizzon P. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1632-7.
- 10) Vitiello N, Cirillo R, Fontana D, Granato L, Sestri C, Pagano V, D'Errico L, Carotenuto F, di Palma F. Infusion of flecainide in a patient with atrial fibrillation and latent Brugada's syndrome has determined modifications of the electrocardiogram similar to those of a septal myocardial infarct *Ital Heart J.* 2003; 4:128-132.
- 11) Cabezon Ruiz S, Errazquin Saenz de Tejada F, Pedrote Martinez A, Moran Risco JE, Marin Morgado J, Fernandez Perez JM. Normal conventional electrocardiogram with negative pharmacological stress test does not rule out Brugada syndrome *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56:107-110.
- 12) Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Napolitano C, Galimberti P, Ceriotti C, Simonini S. Flecainide test in Brugada syndrome: a reproducible but risky tool. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26:338-341.
- 13) Naccarella F, Naccarella GV, et al. Provocative drug testing in Brugada syndrome, and family members. Significance, personal experience and guidelines for a correct use. *The New Frontiers of Arrhythmias. G Ital Cardiol.* 2003; 23: 456-467, in press.
- 14) Naccarella F, Sdringola Maranga S. Role of programmed electrical stimulation in other clinical conditions than coronary artery disease and post AMI CAD. (Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, long QT interval, Brugada Syndrome, catecholaminergic polymorphic VT). In Antonio Raviele Editor. *Proceedings of the V International Congress on Arrhythmias Venice 2002.* Springer and Verlag. Munich and Milan 2003; 12: 24-35.
- 15) Nakamura W, Segawa K, Ito H, et al.: Class Ic antiarrhythmic drugs: flecainide and pilsicainide, produce segment elevation simulating inferior myocardial ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998, 9: 855-858.
- 16) McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med.* 2003; 139:1018-1023.
- 17) Leclercq JF, Bizot J, Attuel P, Coumel P. Direct-current cardioversion of atrial tachyarrhythmias under oral flecainide therapy. *Am J Cardiol.* 1997; 80:645-648.

- 18) Henthorn RW, Waldo AL, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Flecainide acetate prevents recurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*. 1991; 83:119-125.
- 19) Anderson JL, Platt ML, Guarnieri T, Fox TL, Maser MJ, Pritchett EL. Flecainide acetate for paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group.
- 20) Balaji S, Johnson TB, Sade RM, Case CL, Gillette PC. Management of atrial flutter after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:1209-1215.
- 21) Vautier-Rit S, Dufour P, Vaksman G, Subtil D, Vaast P, Valat AS, Dubos JP, Puech F. Fetal arrhythmias: diagnosis, prognosis, treatment; apropos of 33 cases *Gynecol Obstet Fertil*. 2000; 28:729-737.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL Jr, Roden DM, Wilde AA, Balse JR. Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes. *Circulation* 2001; 104:1200-1205.
- 25) Windle JR, Geletka RC, Moss AJ, Zareba W, Atkins DL. Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A: DeltaKPKQ mutation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001; 6:153-158.
- 26) Nagatomo T, January CT, Makielski JC. Preferential block of late sodium current in the LQT3 DeltaKPKQ mutant by the class I(C) antiarrhythmic flecainide. *Mol Pharmacol*. 2000; 57:101-107.
- 27) Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry? *Circulation*. 1993; 87:562-572.
- 28) CAST investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Eng J Méd*. 1989; 321: 406-412.

29) de Paola AA, Horowitz LN, Morganroth J, Senior S, Spielman SR, Greenspan AM, Kay HR. Influence of left ventricular dysfunction on flecainide therapy. *Am Coll Cardiol.* 1987; 9:163-168.