

Síndrome de Brugada (SBr) versus síndrome do QT longo congênito (SLQT) tipo 3 (LQT3): duas entidades alélicas com expressão clínico-eletrocardiográfica diversa

Andrés Ricardo Pérez Riera; Silvia Fortunato de Cano; Manuel Nicolás Cano; Luciano Augusto de Padua Fleury

Neto

Hospital Neomater. Serviço de Cardiologia. Laboratório de Hemodinâmica. São Paulo.

Brasil.

Palavras-chave: síndrome de Brugada, síndrome do QT longo congênito(SLQT) tipo 3 - LQT3

- doenças alélicas

A síndrome de Brugada (**SBr**) é a imagem em espelho da variante **LQT3** da síndrome do QT longo congênito tipo 3 ou **LQT3**. Ambas entidades, afetam de maneira discretamente diferente a subunidade α do canal rápido de Na^+ do sarcolema e são de transmissão autossômica dominante. A **SBr** tem transmissão autossômica dominante em 50% dos casos. Por ocuparem a mesma posição ou locus num cromossomo específico nas células diplóides (cromossomo 3p24-p21) são consideradas doenças alélicas e diferenciam-se apenas por mutações levemente diferentes na seqüência de aminoácidos no canal de Na^+ do sarcolema (canalopatias). Ambas entidades resultam de efeitos moleculares diferentes: enquanto a mutação na **SBr** causa entrada reduzida de Na^+ pelo canal, resultando numa recuperação rápida desde o estado inativado (“Inactivated state” fase corresponde ao segmento ST no ECG.), a mutação do **LQT3** contrariamente associa-se a um ganho de função do mesmo com entrada lenta e constante do cátion Na^+ na fase 2 (prolonga-se o “Inactivated state”) o que aumenta a duração do ST ocasionando assim prolongamento do QTc as custas do ST e aparecimento tardio da onda T.

Se há identificado uma grande família com a mutação **SCN5A** e com características eletrocardiográficas mistas, isto é, com supradesnívelamento do ST e QTc prolongado e nestes casos flecainida em alguns casos ocasiona supradesnívelamento do segmento ST o que faz levantar o interrogante que poderiam ser dos aspectos de uma mesma doença (1)

Apesar da grande semelhança genética ambas revelam características clínico-eletrocardiográficas muito dissímiles, porém, com coincidências próprias de sua natureza genética comum.

O grau de dano no canal de Na^+ é o principal determinante da taxa da mortalidade anual na história natural.

Hoje se conhecem pelo menos cinco variantes da síndrome do QT longo congênita (**SQTL**) e 90% são da variedade 1, 2 ou 3 denominadas **LQT1**, **LQT2** e **LQT3**.

A tabela 1 a seguir mostra as variedades conhecidas até o presente.

Tabela 1

<i>Doença</i>	<i>Gene</i>	<i>Cromossomo e OMIM NO</i>	<i>Canal iônico afetado</i>
<i>LQT1: JLN*</i>	<i>KCNQ1</i>	11p15.5 OMIM NO:192500	I_{ks}
<i>JLN*</i>	<i>KCNE1</i>	OMIM NO:176261	
	<i>KCNQ1</i>	21q22.1-q22.2 11p15.5 OMIM NO:192500	
<i>LQT2</i> <i>RW**</i>	<i>HERG</i> <i>KCNH2</i>	7q35-q36 OMIM NO:152.427	I_{kr}
<i>LQT3, fibrilação</i> <i>ventricular idiopática</i> <i>e síndrome de</i> <i>Brugada</i>	<i>SCN5A</i>	3p21-24 OMIM NO:600163.	Na^+
<i>LQT4</i> <i>RW**</i>	<i>LQT4</i>	4q 25-q27 OMIM NO: 60919	?
<i>LQT5</i> <i>RW**</i>	<i>Mink</i> <i>KCNE2</i>	21q22.1 OMIM NO:603796	I_{ks}

***JLN: Jervell-Lange-Nielsen**

** **RW: Romano-Ward.**

· **OMIM NO:** refere-se a entrada do locus no <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim>.

<i>Disease Autosomal dominant</i>	<i>Autosomal recessive</i>	<i>Channel affected</i>	<i>Gene</i>	<i>Effect of mutation</i>	<i>Chromosome</i>
<i>LQT1</i>	JLN1	I_{ks}	<i>KVLQT1</i>	< function	11p15.5
<i>LQT2</i>		I_{kr}	<i>HERG</i>	< function	7q35-36
<i>LQT3</i>		I_{Na}^+	<i>SCN5A</i>	> function	3p21-24
<i>LQT4</i>		?	?	?	4q 25-27
<i>LQT5</i>	JLN2	I_{ks}	<i>MinK</i>	< function	21q22

Por sua vez desde o ponto de vista clínico as variantes das *SQTL* herdo-familiares ou congêntas são agrupadas em:

- 1) **Síndrome cardio-auditivo ou surdocardiáco (surdez sensoneural) de Jervell-Lange-Nielsen (JLN)** : autossômico recessivo.
- 2) **Síndrome de Romano-Ward sem surdez autossômico dominante.**

Observação: toda síndrome do *SQTL* tipo 3 ou *LQT3* corresponde ao Romano Ward (**RW**) porém, a recíproca não é verdadeira uma vez que o **RW** pode ser também tipo 4 (*LQT4*), *LQT2* 7 (*HERG*) e *LQT5* 21q22.1 (*Mink*) (2).

- 3) **Forma esporádica adquirida não familiar ou idiopática.**

A síndrome de Brugada (*SBr*) e a variante *LQT3 da SQTL*

I) **Diferenças verificadas nas mutações no canal de Na^+ e aspectos genéticos:**

A **SBr** pode apresentar mutações do canal de Na^+ no resíduo **1620 (M1620T)** entre o domínio III e IV e o aminoácido glutamina é trocado pela leucina no codón 567 (L 567Q) entre o domínio I e II. Se há descrito mutações no gene *SCN5A* conhecidas como “missense mutation”, (mutação aberrante ou errada) “splice-donor mutation” (mutação que acompanha ao doador) e “frameshift mutation” (mutação estrutural) (3). As duas primeiras, são responsáveis porque o canal de Na^+ se recupere mais rapidamente a partir do estado de inativação e a “frameshift mutation”, produz falta de funcionamento do canal, que ocasiona perda heterogênea do “plateau”, dome ou fase 2 apenas no epicárdio do ventrículo direito mais não no endocárdio (precisamente aquele que enfrenta as derivações $V_1 - V_3$). No epicárdio, o canal I_{to} da fase 1 o é mais proeminente (por maior saída de K^+) fato intensificado na **SBr** conduzindo a marcada dispersão da repolarização e refratariedade, substrato ideal para as arritmias por reentrada em fase 2.

Adicionalmente, outros fatores tais como o estiramento, estímulo autonômico, “triggers” neurogênicos, febre, antiarrítmicos da classe I A e IC, antimaláricos, psicotrópicos e outras influências externas podem desencadear os surtos de taquicardia ventricular polimórfica rápida que degeneram em fibrilação ventricular na **SBr**.

A *LQT3* apresenta deleção em nove bases de nucleótides resultando na perda de três aminoácidos na proteína canal: lisina (**K**), prolina (**P**) e glutamina (**Q**). Esta mutação é conhecida como **DKPQ** (4).

Adicionalmente observou-se uma mutação onde a asparagina da posição 1325 é trocada por uma serina (N1325); arginina da posição 1644 é trocada pela histidina (R1644H) e finalmente outra no resíduo 1623 (R1623Q) entre o domínio III e IV do canal de Na^+ .

Em ambas entidades (**SBr** e **LQT3**) o gene envolvido é o **SCN5A** subunidade **a** e compartilham a mesma posição ou locus no mapa genético: 3p24-p21 que lhes confere o caráter alélico (**4-5**).

O **LQT3** e a fibrilação ventricular idiopática (**FVI**) tem o número OMIM NO **6000919**. Como provavelmente 50% das **FVI** correspondem a **SBr** inferimos que esta última entidade deveria compartilhar este número. Em outras palavras, boa parte das **FVI** são **SBr**. Elementos que orientam na direção de que a **SBr** e a **FVI** são a mesma entidade em certa percentagem são: ambas são mais frequentes em homens de média idade com corações estruturalmente normais (**6**), ambas afetam o mesmo gene (**SCN5A**) e compartilham o mesmo locus (**3p24-p21**).

Recente publicação assinala que é importante para precisar esta percentagem, definir o critério diagnóstico empregado para catalogá-la com sendo **SBr** os pacientes com **FVI** uma vez a mesma está na dependência do critério diagnóstico empregado (**7**).

O **OMIM NO** refere-se a entrada do locus no <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbinpost/Omim> (**8**).

II) **Sexo:**

A **SBr** mostra grande predomínio masculino: 8 a 10:1 e contrariamente o **LQT3** predomina na mulher (**9**).

III) **Cardiopatía estrutural:**

Ambas entidades não revelam cardiopatía estrutural e apenas alterações moleculares no canal de Na^+ geneticamente condicionado e não detectáveis sem os testes genéticos.

IV) **Característica fenotípica**

Na **SBr** não se descreve modificações somáticas especiais. Na **LQT3** há referência de associação com sindactilia (**10**).

V) **Modificações eletrocardiográficas:**

1) **Ritmo:**

Sinusal em ambas as entidades. Na **SBr** o substrato arritmogênico pode não estar circunscrito em nível ventricular. Assim, tem-se referido fibrilação atrial temporária em nosso meio por Villacorta H et al (**11**), na descrição inicial dos irmãos Brugada e em recente publicação por Eckardt L, et al (**12**). Este último grupo de pesquisadores referem a presença de taquiarritmias supraventriculares em 29% dos casos da **SBr** e taquicardia AV reentrante.

2) **Frequência cardíaca:**

A **SBr** não revela características especiais neste item, já o **LQT3** mostra tendência a bradicardia para a idade e diminuição do aumento perante o esforço em alguns casos. Tem-se sugerido hipotono simpático do gânglio estrelado direito como responsável. A variante **LQT3** perante aumentos da frequência cardíaca apresenta maior encurtamento do QT do que as variantes **LQT1** e **LQT2** (**13**).

3) **PR:**

Na **SBr** pode estar prolongado as custas do **H-V**. O **PRi** do **ECG** representa a somatória dos intervalos **P-A**, **A-H** e **H-V** do eletrograma. Pode existir prolongamento do **H-V** ou bloqueio intra-hissiano com **PRi** ainda dentro dos valores normais (menos de 200ms) porque a despolarização do feixe de His (**H**) é muito curta uma vez que representa menos do que 10% da totalidade do **PRi** (15 a 20ms. até 30ms.). Na síndrome **LQT3** o **PR** costuma ser normal, porém, nós relatamos o primeiro caso com **PR** curto numa família há mais de duas décadas (**14**).

4) **ÂQRS:**

Descreve-se eventual desvio para esquerda na **SBr**. Não há referencia de desvios do eixo na síndrome **LQT3**.

5) **QRS:**

Patente de bloqueio de ramo direito completo ou incompleto com características atípicas constitui a marca típica na **SBr**. Costuma faltar a S empastada nas derivações esquerdas e a R final larga de aVR como seria de esperar num BRD clássico. Não há referência de maior incidência de bloqueio de ramo na **LQT3**.

6) **Ponto J e segmento ST:**

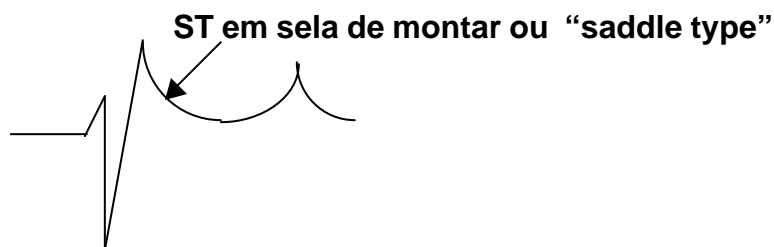
Na **SBr** observamos grosseira alteração da repolarização ventricular nas precordiais direitas **V₁** a **V₂** ou **V₃** consistente em supradesnivel persistente do ponto **J** e segmento **ST** habitualmente convexo para cima (“coved type”). **Figura 1**

Figura 1



Outra morfologia do ST nas mesmas derivações considerada característica e o supradesnivelamento do ST com aspecto em sela de montar (“saddle type”) onde a convexidade é inferior como consequência elevação exclusiva do ponto J. **Figura 2**

Figura 2



Observam-se modificações do nivelamento do segmento ST perante oscilações do sistema nervoso autônomo. Assim, verificou-se que a vagotonia aumenta e simpaticotonia o diminui (15). Reforça esta hipótese o eventual desaparecimento do supradesnivelamento do ST com a isoprenalina e o exercício durante o teste ergométrico. Assim, a estimulação seletiva α -adrenérgica e muscarínica acentuam o supradesnivelamento ao passo que o bloqueio α e a estimulação β -adrenérgica o diminuem.

Os antiarrítmicos do grupo 1A e 1C, a febre, os antidepressivos tricíclicos, os antimaláricos e a hiperglicemia podem acentuar o supradesnivelamento além de possuírem potencial disparador das taquiarritmias (16-17).

Há descrição de supradesnivelamento do segmento ST nas inferiores DII, DIII e aVF e múltiplas modificações na morfologia do segmento ST (18).

Na **LQT3** descreve-se como característico o prolongamento na duração do ST ocasionando aparecimento tardio da onda T e QTc longo (19-20-21).

Flecainida pode induzir a supradesnivelamento do ST na variante LQT3 assinalando a relação genética entre a **SBr** e a **LQT3** (22).

7) Onda T

Descrevem-se como variantes da **SBr** ondas T bífidas; de polaridade alternante ou “enigmáticas”. Denomina-se ECG enigmático aquele que apresenta labilidade de onda T: largas, invertidas, alternantes, bifásicas, bífidas com entalhes. Descreve-se porção terminal do T negativa de V1 a V3.

Ondas T de início tardio são a marca típica da variante **LQT3**. Em todos os tipos de **LQT** a onda T de V2 a V5 ou de V3 a V4 pode ser: bifásica, com entalhe atribuída a pós despolarização precoce subliminal (23). Estes autores as agruparam as alterações da onda T em três graus segundo o entalhe:

- a) de aparecimento tardio própria da variante **LQT3**;
- b) alternantes de batimento para batimento.
- c) Ondas T largas, de aparecimento tardio, invertidas, alternantes, bifásicas, bífidas com escotaduras são responsáveis pelo chamado “*ECG enigmático*” que pode ser encontrado em qualquer variante da **SLQT**.

8) Onda U

Na **SBr** não referida. No **LQT3** proeminente em muitos casos. Obedeceria a repolarização tardia das células M. Pode aumentar na bradicardia e nas pausas e apresentar-se com polaridade alternante.

9) QTc:

Na **SBr** sempre normal, isto é, menor do que 0,46 no homem e 0,46 na mulher. O QTc é de duração normal porque as mutações influenciam apenas em menos dos 1ms iniciais e depois o canal fecha. Contrariamente, na **LQT3** o QTc é longo, porque a mutação **DKPQ** ocasiona entrada pequena porém persistente do Na^+ na fase 2 com reabertura tardia o que explica a prolongamento do QT e o início tardio da T. O QTc da **LQT3** é muito longo, o mais longo dentro das **SLQT**: mais do que as síndromes **LQT1** e **LQT2**. O QTc pode ser normal no sexo feminino (24). Aproximadamente 6% das **SLQT** apresentam QT de duração normal e de estes 10% apresentam parada cardíaca (25).

10) Dispersão do QT:

Define-se como sendo a diferença entre a duração do **QT** máximo e o mínimo encontrado nas 12 derivações convencionais. A medição deve ser feita a velocidade dupla de 50mm/s e com alinhamento das 12 derivações na vertical com o intuito que um mesmo batimento possa ser analisado simultaneamente. Aparecerá desde a primeira deflexão do complexo QRS até o ponto de retorno da onda T à linha de base ou o ponto mais baixo entre as ondas T e U (26).

Na **SBr** a dispersão não é significativa não assim na **LQT3** onde é muito importante (27). O uso eficaz dos β -bloqueadores ou a simpaticectomia esquerda diminuem a dispersão. Medições realizadas nas **SLQL** congênitas verificaram uma dispersão do QT vinte vezes maior do que o normal: 645ms + - 32ms (28) A persistência de dispersão perante a terapêutica poderá identificar pacientes com alto risco.

11) Característica da TV:

Na **SBr** a **TV** quase sempre é polimórfica, muito rápida (entre 260 a 352bpm), de acoplamento curto ou protosistólico. As induzidas por fármacos podem ser monomórficas. O mecanismo eletrofisiológico das **TV** da **SBr** parece ser a chamada reentrada em fase 2 caracterizada por encurtamento da fase 2 entre 40% a 70% apenas no epicárdio e abolição do plateau ou dome o que causa marcada dispersão da repolarização. originando a arritmia. Os fatores que podem conduzir a este tipo de mecanismo são: o uso de abridores do canal de K^+ , o pinacidil (29), a flecinida (30), inibição metabólica (31) e simulação de isquemia.

O bloqueio do canal I_{to} pela 4-aminopyridine restaura a homogeneidade e abole a reentrada em fase 2 em todos os casos (32).

As **TV** da síndrome do **LQT3** são características e se conhecem como torsade de pointes. Caracterizam-se por apresentar:

- acoplamento longo ou tele-diastólico, porém, mesmo tardio, se observa fenômeno de “R on T” pelo QT longo (relativamente tardio).
- frequência menor (entre 200 e 250bpm)
- complexos de amplitude variável com diminuição gradual seguido de novo aumento (“spindle-shaped pattern”)
- aspecto da **TV**: com rotações rápidas dos ápices ao longo da linha de base: “efeito saca-rolha”, balanceio, “swinging pattern” (Marriot) ou “twisting appearance”. As mudanças no eixo da **TV** pode atingir até 180^0 .
- Características seqüência de ciclos longos e curtos com variações do **R-R** precedendo a **TV** (“long-short sequences”). A presença de pelo menos três seqüências de ciclos longos e curtos denomina-se fenômeno da cascada.
- Podem iniciar-se após pausas longas: **TV** pausa dependente características da variante **LQT3**.
- O mecanismo eletrofisiológico das torsades de pointes responde as chamadas pós-despolarizações precoces (**PDP** ou **EADs**). Estas são arritmias automáticas por atividade deflagrada ou gatilhada (“triggered activity”) na fase 2 tardia e inicial da fase 3 via canal $I_{Ca^{++}L}$ por ativação tempo e voltagem dependente preferencialmente nas células M e as de Purkinje (33-34). Este canal contribue para o “plateau” ou fase 2 nas células banais atrias e ventriculares e sistema His-Purkinje sendo o “disparador” para a saída de Ca^{++} do Retículo Sarcoplasmático (RS) ou canal longitudinal. Este é um sistema membranosos intracelular, que ativado pelo potencial transmembrana de ação (**PTA**) do anterior libera Ca^{++} ao sarcoplasma ao fluido intracitoplasmático da célula muscular (**Canal liberador de Ca^{++}**). Rapidamente uma bomba cálcica situada também na membrana do RS transporta novamente o Ca^{++} ao interior do RS (bomba captadora de Ca^{++}). e para induzir a pós-despolarizações precoces (**EADs**), em fase 3 ou bradicárdico dependentes. Possui assim rol relevante nas arritmias automáticas.
- O fenômeno ocorre pela existência de marcada dispersão transmural (heterogeneidade) da repolarização ventricular cuja base iônica é a duração muito maior das células **M** (34) como consequência de possuírem o mais fraco canal lento de K^+ no fim da fase 3 do **PTA** (“delayed rectifier current”): I_{Ks} o que contribui para um **PTA** mais longo. A duração do **PAT** destas células aumenta em maior medida quando comparadas com as subepicárdicas e subendocárdicas perante o efeito dos agentes antiarrítmicos da classe III Ex. d-sotalol, eritromicina, ATX-II e anthopleurin e durante as bradiarritmias. Adicionalmente nas células do epicárdio e do miocárdio médio onde existem as células M o canal I_{to} é muito abundante sendo responsável pelo proeminente entalhe ou “nochet” em fase 1 e ausente no endocárdio: canal I_{to} ausente e por tanto inexistência de fase 1 com entalhe. A base iônica das **EADs** e mantida por repolarização ventricular não homogênea que origina uma janela facilitadora da reentrada clássica (discutível). **Tabela 2**

Tabela 2

Diagnóstico diferencial das torsade de pointes da síndrome do LQT3 e a verdadeira taquicardia ventricular polimórfica da síndrome de Brugada

	Torsade de pointes (TdP)	Verdadeira taquicardia ventricular polimórfica
Relacionadas a bradicardia	Sim.	Não.
Início da arritmia relacionado a pausas:	Sim.	Não.
Frequência cardíaca:	200 a 250bpm.	260 a 352bpm.
Acoplamento:	Longo.	Curto.
QTc:	Longo.	Normal*.
Onda U:	Proeminente.	Normal.
Tratamento de escolha:	Mexiletine, Marcapasso, simpaticectomia esquerda.	Cardiodesfibrilador automático implantável.

* Há recente referência de SBr com QTc longo (1)

Momento predominante da ocorrência dos eventos taquiarrítmicos:

Tanto a **SBr** quanto na síndrome do **LQT3** os eventos ocorrem predominantemente durante o sono ou no repouso. Recente publicação assinala que na **SBr** os eventos ocorrem na atividade apenas em 15% das instâncias (36). No **LQT3** os eventos taquiarrítmicos ocorrem durante o sono ou no repouso em 61% das instâncias (37). Contrariamente, a variante **LQT1** ocorre quase que exclusivamente perante esforço ou estresse.

Efeito da flecainida e os antiarrítmicos da Classe IC

Este grupo de drogas possuem efeito potente ação no canal de Na^+ por possuírem cinética lenta de união com este canal. Adicionalmente, flecainida em dose maiores bloqueia os canais I_{to} e $I_{Ca^{++}L}$.

Flecainida administra-se na dose de 10mg/Kg de peso em 10'.

Na **SBr** a droga aumenta em forma pronunciada o supradesnivelamento do ST, a duração do QRS e pode desencadear a ocorrência de extra-sístoles ventriculares (38).

Flecainida e pilsicainida podem induzir o supradesnivelamento tanto nas precordiais direitas (39) quanto nas derivações inferiores onde podem simular isquemia (40) e desencadear episódio de taquiarritmia ventricular.

Na **LQTL3** os bloqueantes dos canais de sódio normalizam a repolarização, ocasionam o aparecimento de ondas T mais precoces e encurtam o QTc (41)

Recentes evidências mostram que podem existir fenotipos comuns entre a **SBr** e a **LQT3**. Tem sido reportada uma grande família com mutação SCN5A e padrão misto eletrocardiográfico: QTc longo e supradesnivelamento do segmento ST. Nestes casos, flecainida ocasiona supradesnivelamento do ST em alguns pacientes com a síndrome do LQT3. A presença de fenótipos intermediários sugerem que as manifestações clínicas podem depender de uma única mutação (1).

Efeito da mexiletina e antiarrítmicos da classe IB:

Estes fármacos possuem ação leve no canal de Na^+ por serem de cinética rápida de união e liberação. Atuam predominantemente inibindo o estado inativado do canal (42). Esta inibição ocorre em concentrações muito mais baixas do que com o estado aberto ou de repouso do canal. No modificam ou encurtam a duração do **PTA**, reduzem levemente a $V_{máx}$. e não afetam o QRS e o intervalo JT.

Na **SBr** Mexiletina não ocasionaria nenhum efeito especial no ECG. Contrariamente na síndrome **LQT3** esta droga encurtam o QTc, porque em baixas concentrações atuam bloqueando a entrada tardia de Na^+ pelo canal de Na^+ por inibirem sua abertura tardia (42) evitando assim o aparecimento das torsades de pointes. Não encurtam o QT da **LQT2** que afeta o canal de K^+ (defeito HERG do canal de K^+). Também o **LQT1** não é encurtado pelo fármaco. Mesmo sendo mais adequada para a forma **LQT3** mexiletina produz redução da dispersão da repolarização tanto na **LQT2** quanto na **LQT3** e **LQT1** por encurtar em maior medida o **PTA** das células M do que nas células do subendocárdio e subepicárdio ocasionando homogeneização da repolarização ventricular (44).

Taxa de mortalidade

A taxa de mortalidade anual na **SBr** é extremamente elevada: 10%/ano em média sem intervenção.

Há casos com ECG característico de pacientes assintomáticos sem história familiar de morte súbita que apresentam um curso relativamente benigno. Nestes, a indução a FV parece rara (45).

O Professor Pedro Brugada divide os pacientes em vários grupos com taxa de mortalidade decrescente:

- 1) Pacientes com FVe ECG alterado com indutibilidade de 81% apresentam mortalidade anual de 15%. O canal tem um grau de dano de 50%;
- 2) Pacientes com síncope, ECG alterado e indutibilidade de 66% apresentam mortalidade anual de 10%. O grau de dano no canal é de 25%;
- 3) Pacientes assintomáticos com ECG alterado induzíveis Mortalidade anual de 5%. e comprometimento do canal de 25%;
- 4) Pacientes assintomáticos, com ECG alterado não induzíveis mostram mortalidade anual de 0,5% e comprometimento do canal de 25%;
- 5) Pacientes assintomáticos, ECG alterado após fármacos indutibilidade de 18% apresentam mortalidade anual de 0,01% anual;
- 6) Normais apresentam morte súbita com uma taxa anual de 0,01% e 0 grau de dano no canal.

Na síndrome do **LQT3** a taxa de mortalidade anual é menor. Em torno 5% ao ano. Aumenta para de 10% em crianças com sintomas prévios. A variante **LQT3** possui menor número de eventos taquiarrítmicos porém, mais letais do que **LQT1** e **LQT2**.

VI) O Ecocardiograma

Na **SBr** o ecocardiograma até agora foi sempre normal.

Na **LQTL3** tem-se verificado no modo M no corte do eixo longo paraesternal do ventrículo aumento na taxa de espessamento na fase precoce da contração ($\text{Th}^{1/2}$) e presença de um movimento lento na fase tardia de espessamento com morfologia em plateau (TSTh) desenhando um segundo pico: morfologia com duplo pico (46). Estudaram-se 42 pacientes com a **SQTL** congênita comparando-as com 42 pessoas sadias, de sexo, idade, peso e altura equivalentes, verificando-se as seguintes anormalidades na ecocardiografia nos portadores: 1) aumento na taxa de espessamento na fase inicial da contração ($\text{Th}^{1/2}$); 2) presença de um movimento lento na fase tardia de espessamento da parede com morfologia tipo “plateau” eventualmente acompanhada de um segundo pico. Estas anormalidades foram mais frequentes nas **SQTL** sintomáticas (77%) que as assintomáticas (19%). Três anos mais tarde, o mesmo grupo de pesquisadores (47) em um universo de 10 pacientes demonstram que o antagonista do cálcio verapamil ocasiona na ecocardiografia abolição do movimento lento na fase tardia de espessamento com morfologia tipo “plateau” nos pacientes com **SQTL**. Esta verificação sugere que o mecanismo íntimo da alteração da movimentação nas paredes é consequência do aumento do cálcio citosólico uma vez que, o fármaco, ao bloquear a entrada do cátion, diminui o estímulo de liberação de cálcio do reticulosarcoplasma para o citosol, e assim, impede o aparecimento do evento contrátil mais vigoroso. A mesma explicação é dada para o disparador das arritmias tipo torsades de pointes pelas pós-despolarizações precoces (PDP ou EADs) ou em fase 2 e 3 (atividade deflagrada ou gatilhada).

VII) Teste ergométrico

A **SBr** pode revelar ocasional tendência a normalização das alterações da repolarização ventricular pelo predomínio simpático (48). Igualmente pode acontecer na variante **LQT3**. Nas variantes **LQT1** e **LQT2** a prova de esforço pode desencadear os eventos taquiarrítmicos.

VIII) Estimulação programada

Na **SBr** ocasiona indução em 80% dos casos e as **SQTL** habitualmente não são induzíveis.

Tratamento

Na **SBr** o cardioversor/desfibrilador automático implantável é a única opção segura até o momento.

As **SQTL** devem ser tratados em todos os casos sejam sintomáticos ou assintomáticos uma vez que 35% das mortes súbitas ocorrem como primeira manifestação (49).

O arsenal terapêutico contam com os seguintes recursos:

- 1) farmacológico;
- 2) implante de MP permanente;
- 3) Simpatiectomia Esquerda Alta (**SEA**) da metade inferior do gânglio estrelado e dos três ou quatro primeiros gânglios torácicos(cérvicotorácica);
- 4) cardioversor/desfibrilador automático implantável (**CDI**);
- 5) associações.

1) **Fármacos:** β -bloqueadores em dose elevada (a maior suportável): 3 a 5mg/Kg/dia de propranolol.em pacientes com:

- a) Clínica classe I ou II.
- b) História familiar de morte súbita positiva.
- c) Presença de arritmias ventriculares complexas.
- d) Um episódio de síncope: risco de morte súbita inferior a 3%.
- e) Assintomáticos: previne a morte súbita do primeiro episódio. Calculada em 8%.

Os β -bloqueadores podem ocasionar bradicardia excessiva na variante **LQT3** e induzir despolarizações precoces. Estas drogas podem não ser eficazes nesta variante de **SLQTL** (50).

A droga de escolha na **LQT3** é mexiletina a qual encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento de torsades de pointes (50). O fármaco não encurta o QT longo da síndrome **LQT2** do QT congênita que afeta o canal de K^+ defeito HERG do canal de K^+ (46). Em pacientes com sintomas classe III recorrentes (síncope): associação de β -bloqueadores as drogas da classe IB.

2) **Marcapasso permanente:** Indicado nos pacientes com taquiarritmias ventriculares malignas dependentes de pausas sinusais ou bradiarritmias. Estes eventos pausa-dependentes observam-se com maior frequência na variedade **LQT3**.

O marcapasso é o recurso com melhor resultado na variante **LQT3**.

De escolha nos lactentes no período neonatal severamente afetados e como em crianças que permanecerem com síncope mesmo com os fármacos nas doses adequadas.

O MP implanta-se com frequência maior e sempre associado aos β -bloqueadores: e /ou a:

3) Simpaticectomia Esquerda Alta (SEA) da metade inferior do gânglio estrelado e dos três ou quatro primeiros gânglios torácicos (cervico-torácica). Este recurso menos empregado porque necessita uma equipe bem treinada. Não é necessária extirpação da porção cefálica do gânglio estrelado esquerdo. Assim evita-se a síndrome de Horner.

Aceita-se que em parte que na gênese das *TV* obedece a um “ímbalance simpático” traduzido por hipertono do simpático esquerdo e hipotono relativo direito que afeta a função dos canais afetados. Assim, a extirpação do gânglio estrelado direito ocasiona **SQTL**.

A ablação do gânglio estrelado esquerdo não encurta o *QTc* e conseqüentemente o efeito antiarrítmico desta medida terapêutica só pode ser explicada pela afetação autonômica da função dos canais (52). Este recurso terapêutico diminui parcialmente o tono simpático contribuindo para aumento na variabilidade da frequência cardíaca (*VFC*). O hipertono simpático aumenta a frequência cardíaca e diminui a *VFC*. O aumento do tono simpático, diminui a *VFC* aumentando o risco de morte súbita por instabilidade elétrica.

A parede anterior do ventrículo esquerdo está inervada pelo simpático direito e nestes pacientes, possui uma repolarização ventricular mais demorada, em relação a parede ínfero-posterior inervada pelo simpático esquerdo. Esta não homogênea repolarização entre parede anterior e posterior seria parcialmente responsável pela perpetuação da arritmia pelo mecanismo de reentrada aumentando a instabilidade miocárdica (53).

4) Cardioversor/desfibrilador automático implantável (CDI):

Indicado apenas nos casos refratários que permanecem com clínica classe III (síncopes) recorrentes ou IV mesmo com o uso dos fármacos em dose adequadas, marcapasso, simpaticectomia e as outras medidas associadas e recuperados de morte súbita secundária a FV ou TV que requereriam ressuscitação ou nos que o primeiro evento foi uma parada cardíaca. Nestes casos, constitui a alternativa mais segura. TV sustentada pausa dependente.

A variante *LQT3* caracterizada por apresentar menor número de eventos, porém de significado mais grave pode necessitar deste recurso em maior proporção, tanto que novas tendências assinalam que a *SB* e *SQTL3* por apresentarem elevadas taxas de mortalidade seriam ambas melhor tratadas com o *CDI*.

Um risco adicional do *CDI* o constitui a dor ocasionada pelo choque que poderia aumentar a descarga adrenérgica e constituir-se num disparador de uma tormenta elétrica de torsade de pointes (54). Por este motivo, o implante do aparelho sempre deve acompanhar-se em todos os casos do uso concomitante dos β -bloqueadores. Choques inadequadas podem originar ondas T gigantes (55).

Conclusões

A *SBr* e a variante *LQT3* da *SQTL* por sua origem comum apresentam elementos concordantes significativos e manifestações clínico-eletrocardiográficas muito diferentes, própria das pequenas diferenças nas modificações genéticas ocorridas na proteína canal do canal de Na^+ .

I) Elementos de concordância significativos entre a *SBr* e a *LQT3*

- 1) compartilham o mesmo gene: *SCN5A*.
- 2) carecem de cardiopatia estrutural aparente.
- 3) afetam o canal rápido de Na^+ na subunidade α .
- 4) freqüente antecedentes familiares positivos.
- 5) herança autossômica dominante.
- 6) surtos taquiarrítmicos predominantemente durante o sono e/ou repouso.
- 7) a vagotonia podem prejudicá-las e a simpaticotonia melhorá-las.
- 8) ambas podem ter onda T enigmáticas (“*ECG enigmático*”)
- 9) taxa de mortalidade anual muito elevada: superior da *LQT3* do que as outras variantes da *SQTL*.

10) parecem beneficiar-se em maior medida com o *DCI*. A *LQT3* em relação as outra variantes e claramente a *SBr*.

II) Elementos de discordância significativos entre a *SBr* e a *LQT3*

- 1) predomínio masculino na *SBr* e feminino na *LQT3*.
- 2) tendência a bradicardia na *LQT3* : frequência cardíaca baixa para idade e normal na *SBr*.
- 3) PR normal ou curto no *LQT3* e normal ou prolongado na *SBr*.
- 4) BRD atípico característico da *SBr* e ausente na *LQT3*.
- 5) QTc: *SBr* não modifica *LQT3* prolonga.
- 6) dispersão do QT : *LQT3* significativa a *SBr* não.
- 7) extra-sístole desencadeante: precoce na *SBr* e tardia no *LQT3*.
- 8) mecanismo eletrofisiológico da *TV*: *SBr* reentrada em fase 2 e *LQT3* pós despolarização precoce inicial.
- 9) frequência habitual da *TV* : extremamente rápida na *SBr* e mais lenta na *LQT3*.
- 10) morfologia da *TV* diferentes: torsade de pointes na *LQT3* e polimórfica porém, sem o aspecto característico das anteriores.
- 11) droga de escolha mexiletina no *LQT3*, não ocasiona nenhum benefício no *SBr*.
- 12) benefício apenas na *LQT3* do marcapasso permanente.
- 13) Na *LQT3* assim como em todas as *SQTL* as células M constituem a causa fundamental da heterogeneidade na espessura ventricular e para o prolongamento do QTc, o aspecto anormal da onda T, as onda U proeminentes e o aparecimento das torsade de pointes (30-56). Na *SBr* a tendencia a surtos de *TV* polimórfica rápida depende do encurtamento do potencial de ação apenas no subepicárdio do VD.

Referências

- 1) 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 (3Suppl): 253-257
- 2) Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al: Genetic molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. *Circulation* 99: 518, 1999
- 3) Cheng Q, Kirsch GE, Zhang D, et al: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392:293-296, 1998
- 4) Wang Q, Li Z, Shen J, Keating MT: Genomic organization of human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics* 34:9-16, 1996
- 5) George AL Jr, Varkony TA, Drabkin HÁ, et al: Assignment of the human heart tetrodotoxin-resistant voltage-gate Na⁺ channel alpha-subunit gene (SCN5A) to band 3p21. *Cytogenet Cell Genet* 68:67-70, 1995
- 6) Belhassen, Viskin S.: Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 4:356-369, 1993
- 7) Remme CA, Wever EF, Wilde AA, Derksen R, Hauer RN.: Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001 Mar 1;22 (5): 400-409.
- 8) Pyeritz RE, in Braunwald E, Zipes DP, and Libby P. 6th Edition. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W.B. Saunders Company. 2001. Molecular Biology and Genetics. Chapter 56; p: 1981.
- 9) Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et. al: Age and Sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long QT syndrome: Finding from the international LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97:2237-41
- 10) Marks, M. L.; Whisler, S. L.; Clericuzio, C. et. al.: A new form of long QT syndrome associated with syndactily. *J Am Coll Cardiol*.1995; 25:59-61
- 11) Villacorta H, Faig Torres RA, Simões de Castro IR, Lambert H. de Araujo Gonzáles Alonso R: Morte súbita em paciente com bloqueio de ramo direito e elevação persistente do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 1996; 66: 229-231
- 12) Eckardt L, Kirchhof P, Loh P et al: Brugada Syndrome and Supraventricular Tachyarrhythmias: A Novel Association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 680-685
- 13) Priori SG, Napolitano C, Cantu F, et al: Differential response to Na⁺ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 1009-1015
- 14) Pérez Riera AR, et al. "Síndrome do qt longo familiar sem surdez (Romano Ward) com pr curto, variante da síndrome. 36 Congresso Brasileiro de Cardiologia Recife 1980
- 15) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al.: Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1061-1070
- 16) Yan G, & Antzelevitch C.: Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372-379
- 17) Grant AO: Cardiac Arrhythmias. 50th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology 2001
- 18) Prieto-Solis JA, Martín Duran A: Múltiples cambios en la morfología del segmento ST en un paciente com síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol* 2000, 53: 136-138
- 19) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J. et al: ECG T waves patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 92: 2929-22934, 1995
- 20) Zareba W, Benhorin J, Moss A, et al. Phenotypic characteristics of long-QT syndrome patients with different mutations of the SCN5A sodium channel gene. *Eur Heart J* 1999;20: 344 (abstract).
- 21) Moss AJ, Anderson ME. Prolonged QT syndrome: from cell to bedside. Program and abstracts of the American College of Cardiology 50th Annual Scientific Session; March 18-21, 2001; Orlando, Florida. Meet the Experts Session 222.

- 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) Lehmann MH, Suzuki F, Fromm BS, et al: T waves “humps” as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 746-754
- 24) Merri M, Benhorin J, Alberti M, et. al: Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 1989; 80: 1301-1308
- 25) Schwartz PJ, Moss AJ, Locati E, et al: The long QT syndrome international prospective registry[abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 13(Suppl A):20^A,1989
- 26) Lepesckin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram, *Circulation* 1952; 6: 378-88
- 27) 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
- 28) Day, C. P.; McComb, J. M.; Campbell, R. W.: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br. Heart J* 1990; 63: 342-344
- 29) Di Diego JM, Antzelevitch C: Pinacidil induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues: phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 88: 1177-1189
- 30) Krishnan SCm Antzelevitch C: Flecainide induced arrhythmia in canine ventricular epicardium; Phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 87: 562-573
- 31) Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, et. al.: Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: The electrophysiology and pharmacology of epicardial, M and endocardial cells. In Podrid PJ, Kowey PR,eds; *Cardiac Arrhythmia: Mechanism, Diagnosis and Management* Baltimore, William and Wilkins, 1995; pp 88-107
- 32) Lukas A, Antzelevitch C: Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movemet reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. The antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine, *Cardiovasc Res* 1996; 32: 593-603
- 33) Viskin S, Alla SR, Barron HV, et al: Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. *J Am Col Cardiol* 1996; 28: 1262-66
- 34) Krause PC, Rardon DP, Miles WM, et al: Characteristics of Ca(2+)-activated K⁺ channels isolated from the left ventricle of patients with idiopathic long QT syndrome. *Am Heart J*.1993; 126: 1134 –1141
- 35) Sicouri S, Antzelevitch C: Drug-induced afterdepolarization and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: Quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4:48-54
- 36) Futterman LG, Lemberg L. Brugada. *Am J Crit Care* 2001; 10: 360-364
- 37) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ. et al: Influence of genotype on the clinical course of the QT long syndrome. International Long-QT syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-965
- 38) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al: Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1320-1329
- 39) Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, et al.: ST segment elevation in the right precordial leads induced with class Ic antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 214-218
- 40) 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
- 41) Wang DW, Yazawa K, Makita N, et al: Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels. *J Clin Invest* 1997; 99: 1714-1720
- 42) Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of the long QT syndrome: Impact on management *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2052-2057

- 43) Shwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have different responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy [see comments] *Circulation* 1995; 92: 3381- 3386
- 44) Shimizu, 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 the long-QT syndrome. *Circulation* 96: 2038-2047, 1997.
- 45) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, Nagase S, Nakamura K, Morita H, Matsubara H, Emori T, Ohe T: Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 2-6
- 46) Nador F, Beria G, De Ferrari GM, et. al: Unsuspected echocardiographic abnormality in the long QT syndrome: Diagnostic, prognostic, and pathogenetic implications. *Circulation* 84: 1530-42, 1991
- 47) De Ferrari GM, Nador F, Beria G, et al: effect of calcium channel block on the wall motion abnormality of the idiopathic long QT syndrome *Circulation* 1994; 89: 2126-2132
- 48) Antzelevitch, C.; Brugada, P.; Brugada, J. et. al. In: Camm, A . J. E. *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias* (vol 10) Armok; Futura, 1999
- 49) Vincent GM: The molecular basis of the long QT syndrome: Genes causing fainting and sudden death. *Ann Ver Med* 1998; 49: 263-274
- 50) Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of QT long syndrome; Impact on management *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2052-2057
- 51) Scharz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCNA and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rates. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-3386
- 52) Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, et al: Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome: A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503-509
- 53) Yanowitz, F, Preston, JB, Abildskov, JA: Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alternation of sympathetic tone. *Circ. Res* 1996; 18: 416-21
- 54) Saxon LA, Shannon K, Wetzel GT, et al: Familial long QR syndrome: Electrical storm and implantable cardioverter device therapy. *Am Heart J* 1996; 131: 1037-1039
- 55) Perry GY, Kosar EM: Problems in managing patients with long QT syndrome and implantable cardioverter defibrillators: A report of two cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 863-867
- 56) Sicouri S, Antzelevitch Ch. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: The M cells. *Circ Res* 1991, 68: 1729-1741.