



CAPÍTULO 18

<https://doi.org/10.22533/at.ed.18024311018>



Canalopatias

Autores: Ígor Batista Mendes, Catharina Ribeiro Guimarães, Elvis Lucas Rabelo Shintay Chan, Gleison Carlos Arantes Filho

Orientador: José Carlos da Costa Zanon

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)



**Liga Acadêmica de Cardiologia -
LACAR (UFOP)**

INTRODUÇÃO

Canalopatias cardíacas são um grupo heterogêneo de cardiopatias, relacionadas ou não a fatores secundários (distúrbios eletrolíticos, comorbidades, bloqueio farmacológico). São causadas por mutações em genes responsáveis pela codificação de proteínas relacionadas a canais iônicos dos cardiomiócitos. Estes canais atuam de forma sequencial para a condução de correntes despolarizantes e repolarizantes, formando a bomba eletromecânica complexa do coração. As canalopatias^{1,3} cardíacas podem ter repercussões relevantes: síncope, convulsões, arritmias sem doenças cardíacas subjacentes, e morte súbita cardíaca (MSC) - primeira manifestação em alguns casos. São algumas das doenças arritmogênicas principais que serão discutidas neste capítulo: síndrome de Brugada^{4,5}(SBr), síndrome do QT longo (SQTL), síndrome do QT curto (SQTC) e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).

SÍNDROME DE BRUGADA (SBr)

Definição e manifestações clínicas:

Descrita pela primeira vez em 1992, consiste no supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas anteriores de V1 e V2 (anteriormente descrito como V1 a V3)^{6,7}. Essa alteração é decorrente do bloqueio de ramo direito (BRD) devido a defeitos dos canais de sódio, e é uma das principais causas de MSC em um coração sem alterações estruturais.^{8,10}

A patologia, que acomete 1 a cada 2.000 indivíduos, ocorre principalmente em pacientes do sexo masculino (9:1),^{6,11} sendo diagnosticada principalmente na fase adulta.

É uma condição hereditária, autossômica dominante, e envolve genes que codificam os canais de sódio Na⁺ v1.5 das membranas celulares das células cardíacas, que passam a ser disfuncionais.^{6,8}

A SBr pode estar presente de forma sintomática e assintomática. Quando sintomática, causa hipertermia, convulsões, síncope cardiogênica, parada cardio-respiratória (PCR), MSC e arritmias durante o sono e o repouso, tendo em vista que arritmias letais ocorrem principalmente durante este período.^{10,11}

A SBr deve ser suspeitada em pacientes com história familiar de MSC em pessoa jovem, ou com fibrilação ventricular (FV) idiopática documentada, taquicardia ventricular polimórfica (TVP) auto-terminante, flutter ou fibrilação atrial (FA) abaixo de 30 anos de idade, sem que haja alteração da estrutura cardíaca.^{6,7}

Eletrocardiograma (ECG) e outros exames complementares:

Anteriormente, eram descritos 3 tipos de alterações características da SBr, entretanto, atualmente, o consenso de especialistas estabelece 2 anormalidades.⁶

- Padrão 1 (tipo 1 ou “tipo acoberto”): elevação côncava do segmento ST, maior ou igual a 2mm, com onda T negativa nas derivações precordiais direitas V1 e V2.⁷ Pode ocorrer espontaneamente ou na presença de agentes provocativos como bloqueador de canal de cálcio.¹²
- Padrão 2 (tipo 2 ou “tipo sela”): configuração do segmento ST maior ou igual 0,5mm, em sela e com níveis variáveis de elevação desse segmento, seguido de onda T positiva em mais de uma derivação precordial direita.⁶ É um padrão apenas sugestivo de SBr e pode ser encontrado em outros padrões Brugada-like, como na hipertrofia ventricular esquerda.¹²

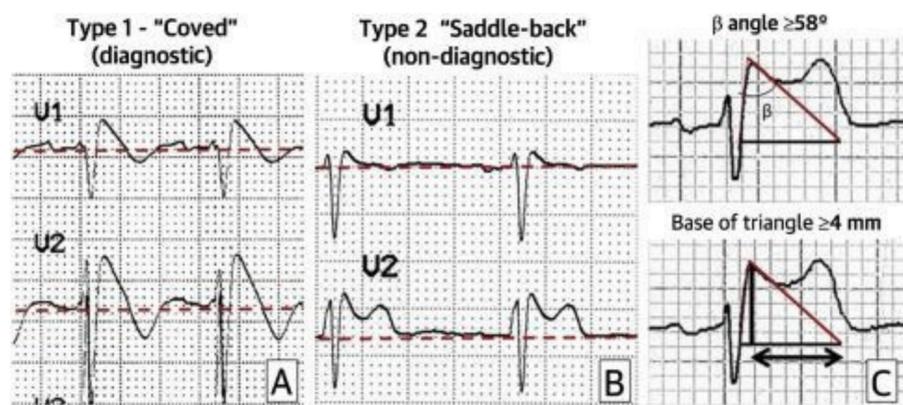


Figura 1. Exemplificação dos tipos 1 - acoberto (A) e 2 - sela (B) de Brugada. C descreve os ângulos entre o complexo QRS e o início do segmento ST, $\geq 58^\circ$ e a base desse triângulo ≥ 4 mm, respectivamente. Adaptado de Brugada et al, 2018

Para que o diagnóstico seja estabelecido, outras causas de elevação do segmento ST devem ser excluídas. Outros exames, como o ecocardiograma basal, apesar de não serem necessários ao diagnóstico, devem ser realizados para que doenças cardíacas estruturais possam ser avaliadas. Ainda, exames de imagem adicionais, como ressonância magnética, devem ser considerados em casos complexos.^{6,13}

Tratamento:

Apenas o padrão 1 é usado como diagnóstico para SBr, portanto, pacientes com padrões 2 ou 3 devem ser submetidos a testes com bloqueadores de canais de sódio para que possam ser diagnosticados com SBr.⁶

A primeira linha para terapia em pacientes portadores de SBr e de alto risco é a implantação de um cardioversor desfibrilador (CDI), de acordo com convenção internacional.^{8,12} Segundo outros autores, o CDI é reservado a portadores de SBr com histórico de PCR e reanimação.⁶

O tratamento pode ser conservador, incluindo uso de antipiréticos e evitar o uso de medicações que podem provocar alterações no ECG. Tais pacientes também devem evitar intoxicação por álcool e substâncias ilícitas.

Essas medidas, muitas vezes, são suficientes para o tratamento do paciente com SBr.⁶

Já o farmacológico inclui medicamentos relacionados à quinina e hidroquinidina,^{6,8} que possuem propriedades antiarrítmicas. Por fim, há a ablação por radiofrequência, que tem sido sugerida como tratamento adjuvante e está reservada a pacientes com choques recorrentes do CDI.

SÍNDROME DO QT LONGO (SQTL)

Definição e manifestações clínicas:

A SQTL descreve um grupo de distúrbios que caracterizam a canalopatia com aumento da duração do potencial de ação ventricular com consequente prolongamento do intervalo QT.^{14,16} Pode ter etiologia: 1) adquirida,¹⁷ principalmente por alguns fármacos;¹⁸ ou 2) congênita,¹⁷ em que três genes principais têm maior prevalência, causalidade e gatilhos para os tipos 1, 2 e 3 de SQTL- na ordem: KCNQ1^{17,19,20} (exercício), KCNH2 (emoção e estímulos sensoriais), SCN5A (bradicardia).¹⁹ A SQTL pode desencadear na torsades de pointes, um tipo de TVP, com complexos QRS irregulares¹⁸ que parecem contorcer, rotacionar em relação a uma linha isoelétrica no ECG^{14,18} - em geral, auto-limitada, mas que pode levar à MSC em complicações, principalmente em jovens.^{17,20} Pacientes podem ser assintomáticos; sintomáticos podem apresentar síncope (em geral, repentina) e tonturas.²¹

ECG e outros exames complementares:

A aplicação do escore de Schwartz tem sido utilizada para o diagnóstico,¹⁵ levando em conta os achados do ECG, da história clínica e familiar. O ECG da SQTL apresenta o intervalo QT corrigido ≥ 480 ms (460 ms se paciente apresentou síncope ou PCR).¹⁷

A avaliação da onda T e do segmento ST, com as manifestações clínicas, ajudam a classificá-la entre os tipos principais de SQT. A avaliação do genótipo complementa o ECG nessa classificação – escalas modificadas que levam esse dado em consideração têm sido propostas nos últimos guidelines.¹⁷



Figura 2. ECG de paciente do sexo feminino, de 29 anos, em uso de nadolol, BB não-seletivo, com intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett de 500 ms. Adaptado de Cano et al.

Tratamento:

A taxa anual de MSC em pacientes assintomáticos é menor que 0,5%, mas aumenta para 5% quando há síncope.¹⁷ O objetivo do tratamento é preveni-las, diminuindo risco de MSC.²¹ A diminuição da atividade física e atenção aos gatilhos são aconselhadas^{20,21}. Betabloqueadores (BB) não-seletivos são primeira opção farmacológica. Mexiletine pode ser adicionada a pacientes com SQT3^{17,20,21}. Em PCR prévia, ou em episódios de síncope ou arritmia ventricular não tolerada hemodinamicamente, o CDI é indicado.¹⁷ A denervação cirúrgica é opção para pacientes com síncope recorrentes – mesmo ao tratamento farmacológico.²⁰

SÍNDROME DO QT CURTO (SQTC)

Definição e manifestações clínicas:

Uma canalopatia hereditária rara, a SQTC foi descrita clinicamente pela primeira vez em 2000, em três membros de uma família que apresentavam intervalos QT anormalmente curtos e ondas T pontiagudas altas nas derivações precordiais do ECG.²³

Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar desde eventos pré-síncope e palpitações, até síncope, arritmias atriais, arritmias ventriculares de reentrada ou mesmo PCR.^{3, 24-28} A maioria dos pacientes torna-se sintomático entre o final da adolescência²⁵ e o início da vida adulta. O encurtamento do intervalo QT pode degenerar em FA paroxística e/ou taquicardia ventricular²³ (TV) e potencialmente levar à MSC.

ECG e exames complementares:

É diagnosticada quando o intervalo QTc é ≤ 340 ms ou, alternativamente, deve ser considerada se o intervalo QTc for ≤ 360 ms juntamente com um ou mais dos seguintes: (1) sobrevivência de um episódio de TV/FV, na ausência de doença cardíaca; (2) uma mutação patogênica confirmada; (3) história familiar de SQT ou (4) história familiar^{3,25} de MSC com idade < 40 anos (5) QTC Score ≥ 4 . Além do intervalo QT encurtado no ECG, ondas T altas, estreitas e pontiagudas com ausência quase completa²⁴ de segmento ST também podem estar presentes. Além do estudo genético,^{3,23,27} para identificação das mutações associadas, recomenda-se realizar ionograma completo e gasometria arterial (sobretudo se houver instabilidade clínica) para afastar causa secundária. Teste ergométrico e Holter 24h são possibilidades de auxílio ao diagnóstico, mas nem sempre viáveis.^{27,29}

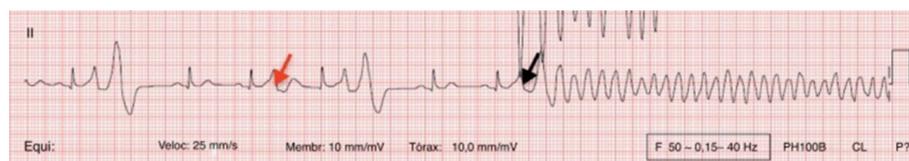


Figura 3: ECG registrado em um episódio de síncope mostra ritmo sinusal com frequência cardíaca de 83 bpm. Há um intervalo QT encurtado (320 ms) com várias contrações ventriculares prematuras (CVPs), causando extra-sístoles R-on-T (seta vermelha). Uma CVP (seta preta) desencadeia TVP que causa perda de consciência. Adaptado de Portugal *et al.*

Tratamento:

Recomenda-se implante de CDI para pacientes com síndromes arrítmicas genéticas (incluindo SQTc) e PCR ou síncope prévia; e também para aqueles com história familiar de MSC e indução de taquiarritmias ventriculares, por serem considerados de alto risco para eventos arrítmicos malignos recorrentes (possui alta letalidade). A implantação para prevenção primária pode ser considerada quando há alta probabilidade pelo escore de Gollob.^{3,27,29} A quinidina pode ser um tratamento útil para casos selecionados de SQTc (principalmente com a mutação KCNH2), bem como se contraindicação ou recusa do CDI.^{3,27,29}

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA (TVPC)

Definição e manifestações clínicas:

É uma doença arritmogênica hereditária caracterizada por episódios de TVP e desencadeada em crianças e adultos jovens durante esforços ou emoções, na ausência de doença cardíaca estrutural ou síndromes associadas.^{3,30} Mais de 50% dos pacientes com TVPC apresentam mutação no gene RyR2, enquanto mutações relacionados a outras proteínas ligadas à homeostase do Ca²⁺ - CASQ2, CALM1, TRDN, KCNJ2 e TECRL -, são mais incomuns, mas geram o mesmo padrão de arritmia. Síncope, tonturas, palpitações e MSC após estresse são manifestações.^{2,31}

ECG e outros exames complementares:

O ECG em repouso, geralmente, apresenta-se dentro dos limites normais, embora bradicardia sinusal e ondas U proeminentes

podem estar presentes, mas não específicos. O teste ergométrico é essencial no diagnóstico, pois, com o incremento do esforço físico, as arritmias aparecem, comumente em 120 a 130 batimentos por minuto, e, frequentemente, são extrassístoles ventriculares, geralmente isoladas, intermitentes, bigeminadas e pareadas que aumentam a densidade ao exercício, progredindo para episódios de TV não sustentada e, caso seja mantido o esforço, para sustentada, normalmente, bidirecional clássica, que é considerada patognomônica dessa canalopatia.^{3,17,19,32}

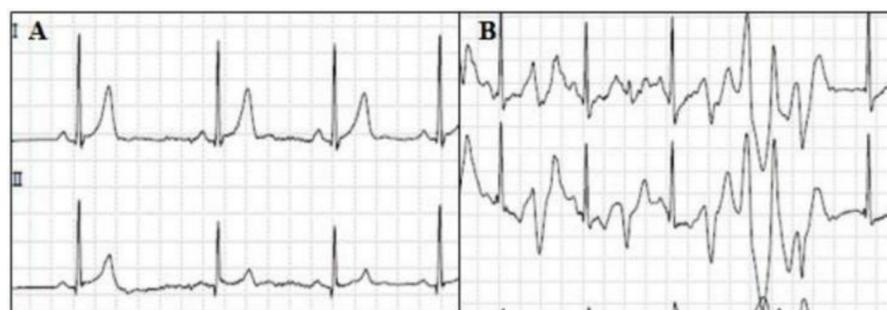


Figura 4: ECGs de exercício de um paciente com TVPC. (A) Basal; (B) Arritmia ventricular bidirecional. Adaptado de Fernández-Falgueras et al.

Tratamento:

TVPC não tratada apresenta mortalidade até 30 a 50%. Ademais, episódios precoces, pacientes diagnosticados na infância, naqueles não tratados com terapia com BB e persistência de ectopia complexa com teste ergométrico, apesar do tratamento, estão associados a pior prognóstico. A restrição de exercício e BB sem atividade simpaticomimética intrínseca são a terapia de primeira linha. BB não seletivos, como nadolol e propranolol, são preferidos; flecainida (indisponível no Brasil) deve ser considerada em adição aos BB quando o controle das arritmias é incompleto e o CDI deve ser indicado, principalmente, em recuperados de PCR.^{17,30,31}

REFERÊNCIAS

1. Kim JB. Channelopathies. *Korean J Pediatr*. 2014 Jan;57(1):1-18.
2. Fernández-Falgueras A, Sarquella Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology (Basel)*. 2017 Jan 29;6(1):7.
3. Ghorayeb N, Stein R, Daher DJ, Silveira AD, Ritt LEF, Santos DFP, et al. Atualização da Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):326-68.
4. Antzelevitch C. Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children. *Journal of Electrocardiology*. 2001 Oct; 34(4) Part B:177-81. ISSN 0022-0736
5. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada R, Brugada J. Genetics of channelopathies associated with sudden cardiac death. *Global Cardiology Science and Practice*. 2015 Jul;2015(3):39.
6. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022 Mar;8(3):386-405. doi: 10.1016/j.jacep.2021.12.001. PMID: 35331438.
7. Brugada P. Síndrome de Brugada: 30 Anos de Aventura Científica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023 Mar;120(3).
8. Sheikh AS, Ranjan K. Brugada syndrome: a review of the literature. *Clin Med (Lond)*. 2014 Oct;14(5):482-9. doi: 10.7861/clinmedicine.14-5-482. PMID: 25301907; PMCID: PMC4951955.
9. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037. PMID: 30139433.
10. Bayrak F, Brugada P. Recent Status in Brugada Syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2022 Mar 1;50(2):137-144. doi: 10.5543/tkda.2022.21020. PMID: 35400636.
11. Gazzoni GF, Borges AP, Bergoli LCC, Soares JLF, Kalil C, Bartholomay E. Brugada-Like Electrocardiographic Changes Induced by Hypokalemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;100(3):e35-7.
12. Korlipara H, Korlipara G, Pentyala S. Brugada syndrome. *Acta Cardiol*. 2021 Oct;76(8):805-824. doi: 10.1080/00015385.2020.1790823. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32684122.
13. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation [Internet]*. 2002 Nov 5;106(19):2514-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12417552/>
14. de Oliveira Junior NA, Andréa EM, Maciel WA, de Siqueira LR, Atié J, Cosenza R. O Eletrocardiograma e a Síndrome de QT Longo. *Revista da SOCERJ*. 2004 Jul;3.
15. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012 Aug;5(4):868-77.
16. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Translational Research*. 2013 Jan 1;161(1):1-4.
17. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.

18. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *The Scientific World Journal*. 2012 Oct;2012.
19. Samesima N, God EG, Kruse JC, Leal MG, Pinho C, França FF, Pimenta J, Cardoso AF, Paixão A, Fonseca A, Pérez-Riera AR. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos–2022. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2022 Sep 19;119:638-80.
20. Teixeira RA, Fagundes AA, Baggio Junior JM, Oliveira JC, Medeiros PD, Valdigem BP, Teno LA, Silva RT, Melo CS, Elias Neto J, Moraes Júnior AV. Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis–2023. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023 Jan 23;120:e20220892.
21. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT syndrome: a comprehensive review of the literature and current evidence. *Current problems in cardiology*. 2019 Mar 1;44(3):92-106.
22. Cano J, Zorio E, Trenor B, Priori SG, Saiz J, Romero L. Ranolazine as an alternative therapy to flecainide for SCN5A V411M long QT syndrome type 3 patients. *Frontiers in Pharmacology*. 2020 Dec 17;11:580481.
23. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018 May;37(5):435–46.
24. Ferrero-Miliani L, Holst AG, Pehrson S, Morling N, Bundgaard H. Strategy for clinical evaluation and screening of sudden cardiac death relatives. *Fundamental & Clinica Pharmacology*. 2010 Aug 4;24(5):619–35.
25. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The Short QT Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Feb;57(7):802–12.
26. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, et al. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2015 Jul 1;190:393–402.
27. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm*. 2022 Apr; 19 (7); 26-28.
28. Shiti A, Arbil G, Shaheen N, Huber I, Setter N, Gepstein L. Utilizing human induced pluripotent stem cells to study atrial arrhythmias in the short QT syndrome. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2023 Oct;183:42-53. Epub 2023 Aug 12.
29. Portugal G, Martins Oliveira M, Silva Cunha P, Ferreira F, Lousinha A, Fiarresga A, et al. Short QT syndrome presenting as syncope: How short is too short? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2014 Oct;33(10):649.e1–6.
30. Ribeiro AMF. Canalopatias e risco de morte súbita [dissertation]. Repositório Aberto da Universidade de Porto. Porto; 2011. 41 p.
31. Behere SP, Weindling SN. Inherited arrhythmias: The cardiac channelopathies. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015 Sep-Dec;8(3):210-20.
32. Sacilotto L, Bueno BVK, Lorga AM Filho, Scanavacca MI. Canalopatias e outras arritmias raras. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2021;31(2):207-22.