



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SARA OLIVEIRA VAZ

SÍNDROME DO QT LONGO NA CRIANÇA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF.^a DRA. JENI CANHA

DRA. ISABEL SANTOS

MARÇO/2011

Índice

Siglas	2
Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Epidemiologia	9
Fisiopatologia	9
Genética	12
Manifestações Clínicas	17
Diagnóstico	24
Tratamento	35
Casos Clínicos	42
Conclusão	46
Referências Bibliográficas.....	48

Siglas

ALTE – Apparent Life Threatening Event

BAV – Bloqueio auriculoventricular

CDI – Cardiodesfibrilhador Implantável

ECG - Electrocardiograma

JNL – Jervell and Lange Nielsen

LQTS – Long QT Syndrome / Síndrome de QT Longo

PDP – Pós-Despolarizações Precoces

QTc – Intervalo QT corrigido

SIDS- Sudden Infant Death Syndrome

TdP – *Torsades des Pointes*

TV- Taquicardia Ventricular

Resumo

Introdução: A síndrome de QT longo contribui para uma percentagem importante da morte súbita na população infantil, o que justifica a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces dos pacientes com esta patologia.

Objectivos: Revisão de literatura da fisiopatologia, genética, clínica, diagnóstico e tratamento da Síndrome do QT Longo congénita, com especial referência à sua interferência na criança. Exemplos de casos do Hospital Pediátrico de Coimbra

Desenvolvimento: A definição de síndrome de QT longo engloba um conjunto de problemas na repolarização ventricular cardíaca, caracterizando-se essencialmente por um intervalo QT prolongado no traçado electrocardiográfico.

Esta síndrome pode ser congénita ou adquirida, assim, nesta revisão realçar-se-á a vertente congénita pela sua elevada prevalência em crianças (1/2500) e a sua relação com a morte súbita infantil. De acordo com Clarke e McDaniel (2009) já foram identificadas doze formas genéticas desta síndrome. Os três tipos genéticos mais prevalentes correspondem ao LQT1, LQT2 e LQT3 e representam uma grande fracção dos doentes geneticamente caracterizados.

Os indivíduos afectados mostram uma clínica com um espectro variado de gravidade. Podem apresentar manifestações graves como síncope recorrente, taquiarritmia ventricular mantida, paragem cardíaca e morte súbita, ou variantes sub-clínicas com um intervalo QT *borderline* e sem evidência de síncope ou outras arritmias mais graves. O diagnóstico desta síndrome não se cinge apenas à clínica e ao traçado electrocardiográfico, pois a história pessoal e familiar, os testes genéticos ou outras técnicas (provas de provocação farmacológica, prova de esforço, entre outros) também podem fornecer informações importantes no que concerne a uma melhor caracterização da doença.

O tratamento tem como objectivo prevenir o aparecimento e recorrência de arritmias potencialmente fatais. Geralmente inicia-se com β -bloqueantes, havendo uma percentagem alta de resposta terapêutica. Nos indivíduos refractários aos β -bloqueantes existem terapêuticas adjuvantes como a desnervação simpática esquerda e a implantação de um cardiodesfibrilhador.

Os casos clínicos apresentados ilustram as diferentes formas de apresentação do LQTS em idade pediátrica e os genótipos mais prevalentes.

Conclusão: Com este trabalho pretende-se chamar a atenção para a necessidade de detecção precoce e boa caracterização desta síndrome, de forma a poder instituir medidas de prevenção e terapêutica adequada e atempada em cada indivíduo, com vista à melhoria da qualidade de vida e sobrevida.

Palavras Chave: Síndrome do QT Longo; arritmias ventriculares; morte súbita; electrocardiograma; β -bloqueantes.

Abstract

Introduction: The Long QT syndrome contributes to a significant proportion of sudden death in children, which justifies the need for early detection and treatment of patients with this pathology.

Objectives: Literature review of genetics, clinical, diagnosis and treatment of Long QT Syndrome, with special reference to pediatric age. Examples of cases of the Pediatric Hospital of Coimbra.

Development: The definition of long QT syndrome covers a whole range of problems in cardiac ventricular repolarization, primarily characterized by a prolonged QT interval on the electrocardiogram.

This syndrome may be congenital or acquired, and this review will highlight the congenital component for its high prevalence in children (1 / 2500) and its relation to sudden infant death syndrome. According to Clarke and McDaniel (2009) twelve genetic forms of this syndrome have been identified. The three most prevalent genetic types correspond to the LQT1, LQT2 and LQT3 and represent a large proportion of genotyped patients.

Affected individuals exhibit a clinic with a wide spectrum of severity. On the one hand, they may have more severe manifestations such as recurrent syncope, sustained ventricular tachyarrhythmias, cardiac arrest and sudden death. Moreover, on the other hand, it's possible to verify the existence of sub-clinical variants with a borderline QT interval and no evidence of syncope or other serious arrhythmias. Diagnosis of this syndrome is not confined only to the clinic and electrocardiogram, because personal and family history, genetic testing or other techniques (provocation tests, stress, among others) can also provide important information regarding the better characterization of the disease.

Treatment aims to prevent the onset and recurrence of potentially fatal arrhythmias. It generally begins with β -blockers, having a high percentage of therapeutic response. In refractory individuals to β -blockers, there are therapeutic adjuvants such as the left sympathetic denervation and implantation of a cardioverter defibrillator.

The presented clinical cases include the different forms of presentation of LQTS in children and the most prevalent genotypes.

Conclusion: This work aim to draw attention to the need for early detection and good characterization of this syndrome in order to institute preventive measures and timely and adequate therapy for each individual, and thus obtain better quality of life and survival.

Keywords: Long QT Syndrome; ventricular arrhythmias; sudden death; electrocardiogram; β -blockers.

Introdução

A Síndrome do QT longo (LQTS) é uma anomalia cardíaca caracterizada por alterações da repolarização cardíaca levando a um aumento do intervalo QT no traçado electrocardiográfico. É uma patologia com risco de morte súbita e manifesta-se por sintomas como palpitações, síncope ou convulsões. As manifestações clínicas da LQTS resultam de episódios de taquiarritmias ventriculares como *Torsades de Pointes* (TdP) e fibrilhação ventricular (Gritli et al., 2010). Em termos epidemiológicos, a incidência da LQTS está estimada em cerca de 1 em cada 2500 pessoas (Tester, Ackerman, 2009) e a prevalência da morte súbita atinge valores entre 0,9 a 1,3% (Schwartz, 1997). Familiares assintomáticos também têm alto risco de síncope e de morte súbita (Schwartz, 1997).

Esta síndrome pode ser congénita ou adquirida. A LQTS adquirida pode resultar da utilização de diferentes fármacos, de desequilíbrios hidroelectrolíticos (hipocaliémia, hipomagnesémia...) e de bradiarritmias. Alguns pacientes com a LQTS adquirida parecem ter uma forma atenuada da LQTS congénita, na qual uma determinada mutação ou polimorfismo pode ser clinicamente inaparente até que exposta a um determinado fármaco ou outro factor predisponente (Wehrens et al., 2002).

Existem duas formas da Síndrome de QT longo congénita: “Romano-Ward syndrome”, uma forma autossómica dominante com fenótipo puramente cardíaco e “Jervell and Lange-Nielsen syndrome”, forma com dominância recessiva e associada a surdez neurosensorial (Schwartz et al., 2006). Contudo, existem também casos esporádicos sem qualquer tipo de história familiar (Yasuda et al., 2008). Já foram identificadas cerca de 12 tipos genéticos de LQTS (LQT1-LQT12), sendo os seus nomes dados segundo a ordem de descoberta. Estas mutações afectam essencialmente os canais iónicos cardíacos, proteínas-membrana associadas e proteínas

que circulam nos miócitos. Os tipos LQT1-LQT3 juntos representam a maioria dos pacientes com genótipo positivo para a doença (Webster e Berul, 2008).

O prolongamento do intervalo QT é o elemento que caracteriza o traçado electrocardiográfico da LQTS. Como o intervalo QT varia com a frequência cardíaca, é feita uma correção do mesmo através da fórmula de Bazett's, obtendo-se assim o intervalo QT corrigido ou QTc (Webster e Berul, 2008). Outras anormalidades electrocardiográficas para além do QTc podem fazer suspeitar do diagnóstico, algumas encontradas na recuperação do exercício físico, em testes de provocação, entre outros. No entanto, não são apenas as alterações electrocardiográficas que determinam o diagnóstico, uma boa anamnese com história pessoal e familiares é essencial. Os indivíduos com diagnóstico provável de LQTS, bem como os seus familiares, devem ser submetidos a estudo molecular (Crotti et al., 2008).

As estratégias terapêuticas da LQTS assentam primariamente na prevenção e tratamento das arritmias ventriculares potencialmente ameaçadoras de vida. A utilidade dos β -bloqueantes neste sentido tem sido defendida desde 1970 e o seu uso continuado tem-se revelado eficaz na diminuição das arritmias fatais (Garson et al., 1993). Já a mexiletina como terapêutica no LQT3 necessita de mais estudos que comprovem a sua eficácia (Webster and Berul, 2008). Os cardio-desfibriladores implantáveis (CDIs) são usados em pacientes com má resposta aos β -bloqueantes e elevado risco de vida, enquanto a desnervação simpática cervicotorácica esquerda (DSEC) é utilizada em pacientes resistentes à terapêutica médica e com múltiplas descargas dos CDIs (Clarke and MacDaniel, 2009).

Epidemiologia

Estima-se que a síndrome de QT longo seja responsável por cerca de 3000 a 4000 mortes súbitas em crianças dos EUA (Vincent et al., 1998), e alguns estudos recentes demonstram que 10% das crianças com SIDS (sudden death infant syndrome) têm uma mutação num dos genes do LQTS que pode ser responsável pela arritmia mortal (Arnestad et al., 2007).

De acordo com um estudo realizado por Schwartz et al. (2009), há uma correlação positiva entre a duração do intervalo QT e a probabilidade de ser portador de uma mutação originadora de LQTS. Crianças com um marcado prolongamento do QT, como por exemplo $QTc > 470$ ms, têm uma probabilidade de 43% de apresentar uma mutação, que se eleva para 86% se o QTc for > 485 ms.

É difícil determinar a incidência de LQTS, mas estima-se que esteja presente em uma para 2500-10000 pessoas (Vincent et al., 1998). A prevalência do LQTS é inevitavelmente subestimada porque a tendência é estudar indivíduos com prolongamento do intervalo QT e não incluir os portadores de mutações com clínica silenciosa (Schwartz et al., 2009).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da LQTS é bastante complexa, não completamente compreendida e pode variar consoante o paciente. Duas hipóteses surgiram para tentar explicar as manifestações normalmente observadas nesta síndrome:

1. As alterações do fluxo iónico cardíaco resultam no prolongamento do potencial de acção (Ackerman e Chapham, 1997).

2. Aumento na actividade do sistema nervoso simpático como potencial estímulo para TdP na LQTS congénita, ou seja, LQTS “catecolamino-dependente” (Jackman et al., 1988).

Repolarização prolongada e Pós-Despolarizações Precoces (PDP)

As PDP são oscilações do potencial de membrana que ocorrem durante a fase 2 (plateau) e 3 (repolarização tardia) do potencial de acção. As PDP ocorrem em associação com o prolongamento da repolarização que pode resultar de um aumento da corrente despolarizante, uma diminuição da corrente repolarizante (mais comum) ou ambas. Parece haver uma relação entre a concentração de cálcio intracelular e as PDP (Fauci et al., 2008). Durante a fase 2 do potencial de acção, um aumento das correntes despolarizantes através dos canais de cálcio tipo L (January e Riddle, 1989), pode induzir o aparecimento de PDP. O mesmo pode acontecer na fase 3 através dos canais de cálcio tipo T ou de sódio (Roden et al., 1996).

As arritmias desencadeadas por PDP vão depender da frequência cardíaca. Frequências cardíacas mais baixas (potenciais de acção longos) vão predispor a um aumento da amplitude das PDP, enquanto frequências mais altas vão diminuir a probabilidade de PDP porque reduzem o tempo do potencial de acção. Assim, o prolongamento do potencial de acção e do QT são duas condições subjacentes ao aparecimento de PDP. Contudo, outras situações também podem determinar o aparecimento das PDP, como por exemplo: a hipocaliémia, a hipomagnesémia, a bradicardia e alguns fármacos (anti-arrítmicos da classe IA ou III, fenotizinas, anti-histamínicos não sedativos e alguns antibióticos) (Fauci et al., 2008).

As PDP que atingem o potencial limiar excitatório despolarizam membranas e resultam em novos potenciais de acção (Antzelevitch et al., 1994). Assim, as PDP possivelmente funcionam como um estímulo para o início da taquicardia ventricular polimórfica, *torsade de pointes*,

mais frequentemente notada nos doentes com as formas congénita e adquirida de LQTS (Fauci et al., 2008).

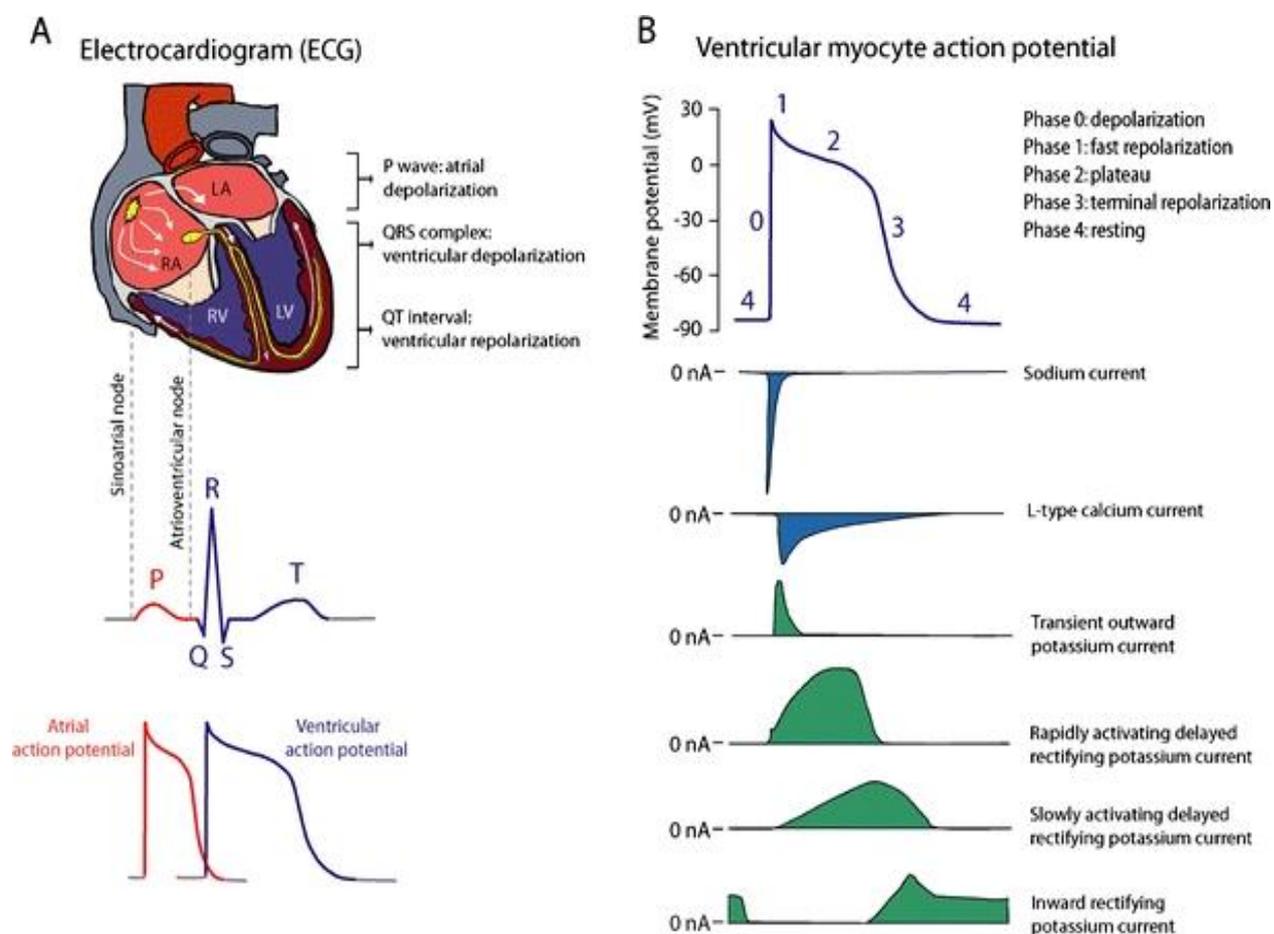


Figura 1. A actividade eléctrica cardíaca e as correntes iónicas cardíacas (adaptado de Amin et al., 2010)

Aumento da Actividade do Sistema Nervoso Simpático

O gânglio simpático estrelado esquerdo inerva grande parte dos ventrículos e tem maior actividade que o gânglio simpático estrelado direito em indivíduos normais. (Ben-David e Zipes, 1993). Abildskov e Lux, 1997 demonstraram que a estimulação do gânglio estrelado esquerdo facilitava a indução de TdP por diversos mecanismos: diminuição do período refractário; estimulação precoce e reentrada na presença de um período refractário curto.

Dispersão da repolarização e Reentrada

A reentrada do impulso nas fibras ventriculares e o fenómeno de dispersão da repolarização são mecanismos potenciais de desenvolvimento de TdP. A dispersão da repolarização refere-se a uma heterogeneidade na repolarização ou na recuperação pós-excitação numa determinada região do miocárdio (Antzelevitch et al., 1994). A reentrada é o mecanismo mais comum na produção de arritmias, definindo-se como o desvio de uma onda de activação para ultrapassar um obstáculo inexcitável (Fauci et al, 2008).

Genética

A repolarização cardíaca é um processo complexo que implica o funcionamento apropriado de múltiplos canais iónicos, assim como, de outros mecanismos de transporte celular. Cada um desses canais iónicos apresenta propriedades distintas e responde de diferentes formas a determinadas condições. Mutações em genes que codificam certas subunidades dos canais iónicos vão afectar de diversos modos a condutância dos iões durante a repolarização cardíaca (Lazzara et al., 2008). O impacto na repolarização de um determinado defeito genético vai ser definido não só pela gravidade da disfunção do canal iónico mutante, mas também por todos os outros processos que controlam a repolarização (Roden, 1998).

Desde 1990 que se sabe que a LQTS é causada por mutações nos canais iónicos dos miócitos cardíacos, tendo sido descritas 12 formas genéticas da LQTS (LQT1-LQT12), como anteriormente referido (Webster e Berul, 2008). A síndrome “Romano-Ward” pode resultar de qualquer uma das mutações de LQTS até agora identificadas, ao contrário da síndrome “Jervell and Lange Nielsen” que até agora só foi descrita no LQT1 e no LQT5 (Chiang e Roden, 2000). Em aproximadamente 70% destes doentes é possível obter o diagnóstico específico do tipo de LQTS com recurso aos testes genéticos (Clarke e MacDaniel, 2009).

Na tabela que se segue podemos encontrar os vários tipos de LQTS até agora identificados, os genes mutados, bem como, os respectivos canais iónicos afectados.

Type of LQTS	Chromosomal Locus	Mutated Gene	Ion Current Affected
LQT1	11p15.5	<i>KVLQT1</i> or <i>KCNQ1</i> (heterozygotes)	Potassium (I_{Ks})
LQT2	7q35-36	<i>HERG</i> , <i>KCNH2</i>	Potassium (I_{Kr})
LQT3	3p21-24	<i>SCN5A</i>	Sodium (I_{Na})
LQT4	4q25-27	<i>ANK2</i> , <i>ANKB</i>	Sodium, potassium and calcium
LQT5	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (heterozygotes)	Potassium (I_{Ks})
LQT6	21q22.1-22.2	<i>MiRP1</i> , <i>KNCE2</i>	Potassium (I_{Kr})
LQT7 (Anderson syndrome)	17q23.1-q24.2	<i>KCNJ2</i>	Potassium (I_{K1})
LQT8 (Timothy syndrome)	12q13.3	<i>CACNA1C</i>	Calcium ($I_{Ca-Lalpha}$)
LQT9	3p25.3	<i>CAV3</i>	Sodium (I_{Na})
LQT10	11q23.3	<i>SCN4B</i>	Sodium (I_{Na})
LQT11	7q21-q22	<i>AKAP9</i>	Potassium (I_{Ks})
LQT12		<i>SNTA1</i>	Sodium (I_{Na})
JLN1	11p15.5	<i>KVLQT1</i> or <i>KCNQ1</i> (homozygotes)	Potassium (I_{Ks})
JLN2	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (homozygotes)	Potassium (I_{Ks})

Tabela 1 Mutações genéticas que causam a Síndrome de QT Longo (adaptado de Clarke e Macdaniel, 2009)

O LQT1 é a forma mais comum de LQTS, correspondendo a cerca de 40 a 55% dos casos de LQTS (Splawski et al., 2000). As mutações homozigóticas do gene *KVLQT1* têm vindo a ser associadas à forma recessiva da LQTS, a síndrome “Jervell and Lange Nielsen” (JLN1), isto porque este gene é necessário ao desenvolvimento normal do ouvido interno (Lee

et al., 2000). O LQT2 é a segunda variante mais comum da LQTS, com cerca de 35-40% dos casos (Zhou et al., 2008). Este tipo é causado por mutações no gene *HERG*, algumas das quais estão associadas a um maior risco de problemas cardíacos, morte súbita e paragem cardíaca abortada, em indivíduos jovens (Moss et al., 2002).

O terceiro tipo mais prevalente é o LQT3, que engloba 8-10% dos casos de LQTS, (Splawski et al., 2001). As mutações no gene *SCN5A*, sobretudo as mutações esporádicas (*de novo*), têm sido associadas à síndrome da morte súbita nas crianças (Schwartz et al., 2000). Convém realçar o facto das diversas mutações possíveis do gene *SCN5A* estarem também associadas a outras anormalidades cardíacas, nomeadamente: a síndrome de Brugada; a síndrome da morte súbita nocturna; o bloqueio auriculoventricular familiar; a síndrome do nóculo sinusal; e a cardiomiopatia dilatada familiar com defeitos de condução e susceptibilidade à fibrilhação auricular (Grant et al., 2002).

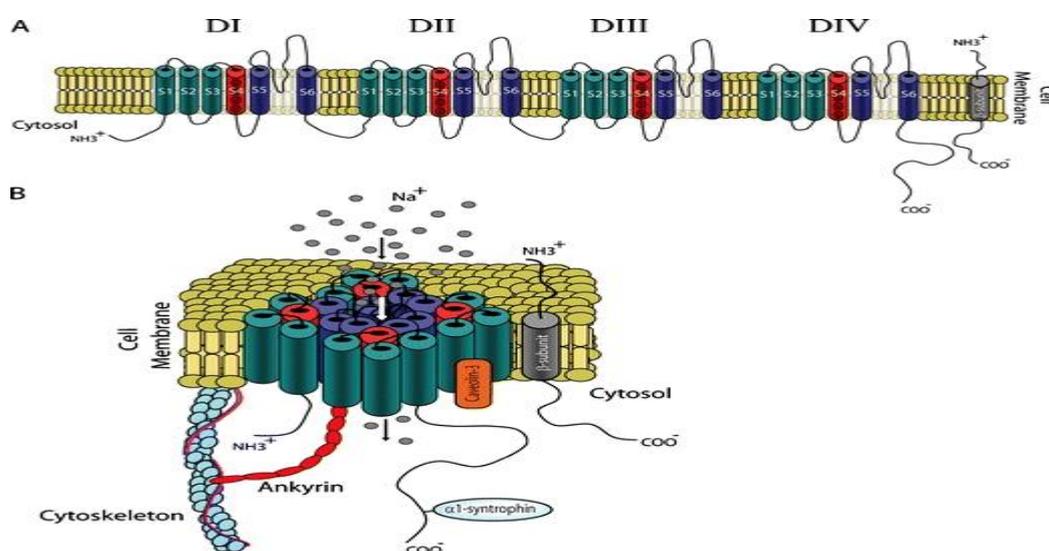


Figura 2 Estrutura molecular do canal de sódio cardíaco (adaptado de Amin et al., 2010)

O LQT4 é causado por mutações no gene *ANK2* que codifica a anquirina-B, uma proteína do citoesqueleto. É a primeira proteína associada à LQTS que não é um canal iónico ou uma subunidade do canal. Os indivíduos portadores desta mutação têm uma marcada disfunção do nóculo sinusal, bradicardia sinusal ou ritmo de escape juncional e episódios de fibrilhação

auricular. A morte súbita pode acontecer após o exercício físico ou stress emocional (Mohler et al., 2003). O tipo LQT5 é uma variante incomum da LQTS e compreende cerca de 2 a 3% dos pacientes. Esta forma está na origem tanto da síndrome “Romano-Ward” como da síndrome “Jervell and Lange Nielsen” (JLN2) (Crotti et al., 2008).

Os restantes tipos de LQTS são raros, no entanto alguns deles merecem especial atenção por assumirem formas muito graves. O LQT7 ou síndrome de Andersen resulta de uma mutação no gene *KCNJ2*, que codifica o canal de entrada rectificador do potássio, expresso no músculo cardíaco e esquelético. A síndrome de Andersen é uma doença autossómica dominante rara, que associa a síndrome do QT longo a arritmias ventriculares agravadas pela hipocaliémia, a paralisia muscular periódica e a algumas malformações (sindactilia, clinodactilia, micrognatia, escoliose ...) (Tristani-Firouzi et al., 2002). O LQT8 ou síndrome de Timothy caracteriza-se por um prolongamento do intervalo QT, geralmente associada a um bloqueio auriculoventricular funcional 2:1, alterações da onda T macroscópicas e sindactilia. É uma variante maligna, tendo em conta que 59% das crianças com este tipo de LQTS morreram com uma média de dois anos e meio de idade (Splawski et al., 2004). As crianças com LQT8 também podem apresentar outras doenças cardíacas congénitas, deficiências imunitárias e cognitivas, hipoglicémia intermitente e autismo (Crotti et al., 2008). Os tipos LQT9 e LQT10 apresentam fenótipos moleculares semelhantes ao LQT3 (Medeiros et al., 2006; Arnestad et al., 2007). O LQT9 foi implicado em diferentes casos de síndrome da morte súbita na criança (Arnestad et al., 2007), enquanto o LQT10 parece estar associado a bloqueio auriculoventricular 2:1 (Medeiros et al., 2006).

Mutações na LQTS adquirida

A LQTS adquirida é uma condição médica potencialmente fatal que pode resultar de distúrbios hidroelectrolíticos (hipocaliémia, hipomagnesémia), de bradicardia ou da exposição

a determinados fármacos. Assim, os médicos devem estar cientes da LQTS e familiarizados com os fármacos que exacerbam o intervalo QT (ver tabela 2) (Ayad et al., 2010).

A maioria dos fármacos que está na origem da LQTS adquirida actua bloqueando a corrente repolarizante mediada pelo canal de potássio (canal codificado pelo gene HERG). Como referido anteriormente, as mutações no gene HERG são as responsáveis pelo LQT2, o que de certo modo parece estabelecer uma relação entre o LQT2 e a LQTS adquirida. Na realidade sabe-se que, 10% dos pacientes com LQTS adquirida apresenta uma mutação da LQTS congénita clinicamente silenciosa e que, uma reacção adversa a um determinado fármaco pode ser o evento revelador da presença de um LQT2 subjacente (Roden, 1998). Portanto, o uso de certos fármacos pode “desmascarar” um indivíduo com QT normal ou discretamente aumentado e portador de LQTS congénita (Ayad et al., 2010).

Class	Examples	
Antiarrhythmics	Amiodarone (Cordarone)	Procainamide (Pronestyl)
	Disopyramide (Norpace)	Quinidine (Quinaglute)
	Dofetilide (Tikosyn)	Sotalol (Betapace)
	Ibutilide (Corvert)	
Antipsychotics	Chlorpromazine (Thorazine)	Quetiapine (Seroquel)
	Clozapine (Clozaril)	Risperidone (Risperdal)
	Haloperidol (Haldol)	Thioridazine (Mellaril)
Antibiotics	Azithromycin (Zithromax)	Ketoconazole (Nizoral)
	Ciprofloxacin (Cipro)	Levofloxacin (Levaquin)
	Clarithromycin (Biaxin)	Moxifloxacin (Avelox)
	Erythromycin (Erythrocin)	Ofloxacin (Floxin)
	Fluconazole (Diflucan)	Sparfloxacin (Zagam)
	Gatifloxacin (Tequin)	Telithromycin (Ketek)
	Itraconazole (Sporanox)	Trimethoprim-Sulfa (Bactrim)
Antidepressants	Amitriptyline (Elavil)	Imipramine (Norfranil)
	Citalopram (Celexa)	Nortriptyline (Pamelor)
	Desipramine (Pertofrane)	Paroxetine (Paxil)
	Doxepin (Sinequan)	Sertraline (Zoloft)
	Fluoxetine (Prozac)	Venlafaxine (Effexor)
Antiemetics	Ondansetron (Zofran)	Prochlorperazine (Compazine)

Tabela 2 Exemplos de fármacos utilizados regularmente na prática médica que causam Síndrome de QT Longo (adaptado de Ramy et al., 2010)

Manifestações Clínicas

Os pacientes sintomáticos podem apresentar palpitações, pré-síncope, síncope, convulsões ou paragem cardíaca. No entanto, os pacientes com LQTS também podem ser assintomáticos. Estes pacientes tornam-se motivo de atenção pelo facto de terem um familiar afectado, por terem um QTc prolongado obtido num electrocardiograma (ECG) de rotina, ou pela exposição a alguns factores despoletar o aparecimento de sintomatologia (Vincent et al. 1992).

Um estudo da Sociedade Pediátrica de Electrofisiologia, realizado por Garson et al., (1993) em pacientes com menos de 21 anos de idade descreveu a forma de apresentação da LQTS. Os pacientes incluídos neste estudo tinham um QTc prolongado ($> 0,44$), história familiar de LQTS e um dos seguintes sintomas: síncope inexplicada, convulsões, ou paragem cardíaca precedida de emoções ou exercício físico. De entre os resultados obtidos, subentende-se: idade média de apresentação de 6,8 anos; os dois sexos eram igualmente afectados; cerca de 61% dos pacientes tinham sintomas à data de apresentação das quais, 67% estavam relacionados com o exercício, 18% com o exercício e a emoção, 7% apenas com a emoção, 3% com o barulho e exercício e 2% com a anestesia. A história familiar era positiva em 39% dos pacientes, a morte súbita ocorreu em 31% e a perda de audição estava presente em 4,5% (Garson et al., 1993). A maior base de dados dos pacientes com LQTS é o Registo Internacional do Síndrome do QT Longo (Moss AJ et al., 1991). As manifestações clínicas da LQTS foram descritas em 3343 indivíduos de 328 famílias com um ou mais membros afectados. Estes foram diagnosticados com uma idade média de 21 anos de idade e a sua grande maioria eram mulheres (Moss AJ et al., 1991), em contraste com os pacientes da coorte da Sociedade Pediátrica de Electrofisiologia (Garson et al., 1993).

Arritmias

De acordo com o estudo da Sociedade Pediátrica de Electrofisiologia (Garson et al., 1993), o primeiro ECG feito em crianças sintomáticas demonstrou a presença de uma arritmia ventricular em 16% dos doentes, sendo a *Torsades de Pointes* a taquiarritmia mais frequente. Foram identificadas outras arritmias, como por exemplo: a bradicardia (presente em 20% dos doentes) e o bloqueio auriculoventricular (presente em apenas 5% dos doentes).

A *Torsades de Pointes* é um tipo de taquiarritmia ventricular polimórfica multi-forme, tipicamente associada à LQTS. O início da TdP em pacientes com LQTS, geralmente é desencadeado por um estímulo externo (o exercício, o ruído, as emoções, o despertar súbito por um alarme, o telefone, uma tempestade, nadar e mergulhar) (Moss AJ et al., 1991; Garson et al., 1993). Esta arritmia ventricular (TdP) define-se por um ritmo ventricular rápido (mais que 100 batimentos/minuto), com variações frequentes do eixo do QRS e da morfologia, ou ambas. As características particulares da TdP incluem um notável prolongamento do QT no último batimento sinusal precedendo o início da arritmia, cerca de 160-250 batimentos/minuto, intervalos RR irregulares e oscilações da linha de base. São geralmente episódios de curta duração, que terminam espontaneamente. Todavia, os pacientes podem experimentar múltiplos episódios de TdP com sucessão rápida, indução de síncope ou fibrilhação ventricular (Passman e Kadish, 2001). O mecanismo dependente de pausa caracteriza-se eletrocardiograficamente pelo surgimento de extrassístoles ventriculares, mono ou polimórficas, que provocam o aparecimento de pausas de duração variável e que, na maioria das vezes, são interrompidas por um batimento normal. O intervalo QT deste batimento torna-se prolongado pela pausa prévia, predispondo ao começo de uma nova extrassístole ventricular, que frequentemente incide sobre o período vulnerável da onda T. Nesta fase, as células cardíacas encontram-se em diferentes estadios de repolarização, umas já completas e outras ainda em franca evolução. Tais discrepâncias predis-

põem à activação ventricular fragmentada e ao conseqüente aparecimento de taquicardia ventricular polimórfica (Childers R, 2010).

A bradicardia (frequência cardíaca menor que 60 batimentos/minuto) é um achado comum nos pacientes com LQTS (Garson et al., 1993). Parece ser mais habitual nos primeiros três anos de vida, pois tem-se manifestado em vários fetos e recém-nascidos com LQTS (Lupoglazoff et al., 2004). As bradiarritmias são mais frequentemente associadas com o LQT3 (Veldkam e tal., 2003) mas também foram encontradas em recém-nascidos possuidores de LQT1 (Lupoglazoff et al., 2004).

Segundo o estudo feito por Garson et al. (1993), foi encontrado bloqueio auriculoventricular em cerca de quinze pacientes, treze dos quais tinham um bloqueio de 2º grau e dois tinham um bloqueio completo. O bloqueio de 2º grau foi igualmente descoberto em recém-nascidos com LQT2 (Lupoglazoff et al., 2004).

Genótipo -Clínica

Existe uma associação entre os estímulos que iniciam os eventos arrítmicos e o genótipo específico de LQTS (Schwartz et al., 2001). LQT1 (45%), LQT2 (34%) e o LQT3 (10%) juntos representam a maioria dos pacientes com um diagnóstico genético (Tester et al., 2005). Uma análise efectuada por Goldenberg et al. (2008) demonstrou que entre crianças com 1-12 anos de idade, o risco de eventos cardíacos era independente do genótipo apresentado. Outros estudos afirmam que, embora menos frequentes, os eventos cardíacos súbitos no LQT3 são mais fatais que no LQT1 ou no LQT2 (Zareba et al., 1998).

No LQT1 as arritmias estão intimamente relacionadas com o exercício (Schwartz et al., 2001). Este tipo também acomete quase todos os casos de eventos cardíacos associados com a natação. Conquanto, o despoletar de eventos cardíacos com a natação também podem ser vistos

no LQT2 e em mutações num canal de cálcio, que é responsável pela maioria das situações de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (Webster e Berul, 2008). O exercício, a emoção e o ruído parecem causar sintomas cardíacos com maior frequência no LQT1 e no LQT2 que no LQT3. Os estímulos auditivos como despertadores, telefones ou buzinas são mais observados no LQT2 e podem predispor ao mecanismo de pausa da taquicardia ventricular (Tan et al., 2006). Os pacientes com o LQT3 têm um maior risco de eventos cardíacos durante o sono ou em repouso, contrastando com o LQT1 e com o LQT2 (Schwartz et al., 2001).

Factores de Risco

O curso da doença depende de vários factores de risco. Crianças com LQTS congénita geralmente mantêm-se assintomáticas se forem tratadas com β -bloqueantes (Goldenberg et al., 2008). Contudo, apesar da terapia com β -bloqueantes, a percentagem de morte súbita abortada ou de SIDS em crianças de alto risco que já apresentaram síncope é considerável. Nos adultos, Priori et al. (2004) verificou que os eventos cardíacos ocorriam em percentagens de 10%, 23% e 32% se LQT1, LQT2 ou LQT3, respectivamente. A história de síncope e morte súbita abortada é de extrema importância na predição de novos eventos cardíacos durante o seguimento. A frequência e a proximidade temporal dos episódios de síncope são particularmente relevantes. Durante a infância, o risco associado de síncope é mais alto entre raparigas do que entre rapazes, especialmente se o episódio de síncope tiver ocorrido nos dois anos anteriores (Goldenberg et al., 2008).

Relativamente ao sexo, a expressão fenotípica da LQTS apresenta diferenças dependentes da idade quanto ao risco de síncope e outros acontecimentos que provocam risco de vida (Goldenberg e Moss, 2008). O sexo masculino está associado a um aumento de 85% no risco entre indivíduos com menos de quinze anos. Depois desta idade, as pacientes do sexo feminino

passam a manifestar um risco superior aos pacientes do sexo masculino durante a adolescência e a idade adulta (Goldenberg et al., 2008).

Um QTc prolongado é outro factor de risco de extrema importância no LQTS (Priori et al., 2003) e está estreitamente relacionado com a presença de sintomatologia. O QTc é bastante diferente entre crianças sintomáticas e assintomáticas possuidoras de LQTS e, também, significativamente diferente entre os que tinham sintomas ligeiros ou graves (Wedekind et al., 2009). De acordo com Wedekind et al. (2009), o risco da morte súbita abortada ou morte súbita em adolescentes com QTc > 530 ms é duplamente superior comparativamente aos que tinham um QTc mais curto. Os dados deste estudo também demonstram um risco três vezes superior quando QTc > 500ms. Surpreendentemente, isto não acontece em raparigas, em que mesmo com um QTc > 500ms, não se associa um risco significativamente elevado de morte súbita abortada ou de morte súbita. Como o QTc pode variar ao longo do tempo, a realização de ECG's de seguimento proporciona informação prognóstica relevante e o maior QTc medido a qualquer momento é determinante do risco individual (Goldenberg et al., 2006).

Estudos recentes sugerem que o genótipo não se correlaciona com o risco de vida nestes doentes, após rectificações para o sexo, duração do QTc e história de síncope (Goldenberg e Moss, 2008). Estas observações são contrárias a estudos anteriores que sugeriam que, apesar de menos frequentes, os problemas cardíacos súbitos eram com maior frequência fatais em indivíduos com o LQT3, do que nos com LQT1 e LQT2 (Zareba et al., 1998). Outras investigações demonstram que a morte súbita num parente afectado não prediz necessariamente o risco de eventos com risco de vida (Kaufman et al., 2008).

Síndrome Jervell and Lange-Nielsen

Esta síndrome é uma forma autossómica recessiva da LQTS congénita associada a um fenótipo mais maligno, caracterizado por uma surdez neurosensorial profunda bem como, por

um risco aumentado de morte súbita. A síndrome Jervell and Lange-Nielsen foi apenas identificada em pacientes com mutações no KVLQT1 (LQT1) ou no KCNE1 (LQT5) (Chiang e Roden, 2000). Para além de afectarem a repolarização ventricular, estas mutações também interferem na produção da endolinfa na estria vascular da cóclea, resultando em surdez. A prevalência deste fenótipo em crianças tem uma margem de 0,28-3,7% (Tranebjaerg et al., 1999).

De acordo uma investigação desenvolvida por Schwartz et al. (2006), na síndrome JNL: o QTc era marcadamente prolongado ($QTc > 557$ ms); os eventos cardíacos aconteciam em 86% da coorte e 95% dos mesmos eram estimulados pelo stress emocional e físico; a morte súbita atingia mais que 25% dos indivíduos estudados; as manifestações clínicas apresentavam-se precocemente, com percentagem de 15, 50 e 90% para idades de 1, 3 e 18 anos, respectivamente; persistência de sintomas e de morte súbita mesmo com a utilização de β -bloqueantes.

SIDS

Esta síndrome é a principal causa de morte em crianças com menos de um ano de idade em países industrializados. Algumas campanhas de prevenção nas últimas duas décadas tiveram um grande impacto na redução da incidência da morte súbita infantil (Malloy, 2004). Porém, desde 2000 que a incidência de SIDS cessou o seu declínio (Monin, 2007). Estudos moleculares recentes demonstraram que a LQTS poderá ser responsável por quota-parte dos casos de SIDS (Arnestad et al., 2007). A morte súbita é a manifestação inaugural da LQTS em 9-12% dos casos, e 4% dos mesmos ocorrem durante o primeiro ano de vida. Geralmente há uma história familiar de morte súbita, mas 30% dos casos surgem “de novo” (Schwartz et al., 2002).

O diagnóstico pode ser difícil porque não há nenhum valor padrão do intervalo QT que permite distinguir pessoas afectadas das não afectadas (Baruteau et al., 2009). Um intervalo QT normal não exclui o diagnóstico, ao passo que um $QTc > 500$ ms está associado a um risco ele-

vado de morte súbita em crianças e mulheres jovens (Roden, 2008). Um estudo concluiu que um intervalo QT prolongado na primeira semana de vida é um factor de risco major para SIDS (Schwartz et al., 1998).

Na sequência de vários estudos, apreendeu-se que os principais genes da LQTS são responsáveis por cerca de 10-12% dos casos de SIDS (Baruteau et al., 2009). O grande objectivo é a prevenção de mortes súbitas devido a LQTS não reconhecido. A execução de electrocardiogramas nas primeiras três ou quatro semanas de vida apresenta uma relação custo-eficácia bastante vantajosa na Europa, sendo recomendada pela Sociedade Europeia de Cardiologia, no entanto, o mesmo não se verifica nos EUA (Quaglini et al., 2006). Por isso, existe uma grande controvérsia na realização de electrocardiogramas em recém-nascidos para despiste de QT longo (Schwartz, 2006).

Convulsões

Os erros no diagnóstico de síncope são comuns, especialmente em crianças (Uldall et al., 2006). Clinicamente, os episódios de arritmia podem ser facilmente confundidos com epilepsia. Arritmias cardíacas com convulsões têm sido citadas, assim como, quedas súbitas durante episódios de epilepsia focal (Rubboli et al., 2008). Infelizmente, é frequente um diagnóstico tardio da LQTS e os seus sintomas são atribuídos, na maioria dos casos, a outro diagnóstico, normalmente a epilepsia (Crotti et al., 2008).

Investigadores demonstraram recentemente, que pode existir uma relação directa entre a epilepsia e o LQTS. Pacientes com LQT2 tem mais frequentemente epilepsia que outro tipo de LQTS, sugerindo que mutações no KCNH2 podem conferir susceptibilidade a uma actividade convulsiva recorrente (Johnson et al., 2009).

O uso do EEG e do ECG é vulgarmente necessário para fazer o diagnóstico. Quando uma história clínica e familiar é positiva para síncope, surdez ou existe um ECG anormal, o uso de determinados fármacos deve ser evitado até que a investigação permita excluir um QT longo (Auvin et al., 2010).

Diagnóstico

A abordagem diagnóstica do LQTS abrange a avaliação clínica (eventos cardíacos, antecedentes familiares) e a apreciação do ECG e suas características. Nalguns casos, outros testes poderão ser necessários.

Electrocardiograma

Um intervalo QT prolongado é o componente essencial para o diagnóstico de LQTS. No entanto, o QTc pode variar em razão de alterações noutros parâmetros, como o equilíbrio hidroelectrolítico, fármacos, sistema nervoso autónomo, e ritmo circadiano. Deste modo a sensibilidade da medição do QTc é geralmente inferior a 100%. (Malik, 2001) Outras particularidades do ECG, como a morfologia da onda T e dispersão do QT podem ser úteis na avaliação do paciente com suspeita do LQTS. Contudo, o QT corrigido parece ser a variável mais útil ao diagnóstico e prognóstico (Monnig et al., 2006).

Intervalo QT

O intervalo QT corresponde ao tempo requerido para a despolarização (QRS) e repolarização (onda T) do ventrículo. A repolarização equivale a grande parte do intervalo QT, portanto um intervalo QT prolongado normalmente indica anormalidades da repolarização (Fauci et al., 2008).

O intervalo QT varia inversamente com a frequência cardíaca, ou seja, quanto maior a frequência menor o QT e vice-versa. Assim, o QT deve ser corrigido em relação à frequência cardíaca, originando o QT corrigido (QTc). A fórmula de Bazett's define o QTc: $QTc = QT/\sqrt{RR}$, (Webster e Berul, 2008). O QT varia ao longo das doze derivações do ECG, mas só deve ser utilizada a medida de uma derivação. Em grande parte dos casos, as medidas baseiam-se na derivação II, todavia, alguns autores usam a medida mais clara ou a mais longa de cada traçado electrocardiográfico (Al-Khatib et al., 2003). O intervalo QTc médio deve ser calculado durante 3-5 batimentos cardíacos. O resultado da média de dados de vários ECGs permite-nos chegar a uma medida consensual (Webster e Berul, 2008).

Identificar o fim da onda T é, por vezes difícil, particularmente quando existe uma onda U presente. A onda U não é incluída se for distinta e significativamente menor que a onda T, já que a sua inserção erroneamente na medição do QT pode conduzir a uma sobrestimação do diagnóstico (Taggart et al., 2007). Se a onda U estiver mesclada com a onda T e tiver pelo menos 50% da sua amplitude, podemos inclui-la no cálculo (Webster e Berul, 2008). Em circunstâncias especiais, como a fibrilhação auricular ou uma assinalada arritmia sinusal, onde o intervalo QT e a frequência cardíaca podem variar dramaticamente num só traçado electrocardiográfico, tanto podem ser utilizados para a média o maior número de batimentos ou a medição dos extremos do intervalo QT (Al-Khatib et al., 2003). Em pacientes com QT prolongado devido a uma despolarização anormal, representada por um QRS largo, foi sugerida a utilização do intervalo JT corrigido (medido desde o ponto J, que se localiza no fim do complexo QRS, até ao fim da onda T) (Berul et al., 1994). Quando temos um QRS amplo, outros autores aconselham uma modificação dos valores QTc, passando a considerar-se QT longo quando o QTc for maior que 500 ms (Al-Khatib et al., 2003).

Matematicamente a fórmula de Bazett é imperfeita porque implica uma correcção excessiva quando a frequência cardíaca é elevada, e uma sub-correcção quando a frequência cardíaca é baixa. Por esta razão, foram desenvolvidas outras fórmulas para encontrar o QT corrigido para a frequência cardíaca, mas nenhuma é ideal (Al-Khatib et al., 2003). A simplicidade da fórmula de Bazett e os inúmeros estudos a que foi sujeita tornaram-na na fórmula dominante para a correcção do QT em medicina (Webster e Berul, 2008).

De acordo com o Registo Internacional da Síndrome do QT Longo (Moss AJ et al., 1991), os pacientes podem ser classificados electrocardiograficamente como afectados ($QTc > 470$ ms), borderline (QTc 440-469 ms), ou não afectados (Goldenberg et al., 2008). Antes dos 15 anos, valores superiores a 460 ms em rapazes e 470 ms em raparigas consideram-se prolongados, enquanto valores de 430-450 ms e 450-470 ms em rapazes e raparigas, respectivamente, consideram-se borderline (Goldenberg et al., 2006). Em famílias afectadas, o QTc dos portadores do alelo afectado e o dos não portadores pode sobrepor-se, pela simples razão de poderem existir familiares afectados com QTc inferior a 440 ms. Assim, o QTc torna-se insuficiente como único instrumento de diagnóstico da LQTS (Kaufman et al., 2001).

Onda T

Na LQTS não está apenas alterada a duração do QT, mas também a morfologia da onda T. Esta é frequentemente bifásica ou entalhada, sugerindo diferenças regionais no tempo de repolarização ventricular. São anomalias geralmente evidentes nas derivações pré-cordiais e contribuem para o diagnóstico da LQTS. Muitas das vezes, as anomalias da morfologia da onda T são mais claras que o QT prolongado (Crotti et al., 2008).

Uma onda T alternante equivale a uma alteração na polaridade ou amplitude das ondas T. Podemos subdividi-la em macroscópica ou microscópica (Schwartz et al., 1975). A onda T

alternante macroscópica, menos frequente na LQTS, é visualizável à inspecção do traçado electrocardiográfico e implica inscrições positivas e negativas. A onda T alternante microscópica refere-se ao fenómeno das alterações da forma e magnitude da onda T, sugerindo uma instabilidade da repolarização celular e mostrando áreas de tecido com irregularidades na repolarização. É a onda mais comum na LQTS (Webster e Berul, 2008). Certos genótipos estão relacionados com formas características da onda T, podendo verificar-se alguma sobreposição entre eles. De acordo com um estudo feito por Zhang et al. (2000), podemos encontrar anormalidades distintas no LQT1, LQT2 e LQT3. O grupo com LQT1 tinha uma onda T ampla e pronunciada ou uma onda T normal de início tardio. Um padrão infantil do intervalo ST foi observado em crianças com menos de 2 anos. O grupo com o LQT2 apresentava ondas T de pequena amplitude ou bífidas, que podiam ser evidentes, subtis, de pequena amplitude, ou amplamente divididas. Quanto ao grupo com o LQT3 notou-se uma onda T de início mais tardio que as dos restantes grupos. As ondas no LQT3 eram espiculadas, bífidas ou assimetricamente espiculadas com um declive abrupto.

Dispersão do QT

É definida como a variabilidade na duração do QT entre derivações diferentes do electrocardiograma. Como a LQTS cria um padrão heterogéneo da repolarização, há um aumento dessa variabilidade. A dispersão do QT foi usada previamente como medida simplista, não invasiva desta variabilidade. Pode ser calculada subtraindo o intervalo QT mínimo ao QT máximo em qualquer das derivações do ECG (Webster e Berul, 2008). A dispersão do QT mostrou estar aumentada em indivíduos com a LQTS, contudo, este método não é usado vulgarmente na prática clínica pelo facto de haver uma sobreposição da dispersão do QT em pacientes afectados ou não e faltar-lhe validação científica (Shah et al., 1997).

Pausas sinusais

Vários pacientes com LQTS têm pausas súbitas no ritmo sinusal, excedendo 1-2 segundos e que não estão ligadas a uma arritmia sinusal (Schwartz, 1980). Estas pausas podem contribuir para o início das arritmias em pacientes com o LQTS, a realçar o LQT3, já que podem ser um sinal de aviso, exigindo medidas de segurança (Crotti et al., 2008). As crianças são as mais frequentemente afectadas, já que à partida a sua frequência cardíaca de base é rápida, e os intervalos RR respectivos podem ocasionalmente ter intervalos QT suficientemente longos, de modo a que a repolarização ventricular em curso acabe por bloquear a condução da onda P para o ventrículo, produzindo um bloqueio 2:1 (Webster e Berul, 2008).

Diagnóstico Clínico

Dadas as características do LQTS, os casos mais típicos não apresentam qualquer tipo de dificuldade no diagnóstico. Conquanto, os casos “borderline” são muito mais complexos e necessitam da avaliação de múltiplas variáveis, para além da história clínica e do ECG. Para ultrapassar estas dificuldades, foram propostos critérios diagnósticos em 1985 (Schwartz, 1985) sendo actualizados em 1993 (Schwartz et al., 1993) e, posteriormente, em 2006 (Schwartz, 2006). A tabela 3 indica-nos os critérios mais recentes. A pontuação tem um valor mínimo de 0 e máximo de 9 e pode ser dividida em três categorias de probabilidade de LQTS: ≤ 1 , baixa; > 1 e ≤ 3 , intermédia; ≥ 3.5 , alta. Devem tomar-se cuidados adicionais quando os pacientes são crianças ou têm taquicardia ventricular, porque o QTc é sobre-corrigido (Crotti et al., 2008). Estes critérios, concebidos na era pré-genética molecular, devem ser usados com bom senso. Uma das limitações é a identificação de portadores de mutações silenciosas, que só podem ser reconhecidos com recurso a testes genéticos (Crotti et al., 2008).

		POINTS
ELECTROCARDIOGRAPHIC FINDINGS #		
A	QTc [^]	
	> 480 ms	3
	460 – 470 ms	2
	450 – 459 (male) ms	1
B	TORSADE DE POINTES *	2
C	T WAVE ALTERNANS	1
D	NOTCHED T WAVE IN 3 LEADS	1
E	LOW HEART RATE FOR AGE @	0.5
CLINICAL HISTORY		
A	SYNCOPE *	
	WITH STRESS	2
	WITHOUT STRESS	1
B	CONGENITAL DEAFNESS	0.5
FAMILY HISTORY \$		
A	FAMILY MEMBERS WITH DEFINITE LQTS	1
B	UNEXPLAINED SUDDEN CARDIAC DEATH BELOW AGE 30 AMONG IMMEDIATE FAMILY MEMBERS	0.5

In the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features

[^] QTc calculated by Bazett's formula where $QTc = QT/\sqrt{RR}$

* Mutually exclusive

@ Resting heart rate below the 2nd percentile for age

\$ The same family member cannot be counted in A and B

SCORE: ≤ 1 point = low probability of LQTS

> 1 to 3 points = intermediate probability of LQTS

≥ 3.5 points = high probability of LQTS

Tabela 3 Critérios Diagnósticos de Síndrome de QT Longo (adaptado de Crotti et al., 2008)

Holter

A gravação da actividade do ECG durante 24 horas pode fornecer melhores registos da variabilidade da frequência cardíaca, do intervalo QT e das anomalias da onda T, podendo também documentar batimentos ectópicos espontâneos (Webster e Berul, 2008). De acordo com Garson et al. (1993), a monitorização ambulatoria traz vantagens sob o ECG de rotina, nomeadamente na população pediátrica, dado que há maior detecção das arritmias ventriculares (16% no ECG de rotina para 41% no Holter). Todavia, os resultados do Holter devem ser interpretados com precaução, já que não estão estabelecidas normas para o QTc em ambulatório e a há possibilidade da velocidade do gravador variar dificultando o rigor das medidas. Assim, é normal a existência de várias disparidades quando as medições do Holter são comparadas com as

de um ECG padrão. Por isso, dadas as suas limitações, a monitorização do ECG em ambulatório é apenas uma técnica auxiliar (Christiansen et al., 1996).

Prova de Esforço

Na maioria das crianças e jovens adultos, o intervalo QT diminui com o aumento da actividade física e frequência cardíaca. No entanto, em pacientes com LQTS, o intervalo QT por vezes não diminui e pode até mesmo tornar-se ainda mais lento. Apesar da prova de esforço poder ampliar a precisão do QTc, pode não ser suficientemente confiável na corroboração do diagnóstico, porque tem valores de sensibilidade de 70-75% e de especificidade de 60-77% (Dillenburg et al., 2002).

Têm vindo a ser desenvolvidos novos testes diagnósticos com recurso ao exercício físico bastante diferentes dos tradicionais. Num deles, os sujeitos exercitam-se até ao esforço máximo por um minuto contra uma carga de trabalho fixa numa bicicleta. Os pacientes com LQTS latente têm um acréscimo significativo do QTc em exercício, comparativamente aos controlos. Nos pacientes que tinham ECG e uma linha de base normais, um aumento do QTc ≥ 85 ms com o exercício era sensível e específico para a LQTS (85 e 86 %, respectivamente) (Walker et al., 2005). Os protocolos mais modernos parecem ser mais fiáveis que os tradicionais na descoberta de um LQTS latente, apesar de os seus desempenhos serem muito provavelmente perturbados pelo tipo de mutação (Seslar et al., 2009).

Uma parte da variabilidade das respostas ao exercício é consequência das respostas discrepantes entre os tipos mais comuns do LQTS congénito (LQT1, LQT2, LQT3). Os doentes com LQT1 falham no encurtamento do QT e apresentam uma resposta cronotrópica reduzida durante o exercício. Essa resposta é seguida ainda, por um alongamento exagerado do intervalo QT, na recuperação, ao mesmo tempo que a frequência cardíaca diminui (Takenaka et al.,

2003). Os doentes com LQT2 têm um notável encurtamento do intervalo QT e uma resposta cronotrópica normal. Similarmente ao LQT1, há um alongamento exacerbado do QT após o exercício (Swan et al., 1999). No LQT3, verificamos o oposto do LQT1 e um encurtamento ainda mais acentuado que no LQT2, havendo uma resposta praticamente normal ao exercício (Schwartz et al., 1995). Esta observação apoia a hipótese de que o genótipo influencia o modo como se manifestam os eventos cardíacos, por exemplo: O LQT1 ocorre geralmente durante o exercício, enquanto o LQT3 está associado a eventos cardíacos que ocorrem durante o sono ou o repouso (Schwartz et al., 2001).

O estudo da Sociedade Pediátrica de Electrofisiologia (Garson et al., 1993) vem acrescentar outro valor às provas de esforço, na medida em que demonstra que as mesmas podem desmascarar arritmias ventriculares.

Provas de Provocação Farmacológicas

Este tipo de testes auxilia a diferenciação entre pacientes com LQTS e sem a doença. Em caso afirmativo permite distinguir um defeito genético de outro. Os testes mais comuns utilizam os agonistas β -adrenérgicos, como a epinefrina e o isoproterenol. A provocação farmacológica tem a vantagem de não causar artefactos no ECG, como é possível observar durante as provas de esforço. De acordo com uma análise feita por Clur et al. (2010), há um prolongamento do intervalo QT no LQT1 seja no pico da concentração da epinefrina no sangue, seja quando as suas concentrações atingem o equilíbrio. No LQT2 o aumento dramático do intervalo QT vai estar relacionado com o ponto em que a epinefrina atinge o maior valor no sangue, mas o QT retorna ao seu normal logo após a estabilização das concentrações. O mesmo acontece no LQT3, mas o prolongamento do QT no pico de acção apresenta valores mais ligeiros. Assim, em pacientes com suspeita de LQTS, foi proposto o teste com a epinefrina para ajudar na identificação de pacientes afectados, na previsão do tipo genético e para guiar a ordem da análise

molecular do DNA. Recentemente, Magnano et al. (2006) mostrou que as respectivas catecolaminas utilizadas nestes testes, também estavam associadas a um prolongamento significativo do intervalo QT em indivíduos saudáveis, o que de certo modo vem contrariar a eficácia destes testes. O resultado do presente estudo demonstrou uma sensibilidade de 50% e uma especificidade de 61% para diagnóstico do LQT1 (Clur et al., 2010). Claramente, o teste de provocação com epinefrina não pode ser usado para o diagnóstico do genótipo da LQTS, contudo, quando empregue em combinação com a clínica e estudos genéticos, pode melhorar as decisões terapêuticas (Clur et al.2010).

Teste da imersão facial

Durante o teste da imersão facial os indivíduos com LQTS parecem ter um intervalo QT mais prolongado, comparativamente a indivíduos saudáveis (Katarigi-Kawade et al., 1995). De acordo com Yoshinaga et al. (1999), crianças com grande probabilidade de LQTS têm um intervalo QT significativamente longo e podem ter ondas T alternantes ou entalhadas durante este teste. Como as crianças que respondem ao teste de imersão facial foram previamente identificadas pelo score do LQTS, pouco é acrescentado ao diagnóstico, daí não ser habitual proceder-se a este teste.

A síncope durante a natação está intimamente relacionada com o LQT1 (Batra e Silka, 2002), no entanto, os episódios sincopais durante estava actividade também podem ocorrer em pacientes com taquicardia ventricular polimórfica familiar (Choi et al. 2004).

Testes Genéticos

Tester et al. (2006) demonstrou que entre indivíduos com elevada probabilidade clínica de ter LQTS, os testes genéticos poderiam identificar uma mutação em 72% deles. A não detecção nos restantes indivíduos reflecte a contribuição de genes ainda não identificados ou

variantes não codificadas. Portanto, se obtivermos um resultado negativo isso não invalida o diagnóstico de LQTS. As características destes testes, sugerem que os mesmos são mais úteis quando o diagnóstico clínico é relativamente certo e o genótipo específico procura a clarificação do prognóstico e a orientação da terapêutica (Crotti et al., 2008).

Os testes genéticos são normalmente feitos em pessoas com história familiar de LQTS para confirmar ou excluir uma mutação específica, porém, a sua execução é discutível. São necessários mais dados para comprovar o benefício dos testes genéticos em detrimento de uma história familiar e uma avaliação clínica cuidadas (MacRae, 2009). Cerca de 30% da população testada continua sem diagnóstico, o que provavelmente indica que ainda existem outros genes por identificar seja nas proteínas, na regulação da expressão do DNA e do RNA, entre outros. Cogita-se que futuramente a habilidade para a estratificação do risco será mais elaborada, bem como a terapêutica mais adaptada. Com este novo conhecimento, novos caminhos da terapia fármaco-genômica têm vindo a ser investigados (Webster e Berul, 2008).

Clinical Scenario	Affected: meets clinical criteria for LQTS	Indeterminate: Does not meet clinical criteria for LQTS	Normal: No symptoms or signs of LQTS
Family history of LQTS; known mutation	Genotype of no additional benefit	Genotype incremental: a function of pathogenicity	May eliminate need for future cascade screening; a function of pathogenicity
Family history of LQTS; unknown mutation status	Genotype of no additional benefit	Genotype adds little	Genotype adds little
No family history of LQTS	Genotype of no additional benefit	Genotype incremental; few data in this setting	Genotype of no additional benefit

Tabela 4 Utilidade dos testes genéticos (adaptado de MacRae, 2009).

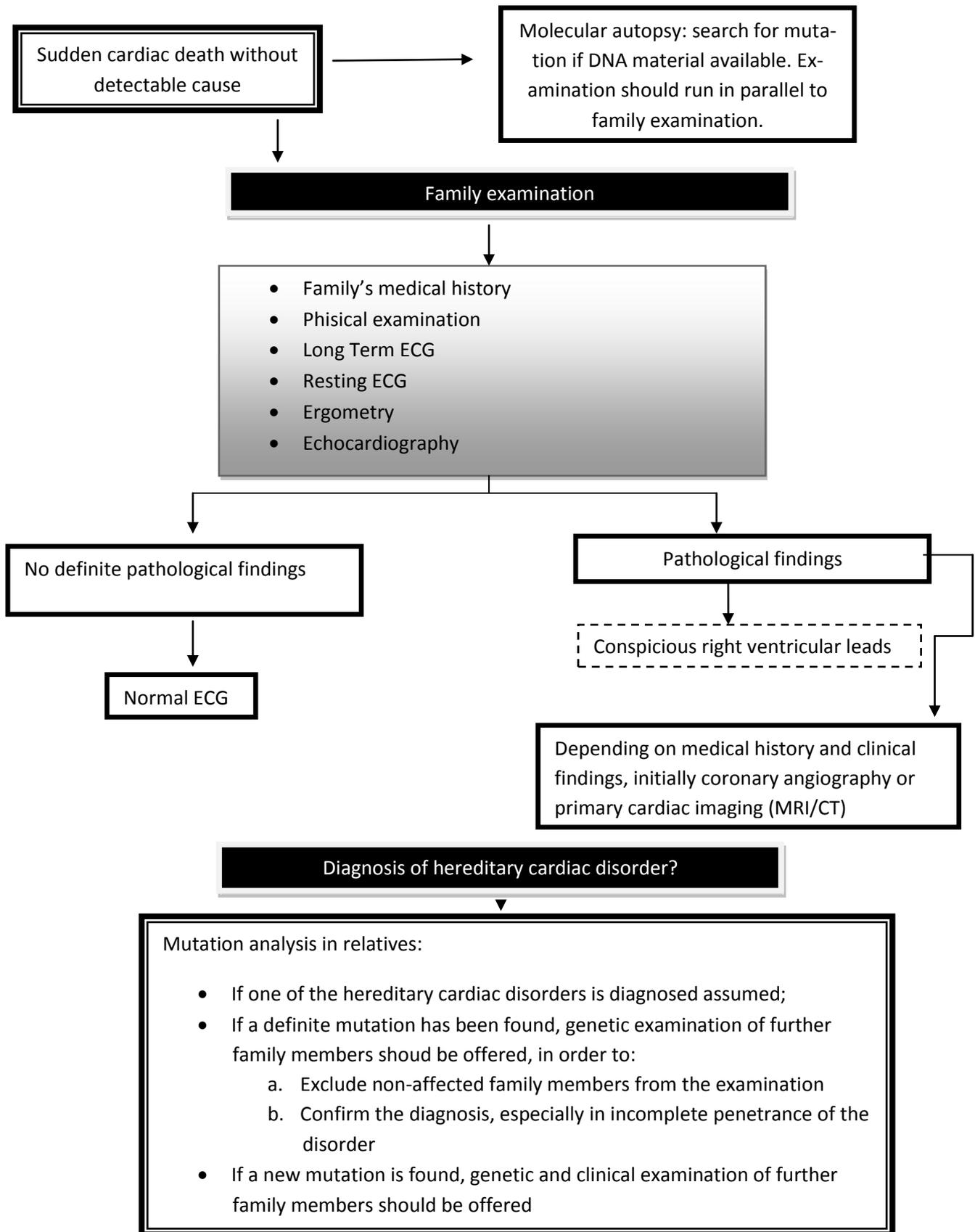


Figura 3 Algoritmo recomendado para lidar com famílias afectadas por morte súbita cardíaca (adpatado de Schwartz, 1997).

Tratamento

A discussão do tratamento será apenas acerca da LQTS congénito, dado que a terapêutica da LQTS adquirido envolve a suspensão do fármaco/substância causador de QT longo e a correcção de desequilíbrios metabólicos ou hidroelectrolíticos, como a hipomagnesémia e a hipocaliémia.

O aumento da actividade no sistema nervoso simpático, grandemente dominada pelos nervos simpáticos esquerdos é o grande despoletador da maioria dos episódios com risco de morte súbita (Schwartz, 1985). As modalidades terapêuticas focam-se essencialmente na prevenção e tratamento das taquiarritmias ventriculares, por poderem ter consequências graves (Webster e Berul, 2008). Logicamente, a medicação anti-adrenérgica proporciona um grau elevado de protecção, mas por vezes pode ser necessária outra terapêutica, tais como os cardiodesfibrilhadores implantáveis e a simpatectomia cervicotorácica esquerda, entre outros.

B-bloqueantes

Os β -bloqueantes representam a primeira escolha em doentes com LQTS, a menos que contra-indicações específicas estejam presentes (Crotti et al., 2008). O grande objectivo desta terapêutica é atenuar a frequência cardíaca máxima atingida durante o esforço, prevenindo e tratando as arritmias ventriculares (Clarke e MacDaniel, 2009). Os grandes estudos realizados pela Sociedade Pediátrica de Electrofisiologia e pelo Registo Internacional do QT longo, também sustentados por estudos mais pequenos, demonstraram que, a terapia contínua com β -bloqueantes é eficaz na redução dos eventos cardíacos fatais (Garson et al., 1993; Sauer et al., 2007).

Os β -bloqueantes estão associados a uma diminuição em cerca de 42% e 78% na paragem cardíaca abortada e na morte súbita, respectivamente (Goldenberg et al., 2008; Seth et al.,

2007). Como é previsível, estes são bastante eficazes nos pacientes com LQT1. O comprometimento das correntes de I_{Ks} torna estes doentes muito sensíveis às catecolaminas e bastante susceptíveis aos β -bloqueantes, fazendo com que raramente precisem de outra terapêutica que não os β -bloqueantes (Crotti et al., 2008). De acordo com um estudo realizado por Priori et al. (2004) estes doentes têm uma mortalidade de 0.5% e se juntarmos a morte súbita com a paragem cardíaca chega apenas a 1%.

Os pacientes com LQT2, apesar do uso de β -bloqueantes, têm mais eventos fatais que os detentores do LQT1. No entanto, a maioria deles são ressuscitados com sucesso aquando da paragem cardíaca (6-7%) (Priori et al. 2004). No caso dos pacientes com o LQT3, à semelhança do LQT2, os eventos cardíacos major são ainda mais frequentes (10-15%) e geralmente necessitam de terapia associada (Priori et al. 2004). Na síndrome “Jervell and Lange-Nielsen” os β -bloqueantes também não são completamente protectores (Schwartz et al., 2006).

O propranolol ainda é o fármaco mais utilizado, com uma dosagem de cerca de 2 a 3 mg/kg/dia, podendo ser aumentada para 4mg/kg/dia. As suas principais vantagens são a sua lipofilicidade, que permite com que atravesse a barreira hemato-encefálica, e o facto de a terapêutica crónica ser bastante tolerável. As suas principais contra-indicações são a diabetes e a asma e outra desvantagem é a necessidade de várias tomas diárias. Por estas razões, actualmente o propranolol tem vindo a ser substituído pelo nadolol, por este último ter uma maior semi-vida, facultando a possibilidade de duas tomas diárias na dose de 1 mg/kg/dia. O atenolol apresenta ainda menor resposta do que os fármacos anteriores. Mesmo que se vá aumentando gradualmente a dosagem, os β -bloqueantes raramente originam uma bradicardia excessiva (Crotti et al., 2008). Em crianças pequenas dá-se uma dose inicial de 0.5-1 mg/kg/dia de propranolol, sendo aumentada a cada 3-7 dias até se atingir 2-4mg/kg/dia (Dorostkar et al., 1999).

A “compliance” aos fármacos anti-adrenérgicos é essencial nos indivíduos com LQTS, mas nem sempre isto acontece. Muitas das vezes a falência do tratamento com β -bloqueantes deve-se a uma “compliance” inadequada (Crotti et al., 2008). Os adolescentes têm um risco elevado de episódios cardíacos devido, em grande parte, a uma não adesão aos β -bloqueantes (Dorostkar et al., 1999).

Desnervação cardíaca simpática esquerda

Este procedimento consiste na ablação da porção inferior do gânglio cervicotorácico esquerdo, assim como dos gânglios torácicos de T2 a T4 (Moss e MacDonald, 1971). A síndrome de Horner, pode ser uma complicação da ablação. Pode-se evitar não extraindo a porção cefálica do gânglio cervicotorácico. Em aproximadamente 30% dos pacientes pode notar-se uma ligeira ptose (1-2 mm) que pode ser visualizável num exame mais atento, mas não é notada em interações sociais normais (Schwartz et al., 2004).

A desnervação cardíaca simpática esquerda (DSEC) vai interromper a maior fonte noradrenérgica libertada no coração e assim, supostamente, suprimir a os batimentos ectópicos geradores de arritmias (Atallah et al., 2008). O maior estudo em doentes submetidos a DSEC nos últimos 35 anos incorporou 147 indivíduos pertencentes a um grupo de alto risco, com uma elevada prevalência de eventos cardíacos major, apesar da instituição de outras terapêuticas (Schwartz et al., 2004). Durante o período de seguimento (oito anos), houve uma diminuição de 91% na ocorrência de eventos cardíacos e um encurtamento do QTc à volta de 39 ms, mas uma mortalidade de cerca de 3%. A observação mais relevante deveu-se aos 95% de diminuição das descargas do CDI, em 5 dos pacientes que o possuíam (Schwartz et al., 2004). Deste modo uma das principais funções deste procedimento inclui a possibilidade de diminuição da taquicardia ventricular e assim, das descargas do CDI, que podem ser dolorosas ou muito frequentes tornando-se debilitantes (Atallah et al., 2008).

Por fim, como existem outras opções viáveis, as indicações para a execução de DSEC são a falência da terapêutica médica, as descargas frequentes dos CDI e a resistência ao tratamento com CDI (Crotti et al., 2008; Clarke e MacDaniel, 2009).

Pacemaker

Tem sido empregue em pacientes com LQTS congênita que se mantêm sintomáticos apesar dos β -bloqueantes, particularmente naqueles em que a bradicardia facilita a TdP. Existem poucas indicações para o seu uso, sendo geralmente escolhido em crianças com bloqueio auriculoventricular 2:1, pois funciona como uma ponte para a implantação de CDI (Crotti et al., 2008).

Uma pausa eléctrica pode facilitar a heterogeneidade da repolarização e causar um prolongamento subsequente do QT. Se ocorrer um batimento prematuro durante o período vulnerável da repolarização há uma enorme probabilidade de se dar uma taquicardia ventricular. O pacemaker vai evitar essas pausas, ajustando a frequência cardíaca para um ritmo mais baixo. Pensa-se que os pacientes com LQT2 e LQT3 possam ter especial benefício, pois são mais susceptíveis ao mecanismo de pausa (Eldar et al., 1987; Moss et al., 1991).

Embora a combinação de β -bloqueantes com pacemaker seja eficaz, a mortalidade nos pacientes que têm síncope recorrente ou TdP sob terapêutica com β -bloqueantes justifica o uso de um CDI, que também tem a capacidade de um pacemaker (Dorostkar et al., 1999). Em nenhuma circunstância se deverá utilizar o pacemaker como terapêutica exclusiva (Crotti et al., 2008). As “guidelines” mais recentes dizem que, a utilização permanente de um pacemaker está também indicada na taquicardia ventricular mantida, com ou sem QT longo (Epstein et al., 2008).

Cardiodesfibrilhadores Implantáveis

As “guidelines” actuais sugerem a implantação do CDI em pacientes com síncope recorrente apesar de terapia farmacológica, arritmia ventricular mantida, ou paragem cardíaca. Recomendam também a consideração de CDI para prevenção primária em pacientes com uma história familiar de morte súbita ou quando a “compliance” à terapêutica farmacológica é um grave problema (Epstein et al., 2008). Os CDIs têm riscos conhecidos como a fractura do electrocateter, infecção e deslocamento da loca, ter descargas inapropriadas e múltiplas, e originar tempestades eléctricas (Webster e Berul, 2008).

A colocação de um CDI não previne a ocorrência de arritmias malignas e que as TdP podem cessar espontaneamente no LQTS, como indicado pela incidência elevada de síncope com recuperação espontânea. A recorrência das tempestades eléctricas já levou a tentativas de suicídio em adolescentes e a incidência elevada (> 10%) em crianças é de certo modo devastante. A libertação maciça de catecolaminas, estimulada pelo medo e pela dor, que se segue a uma descarga de CDI num paciente consciente – especialmente um jovem - leva a mais arritmias e descargas originando um ciclo vicioso (Wolf et al., 2007).

Devem ser tomadas precauções especiais antes de implantar um CDI numa criança com LQTS tais como: a longevidade do aparelho; o tamanho do paciente relativamente ao dispositivo; o aumento da actividade física e desportiva nas crianças. A maioria das crianças portadoras de CDIs necessita de extracções complexas e múltiplas substituições. Portanto, estas questões devem ser cuidadosamente consideradas ao avaliarmos as opções terapêuticas das crianças com LQTS congénito. Os riscos e benefícios de cada uma delas dependem da idade, tamanho, sintomas e da mutação específica no LQTS (Berul et al., 2001).

Potássio

A utilização de suplementos de potássio para aumentar ligeiramente as concentrações do potássio sérico melhora as anormalidades da repolarização em pacientes com o LQT2 (Ethe-

ridge et al., 2003) e também nos que possam ter LQTS adquirido. Basicamente todos os fármacos que provocam o LQTS actuam através do bloqueio das correntes I_{Kr} , mediadas pelo canal de potássio codificado pelo gene HERG (Yang et al., 1996).

Mexiletina

É um antiarrítmico da classe IB, que actua como um bloqueador do canal lento de sódio. O seu efeito predominante consiste no encurtamento do plateau do potencial de acção na célula despolarizada (Shimizu e Antzelevitch, 1997).

A maioria dos pacientes com LQT3 apresentam um encurtamento do QT de 70 a 80 ms após a toma de mexiletina (Crotti et al., 2008). Contudo, ainda não existem evidências conclusivas acerca dos efeitos benéficos *versus* falência terapêutica. Nem todos os pacientes portadores de mutações no SCN5A respondem de igual forma à mexiletina. Existem casos de formas altamente malignas, que se manifestam na infância e se devem a mutações que causam uma disfunção electrofisiológica severa. São corrigidas pela combinação entre a mexiletina e o propranolol (Schwartz, 2006).

Flecainida

A flecainida é um antiarrítmico da classe IC que diminui significativamente o tempo de repolarização e normaliza a dispersão da repolarização em pacientes com a mutação D1790G no LQT3 (Benhorin et al., 2000). A mexiletina não actua sobre esta mutação, a D1790G.

Outras terapêuticas

O nicorandil é um fármaco em estudo, que pode abrir canais de potássio específicos. Foi administrado em seis pacientes com LQT1 e mostrou diminuir o QTc, mas ainda se encontra em estudo (Shimizu et al., 1998). Num estudo realizado em quatro pacientes com LQTS e

arritmias ventriculares recorrentes, a ablação por radiofrequência reduziu a zero, o número das arritmias ventriculares sintomáticas (Haissaguerre et al., 2003).

Terapia genótipo-específica

A terapêutica é diferente consoante o genótipo. Conseguimos observar isto no caso dos β -bloqueantes (boa resposta no LQT1, razoável no LQT2 e bastante pobre no LQT3) e nas condições que favorecem as arritmias.

No LQT1 o exercício físico e o stress devem ser limitados, porque são despoletadores comuns de arritmias. Os doentes não devem fazer desporto de alta competição, pelo alto risco que o mesmo acarreta (Takenaka et al., 2003). 99% dos episódios arrítmicos associados à natação ocorrem no LQT1, portanto devem ser tomadas precauções especiais nestes casos (Schwartz et al., 2001).

Como foi referido anteriormente, os pacientes com LQT2 poderão tomar suplementos de potássio oral. Neste tipo de LQTS, os doentes estão em risco quando repentinamente algum som os desperta de um estado de repouso. Assim, recomenda-se que se retire os telefones ou alarmes dos quartos e, principalmente em crianças, que se as acorde gentilmente (Schwartz et al., 2001).

Os doentes com LQT3 possuem um maior risco de eventos cardíacos durante o sono ou o repouso. Quando estão a dormir na posição horizontal, o início das TdP motiva uma progressiva diminuição na pressão sanguínea e facilita o aparecimento de um suspiro/arquejar ruidoso a preceder a morte. Daí que muitas vezes, os indivíduos possam ser salvos por algum familiar (Crotti et al., 2008). O exercício e o stress geralmente não têm relação com este tipo, pois nestes casos o QTc diminui com a taquicardia, diminuindo a susceptibilidade às arritmias induzidas pelas catecolaminas (Schwartz et al., 1995).

Casos Clínicos

Caso Clínico 1

J.D.F.P., sexo masculino, nasceu a 06/11/1997. Parto por cesariana devido a bradicardia fetal. Às 14h de vida, foi internado na UCI, por disritmia, bloqueio auriculoventricular (BAV) completo com episódios de taquicardia ventricular (TV). Necessitou de desfibrilhação e ficou com electrocateter de pacemaker provisório. O ECG mostrava BAV completo, intervalo QT aumentado e períodos de TV. Iniciou tratamento com propranolol. Aos 12 dias de vida implantou pacemaker definitivo, sem complicações, com ritmo de base 100 bpm.



Figura 4 Ritmo de pacemaker: QT-0.44 ms, QTc-0.52 ms.

Fez estudo genético que identificou uma mutação missense do gene *KCNH2*. O estudo molecular do mesmo gene nos pais e na irmã não identificou a presença de qualquer mutação. É muito provável tratar-se de uma situação de mutação *de novo* no J.D. No presente ano, teve um internamento por endocardite tricúspide, que condicionou substituição do pacemaker.

Manteve-se sempre assintomático do ponto de vista cardíaco, sem crises de taquicardia e medicado com propranolol.

Caso clínico 2

L.C.M. nasceu a 28/12/1988. História neonatal, perinatal e obstétrica sem intercorrências. Apresentava pés botos que foram corrigidos cirurgicamente, sem outras malformações. Criança assintomática. Aos 13 anos realiza ECG para ao início da prática desportiva, tendo-se diagnosticado QT longo, (QTc: 0,44ms). É então submetido a vários exames: prova de esforço, que confirma o aumento do intervalo QT na recuperação; Holter com ritmo sinusal, frequência cardíaca e variação circadiana

ajustada, sem pausas e sem bradicardias, extrassístoles ventriculares raras, sem taquicardia supraventricular; ecocardiograma normal. É medicado com propranolol, verificando-se uma diminuição da frequência cardíaca, mas mantendo-se assintomático.



Figura 5 Ritmo sinusal: QT-0.44 ms, QTc-0.42ms

Fez estudo genético que identificou uma mutação missense do gene *KCNQ1* e uma mutação tipo inserção do gene *KCNH2*. O estudo molecular dos mesmos genes nos pais identificou a mutação missense no gene *KCNQ1* no pai e a mutação tipo inserção *KCNH2* na mãe. Os pais foram informados do diagnóstico e do seu prognóstico e orientados para uma consulta de Cardiologia.

Até à presente data permanece assintomático, medicado com propranolol e com QTc: 0,44-0,48seg.

Caso clínico 3

J.M. recém-nascido de 1 mês, com antecedentes pessoais irrelevantes (Apgar 9/10, boa progressão ponderal). Recorreu ao Serviço de Urgência por episódio de ALTE (apparent life-threatening event) e de hipotonia com revulsão ocular. O exame objectivo era normal; realizou ecotransfontanelar: sem alterações e rastreio bioquímico normal. Manteve estes episódios pelo que realizou ecocardiografia (normal). O ECG mostrou um intervalo QT com 460 mms. Fez Holter que revelou actividade ectópica ventricular, sem episódios de taquicardia. Com o diagnóstico de Síndrome do QT longo iniciou propranolol com melhoria, encontrando-se actualmente assintomático e sem crises de taquicardia.

Nos antecedentes familiares havia história de síncope de repetição (avó materna). O estudo da avó mostrou um QT longo no ECG, refractário á terapêutica, tendo sido implantado um cardiodesfibrilhador.

O estudo genético do recém-nascido identificou uma mutação missense do gene KCNQ1.

Caso clínico 4

H.A.M nasceu a 09/01/2003, sem intercorrências na gravidez, parto ou período neonatal. Aos treze meses após uma queda com pequeno traumatismo craniano inicia convulsões e vários episódios de síncope. O exame objectivo era normal; realizou radiografia do crânio e TAC crânio-encefálica sem alterações. Por manter episódios de síncope realizou ecocardiografia (normal), ECG (QT com 480 mms e variabilidade da onda T) e Holter que revelou actividade ectópica ventricular polimórfica. Excluídas drogas que aumentassem o QT, iniciou tratamento com propanolol.

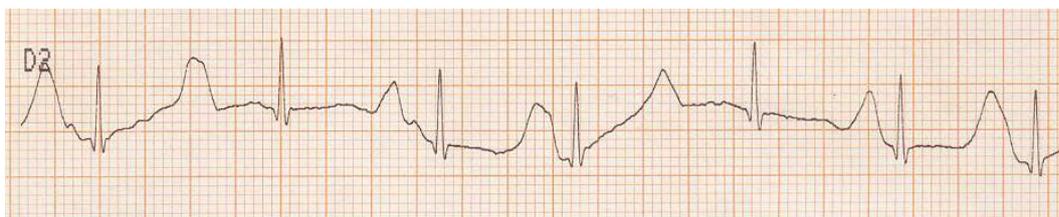


Figura 6 Ritmo sinusal: QT-0.48 ms, QTc-0.536 ms, alternância da onda T.

Fez estudo genético que identificou uma mutação tipo inserção do gene SCN5A. O estudo molecular do mesmo gene nos pais não identificou a presença de qualquer mutação.

Manteve episódios de síncope com recuperação espontânea e paragem cardiorrespiratória que revertiam após manobras de suporte básico de vida. Implantou pacemaker VVIR aos 3 anos e iniciou nadolol.

Aos quatro anos teve vários episódios de paragem cardiorrespiratória com necessidade de reanimação. Foi programado o pacemaker e associou-se mexiletina ao nadolol, sem sucesso, mantinha intervalo QT longo e episódios frequentes de TdP que por vezes degeneravam em fibrilhação ventricular com necessidade de desfibrilhar. Foi ainda associada a flecainida, dada a não resposta á mexiletina, mas também sem sucesso. Os episódios de TdP tornaram-se mais frequentes e duradouros e sem resposta à terapêutica, conduzindo ao óbito da criança.

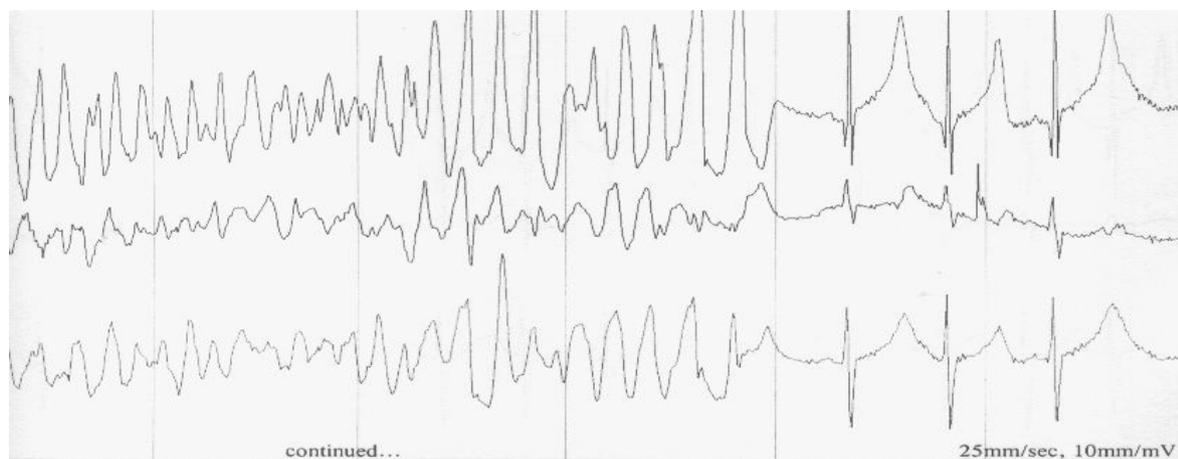


Figura 7 Traçado de TdP com reversão espontânea.

Caso clínico 5

D.T.S. de 12 anos, seguido em consulta de Neurologia por convulsões desde os 6 anos e medicado com Valproato de sódio. Antecedentes familiares irrelevantes (sem epilepsia, síncope ou MS). Recorre ao Serviço de Urgência palpitações com síncope e convulsão. Na monitorização observa-se TV monomórfica que reverteu espontaneamente.

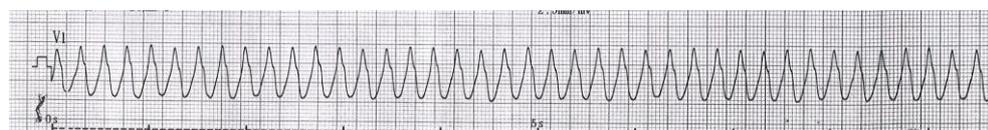


Figura 8 Taquicardia ventricular monomórfica

Realiza ecocardiograma que foi normal e o ECG de repouso mostrou um intervalo QT de 0.66ms



Figura 9 Ritmo Sinusal: QT-0.66 ms, QTc- 0.728 ms

Iniciou tratamento com propranolol. Durante o internamento e sob medicação faz taquicardia ventricular sem pulso com necessidade de desfibrilhar pelo que foi decidida a implantação de CDI.

Fez estudo genético que identificou uma mutação missense do gene KCNH2.

Actualmente encontra-se medicado com propranolol, está assintomático e sem eventos no CDI.

Conclusão

A LQTS congénita deve-se a várias mutações em genes que codificam alguns componentes dos canais iónicos dos miócitos cardíacos, desencadeando falhas na normal repolarização ventricular. Essas mutações vão desencadear diferentes resultados que se podem revelar por alterações nos meios complementares de diagnóstico (por exemplo o electrocardiograma) ou por alterações apenas detectadas no decorrer do estudo familiar com recurso a testes genéticos (formas silenciosas). Desta forma, também se entende o porquê do tratamento actualmente ser direccionado para o tipo genético de LQTS apresentado pelo indivíduo, pois cada tipo vai ter um determinado padrão de resposta ao tratamento.

A LQTS afecta cerca de 1 em cada 2500-10000 indivíduos (Tester, Ackerman, 2009; Vincent et al, 1998) com possibilidade de complicações com elevado risco de vida. Pensa-se

que a LQTS poderá estar na origem de 10% dos casos da síndrome da morte súbita na criança (Arnestad et al., 2007), percentagem relevante que justifica a detecção e tratamento precoces das pessoas com LQTS tendo em conta a prevenção das suas complicações. A síndrome de QT longo é uma causa de síncope a excluir em idade pediátrica, por assumir uma proporção relativamente significativa dos casos de morte súbita na criança.

Os casos clínicos exemplificaram como o quadro clínico de apresentação desta síndrome pode ser diversificado, desde a descoberta acidental em ECG de rotina, a episódios de ALTE, convulsões e síncope recorrentes com morte súbita abortada. Apesar de todas as crianças terem uma confirmação genética do diagnóstico, o electrocardiograma permanece o principal meio de detecção do LQTS (Chang et al., 2009). Para além disso, os casos clínicos são bons exemplos dos três tipos genéticos mais prevalentes de LQTS. Relativamente ao tratamento, três crianças apresentaram uma boa resposta clínica à terapêutica com β -bloqueantes e um deles necessitou da implantação de CDI. Os pacemakers foram necessários por haver um BAV completo no caso nº1 e no caso nº4 por as TdP serem bradidependentes. Convém assinalar a morte de uma das crianças afectadas por uma mutação no gene SCN5A (LQT3), o que vem a comprovar a dificuldade actual na adequação e escolha do melhor tratamento desta forma genética.

Em suma, os doentes em geral apresentam um bom prognóstico se tratados e diagnosticados correctamente. Porém, existem algumas excepções, nomeadamente: doentes com a síndrome de Timothy, de Jervell and Lange-Nielsen e pacientes com LQT3 portadores de bloqueio auriculoventricular 2:1 ou com a ocorrência muito precoce de arritmias cardíacas (Crotti et al., 2008).

Referências Bibliográficas

- Abildskov JA, Lux RL (1997) Mechanisms in adrenergic dependent onset of torsades des pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*; 20: 88.
- Ackerman MJ, Chapham DE (1997) Ion channels: basic science and clinical disease. *N Engl J Med*; 336: 1575 – 1586.
- Al-Khatib SM, La Pointe NM, Kramer JM, et al. (2003) What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 289:2120-2127.
- Amin AS, Asgharia-Roodsari A, Tan HL (2010) Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch*; 460: 223-227.
- Anztelevitch C, Sun Z-Q, Zhang Z-Q, et al. (1994) Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations: The role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:259.
- Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. (2007) Prevalence of Long QT Syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 115:361-367.
- Attalah J, Fyn-Thompson F, Cecchin F, et al. (2008). Video assisted thoracoscopic cardiac denervation: a potential novel therapeutic option for children with intractable ventricular arrhythmias. *Ann Thorac Surg*; 86:1620-1625.
- Auvin S, Lejay C, Delanoe JM, et al. (2010) Clinical Reasoning: seizures in a child with sensorineural deafness and agitation. *Neurology*; 74: e61-e64.
- Baruteau AE, Baruteau J, Joomye R, et al. (2009) Role of the congenital long-QT syndrome in unexplained sudden infant death: proposal for an electrocardiographic screening in relatives. *Eur J Pediatr*; 168: 771-777.
- Batra AS, Silka MJ (2002) Mechanism of sudden cardiac arrest while swimming in a child with the prolonged QT syndrome. *J Pediatr*; 141:283.
- Ben-David J, Zipes D (1993) Torsades de pointes and proarrhythmia. *Lancet*; 341:1578.

- Benhorin J, Taub R, Goldmit M, et al. (2000) Effects of flecainide in patient with new SCN5A mutation: mutation specific therapy for long QT syndrome. *Circulation*; 102: 945.
- Berul CI, Barrett KS, Walsh EP (2001). Implantable cardioverter defibrillators in pediatrics. In: *Cardiac Arrhythmias in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease* (Walsh EP, Saul JP, ed), p.321. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.
- Chang RR, Rodriguez S, Gurvitz MZ (2010) Electrocardiogram screening of infants for long QT syndrome: survey of pediatric cardiologists in North America. *Journal of Electrocardiology*; 43: 4-7.
- Chiang CE, Roden DM (2000) The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*; 21:1232.
- Childers R (2010) Torsades: adjacent and triggering electrocardiographic events. *J Electrocardiol*; 43: 515-523.
- Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, et al. (2004) Spectrum and frequency of cardiac channels defects in swimming-triggered arrhythmias syndrome. *Circulation*; 110:2119.
- Christiansen JL, Guccione P, Garson AJr (1996) Difference in QT interval measurement on ambulatory ECG compared with standard ECG. *Pacin Clin Electrophysiol*; 19:1296.
- Clarke CJ, MacDaniel GM (2009) The risk of long QT syndrome in the pediatric population. *Current opinion in pediatrics* 21:573-578.
- Clur SB, Chockalingam P, Pilipinni LH, et al. (2010) The role of the epinephrine test in the diagnosis and management of children suspected of having long QT syndrome. *Pediatr Cardiol*; 31:462-468.
- Crotti L, Celano G, Dagradi F, et al. (2008) Congenital long QT syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 3:18.

- Dorostkar PC, Eldar M, Belhassem B, et al. (1999) Long term follow-up of patients with long QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation*; 100:2431.
- Eldar M, Griffin JC, Abbott JA, et al. (1987) Permanent cardiac pacing in patients with the long QT syndrome. *J Am Cardiol*; 10: 600-607.
- Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. (2008) Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*; 117: 2192-2201.
- Etheridge Sp, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, et al. (2003) A new oral therapy for long QT syndrome: a long term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol*; 42: 1777.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DK et al. (2008) Harrison's Principles of Internal Medicine – 17th, MacGraw Hill.
- Garson AJ, Dick M, Fournier A, et al. (1993) The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation*; 87:1866-1872.
- Goldenberg I, Matthew J, Moss AJ et al. (2006) Corrected QT variability in serial ECGs in long QT syndrome: the importance of maximum QTc for risk stratification. *J Am Cardiol*; 47: 1811-1817.
- Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W (2006) QT interval: how to measure it and what is “normal”. *J Cardiovas Electrophysiol*; 289:2120-2127.
- Goldenberg I, Moss AJ (2008) Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2291-2300.
- Goldenberg I, Wojcieh Z, Moss AJ (2008) Long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol*; 33:629-694.

- Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. (2008) Risk factor for aborted cardiac arrest and sudden death in children with the congenital long QT syndrome. *Circulation* 117:2184-2191.
- Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, et al. (2002) Long QT syndrome, Brugada syndrome and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest*; 110:1201.
- Gritli S, Salah MB, Shili A, et al. (2010) Association of Long QT Syndrome With Goiter and Deafness. *Am J Cardiol*; 105:681-686.
- Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. (2003) Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*; 108: 925.
- Jackman W, Friday K, Anderson J (1988) The Long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog cardiovasc Dis*; 31:115.
- January CT, Riddle JM (1989) Early afterdepolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca^{2+} current. *Circ Res*; 64: 977.
- Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, et al. (2009) Identification of a possible pathogenic link between congenital QT syndrome and epilepsy. *Neurology*; 72: 224-231.
- Katagiri-Kwade M, Oboe T, Arabaki Y, et al. (1995) Abnormal response to exercise, face immersion, and isoproterenol in children with the long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*; 18: 2128-2134.
- Kaufman ES, Priori SG, Napolitano C, et al. (2001) Electrocardiographic prediction of abnormal genotype in congenital long QT syndrome; experience in 101 related family members. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 12: 455:461.
- Kaufman ES, McNitt S, Moss Aj, et al. (2008) Risk of death in a long QT syndrome when a sibling has died. *Heart Rhythm*; 5: 831-836.

- Lazzara R (2008) The Congenital Long QT Syndrome, A mask for many faces. *Journal of American College of Cardiology*. Editorial Vol. 51, no. 9.
- Lee MP, Ravenel JD, Hu RJ, et al. (2000) Targeted disruption of the KvLQT1 gene causes deafness and gastric hiperplasia in mice. *J Clin Invest*; 106:1447.
- Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, et al. (2004) Long QT syndrome in neonates: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations. *J Am Coll Cardiol*; 43:826.
- MacRae CA (2009) Closer look at genetic testing in Long QT-syndrome. *Circulation*; 120: 1745-1748.
- Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, et al. (2006) Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization: the normative effects of epinefrine and isoproterenol in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 17: 983-989.
- Malik, M (2001) Problems of the heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 12:411.
- Malloy MH (2004) SIDS - a syndrome in search for a cause. *N Engl J Med*; 352:957-959.
- Medeiros A, Kaku T, Tester FJ, et al. (2006) Sodium channel β_4 subunit mutations causes long QT syndrome. *Heart Rhythm*; 3:S34.
- Merri M, Benhorin J, Alberti M, et al. (1989) Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation*; 80:1301-1308.
- Monnig G, Eckardt L, Wedekind H, et al. (2006) Electrocardiographic risk stratification in families with the congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*; 27:2074.
- Mohler P, Schott J, Gramolini A, et al. (2003) Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 421:634.
- Monin P, Rafo E, Borsa-Dorion A et al. (2007) Sudden infant death syndrome: from researchs tracts to the observed reality. *Arch Pediatr*; 14:624-626.

- Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. (1991) The Long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*; 84:1136
- Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, et al. (1991) Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation*; 84: 1136-1144.
- Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES et al. (2002) Increased risk of arrhythmic events in long QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-related gene potassium channel. *Circulation*; 105:794.
- Passman R, Kadish A (2001) Polymorphic ventricular tachycardia, long QT syndrome and torsades de pointes. *Med Clin North Am*; 85:321.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. (2004) Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with β -blockers. *JAMA* 292:1341-1344.
- Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, et al. (2006) Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the Long QT syndrome. *Eur Heart*; 15:1824-1832.
- Ayad RF, Assar MD, Simpson L, et al. (2010) Causes and management of drug-induced long QT syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*; 23: 250-255.
- Roden DM, Lazzara R, Rosen M, et al. (1996) Multiple mechanisms in the long- QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation*; 94:1996.
- Roden DM (1998) Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting Torsades des Pointes. *Pace*; 21:1029-34.
- Roden DM (2008) Clinical Practice. Long QT syndrome. *N Engl J Med*; 358:169-176.
- Rubboli G, Bisuli F, Michelucci R, et al. (2008) Sudden falls due to seizure-induced cardiac asystole in drug-resistant focal epilepsy. *Neurology*; 70:1933-1935.
- Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. (2007) Long QT syndrome in adults. *J Am Cardiol*; 49:329-337.

Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. (1975) Electrical alternation of the T wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the QT long syndrome. *Am Heart J*; 89:45.

Schwartz PJ (1980) The long QT syndrome. *Sudden Death*; 1980:358-378.

Schwartz PJ (1985) Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*; 109:399-411.

Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. (1995) Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*; 92:3381.

Schwartz PJ (1997) The Long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol*; 22: 297-351.

Schwartz PJ, Strampa-Badiale M, Segantini A et al (1998) Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*; 338:1709.

Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. (2000) A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N Engl J Med*, 343:262

Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. (2001) Genotype—phenotype correlation in the long QT syndrome: gene specific triggers for the life threatening arrhythmias. *Circulation*; 103: 89-95.

Schwartz PJ, Garson AJr, Paul T et al. (2002) Guideline for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European society of Cardiology. *Eur Heart J*; 23: 1329-1344.

Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. (2004) Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT-syndrome. *Circulation*; 109: 1826- 1833.

Schwartz PJ (2006) Newborns ECGs screenings to prevent sudden cardiac death. *Heart Rhythm*; 11: 1353-1355.

- Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. (2006) The Jervell and Lange Nielsen syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation*; 113:783.
- Schwartz PJ (2006) The congenital long QT syndrome from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006. 259: 39- 47.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. (2009) Prevalence of Long QT syndrome. *Circulation*; 120: 1761-1767.
- Seth R, Moss AJ, McNitt (2007) Long QT syndrome, and pregnancy. *J Am Cardiol*; 49: 1092-1098.
- Shah MJ, Wieand TS, Rhodes LA, et al. (1997) QT and JT dispersion in children with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 8:642-648.
- Shimizu W, Antzelevitch C (1997) Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation*; 96:2038-2047.
- Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, et al. (1998) Improvement of repolarization abnormalities by a K⁺ channel opener in the LQT1 form congenital long-QT syndrome. *Circulation*; 97: 1581.
- Splawski I, Tristani-Firouzi, Lehman, et al. (1997) Mutations in the hminK gene causes long QT syndrome and suppress I-ks function. *Nat Genet*; 17:338.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. (2004) Ca_v1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 119:19.31.
- Swan H, Viitasalo M, Piip K, et al. (1999) Sinus node dysfunction and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol*; 34:823.
- Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, et al. (2007) Diagnosis miscues on congenital long QT syndrome. *Circulation*; 115:2163.

- Takenaka K, Ai T, Shimizu et al. (2003) Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation*; 92:3381.
- Tan HL, Bardai A, Shimizu W, et al. (2006) Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long QT syndrome: possible therapy implications. *Circulation* 114:20196-20103.
- Tranebjaerg L, Bathen J, Tyson J, et al. (1999) Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *Am J Med Genet*; 89:137
- Tester DJ, Will ML, Hagnlund CM, et al. (2005) Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2: 507.517.
- Tester DJ, Will ML, Hagnlund CM, et al. (2006) Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol*; 47:764-768.
- Tester DJ, Ackerman M (2009) Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden, unexpected death in infants and children. *Annu Rev Med*; 60: 1-16.
- Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, et al. (2002) Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen Syndrome). *J Clin Invest*; 110:381.
- Uldall P, Alving J, Hansen LK, et al. (2006) The misdiagnosed of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child*; 91: 219-221.
- Veldkam MW, Wilders R, Baartscheer A, et al. (2003) Contribution of sodium channel mutations to bradycardia and sinus node dysfunction in LQT3 families. *Cir Res*; 92:976.
- Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. (1992) The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med*; 327: 846.
- Vincent GM (1998) The molecular genetics of the long QT syndrome: genes cause fainting and sudden death. *Annu Rev Med*; 49:263.

- Wang Q, Curran, M, Splawski, I, et al. (1996) Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmia. *Nat Genet*; 12:17.
- Webster G, Berul CI (2008) Congenital long-QT syndromes: a clinical and genetic update from infancy through adulthood. *Trends Cardiovas Med*; 18:216-224.
- Wedekind H, Burde D, Zumhagen S, et al. (2009) QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *Eur J Pediatr*; 168:1107-1115.
- Wehrens XH, Vos MA, Doevendans PA, et al. (2002) Novel insights in the congenital Long QT syndrome. *Ann Intern Med*; 137:981.
- Wolf MJ, Zelster IJ, Salerno J, et al. (2007) Electrical storm in children with an implantable cardioverter defibrillator: clinical features and outcome. *Heart Rhythm* 4 (May Suppl): S43.
- Yang T, Roden DM (1996) Extracellular potassium modulation of drug block of I_{Kr} . Implication for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation*; 93: 407.
- Yasuda K, George H, Akiyoshi H, et al. (2008) Clinical and electrophysiological features of Japanese pediatric long QT syndrome patients with KCNQ1 mutations. *Pediatrics International*; 50; 611-614.
- Yoshinaga M, kamimura J, Fukushige T, et al. (1999) Face immersion in cold water induces prolongation of the QT interval and T-wave changes in children with nonfamilial long QT syndrome. *Am J Cardiol*; 83: 1494.
- Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. (1998) International Long-QT Syndrome Registry Research Group. Influence of genotype on the clinical course of the long Qt syndrome. *N Engl J Med*; 339:960-965.
- Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. (2000). Spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation*; 102:2849.

Zhou Z, Gon Q, Epstein ML, et al. (1998): HERG channel dysfunction in human long QT syndrome. Intracellular transport and functional defects. *J Biol Chem*; 273:21061-21066.