

Qual o Diagnóstico?

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 82 anos, branca, com história de fibrilação atrial paroxística (FA) há vários anos, com crises de palpitação com duração variável entre poucos minutos e várias horas, sem controle clínico, com uso de betabloqueadores e diltiazem. Apresentava queixas de cansaço aos esforços moderados, sem dor precordial ou síncope, com progressiva astenia e indisposição. Informou três internações prévias para cardioversão química de FA.

Apresentava antecedente de hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e doença aterosclerótica do coração, tendo sido submetida a angioplastia coronariana em 2014 com colocação de *stent* não farmacológico, sem infarto prévio. Vinha em uso regular de irbesartana 300 mg, clopidogrel 75 mg e levotiroxina 75 mcg. Ao longo dos últimos oito meses, houve piora das crises de FA, passando a fazer uso de propafenona em doses crescentes, inicialmente 150 mg BID, sem melhora dos sintomas, passando para 300 mg BID e atualmente 750 mg/dia (300 – 150 – 300 mg, distribuídos de 8/8 horas), sem controle das palpitações e com sensação de mal-estar e fraqueza.

Em exame físico, apresentava-se em bom estado geral, sem anormalidades significativas. Sua pressão arterial estava em 135/80 mmHg, com frequência cardíaca de 72 bpm, ritmo irregular por presença de extra-sístoles, bulhas normofonéticas em dois tempos e discreto sopro sistólico em foco mitral.

Os exames laboratoriais estavam dentro dos valores de normalidade. Trazia ecodopplercardiograma com ventrículo esquerdo (VE) com dimensões e contratilidade segmentar normais, fração de ejeção de 68%, discreta hipertrofia concêntrica do VE, átrio esquerdo com aumento discreto (44 mm), alteração da distensibilidade do VE, presença de insuficiência mitral discreta e ausência de hipertensão arterial pulmonar ou dilatação de câmaras direitas. Holter de 24 horas realizado um mês antes da consulta mostrava presença de ritmo sinusal, frequência mínima de 49, máxima de 86, com média de 64 bpm, presença de ectopias atriais raras (29 isoladas, 1 episódio de taquicardia atrial com 5 batimentos e frequência atrial de 108 bpm), ectopias ventriculares raras (78 isoladas, sem pares ou taquicardias ventriculares) com bloqueio AV do primeiro grau durante o sono, QRS com duração no limite máximo da normalidade (0,12 s) e alterações não isquêmicas da repolarização ventricular.

Seu eletrocardiograma (Fig. 1) apresentava presença de ritmo sinusal, discreto distúrbio da condução interatrial (duração da onda P de 125 ms), intervalo AV no limite superior da normalidade (0,20 s), QRS com 125 ms de duração e presença de extra-sístoles ventriculares isoladas. Chamou bastante a atenção a presença de alterações da repolarização ventricular, com supradesnivelamento do segmento ST nas derivações V1 e V2, com concavidade descendente “em sela” e inversão das ondas T. Essas alterações nos pareceram bastante sugestivas do padrão correspondente da síndrome de Brugada (SBr).

Nessa ocasião, optou-se pela suspensão da propafenona e introdução da amiodarona. Essa decisão baseou-se tanto na ineficiência do fármaco no controle das crises de FA quanto na interpretação de que a propafenona poderia ter algum papel no padrão eletrocardiográfico da SBr (ver discussão abaixo). Ainda, a prevenção de acidentes tromboembólicos foi otimizada, com a troca do clopidogrel por anticoagulante oral. A paciente não aceitou a sugestão de tratamento da FA por ablação por cateter.

Quinze dias após a troca da medicação antiarrítmica, a paciente retornou ao consultório, sendo realizado novo eletrocardiograma, apresentado na Fig. 2, com nítido desaparecimento do padrão de SBr.

A paciente apresentou grande melhora clínica, permanecendo por mais de dois anos sem recorrência clínica da FA, com controle através de Holter seriados sem alterações significativas, mantendo o padrão eletrocardiográfico livre do padrão de SBr.

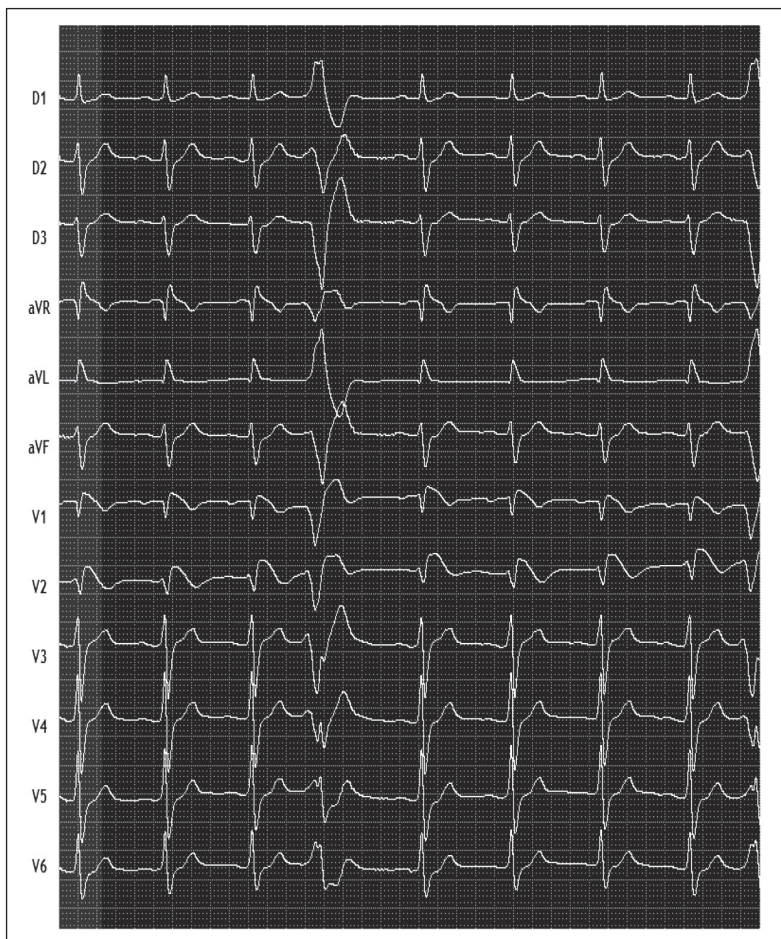


Figura 1. Traçado de eletrocardiograma de 12 derivações na primeira consulta ambulatorial, em uso de propafenona 750 mg/dia.

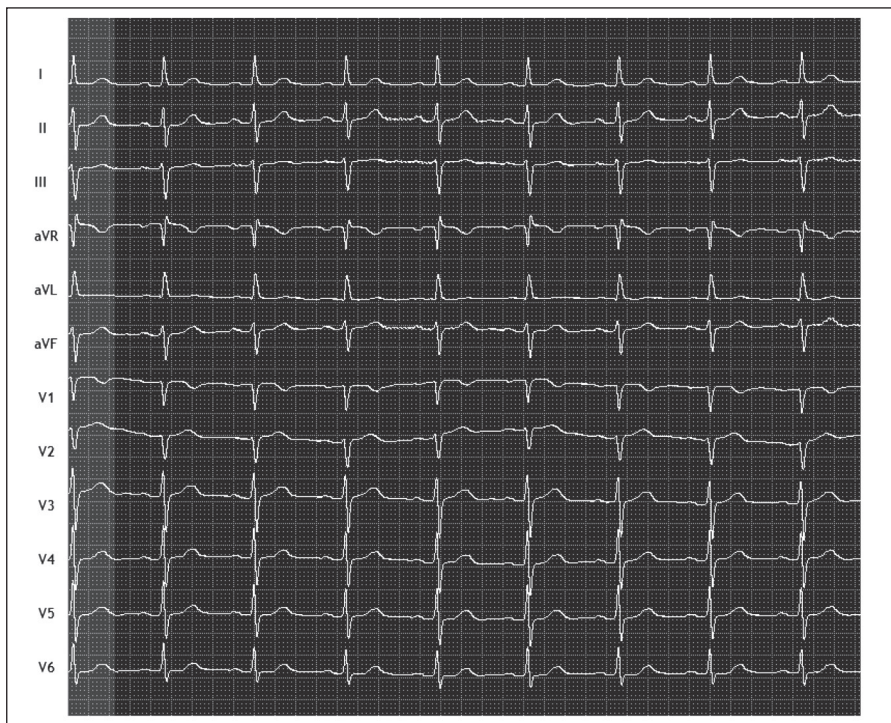


Figura 2. Traçado de eletrocardiograma de 12 derivações, obtido 15 dias após a suspensão da propafenona, substituída por amiodarona.

DISCUSSÃO

A síndrome de Brugada (SBr) é uma entidade clínica caracterizada pela presença de padrão de distúrbio da condução pelo ramo direito, supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas, risco de taquiarritmias ventriculares severas e de morte súbita cardíaca em pacientes com coração estruturalmente normal^{1,2}. Na sua fisiopatologia, há nítida compreensão de presença de doença geneticamente determinada, envolvendo genes responsáveis pelo transporte de íons de sódio, potássio e cálcio pela membrana celular dos cardiomiócitos². Trinta por cento dos pacientes com SBr apresentam mutação no gene SCN5A, responsável pela subunidade alfa dos canais de sódio, sendo que mais de 20 outras mutações podem estar envolvidas na sua manifestação fenotípica.

As alterações típicas do eletrocardiograma na SBr podem sofrer alterações dinâmicas dependentes de diversos fatores, como balanço autonômico, febre ou uso de fármacos.

As manifestações eletrocardiográficas clássicas da SBr podem apresentar-se espontaneamente ou ser desmascaradas pela administração endovenosa de drogas antiarrítmicas da classe I, como ajmalina, procainamida, flecainida ou pilsicainide. Quando o padrão eletrocardiográfico da SB é inconclusivo nas condições basais (SBr tipos 2 e 3) e torna-se típico após a sensibilização química (SBr tipo 1), classificamos como “SBr tipo 1 droga-induzida”. Essa manobra é utilizada rotineiramente nos laboratórios de eletrofisiologia para diagnóstico e estratificação de risco na SBr.

No entanto, o desenvolvimento de padrão eletrocardiográfico de “SBr droga-induzida” como consequência de efeito adverso de fármacos é muito menos conhecido e discutido⁵. De fato, diversos relatos na literatura têm demonstrado que, da mesma maneira que algumas drogas podem prolongar o intervalo QT e gerar a chamada “síndrome do QT longo adquirido”, alguns fármacos podem provocar manifestações clínicas e eletrocardiográficas compatíveis com a SBr tipo 1³⁻⁵. Entre os fármacos envolvidos na ocorrência do padrão fenotípico de “SBr droga-induzida”, estão as drogas antiarrítmicas da classe IC (propafenona, flecainida e pilsicainide, sendo que no Brasil somente a propafenona é comercializada), antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, agentes anestésicos/analgésicos (bupivacaína, propofol, procaína), antipsicóticos (lítium), antieméticos (metoclopramida). Cocaína e álcool também estão entre as drogas que podem induzir ao padrão de SBr. Uma lista completa dos fármacos potencialmente envolvidos na “SBr droga-induzida” pode ser encontrada no site www.brugadadrugs.org.

Alguns autores discutem a importância clínica da “SBr droga-induzida”, havendo interpretações de que esses casos representam simplesmente “fenocópia” do padrão clínico da SBr tipo 1 espontânea, ou seja, a manifestação eletrocardiográfica droga-induzida não teria o mesmo significado clínico. No entanto a maioria dos autores prefere ter cautela até que o real papel clínico desses casos esteja definido, preferindo o termo “SBr droga-induzida”³⁻⁶. Há relatos de que após uma parada cardiorrespiratória abortada, tanto a presença de SBr espontânea quanto de droga-induzida pode ter significados clínicos semelhantes⁷.

Uma importância prática da compreensão da chamada “SBr droga-induzida” é que muitos pacientes portadores de canalopatias como a SBr (manifesta ou latente), síndrome do QT curto, síndrome do Ponto J, entre outras, podem cursar com fibrilação atrial e ser tratados com propafenona, passando a manifestar risco aumentado de arritmias ventriculares potencialmente graves^{6,8}. Ainda não há consenso se todas as manifestações de “SBr droga-induzida” apresentam o mesmo significado prognóstico, havendo relatos de que fármacos diferentes e em doses diferentes podem apresentar riscos distintos de desenvolvimento de arritmias ventriculares⁹.

RESPOSTA

No presente momento, acreditamos que os pacientes que se apresentem com padrão clínico ou eletrocardiográfico compatível com SBr devam ser investigados sobre o eventual uso de fármacos que possam ser responsáveis pelo quadro e, caso essa informação seja positiva, suspender o uso de tal fármaco. Foi o que ocorreu com a paciente analisada neste artigo, diagnosticada como “SBr droga-induzida”, que foi revertida após a suspensão da propafenona.

Pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito de SBr devem receber a orientação de que vários fármacos podem gerar graves problemas clínicos. A divulgação de websites como www.brugadadrugs.org pode ajudar na prevenção de sérias complicações. Conhecer o potencial de risco da chamada “SBr droga-induzida” nos faz acreditar que é mandatória a realização de eletrocardiograma de 12 derivações em pacientes que iniciem o uso dos fármacos suspeitos de desmascarar casos latentes desse tipo de canalopatia, da mesma forma como fazemos com drogas com o poder de prolongar o intervalo QT. Na prática cardiológica, ter esse cuidado quando se prescreve a propafenona, um dos fármacos mais utilizados no tratamento da FA10, torna-se ao nosso ver um cuidado mais do que recomendável, mas indispensável.

REFERÊNCIAS

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(6):1391-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90253-J](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90253-J)
2. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932-63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
3. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guoe J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Heart Rhythm Society (HRS), and the Latin American Society of Cardiac Pacing and Electrophysiology (Sociedad Latino-Americana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]). *Europace* 2017;19(4):665-94. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.002>
4. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932-63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
5. Ramalho DD, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(5):435-46. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.07.010>
6. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, et al. Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome with Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. *Circ J.* 2019;83(3):532-9. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0643>
7. Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacol Ther.* 2017;176:48-59. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.001>
8. Li L, Ruan Y, Liu N, Zhao O, Zhang M, Li X, et al. “Pill-in-the-Pocket” Treatment of Propafenone Unmasks ECG Brugada Pattern in an Atrial Fibrillation Patient with a Common SCN5A R193Q Polymorphism. *Front Physiol.* 2019;10(356):1-8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00353>
9. Delise P, Allocca G, Sitta N, Migliore F, Dagradi F, Spazzolini C, et al. Cardiac arrest and Brugada syndrome: Is drug-induced type 1 ECG pattern always a marker of low risk? *Int J Cardiol.* 2018;254:142-145. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.118>
10. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):1-22.

AUTORES

Eduardo Rodrigues Bento Costa^{1,*}, Vagner Rossato Pegoraro¹, Andreza Chaguri Vellenich¹

Costa ERB  <https://orcid.org/0000-0002-3342-5369>

1. CardioRitmo – São José dos Campos/SP – Brasil.

***Autor correspondente:** educosta.cardiol@uol.com.br