

# Preditores Eletrocardiográficos de Síncope e de Morte Súbita em Portadores de Síndrome do QT Longo Congênito

Artigo Original

1

Electrocardiographic Predictors of Syncope and Sudden Death in Patients with Congenital Long QT Syndrome

Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Ieda Prata, Fernanda d'Araujo Costa Ferreira, Paulo Joaquim Sibilio Maldonado Filho, Fabíola Olanda Veronese, Eduardo Benchimol Saad\*

**Objetivo:** Definir critérios eletrocardiográficos preditores de eventos cardíacos (síncope ou morte súbita) em portadores da síndrome do QT longo congênito (SQTLc).

**Métodos:** Foram avaliados 11 pacientes portadores de SQTLc. Os critérios de inclusão foram: alta ou intermediária probabilidade para SQTLc. Os critérios de exclusão foram: baixa probabilidade para SQTLc e uso de drogas que prolongassem o intervalo QT. As seguintes variáveis foram analisadas: frequência cardíaca basal, intervalo QT corrigido (QTc), dispersão do QT e presença de alterações da repolarização ventricular. Esses parâmetros foram obtidos a partir de ECG basal realizado no momento do diagnóstico. O período de acompanhamento médio foi de 2,2 anos. Foi utilizado o teste do qui-quadrado para a análise estatística.

**Resultados:** A idade média ao diagnóstico foi de 24 anos e 82% eram do sexo feminino. Oito pacientes (73%) apresentavam síncope e 1 paciente (9,9%) apresentava história de morte súbita abortada. Apenas 1 paciente apresentava cardiopatia estrutural associada (defeito do septo AV-forma total). Os pacientes foram estratificados em dois grupos: Grupo I – com eventos cardíacos, e Grupo II - sem eventos cardíacos. A análise das variáveis estudadas evidenciou que a dispersão do QT >100ms foi o único critério eletrocardiográfico que apresentou correlação estatisticamente significativa ( $p < 0,038$ ) com a ocorrência de eventos cardíacos.

**Conclusão:** De todas as variáveis analisadas ao ECG basal, a dispersão do intervalo QT >100ms parece ser a única relacionada ao maior risco de eventos cardíacos.

**Palavras-chave:** QT longo, Síncope, Morte súbita, Intervalo QT, Dispersão do QT

**Objective:** To define electrocardiographic predictors of cardiac events (syncope or sudden death) in patients with congenital long QT syndrome (cLQT).

**Methods:** 11 patients with cLQT were evaluated, based on inclusion criteria of high or moderate probability for cLQT. Patients with low probability for cLQT or taking drugs that can prolong the QT interval were excluded. The following variables were analyzed: resting heart rate, corrected QT interval (QTc), QT dispersion and repolarization abnormalities. All variables were taken from basal ECGs obtained at the time of diagnosis. Patients were followed for a mean of 2.2 years. The chi-square test was used for statistical analysis.

**Results:** Mean age at diagnosis was 24 years and 82% were female. Eight patients (73%) presented with syncope and 1 (9.9%) had a history of aborted sudden death. One patient had structural heart disease (AV septal defect). Patients were divided in two groups: Group I – with cardiac events, and Group II – without events. From all the variables analyzed, only QT dispersion >100ms was associated with increased risk of cardiac events ( $p < 0.038$ ).

**Conclusion:** QT dispersion >100ms seems to be the only resting-ECG variable that can be correlated with increased risk of cardiac events in patients with cLQT.

**Keywords:** Long QT, Syncope, Sudden death, QT interval, QT dispersion

\*Serviço de Arritmia Invasiva e Estimulação Cardíaca do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

Correspondência: [lecamanho@globo.com](mailto:lecamanho@globo.com)

Luiz Eduardo Montenegro Camanho | Rua General Polidoro, 192 | Botafogo, Rio de Janeiro - RJ | 22280-000

Recebido em: 07/02/2007 | Aceito em: 01/03/2007

A SQTLC é uma doença congênita, caracterizada por síncope e/ou morte súbita (MS) secundária a arritmias ventriculares malignas por prolongamento da repolarização ventricular<sup>1,4</sup>. Há uma predominância no sexo feminino, sendo o risco de eventos cardíacos maior em homens na puberdade e em mulheres na fase adulta<sup>5,6</sup>. O padrão de hereditariedade pode ser autossômico recessivo (síndrome de Jervell e Lange-Neilsen)<sup>1</sup> ou dominante (síndrome de Romano-Ward)<sup>2,3</sup>.

Já foram descritas mutações em 7 genes (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CAV3*) que codificam os canais iônicos cardíacos (sódio e potássio) como causadoras da SQTLC<sup>7,8</sup>. A SQTLC é classificada em 6 subtipos clínicos: LQT1 a LQT6, sendo a LQT1 e a LQT3 as formas mais comuns. As manifestações clínicas também podem variar de acordo com o locus genético acometido: LQT1 - desenvolvimento de arritmias malignas durante o estresse físico ou emocional e LQT2 e LQT3 - síncope ou morte súbita durante o sono ou o repouso<sup>9-11</sup>.

As características clínicas variam desde pacientes assintomáticos até a presença de síncope, principalmente associada a estresse físico ou emocional, convulsão ou morte súbita. A arritmia mais frequentemente associada à síncope e morte súbita é a taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*) que pode degenerar em fibrilação ventricular<sup>12</sup>.

Classicamente, a SQTLC pode se apresentar em uma das três formas fenotípicas:

1. Síndrome de Romano-Ward (forma autossômica dominante): sintomas compatíveis com síncope, morte súbita e convulsão. Representa a forma mais comum e pode ocorrer em associação com diabetes, asma ou sindactilia;
2. Síndrome de Jervell-Lange-Nielsen: síncope e/ou morte súbita associada à surdez neurosensorial. Trata-se de uma forma rara de apresentação e geralmente com um prognóstico pior<sup>13</sup>;
3. Síndrome do QT longo esporádico: quadro clínico de síncope, convulsão e morte súbita com história familiar negativa para SQTLC.

Na literatura há alguns relatos que correlacionam a SQTLC à síndrome de morte súbita infantil<sup>8</sup>.

As características eletrocardiográficas descritas são:

1. Prolongamento do intervalo QT: intervalo QT corrigido (QTc) >0,46s em homens e maior que 0,47s em mulheres, podendo ser normal em 5%-6% dos pacientes<sup>14,15</sup>;
2. Dispersão do QT: trata-se da variabilidade do intervalo QT aferido nas 12 derivações do eletrocardiograma (ECG) de superfície, ou seja, a

diferença entre o maior e o menor valor medido do intervalo QT. Considera-se significativo uma dispersão do QT maior que 100ms<sup>16,17</sup>. Este critério reflete um estado de repolarização ventricular heterogênea, o que serve de substrato para a ocorrência de arritmias ventriculares malignas;

3. Morfologia da onda T: a onda T pode se apresentar de forma bifásica, bifida, entalhada ou com baixa amplitude. Essas alterações sugerem anormalidade da repolarização ventricular e estão associadas a um risco aumentado de eventos cardíacos<sup>18</sup>;
4. Alternância da onda T: a alternância de amplitude ou polaridade da onda T classicamente aparece durante estresse físico ou emocional, sendo considerada um precursor de *torsades de pointes*<sup>19</sup>;
5. Bradicardia sinusal: é uma manifestação que ocorre predominantemente na infância e na adolescência. Há descrição de déficit cronotrópico durante o esforço físico, pausas sinusais e, até mesmo, o aparecimento de bloqueios atrioventriculares<sup>15</sup>;
6. *Torsades de pointes*: trata-se de uma taquicardia ventricular polimórfica, que ocorre com dois padrões de apresentação: associada à bradicardia e marcante prolongamento do intervalo QT (forma clássica); e associada a um tônus adrenérgico aumentado e taquicardia sinusal<sup>20</sup>.

Devido às várias apresentações fenotípicas desta síndrome, o diagnóstico clínico é baseado nos critérios propostos por Schwartz<sup>21</sup> que classificou em três categorias as probabilidades para o diagnóstico:

- . <1 ponto: baixa probabilidade;
- . 2 a 3 pontos: probabilidade intermediária;
- . 4 pontos: alta probabilidade (Quadro 1).

A estratificação de risco desses pacientes é realizada basicamente por meio da história clínica, da documentação de arritmias ventriculares malignas, da duração do intervalo QTc, do gênero e do estudo genético<sup>10</sup>.

A mortalidade em pacientes sintomáticos não-tratados excede em 20% ao ano após o primeiro episódio sincopal e, aproximadamente, 50% em 10 anos após o início dos sintomas<sup>12</sup>.

As principais modalidades terapêuticas são: uso de betabloqueadores, ganglionectomia simpática cervicotorácica esquerda, implante de marca-passo definitivo e cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Os betabloqueadores e o marca-passo são considerados terapia de primeira linha, sendo o CDI reservado para os

**Quadro 1**  
**Crítérios diagnósticos para a SQTLC**

Achados Eletrocardiográficos *	Pontos
1. Intervalo QTc #	
>480ms	3
460ms-470ms	2
<460ms	1
2. Torsades de pointes	2
3. Alternância da onda T	1
4. Onda T entalhada em três derivações	1
5. Baixa FC para a idade	0,5
<b>História clínica</b>	
1. Síncope	
Com stress	2
Sem stress	1
2. Surdez congênita	0,5
<b>História familiar +</b>	
1. Familiares com diagnóstico de SQTLC	1
2. Morte súbita inexplicada em familiares diretos abaixo dos 30 anos de idade	0,5

(\*) Na ausência de causas secundárias para estas alterações

(#) Calculado pela fórmula de Bazett

(+) Não pode incluir o mesmo membro familiar em 1 e em 2

pacientes abortados de morte súbita e com risco intermediário e alto<sup>10</sup>. Os betabloqueadores reduzem, porém não eliminam o risco de eventos sincopais ou arritmias malignas<sup>22</sup>.

## Metodologia

De outubro de 2003 a janeiro de 2007, 11 pacientes consecutivos foram acompanhados após o diagnóstico clínico de SQTLC. Os critérios de inclusão foram: alta ou intermediária probabilidade para SQTLC. Os critérios de exclusão foram: baixa probabilidade para SQTLC e uso de drogas que prolongassem o intervalo QT. As seguintes variáveis foram analisadas: FC basal ( $\geq 60$ bpm e  $< 60$ bpm); QTc basal ( $\geq 500$ ms e  $< 500$ ms); Dispersão do QT ( $\geq 100$ ms e  $< 100$ ms); Presença de alterações da repolarização ventricular (alterações morfológicas da onda T e/ou alternância da onda T).

Essas variáveis foram obtidas a partir do ECG inicial realizado no momento do diagnóstico. O ECG era de doze derivações na velocidade de 25mm/s, ganho de 10mm:1mV e filtro de 0,05Hz a 150Hz.

Os pacientes foram estratificados em dois grupos: Grupo I (com eventos cardíacos) e Grupo II (sem eventos cardíacos). Os eventos cardíacos foram definidos como: síncope, documentação de

taquicardia ventricular polimórfica ou história de morte súbita abortada. O período de acompanhamento médio foi de 2,2 anos. Foi utilizado o teste do qui-quadrado para a análise estatística.

## Resultados

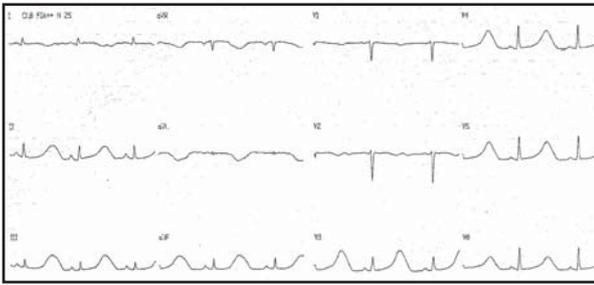
Foi analisada uma população de 11 pacientes com idade média de  $24 \pm 11,4$  anos (2 dias a 41 anos), sendo 9 pacientes (82%) do sexo feminino.

Todos os pacientes apresentavam alta probabilidade para o diagnóstico da SQTLC, baseado nos critérios diagnósticos propostos por Schwartz<sup>21</sup>.

A média geral do intervalo QTc em ambos os grupos estudados foi de 580ms, com a média da dispersão do QT de 107,4ms; 54,5% apresentavam alterações na onda T (entalhe e/ou alternância da polaridade da onda T).

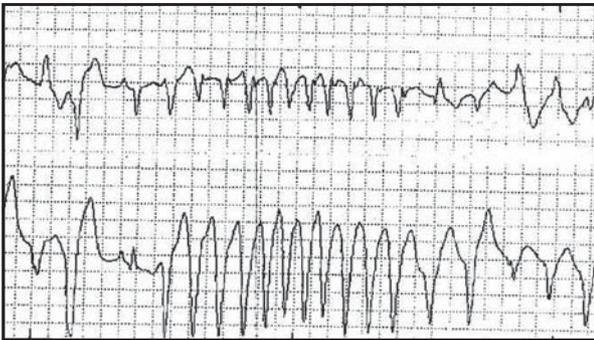
O Grupo I compreendeu 8 pacientes, com idade média de 27,1 anos, sendo todos do sexo feminino. Sete pacientes apresentavam síncope relacionada ao estresse e apenas 1 paciente apresentava síncope durante o repouso; 1 paciente teve morte súbita abortada por fibrilação ventricular; 1 paciente apresentava surdez congênita (síndrome de Jervell-Lange-Nielsen). A história familiar positiva para SQTLC foi evidenciada em 6 pacientes (75%). Apenas 1 paciente apresentava cardiopatia estrutural associada (defeito do septo AV - forma total). A média do intervalo QTc foi de 608,2ms (em 7 pacientes era acima de 500ms) e a média da dispersão do QT foi 123,7ms (em 5 pacientes era acima de 100ms) (Figura 1). A FC basal abaixo de 60bpm (bradicardia sinusal) foi observada em 3 pacientes. Foi possível documentar taquicardia ventricular polimórfica em 3 pacientes, por meio de Holter de 24 horas (Figura 2); em 4 pacientes foram observadas alterações de onda T (Figura 3).

O Grupo II compreendeu 3 pacientes, com idade média de 7,9 anos, sendo 2 pacientes do sexo masculino. Nenhum paciente apresentava surdez congênita e um deles apresentava cardiopatia estrutural (defeito do septo AV). A evidência de história familiar positiva para SQTLC ocorreu em 1 paciente. O intervalo QTc médio foi de 506,6ms (em 2 pacientes era acima de 500ms) e a dispersão do QT média foi 69,33ms (em nenhum paciente foi superior a 100ms). Não foi observada FC abaixo de 60bpm e em 2 deles foram documentadas alterações de onda T. Não foi



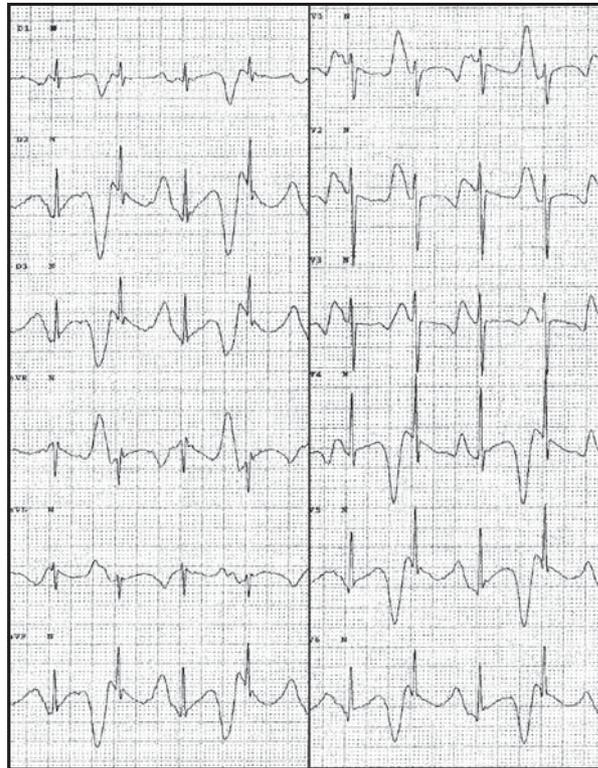
**Figura 1**

ECG de paciente do sexo feminino, 40 anos, com história de síncope desde a infância e história de morte súbita familiar. Intervalos QTc: 715ms; Dispersão do QT: 222ms.



**Figura 2**

Traçado de Holter que evidencia taquicardia ventricular polimórfica em paciente portadora de SQTLc



**Figura 3**

ECG de paciente (11 anos) do sexo feminino, com história de convulsão e síncope desde os 9 meses e surdez congênita (Jervell-Lange-Nielsen). Intervalo QTc: 670ms, com evidência de alternância de onda T.

possível documentar arritmia ventricular polimórfica em nenhum paciente. As características dos dois grupos estão apresentadas na Tabela 1.

A comparação entre os dois grupos e as variáveis FC basal (<60bpm), QTc basal (>500ms) e a presença de alterações da repolarização

ventricular não evidenciou diferenças estatisticamente significativas, com os respectivos valores de p: 0,21, 0,424 e 0,778. A dispersão do QT acima de 100ms foi a única variável que apresentou correlação estatisticamente significativa com a ocorrência de síncope e/ou morte súbita ( $p < 0,038$ ). A análise estatística está apresentada na Tabela 2.

**Tabela 1**

**Características clínicas dos portadores da síndrome do QT longo congênito**

Características	Geral	Grupo I (n, %)	Grupo II (n, %)
n	11(100,0%)	8 (73,0%)	3 (27,0%)
Idade (média)	24,08	27,10	7,90
Sexo feminino	9 (82,0%)	8(100,0%)	1 (33,0%)
Síncope	8 (72,0%)	8 (87,5%)	—
Surdez congênita	1 (9,0%)	1 (12,5%)	—
Hfam pos p/ SQTLc	7 (63,6%)	6 (75,0%)	1 (33,0%)
Intervalo QTc (média)	580,5ms	608,2ms	506,6ms
FC basal (média)	72bpm	63,2bpm	96,6bpm
Dispersão QT (média)	107,4±55ms	123,7ms	69,33ms
Alterações ST-T	6 (54,5%)	4 (50,9%)	2 (66,0%)

Grupo I - com eventos cardíacos; Grupo II - sem eventos cardíacos; Hfam pos p/ SQTLc=história familiar positiva para SQTLc; FC= frequência cardíaca

Tabela 2

## Variáveis eletrocardiográficas e a relação com eventos cardíacos em pacientes portadores de SQTLC

Variáveis		Grupo I (n)	Grupo II (n)	p
FC basal	<60bpm	3	0	0,21
	>60bpm	5	3	
QTc	>500ms	7	2	0,424
	<500ms	1	1	
Dispersão QT	>100ms	5	0	0,038
	<100ms	2	3	
ARV	Sim	4	2	0,778
	Não	3	1	

QTc=intervalo QT corrigido; FC=frequência cardíaca; ARV=alterações da repolarização ventricular

## Discussão

A SQTLC é uma desordem cardíaca genética relacionada aos canais iônicos, podendo cursar com síncope ou morte súbita por arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular polimórfica e/ou fibrilação ventricular). Devido ao grande espectro de apresentações clínicas<sup>23</sup>, uma estratificação de risco adequada para posterior definição terapêutica ideal permanece ainda como um desafio nessa condição clínica.

Os atuais avanços na terapia genética têm trazido grandes contribuições para um melhor entendimento e manejo desses pacientes<sup>10,11</sup>. No entanto, a estratificação de risco baseada no estudo genético ainda não é uma realidade na maioria dos centros, e, em função disso, os pesquisadores continuamente buscam aperfeiçoar os critérios eletrocardiográficos já consagrados, na tentativa de encontrar parâmetros mais simples e de mais fácil acesso.

O intervalo QTc basal acima de 500ms é um critério já definido como de elevado risco para a ocorrência de síncope e morte súbita<sup>14,24</sup>. Segundo Goldenberg et al.<sup>25</sup>, a determinação do intervalo QTc em vários estudos foi realizada baseando-se no registro eletrocardiográfico inicial e diagnóstico desta síndrome. Sendo assim, os autores enfatizam a importância da aferição seriada do intervalo QTc ao longo do acompanhamento, com o intuito de aperfeiçoar a estratificação de risco dessa população.

Na presente amostra, o intervalo QTc acima de 500ms não apresentou correlação estatisticamente significativa com a ocorrência de eventos cardíacos. Este dado explica-se, provavelmente, pelo número reduzido de pacientes e pelo fato de todos eles apresentarem alta probabilidade para o diagnóstico desta síndrome. No entanto, vale ressaltar, que a medida do intervalo QTc foi acima de 500ms em todos os oito pacientes com síncope.

A ocorrência espontânea de alterações da onda T é comumente observada antes de episódios de *torsades de pointes*<sup>20</sup>, sendo considerada um fenômeno precursor de arritmias ventriculares polimórficas. No entanto, no presente trabalho, essa alteração não foi capaz de prever o aparecimento de eventos cardíacos. Este dado é concordante com os achados da literatura e, apesar da sua relevância clínica, não há qualquer relato que o correlacione com a ocorrência de síncope e/ou morte súbita.

A dispersão do intervalo QT é um critério estudado há muito tempo. O valor da dispersão do QT acima de 100ms é um marcador já estabelecido de repolarização miocárdica heterogênea e conseqüente instabilidade elétrica ventricular<sup>16</sup>. Este se constitui em importante critério para a estratificação de risco, além de representar um marcador útil para avaliar a eficácia da terapêutica instituída.

Segundo Priori et al., um valor de dispersão do QT acima de 100ms apresenta uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 82% em discriminar pacientes respondedores ou não à terapia betabloqueadora<sup>17</sup>.

O reconhecimento e o diagnóstico clínico da SQTLC são fundamentais por ser condição fortemente associada à morte súbita que pode ocorrer ainda em fase precoce da vida. Esforços progressivamente maiores estão sendo feitos no sentido de aperfeiçoar a estratificação de risco e individualizar a terapêutica ótima para cada paciente.

## Limitações do estudo

Este estudo apresenta como principais limitações o número reduzido de pacientes, a falta de estudo genético dos mesmos e a necessidade de um período de acompanhamento maior. Objetivou-se apenas definir parâmetros eletrocardiográficos simples e úteis para a melhor estratificação de risco dessa população, sem correlacionar com a terapia instituída.

## Conclusão

De todas as variáveis analisadas ao ECG basal, a dispersão do intervalo QT >100ms parece ser a única relacionada ao maior risco de eventos cardíacos (síncope e/ou morte súbita).

## Referências

- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital sordomutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54:59-68.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie rare in eta pediatrica. *Clin Pediatr.* 1963;45:656-83.
- Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc.* 1964;54:103-106.
- Schwartz P, Priori S, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
- Hashiba K. Hereditary QT prolongation syndrome in Japan: genetic analysis and pathological findings of the conduction system. *Jpn Circ J.* 1978;42:1133-150.
- Locati E, Zareba W, Moss A, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 1998;97:2237-244.
- Tester DJ, Will ML, Haglund CM, et al. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2005;2:507-17.
- Arnestad M, Crotti L, Rognum T, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-67.
- Zareba W, Moss A, Schwartz P, et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339:960-65.
- Priori S, Schwartz P, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-874.
- Schwartz P, Priori S, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
- Schwartz P. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J.* 1985;2:399-411.
- Schwartz P, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation.* 2006;113:783-90.
- Moss A, Schwartz P, Crampton R, et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991;84:1136-144.
- Garson J, Dick M, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children: an international study of 287 patients. *Circulation.* 1993;87:1866-872.
- Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990;63:342-44.
- Priori S, Napolitano C, Diehl L, et al. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation.* 1994;89:1681-689.
- Malfatto G, Beria G, Sala S, et al. Quantitative analysis of T wave abnormalities and of their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:296-301.
- Zareba W, Moss A, Le Cessie S, et al. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1541-546.
- Roden D, Lazzara R, Rosen M, et al. Multiple mechanisms in the long QT syndrome. Current knowledge gaps, future and directions. *Circulation.* 1996;94:1996-2012.
- Schwartz P, Moss A, Vincent G, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation.* 1993;88:782-84.
- Sauer A, Moss A, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:329-37.
- Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:846-52.
- Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol.* 1993;72:23B-25B
- Goldenberg I, Mathew J, Moss A, et al. Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: the importance of the maximum corrected QT for risk stratification. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1047-1052.