

Síncope em Pacientes com Extra-Sístoles de Via de Saída de Ventrículo Direito e Sem Cardiopatia Estrutural Aparente

Syncope in Patients with Right Ventricle Outflow Tract Premature Beats and no Apparent Structural Cardiopathy

Ana Cristina Ludovice, Denise Tessariol Hachul, Francisco Carlos Darrieux, Silvana Cardoso Bastos, Eduardo Argentino Sosa, Mauricio Ibrahim Scanavacca

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP, São Paulo, SP

Objetivo: Estudar a prevalência de síncope neurocardiogênica em pacientes com síncope inexplicada e extra-sístoles ventriculares (EV), com morfologia de via de saída de ventrículo direito (VSVD) sem cardiopatia estrutural aparente.

Métodos: Noventa pacientes (66 mulheres, idade média de $40,2 \pm 16,95$ anos) com EV monomórficas com origem na VSVD foram avaliados prospectivamente. Cinquenta e quatro pacientes apresentavam síncope ou pré-síncope associadas ou não a palpitações; 27 apresentavam palpitações sem pré-síncope ou síncope, e 9 eram assintomáticos. Todos foram submetidos a ecocardiograma, ECG de alta resolução, ressonância magnética cardíaca e teste de esforço para afastar cardiopatia estrutural e taquicardia ventricular adrenérgico-dependente, e a monitorização com Holter e monitor de eventos sintomáticos para correlacionar os sintomas com a arritmia. A investigação de suscetibilidade a síncope neurocardiogênica foi avaliada pelo teste de inclinação (TI). Os grupos foram comparados quanto a sexo, idade, frequência e complexidade das extra-sístoles, com e sem esforço físico, resultado do TI e evolução clínica.

Resultados: No grupo com síncope e pré-síncope, o TI foi positivo em 38% dos casos e nos grupos com palpitações e assintomáticos, em 11% ($p = 0,0257$). Após orientação e tratamento da síncope neurocardiogênica, 85% dos pacientes com síncope e pré-síncope e TI positivo permaneceram assintomáticos durante seguimento médio de 40 meses. Dois pacientes com síncope e TI negativos apresentaram taquicardia ventricular sustentada espontânea durante a evolução clínica.

Conclusão: A prevalência de síncope neurocardiogênica em pacientes com EV idiopáticas de VSVD é alta. Pacientes com síncope recorrente inexplicada e EV idiopáticas devem ser mantidos sob investigação.

Palavras-chave: Extra-sístoles ventriculares, síncope neurocardiogênica, arritmias ventriculares, taquicardia ventricular.

Objective: Study the prevalence of neurocardiogenic etiology in patients with unexplained syncope and ventricular premature beats, with right ventricle outflow tract morphology (RVOT) and no apparent structural cardiopathy.

Methods: Ninety patients (66 women, mean age 40.2 ± 16.95 years of age) with monomorphic premature beats originated at RVOT were evaluated prospectively. Fifty-four patients reported syncopes or near-syncopes associated to palpitations or not; twenty-seven presented palpitations with no pre-syncope or syncope, and nine were asymptomatic. All patients were submitted to echocardiogram, high resolution ECG and cardiac MRI to rule out structural cardiopathy, to exertion test to rule out adrenergic dependent ventricular tachycardia, and ECG prolonged outpatient monitoring (Holter and symptomatic events monitor) to correlate symptoms and ventricular arrhythmias. Investigation on the susceptibility to neurocardiogenic syncope was evaluated by Tilt Table Test (TTT). Groups were compared regarding gender, age, premature beats frequency and complexity, at exertion or not, TTT results and clinical course.

Results: In the syncope and pre-syncope groups, TTT was positive for 38% of cases, and in groups with palpitations and asymptomatics, it was positive for 11% ($p = 0.0257$). After recommendations and treatment of neurocardiogenic syncope, 85% of syncope and pre-syncope patients and positive TTT was asymptomatic along the 40-month follow-up. Two patients with syncope and negative TTT presented spontaneous, sustained ventricular tachycardia during clinic course.

Conclusion: The prevalence of neurocardiogenic syncope in patients with idiopathic RVOT premature beats is high. Patients with recurrent, unexplained syncope and idiopathic VE must be kept under investigation.

Key words: Ventricular premature beats, neurocardiogenic syncope, ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia.

Correspondência: Denise Tessariol Hachul •

Rua Joaquim Cândido de Azevedo Marques, 1205 05688-021 – São Paulo, SP

E-mail: dhachul@cardiol.br

Artigo recebido em 25/10/05; revisado recebido em 21/11/05; aceito em 22/11/05.

As extra-sístoles ventriculares (EV) são observadas com frequência na prática clínica. Ocorrem em aproximadamente 1% dos indivíduos submetidos a um eletrocardiograma (ECG) de rotina, e em 50% a 73%, quando submetidos a monitorização ambulatorial do eletrocardiograma¹. Em geral, não provocam manifestações clínicas graves em indivíduos com coração estruturalmente normal à avaliação anatômica e funcional².

EV com morfologia sugestiva de origem na via de saída do ventrículo direito (VSVD) ao ECG são frequentemente observadas. Esses pacientes podem apresentar pré-síncope e síncope recorrentes, não sendo possível, na maioria das vezes, estabelecermos uma relação entre as alterações do ritmo com os sintomas durante a monitorização ambulatorial do ECG.

Síncope recorrente é um sintoma alarmante. Em indivíduos portadores de extra-sístoles ventriculares não raramente a etiologia da síncope é atribuída erroneamente a essa arritmia, independentemente da correlação clínica dos sintomas com os achados eletrocardiográficos.

A síncope neurocardiogênica é a etiologia mais freqüente de síncope em indivíduos sem cardiopatia aparente, não sendo observado nesse grupo de pacientes aumento do risco cardiovascular em relação à população normal^{3,4}. Seu diagnóstico é estabelecido pela história sugestiva, pela não-demonstração de origem arritmica e pelo teste de inclinação positivo.

O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência de síncope neurocardiogênica em pacientes com EV idiopáticas com origem na VSVD.

Métodos

Foram estudados prospectivamente noventa pacientes com média de $40,2 \pm 16,95$ anos de idade (entre seis e 79 anos), 66 do sexo feminino. Os critérios de inclusão no estudo foram: presença de EV idiopáticas com morfologia sugestiva de origem na VSVD, caracterizadas ao ECG de doze derivações pela morfologia de bloqueio de ramo esquerdo com eixo do QRS desviado para direita (complexos QRS positivos em D2, D3 e AVF); isoladas ou repetitivas (fig.1), e coração estruturalmente normal. Os critérios de exclusão foram: cardiopatia de qualquer etiologia (exceto prolapso da válvula mitral sem insuficiência valvar); taquicardia ventricular sustentada espontânea ou induzida ao esforço ou



Fig. 1 - ECG de paciente com EV idiopáticas com origem na VSVD.

no estudo eletrofisiológico; correlação de EV ou TVNS com os sintomas pré-síncope ou síncope, eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) positivo; EV polimórficas.

Os pacientes foram submetidos previamente a ampla avaliação subsidiária para afastar displasia arritmogênica do ventrículo direito por ecocardiografia (ECO), ressonância magnética cardíaca, ventriculografia radioisotópica e eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR). Para investigar a relação da arritmia com os sintomas, os pacientes foram submetidos a monitorização com Holter de 24 horas; monitor de eventos sintomáticos (*loop recorder*) e teste ergométrico.

Todos os pacientes foram submetidos ao teste de inclinação (TI) para avaliação da suscetibilidade a síncope neurocardiogênica. O TI foi realizado no período da manhã, de acordo com protocolo basal prolongado previamente descrito. Nos pacientes em que o TI basal prolongado apresentou-se negativo, foi realizado novo teste com sensibilização farmacológica com 1,25 mg de dinitrato de isossorbida via sublingual⁵. Medidas gerais dietéticas e comportamentais foram orientadas para todos os pacientes após o TI, no caso de resposta positiva. O tratamento farmacológico foi instituído em caso de persistência de sintomas, após as orientações iniciais. Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente a cada três meses. Avaliações adicionais foram realizadas em caso de síncope. Todos os pacientes consentiram em participar do protocolo de pesquisa, aprovado pela comissão científica e de ética da instituição.

Análise estatística - O tamanho amostral foi dimensionado para detectar diferenças maiores do que 20% na proporção de pacientes com resultado positivo no TI entre os grupos de pacientes sintomáticos e assintomáticos, com nível de significância de 5% e poder de teste igual a 80%. Os grupos de pacientes foram comparados quanto às variáveis quantitativas utilizando-se a análise de variância, para dados com distribuição normal, e o teste de Kruskal-Wallis, para dados em que a suposição de normalidade não era satisfeita. O teste qui-quadrado de Pearson⁶ e o teste exato de Fisher⁷ foram adotados para as comparações dos grupos quanto às variáveis qualitativas. Comparações múltiplas foram realizadas com base nas partições do qui-quadrado⁶⁻⁹.

Resultados

Os pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com a sintomatologia: I – pacientes com síncope (com ou sem

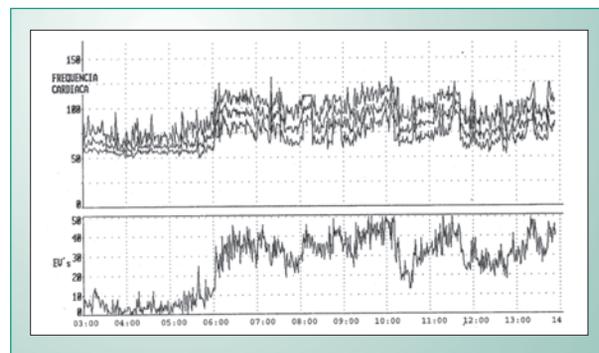


Fig. 2 - Holter de 24 horas, demonstrando a frequência das extra-sístoles.

Artigo Original

palpitações): n = 34; 24 mulheres com idade média de 37,4 ± 15,6 anos (8 a 77, mediana = 39); II – pacientes com pré-síncope (com ou sem palpitações): n = 20; quinze mulheres com idade média de 43,7 ± 13,4 anos (14 a 65, mediana = 47); III – pacientes com palpitações, mas sem manifestações de pré-síncope ou síncope: n = 27; 22 mulheres, com idade média de 42,8 ± 15,5 anos (14 a 73, mediana = 43); IV – pacientes assintomáticos: n = 9; cinco mulheres com idade média de 37 ± 23 anos (6 a 79, mediana = 27);

A comparação entre os grupos em relação às variáveis clínicas: idade (0,3901), sexo (0,1881) e número de extrasístoles ventriculares ao Holter de 24 horas (0,2128) não mostrou diferença significativa. Quando analisamos a presença ou não de TVNS, seja ao ECG de doze derivações, Holter de 24 horas ou teste ergométrico, também não observamos diferença significativa entre os grupos (p = 0,3613). No grupo com síncope, dois pacientes apresentaram aumento no número das extrasístoles ventriculares ao esforço; um deles apresentou fibrilação atrial paroxística no pico do esforço, desaparecendo após a interrupção desse, sem manifestação clínica. A maioria dos pacientes apresentou diminuição do número ou ausência de alterações no comportamento das extrasístoles ventriculares ao estresse físico. No grupo com palpitações observamos maior aumento no número das EV ao Holter de 24 horas em relação aos grupos de assintomáticos, com síncope e pré-síncope, embora sem diferença estatística (fig. 2).

Resultado do teste de inclinação - Houve diferença no comportamento dos grupos quanto à positividade do teste de inclinação (tab. 1). Ao agruparmos os pacientes com síncope

Grupo	TI + (%)	TI - (%)	Total
Síncope	14 (41)	20 (59)	34
Pré-síncope	7 (35)	13 (65)	20
Palpitações	4 (15)	23 (85)	27
Assintomático	0	9 (100)	9
Total	25	65	90

p(síncope versus pré-síncope) = 0,6246; p(palpitação versus assintomático) = 0,3902; p(síncope + pré-síncope versus palpitação + assintomático) = 0,0257.

Tabela 1 - Resultado do teste de inclinação nos diferentes grupos de pacientes

e pré-síncope e compararmos com os grupos com palpitações e assintomáticos, observamos diferença significativa em relação ao resultado do TI (fig. 3).

Trinta e oito por cento dos pacientes com síncope e pré-síncope apresentaram resultado do TI positivo para etiologia neurocardiogênica, enquanto nos pacientes com palpitações e assintomáticos, apenas 11% foram positivos (p = 0,0257). Os pacientes com TI positivos foram mais jovens do que aqueles com TI negativos (34,28 ± 16,01 versus 42,63 ± 15,63 anos, respectivamente, com p = 0,0271)

Evolução clínica - Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 37,7 ± 20,6 meses (mediana de quarenta meses). Os indivíduos assintomáticos foram mantidos sem medicação e nenhum apresentou manifestações clínicas durante o seguimento.

Os pacientes com palpitações e correlação dos sintomas com as EV receberam bloqueadores beta-adrenérgicos, ou antiarrítmicos. O controle clínico foi obtido em dezesseis pacientes (59,3%). Onze pacientes (40,7%) apresentaram persistência dos sintomas, sendo submetidos a ablação por radiofrequência (fig. 4).

Dos 21 pacientes com síncope e pré-síncope e TI positivos, oito (38%) apresentaram remissão dos sintomas apenas com medidas gerais. Dos treze (62%) pacientes que receberam também o tratamento farmacológico, somente três apresentaram recorrência dos sintomas durante o seguimento. Assim, 85,7% dos pacientes com TI positivo tornaram-se assintomáticos, e 14,3% apresentaram melhora dos sintomas durante o seguimento ambulatorial. Em nenhum desses pacientes foi documentada taquicardia ventricular sustentada (TVS) no seguimento. Entretanto, dois pacientes com síncope e TI negativo apresentaram TVS durante a evolução clínica. As TVS foram bem toleradas, e interrompidas na unidade de emergência. Não houve nenhum óbito no seguimento.

Discussão

Este estudo demonstra que pacientes com EV com morfologia sugestiva de origem na VSVD e coração estruturalmente normal, que se apresentam com síncope recorrentes inexplicadas, a etiologia vasovagal deve ser investigada e sua prevalência é alta (41%). Essa informação é relevante, pois pacientes com síncope recorrente e EV ao ECG podem ter taquicardias ventriculares sustentadas ou não sustentadas como causa das síncope, com prognóstico

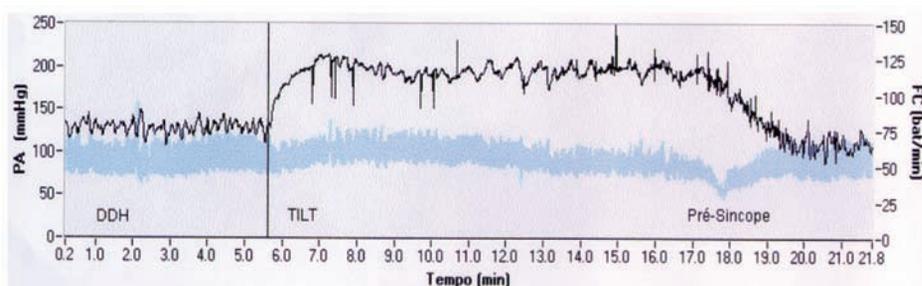


Fig. 3 - Teste de inclinação positivo em paciente com EV de VSVD. PA- pressão arterial; DDH- decúbito dorsal horizontal; TILT- inclinação ortostática; FC- frequência cardíaca.

e tratamento distintos¹⁰. Nesses casos, duas condições clínicas potencialmente associadas com risco de morte súbita devem ser investigadas e afastadas, a displasia ventricular arritmogênica e a taquicardia ventricular catecolaminérgica, condições em que a presença de síncope é um marcador de risco para presença de taquicardias sustentadas e morte súbita. Em nosso estudo, ecocardiograma e ressonância magnética do coração foram realizados sistematicamente e utilizados como critério de exclusão dos portadores com suspeita de displasia ventricular arritmogênica. A ventriculografia por radioisótopos também foi realizada nos casos duvidosos, e pacientes com VD aumentado ou diminuição da função ventricular foram excluídos. Pacientes com taquicardia catecolaminérgica apresentam, caracteristicamente, síncope ao esforço, e esse foi um critério de exclusão no recrutamento dos pacientes. Adicionalmente, a presença de EV polimórficas ao esforço também foi um critério de exclusão. Portanto, esse foi um grupo altamente selecionado. O fato de os exames para identificação dessas síndromes clínicas se mostrarem negativos

é uma condição tranquilizadora para os pacientes com extra-sístoles com origem na via de saída com síncopes recorrentes; entretanto, a falta de um diagnóstico conclusivo da etiologia da síncope é motivo de insegurança para os pacientes, suas famílias, e mesmo para os médicos assistentes, que acabam prescrevendo fármacos antiarrítmicos empiricamente.

O teste de inclinação, método utilizado para confirmar o diagnóstico de síncope vasovagal, é bastante específico, embora seu índice de positividade não ultrapasse 60% segundo a literatura¹¹⁻¹³. É possível que alguns pacientes que persistiram com síncope inexplicada tivessem também a etiologia vasovagal, mas a baixa sensibilidade do TI não permitiu a identificação deles. Nessa condição, o diagnóstico só pode ser definido pela documentação da síncope durante a monitorização prolongada do ECG pelos monitores de eventos externos ou implantáveis. O estudo eletrofisiológico também pode ser um método adicional na elucidação de alguns casos. Em nosso estudo, os dois casos de TVS documentados durante a evolução ocorreram em

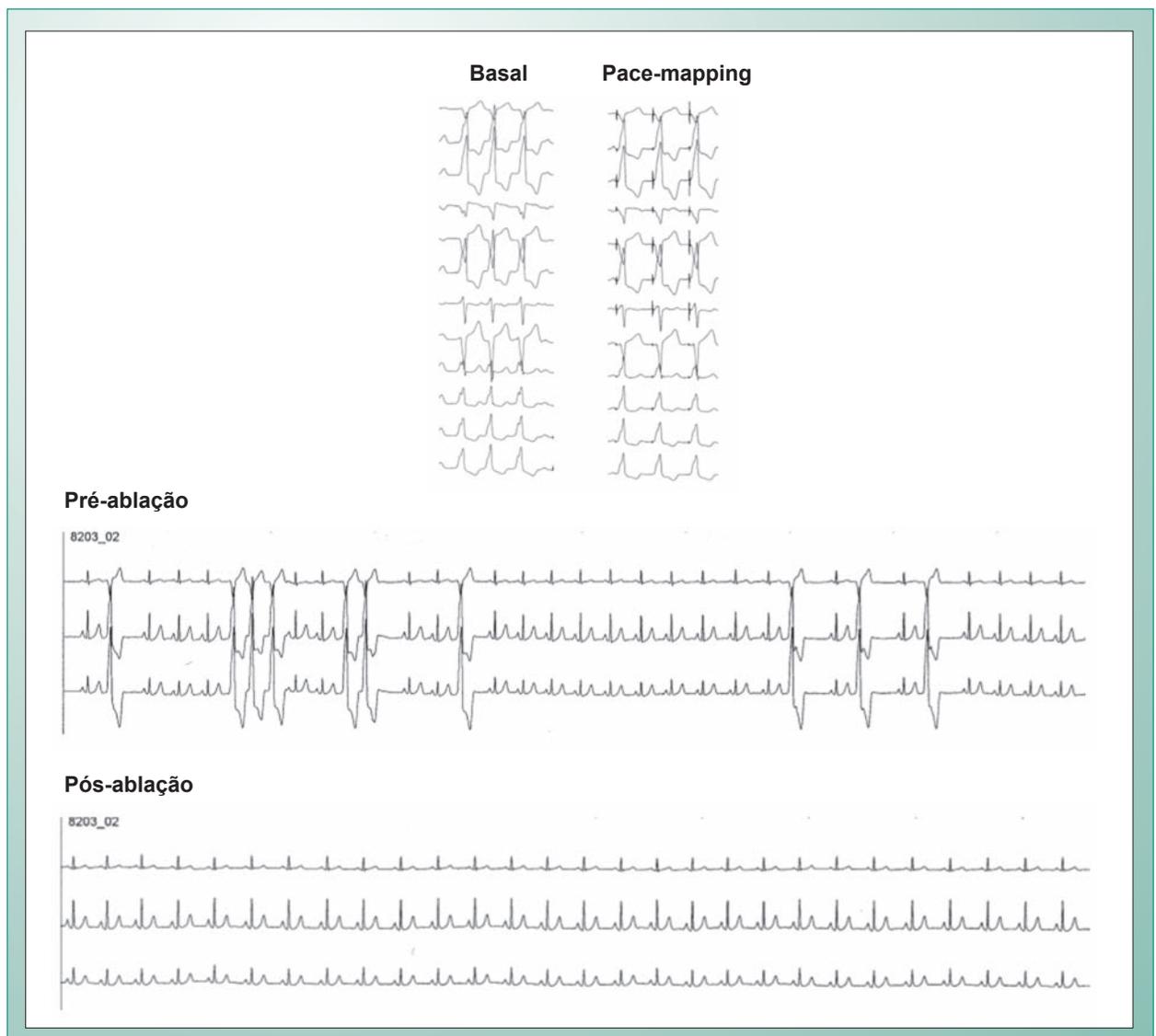


Fig. 4 - Ablação por radiofrequência das EV idiopáticas de VSVD.

Artigo Original

pacientes que persistiram com síncope inexplicada. Esse achado sugere que, embora com coração estruturalmente normal, o prosseguimento da investigação com EEF deveria ser recomendada em pacientes com recorrências frequentes, e, quando negativa, a monitorização prolongada de eventos deve ser considerada¹⁴⁻¹⁶.

A maioria dos pacientes de nosso estudo permaneceu assintomática durante o seguimento clínico. O mecanismo pelo qual o betabloqueador atua no controle dos sintomas não está bem definido. Krittayaphong e cols.¹⁷ estudaram pacientes com EV com origem na VSVD e observaram que o atenolol promoveu melhora dos sintomas clínicos e diminuição da frequência dessa arritmia ao Holter de 24 horas. Porém, os pacientes tratados com placebo também apresentaram melhora dos sintomas, embora não tenha havido variações da frequência da arritmia ventricular na monitorização ambulatorial. Essa observação reforça a ideia de que os sintomas desses pacientes não estão completamente relacionados à arritmia ventricular, mas possam estar associados a distúrbios do tono autonômico ou psicogênico. Hayashi e cols.¹⁸ demonstraram que a predominância do tono

simpático exerce um papel importante no desencadeamento de EV repetitivas ou TVS em pacientes com arritmia da VSVD sem cardiopatia estrutural, e que o propranolol não somente é capaz de diminuir a densidade de extra-sístoles, como também a sua complexidade.

Em nossa casuística, palpitações foram os sintomas mais recorrentes. Mesmo nos dois pacientes com documentação de TV sustentada espontânea durante a evolução clínica essas se correlacionaram com palpitações taquicárdicas e não com síncope ou pré-síncope.

Conclusões

A prevalência de etiologia neurocardiogênica em pacientes com síncope e EV originárias na VSVD sem cardiopatia estrutural é alta e deve ser sempre investigada, identificando pacientes que apresentam evolução clínica favorável e benigna. Nos pacientes que permanecem com síncope inexplicada recorrente, a investigação invasiva (EEF) deve ser considerada, assim como a monitorização ambulatorial prolongada do ECG.

Referências

1. Barret BN, Mandel WJ. The frequency and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals. *Progr Cardiovasc Dis.* 1981; 23: 299-319.
2. Seidl K, Hauer B, Zahn R, Senges J. High frequency catheter ablation as therapy of symptomatic ventricular extrasystole. *Z Kardiol.* 1997; 86: 211-20.
3. Sotoriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Eng J Med.* 2002; 12: 878-85.
4. Kapoor W. An Overview of the Evaluations and Management of Syncope. In: *Syncope: Mechanisms and Management.* Grubb BP, Olshansky B (Eds). Armonk, NY: Futura Publishing Co., 1998: PP 73-106. 38.5. Scanavacca MI, Brito S, Maia I, et al. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79(sup II): 1-50.
6. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics.* 2nd Ed. Massachusetts: PWS Publishers; 1986; 442-80.
7. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics.* 2nd Ed. Massachusetts: PWS Publishers; 1986; 467-72.
8. Fleiss JL. *Statistical Method for Rate and Propotion.* 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons; 1981; 138-43.
9. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics.* 2nd Ed. Massachusetts: PWS Publishers; 1986: 47; 326-32.
10. Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, et al. Acute and long term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1293.
11. Hachul DT, Sosa EA, Consolim F, et al. Valor diagnóstico do teste de inclinação na avaliação da síncope de origem indeterminada. Resultados preliminares. *Arq Bras Cardiol.* 1994; 62: 7-9.
12. Kapoor W, Smith M, Miller N. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med.* 1994; 97: 78-88.
13. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation.* 1996; 93: 973-81.
14. Simantirakis EN, Chrysostomakis SI, Manios E, et al. Insertable loop recorder in unmasking the causes of syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23 (10Pt1): 1573-5.
15. Khran AD, Klein GJ, Norris C, et al. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation.* 1995; 92: 1819-24.
16. Grubb BP. Dysautonomic (Orthostatic) Syncope. In: *Grubb BP, Olshansky B. (Eds). Syncope: Mechanisms and Management.* Armonk, NY: Futura Publishing Co., 1998; PP 107-126.
17. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, et al. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart Journal.* 2002; 144: E10.
18. Hayashi H, Fujiki A, Tani M, et al. Role of sympathovagal balance in the initiation of idiopathic ventricular tachycardia originating from the right ventricular outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997; 20 (10Pt1): 2371-7.