

## Taquicardia Ventricular em Lactente – Caso Clínico

TERESA NUNES, G. RODRIGUES, M. CORREIA, E. SANTOS, P. OOM, A. CARVALHO,  
M. TELLO, J. SOUSA, J. SEQUEIRA

*Clínica Universitária Pediátrica  
Hospital de Santa Maria*

### Resumo

A taquicardia ventricular (TV) é rara na criança sem patologia cardíaca. Os autores apresentam o caso clínico de um lactente de 5 meses de idade com vômitos persistentes que determinaram importante desequilíbrio electrolítico e terapêutica com cisapride associada a cimetidina. Desenvolveu taquicardia ventricular polimorfa seguida de fibrilhação ventricular. Recuperou após manobras de reanimação cardiorrespiratória, cardioversão externa e administração de lidocaína.

**Palavras-Chave:** Taquicardia ventricular, cisapride, criança.

### Summary

#### Infant with Ventricular Tachycardia – A Clinical Case

Ventricular tachycardia is rare in children without pre-existent cardiac disease. The authors present a clinical case of a five month old infant with a history of vomiting that caused an electrolyte imbalance and resulted in treatment with cisapride and cimetidine. He developed polymorphic ventricular tachycardia followed by ventricular fibrillation and recovered after cardiopulmonary resuscitation, cardioversion and lidocaine therapy.

**Key-Words:** Ventricular tachycardia, cisapride, child.

### Introdução

A TV é rara na criança sem patologia cardíaca <sup>(1)</sup>, pelo que perante esta arritmia deve excluir-se doença cardíaca estrutural ou electrofisiológica nomeadamente: miocardite/miocardiopatia, origem anómala das coronárias, ventrículo direito displásico arritmogénico, tumores intra-cardíacos, prolapso da válvula mitral, cirurgia cardíaca prévia, síndrome do QT longo congénito, síndrome de Wolf-Parkinson-White <sup>(2)</sup>. Na ausência destas situações deve procurar-se desequilíbrio electrolítico, toxicidade farmacológica <sup>(2)</sup> e taquicardia ventricular idiopática <sup>(3)</sup>.

Apresenta-se o caso clínico de uma criança em que foram excluídas doenças estruturais cardíacas major e em que foi identificado desequilíbrio electrolítico e interacção farmacológica, com toxicidade provável pelo cisapride.

Os autores fazem revisão da literatura em relação à toxicidade cardíaca do cisapride e discutem o provável mecanismo fisiopatológico envolvido neste caso.

### Material e Métodos

#### Caso Clínico

DCSHO, 5 meses de idade (data de nascimento: 2/3/99), raça caucasiana, natural e residente em Lisboa. Terceiro filho de pais jovens, saudáveis não consanguíneos, sem patologia cardíaca em idade pediátrica. Gestação vigiada, parto eutócico, de termo, hospitalar, somatometria ao nascer adequada à idade gestacional. Imunizações actualizadas. Sem patologia infecciosa relevante. Sem internamentos anteriores. Desenvolvimento psicomotor adequado à idade.

*Correspondência:* Teresa Nunes  
Clínica Universitária Pediátrica  
Serviço de Pediatria  
Hospital de Santa Maria  
Avenida Professor Egas Moniz  
1699 Lisboa

Aceite para publicação em 11/01/2001.  
Entregue para publicação em 03/10/2000.

Às 3 semanas de vida (com aleitamento materno exclusivo) inicia episódios diários de vômitos e regurgitação sem horário, tendo iniciado, por indicação médica, fórmula espessada para lactente e cisapride (0,2 mg/kg/dose, 3 tomas diárias). Aos 2 meses efectuou ecografia abdominal que foi considerada normal.

Teve um bom desenvolvimento estaturoponderal até aos 2 meses de vida (5800 g – percentil 90 do peso), altura em que começa a ter uma má progressão ponderal fazendo cruzamento de percentis.

Aos 4 meses efectua pHmetria que evidencia refluxo gastroesofágico (RGE) significativo, pelo que mantém a terapêutica com cisapride que, por iniciativa da mãe, desde então, passou a 5 tomas diárias.

Internado em 1/8/99 (5 meses) por vômitos incoercíveis e desidratação com perda de 10% do peso no último mês (peso à admissão – 6260g – P10). À entrada está prostrado, pálido, apirético, desidratado. A auscultação cardiopulmonar e palpação abdominal. Eram normais os exames laboratoriais revelaram: alcalose metabólica (pH: 7,58; HCO<sub>3</sub>: 47; pCO<sub>2</sub>: 51,3), hipocaliemia (K: 2,2 mmol/l), ureia sérica elevada (65 mg/dl) e densidade urinária elevada (1030). Foi medicado com soros e.v., potássio e.v., cisapride (0,2 mg/kg/dose – 3 tomas diárias) e cimetidina (10 mg/kg/dia e.v. em duas tomas).

No 2.º dia de internamento efectuou ecografia abdominal que mostrou estenose hipertrófica do piloro (EHP). Foi submetido nesse dia a piloromiotomia sob anestesia geral (sevoflurano, pentotal e fentanil). Durante a intervenção cirúrgica, com caliemia de 3,4 mmol/l, identifica-se taquicardia com frequência cardíaca (FC) superior a 200 batimentos por minuto (bpm) e outras alterações do ritmo que não foram valorizadas.

No pós-operatório instala-se progressivamente edema dos membros inferiores atribuído, de início, a hipoalbuminemia (2,9 g/dl) mas que agrava posteriormente com generalização. No 4.º dia pós-operatório foi introduzida alimentação oral que não tolerou pelo que ao 5.º dia reiniciou terapêutica com cisapride e cimetidina. Começou a notar-se má perfusão periférica, hepatomegalia, taquicardia e oligúria. Ao 6.º dia é transferido para a Unidade de Cuidados Especiais de Pediatria (UCEP) por arritmia e insuficiência cardíaca. O electrocardiograma (ECG) revelou períodos prolongados de taquicardia ventricular com intervalo QT normal e uma frequência de cerca de 300 bpm (Fig. 1). Na UCEP fez episódio de fibrilhação ventricular e paragem cardiorrespiratória. Foi submetido a reanimação, ventilação e cardioversão externa com sucesso (após 5 tentativas) e fez terapêutica com lidocaína (bólus e posteriormente perfusão em altas dose, até um máximo de 60 µg/kg/min). Ficou em ritmo sinusal com sístoles prematuras ventriculares frequentes e períodos de bigeminismo (Fig. 2), com frequência cardíaca de 170

bpm, apresentando salvas de T.V. sempre que se reduzia o ritmo de administração da lidocaína. O ecocardiograma mostrou câmaras cardíacas ligeiramente dilatadas e função sistólica ventricular esquerda comprometida. Fez terapêutica com dopamina (4 µg/kg/min), dobutamina (8 µg/kg/min) e nitratos percutâneos. Ao 12.º dia de internamento iniciou terapêutica com amiodarona oral (10 mg/kg/dia) tendo sido possível suspender a lidocaína 2 dias depois. Suspendeu aminas ao 15.º dia de internamento, altura em que se documentou melhoria da função ventricular esquerda.

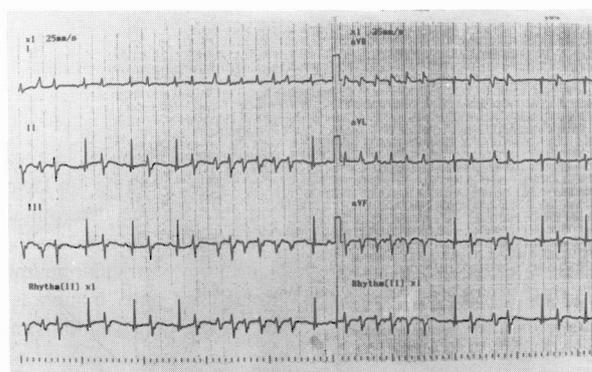


FIG. 1 – ECG com períodos de taquicardia ventricular.

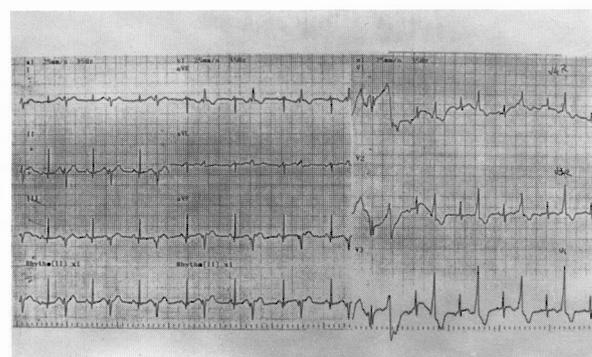


FIG. 2 – ECG com bigeminismo.

Transferido a 17/8/99 (16.º dia de internamento) para a enfermaria de Cardiologia Pediátrica, clinicamente bem, a tolerar a alimentação por tetina e em ritmo sinusal com frequência de 120 bpm. Manteve terapêutica com amiodarona (4 mg/kg/dia) até ao 23.º dia de internamento, tendo alta assintomático, em ritmo sinusal e sem terapêutica. O registo de ECG 24 horas efectuado após a alta não mostrou alterações.

## Discussão

A TV define-se como um ritmo cardíaco com 3 ou mais sístoles prematuras ventriculares com uma frequência superior a 120 bpm ou com 25% bpm mais do que o ritmo sinusal <sup>(1)</sup>. A incidência da TV em pediatria é desconhecida <sup>(1)</sup>, sendo muito menos comum do que a taquicardia supraventricular (TSV) <sup>(2)</sup>, respectivamente 6% e 94% dos diagnósticos de taquicardia <sup>(1)</sup>.

Perante este diagnóstico, particularmente com uma frequência elevada e polimórfica, tipo «Torsade de Pointes», é imperativa a instituição precoce do tratamento <sup>(1)</sup> pois induz instabilidade hemodinâmica e fibrilhação ventricular, tal como sucedeu à criança do caso apresentado.

A TV associa-se mais frequentemente do que a TSV a várias doenças cardíacas estruturais e electrofisiológicas (por exemplo prolongamento do intervalo QT congénito) mas pode estar implicado um desequilíbrio hidroelectrolítico ou toxicidade farmacológica <sup>(1, 2)</sup>.

Esta criança de 5 meses de idade sem doença cardíaca conhecida surge com TV e insuficiência cardíaca num contexto de EHP de evolução prolongada com vômitos persistentes e incoercíveis que condicionaram alterações electrolíticas importantes. A hipocaliemia atingiu um valor mínimo de 2,2 mmol/L e foi difícil de corrigir. A primeira vez em que, neste caso, são documentadas alterações de ritmo e taquicardia, foi durante a intervenção cirúrgica, em que o valor de potássio sérico prévio foi de 3,4 mmol/L. O desequilíbrio electrolítico parecia não ser suficiente como etiologia desta situação.

Os fármacos usados na indução anestésica não são associadas a TV.

Durante o pós-operatório a taquicardia que se documentou, inicialmente foi atribuída a febre ou ao choro intenso durante a observação.

Contudo, existia um fármaco administrado prolongadamente e em dose elevada desde 1 mês antes do internamento – o cisapride. Este fármaco com efeito procinético gastrointestinal tem sido, desde a sua aprovação para uso clínico nos Estados Unidos em Setembro de 1993, implicado em diversos eventos cardíacos: taquicardia <sup>(4)</sup>, arritmias ventriculares, Torsades de Pointes e prolongamento do QT <sup>(5)</sup>. Alguns casos tiveram desfecho fatal <sup>(6, 7)</sup>.

O intervalo QT mede-se entre o início do QRS e o final da onda T representando o período entre a actividade precoce ventricular e a completa recuperação ventricular, variando os valores normais consoante a FC (o aumento da frequência cardíaca determinaria um menor intervalo QT) <sup>(8)</sup>. Como formas adquiridas de prolongamento do intervalo QT são referidas alterações electrolíticas, fármacos, alterações estruturais cardíacas e alterações do sistema nervoso central.

O mecanismo geralmente referido como cardiotoxico do cisapride é o prolongamento do intervalo QT <sup>(5, 9)</sup>. Na criança apresentada nunca foi possível documentar esta alteração. Contudo, estudos *in vitro*, admitem outro mecanismo de acção do cisapride que determinaria um aumento da frequência cardíaca atribuída à sua propriedade agonista serotoninérgica <sup>(6)</sup>.

Assim, o cisapride tem sido contra-indicado <sup>(7)</sup> em arritmias, doenças cardíacas, síndromas com QT longo, associação com fármacos arritmogénicos que aumentam o intervalo QT, inibidores do sistema enzimático P450 3A4 <sup>(6, 9)</sup> responsável pelo metabolismo do cisapride, insuficiência renal, desequilíbrio hidroelectrolítico (hipocaliemia, hipomagnesemia, hipocalcemia). A empresa produtora divulgou avisos em relação às precauções e contra-indicações para o uso do cisapride <sup>(10)</sup>.

Em relação à prematuridade há autores que contra-indicam o uso de cisapride nos três primeiros meses de vida, devido a uma correlação significativa entre o intervalo QTc (intervalo QT corrigido para a FC) > 450 mseg e idade gestacional = ou < que 33 semanas <sup>(11)</sup>; outros recomendam apenas precauções no seu uso, recomendando uma dose de cisapride baixa (0,6-0,8 mg/kg/dia), com demonstração aos pais da dose a administrar, medição do intervalo QT antes e depois do início do tratamento (não iniciando se existir QT prolongado ou suspendendo se houver prolongamento deste intervalo) e fornecimento aos pais da lista de fármacos a não associar com esta terapêutica <sup>(12, 13, 14)</sup>.

Contra estas precauções referimos o actual desconhecimento dos valores normais para o intervalo QTc nas crianças, que se considera normal quando inferior a 450 mseg e claramente anormal quando superior a 470 mseg <sup>(13)</sup>.

Os relatos na literatura em relação aos eventos cardíacos associados ao uso do cisapride, referem que as alterações surgem geralmente no início da terapêutica, quando se aumenta a dose administrada <sup>(4, 5)</sup> ou quando se associa a outro fármaco que interfere com o metabolismo do cisapride <sup>(7)</sup>. Em mais de 50% dos casos verificou-se associação <sup>(7, 9, 12)</sup> com derivados imidazólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, metronidazol) ou macrólidos (eritromicina, claritromicina).

Neste caso a terapêutica não tinha sido iniciada recentemente nem estava, no momento, a fazer doses superiores às recomendadas. Contudo, durante o internamento associou-se outro fármaco – cimetidina, que fez até à intervenção cirúrgica e que foi novamente introduzida no pós-operatório no dia anterior ao episódio de fibrilhação ventricular.

A cimetidina é um antagonista dos receptores H<sub>2</sub> que tem efeito inibidor do citocromo P450 3A4 <sup>(6, 13, 15, 16, 17, 18)</sup>, estando descrita como sendo um dos fármacos que pode

interferir no metabolismo do cisapride aumentando os seus níveis séricos <sup>(19)</sup>. Num dos primeiros artigos publicados sobre as alterações cardíacas associadas ao cisapride, um dos 7 doentes estava também medicado com cimetidina <sup>(4)</sup>.

O mais importante no tratamento das arritmias provocadas pelo cisapride é a suspensão do fármaco. Vários autores documentam a resolução das alterações electrocardiográficas após a suspensão do fármaco e outros demonstram reprodutibilidade desses efeitos <sup>(4, 7)</sup>. A instituição de outras terapêuticas deve ser efectuada de acordo com o tipo de arritmia e o grupo etário.

No nosso caso foi instituída terapêutica com lidocaína e posteriormente com amiodarona, com boa resposta. A situação clínica descrita revestiu-se de grande gravidade mas teve uma evolução favorável, sem sequelas neurológicas. A criança ficou assintomática e sem qualquer terapêutica. Durante o internamento, por não se dispor de ECG prévio em relação ao que permitiu o diagnóstico de TV, não foi possível ter a certeza da inexistência de alterações electrofisiológicas prévias. Após a alta, fez avaliação cardiológica incluindo registo electrocardiográfico de 24 horas que não mostrou alterações. Não foram detectadas alterações estruturais nos vários ecocardiogramas efectuados. A ressonância magnética nuclear cardíaca seria necessária para exclusão, por exemplo, de displasia ventricular arritmogénica <sup>(1)</sup>, etiologia considerada pouco provável dada a boa evolução registada.

Em conclusão, temos a convicção de que o mecanismo fisiopatológico envolvido no caso clínico apresentado resultou de um desequilíbrio electrolítico – hipocaliemia e da toxicidade do cisapride resultante da interacção medicamentosa com a cimetidina – inibidor do citocromo P450 3A4.

Pensamos que é importante a divulgação e documentação destes casos em que se suspeita de toxicidade e interacção medicamentosa, de modo a que o uso dos fármacos se faça com pleno conhecimento das precauções necessárias e contra-indicações para o seu uso.

A Food and Drug Administration (FDA) em Março de 2000 refere até 31 de Dezembro de 1999, um total de 341 relatos de casos clínicos com anomalias de ritmo cardíaco, incluindo 80 mortes associadas ao uso de cisapride. A empresa produtora do cisapride decidiu deixar de comercializar este fármaco nos Estados Unidos em Julho de 2000 <sup>(20)</sup>.

## Bibliografia

- Dick II M, Russell MW. Ventricular tachycardia. In: Deal B, Wolff G, Gelband H (Eds). *Current Concepts in Diagnosis and Management of Arrhythmias in Infants and Children*. Armonk New York: Futura Publishing Co., 1998: 181-222.
- Bernstein D. Disturbances of rate and rhythm of the heart. In: Behrman, Kliegman, Arvin (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1335-43.
- Pfammatter J P, Thomas P. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood a multicenter study on clinical profile and outcome. *JACC* 1999; 33(7): 2067-72.
- Olsson S, Edwards TR. Tachycardia during cisapride treatment. *BMJ* 1992; 305: 748-9.
- Bran S, Murray W A, Hirsch I B, Palmer J. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995; 155: 765-8.
- Hill SL, Evangelista JK, Pizzi AM, Mobassaleh M, Fulton D, Berul CI. Proarrhythmia associated with cisapride in children. *Pediatrics* 1998; 101(6): 1053-6.
- Wysowsky D K, Bacsanyi J (FDA). Cisapride and fatal arrhythmias. *N Engl J Med* (letter) 335; 4: 290-1.
- Phibbs B P. Fatal arrhythmias: ventricular fibrillation, ventricular flutter, torsade, R-on-T phenomenon, standstill. In: Brandan P. Phibbs, eds. *Advanced ECG, Boards and Beyond*. 1st ed. Boston: Little, Brown and Company. 1997: 191-7.
- Drolet B, Khalifa M, Daleau P, Hamelin B A, Turgeon J. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998; 97: 204-10.
- Janssen Pharmaceutica, Inc Safety Advisory, Fev 1995.
- Medicines Control Agency and the Committee on Safety of Medicines (MCA/CSM). *Cur Problems Pharmacovigilance* 1998 24.
- Lander A. The risks and benefits of cisapride in premature neonates, infants, and children. *Arch Dis Child* 1998; 79: 469-71.
- Vandenplas Y, Belli D C, Benatur A, Cadranel S, Cucchiara S, Dupont C et al. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. A medical position paper of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(5): 518-28.
- Khoshoo V, Edell D, Clark R. Effect of cisapride on QT interval in infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2000; 105(2): 24e.
- Knodell R G, Browne D G, Gwozdz G P, Brian W R, Guengerich F P. Differential inhibition of individual human liver cytochromes P450 by cimetidine. *Gastroenterology* 1991; 101 (6): 1680-91.
- Von Rosenstiel N A, Adam D. Macrolide antibacterials-drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1995; 13(2): 105-22.
- Martínez C, Albet C, Agúndez J A G, Herrero E, Carrillo J A, Márquez M et al. Comparative in vitro and in vivo inhibition of cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H2-receptor antagonists. *Clin Pharmacol Therap* 1999; 65(4): 369-75.
- Michalets E L. Reviews of therapeutics. Update: clinically significant cytochrome P450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18(1): 84-112.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Center for Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry – Labelling guidance for cisapride oral suspension. Set 1997.
- FDA Talk Paper. Janssen Pharmaceutica stops marketing cisapride in the US. Mar 2000.