

<b>1. Introdução</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Contexto epidemiológico</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Padrões electrocardiográficos na Síndrome de Brugada</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Patogénese da Síndrome de Brugada</b> .....	<b>7</b>
<b>5. Factores que predisõem a sinais electrocardiográficos da Síndrome de Brugada e arritmias associadas</b> .....	<b>11</b>
<b>6. Manifestações clínicas</b> .....	<b>12</b>
<b>7. Diagnóstico</b> .....	<b>13</b>
7.1 Critérios de diagnóstico .....	13
7.2 Teste de provocação farmacológica.....	14
7.3 Papel do teste genético.....	16
<b>8. Prognóstico e estratificação do risco</b> .....	<b>16</b>
8.1 Factores de risco clínicos para morte cardíaca súbita.....	17
8.2 Morte cardíaca súbita ou síncope prévias .....	17
8.3 Papel do estudo electrofisiológico .....	19
<b>9. Tratamento</b> .....	<b>23</b>
9.1 Cardiodesfibrilhador Implantável .....	24
9.2 Terapêutica farmacológica.....	26
9.3 Opções terapêuticas alternativas .....	27
<b>10. Conclusões</b> .....	<b>28</b>

## **Resumo**

A presente tese de mestrado consiste numa revisão bibliográfica da Síndrome de Brugada, entidade clínica conhecida pela associação com um alto risco de morte súbita, como consequência de taquicardias ventriculares polimórficas ou fibrilhação ventricular, na ausência de cardiopatia estrutural, em particular nos homens, durante a terceira ou quarta décadas de vida.

Os objectivos definidos são os seguintes: a) conhecer o contexto epidemiológico e a patogénese desta síndrome; b) caracterizar a síndrome no que respeita à clínica, critérios de diagnóstico e padrão electrocardiográfico característico; c) abordar o papel, ainda controverso, dos testes de provocação farmacológica e dos estudos electrofisiológicos, na estratificação do risco e no prognóstico da Síndrome de Brugada; d) discutir a terapêutica actualmente disponível e com eficácia comprovada.

A Síndrome de Brugada representa uma entidade clínica hereditária, sendo a mutação do gene SCN5A, que codifica uma subunidade dos canais de sódio cardíacos, a primeira que lhe é associada, apenas, contudo, presente em 15-30% dos doentes.

Caracteriza-se pela presença de elevação do segmento ST nas derivações pré-cordiais direitas (V1-V3) no electrocardiograma, que está frequentemente oculta, mas pode ser revelada com a utilização de bloqueadores dos canais de sódio ou por registos obtidos com as derivações pré-cordiais direitas elevadas dois espaços intercostais.

Um relatório consensual, publicado em 2002, delineou critérios de diagnóstico para a síndrome (Wilde *et al.*, 2002). Um segundo relatório consensual, publicado em 2005, foca esquemas de estratificação de risco e abordagens terapêuticas (Antzelevitch *et al.*, 2005).

A estratificação dos pacientes assintomáticos permanece controversa, especialmente no que respeita à utilidade dos estudos electrofisiológicos.

Vários estudos demonstraram a ineficácia dos fármacos anti-arrítmicos na prevenção de morte súbita, sendo a única terapêutica efectiva disponível a implantação de um cardiodesfibrilhador implantável.

***Palavras-Chave:*** *Brugada syndrome, SCN5A mutations, diagnosis, programmed ventricular stimulation, prognosis, risk stratification, implantable cardioverter-defibrillator*

## **1. Introdução**

Actualmente, a morte súbita reveste-se de enorme importância epidemiológica. A investigação das etiologias que lhe estão subjacentes, designadamente das “doenças eléctricas do coração”, tem resultado na detecção de novas entidades, determinadas geneticamente e envolvendo o coração de forma diferenciada.

A escolha da Síndrome de Brugada (SB) deve-se ao facto de constituir uma entidade clínica de descoberta recente, grande impacto epidemiológico e alvo de intenso debate científico, como se pode verificar pelo crescimento exponencial do número de casos diagnosticados e de artigos publicados definindo a clínica e as bases genética, molecular, iónica e celular da patologia.

A metodologia utilizada teve por base uma aprofundada pesquisa bibliográfica sobre a SB, dada a multiplicação de artigos que têm vindo a ser publicados, particularmente no que concerne à estratificação de risco, prognóstico, tratamento e diagnóstico diferencial com outras patologias.

## 2. Contexto epidemiológico

A maioria dos casos de morte cardíaca súbita (MCS), por fibrilhação ventricular, está associada a alterações da estrutura cardíaca, particularmente à doença das artérias coronárias. A morte súbita (MS) é incomum, na ausência de alterações da estrutura cardíaca, representando cerca de 5% num estudo de autópsia de 270 casos (Chugh *et al.*, 2000). Foram identificadas algumas causas de MCS em doentes com corações aparentemente normais, entre elas a SB.

A SB manifesta-se geralmente na idade adulta e a idade média de MS é de  $41 \pm 15$  anos, com registos de óbitos variando entre 2 dias e 84 anos (Antzelevitch *et al.*, 2005). Esta síndrome parece ser responsável por 4–12% de todos os casos de MS e por cerca de 20% das mortes em doentes sem alterações estruturais miocárdicas. Acredita-se que, em alguns países, a SB é a segunda causa mais comum de morte na população dos adultos jovens, logo após os acidentes rodoviários (Nademanee *et al.*, 1997; Antzelevitch *et al.*, 2005).

Estima-se que a incidência da SB seja de 5 casos por 10.000 habitantes (Antzelevitch *et al.*, 2005). Contudo, é difícil confirmar a real incidência da patologia na população em geral, devido à natureza dinâmica do padrão no electrocardiograma (ECG), à ocorrência mais comum dos padrões electrocardiográficos de tipo 2 e 3, que não constituem a base do diagnóstico da SB e, possivelmente a razão mais importante, ao insuficiente conhecimento desta patologia entre os médicos (Kucharczyk-Foltyn *et al.*, 2007).

Os estudos em populações heterogéneas sugerem que a maioria dos indivíduos afectados seja Asiática (Alings & Wilde, 1999). Foram descritas importantes diferenças étnicas e geográficas. Num estudo japonês, foi observado um padrão electrocardiográfico tipo 1 em 12 de 10.000 habitantes, enquanto os escassos dados disponíveis na América do Norte e populações europeias apontam para uma prevalência muito inferior (Hermida *et al.*, 2000; Miyasaka *et al.*, 2001; Donohue *et al.*, 2008). De facto, a cultura do sudeste asiático reconheceu há muito tempo a chamada síndrome da morte súbita inexplicada (*SUDS*), também designada *bangungot* nas Filipinas, *Pokkuri* no Japão, ou *Lai Tai* na Tailândia, hoje reconhecida como sendo genética, fenotípica e funcionalmente a SB (Vatta *et al.*, 2002). A *SUDS* é considerada endémica, nestes países, e uma das principais causas de morte em jovens do sexo masculino com menos de 50 anos (Antzelevitch & Brugada, 2006).

O padrão de Brugada é muito mais comum nos homens do que nas mulheres, podendo ser nove vezes mais frequente no primeiro grupo (Matsuo *et al.*, 2001). Não são claras as razões para a maior predominância masculina numa patologia com transmissão autossómica dominante. Os

modelos animais sugerem que o impacto da testosterona nas correntes iónicas, em particular nas correntes externas de potássio, pode contribuir para uma maior incidência das manifestações clínicas da SB nos homens (Di Diego *et al.*, 2002; Bai *et al.*, 2005).

A SB é raramente diagnosticada nas crianças. Deste modo, em crianças com SB, as manifestações clínicas e ocorrências de arritmia são invulgares, mas há maior probabilidade de arritmias durante episódios febris (Probst *et al.*, 2007; Skinner *et al.*, 2007). As possíveis razões para uma apresentação tardia incluem o impacto dos efeitos hormonais (Di Diego *et al.*, 2002; Bai *et al.*, 2005) e a degradação estrutural progressiva dos miócitos (Frustaci *et al.*, 2005).

### 3. Padrões electrocardiográficos na Síndrome de Brugada

A SB associa-se a um padrão electrocardiográfico característico, que consiste no pseudobloqueio completo do ramo direito e elevação persistente do segmento ST nas derivações V1 a V3 (Brugada & Brugada, 1992; Brugada & Brugada, 1996; Alings & Wilde, 1999). Foram descritos casos isolados que envolvem as derivações inferiores, apresentando esses doentes uma mutação única (Potet *et al.*, 2003).

A característica comum dos três tipos de alterações electrocardiográficas é uma elevação em J de pelo menos 2 mm em duas ou três derivações pré-cordiais direitas (V1–V3), na ausência de uma etiologia conhecida. Diferem quanto à natureza da elevação do segmento ST e morfologia da onda T. O tipo 1, referido como padrão de Brugada tipo arqueado (*coved type*), é caracterizado por uma elevação convexa (“lacunar”) do segmento ST de pelo menos 2 mm, seguida de uma onda T negativa. O tipo 2 é caracterizado por uma elevação côncava (*saddleback*) do segmento ST de pelo menos 1 mm, seguida de uma onda T positiva ou bifásica. O tipo 3 é caracterizado por uma elevação côncava do segmento ST de menos de 1 mm, seguida de uma onda T positiva (*vidé tabela 1 e fig.1*).

Característica	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Amplitude da onda J	≥2 mm	≥2 mm	≥2 mm
Onda T	negativa	positiva ou bifásica	positiva
Configuração segmento ST	gradualmente descendente	elevação ≥ 1 mm	elevação < 1 mm

Tabela 1. Padrões electrocardiográficos na Síndrome de Brugada. Adaptado de Wilde *et al.*, 2002.

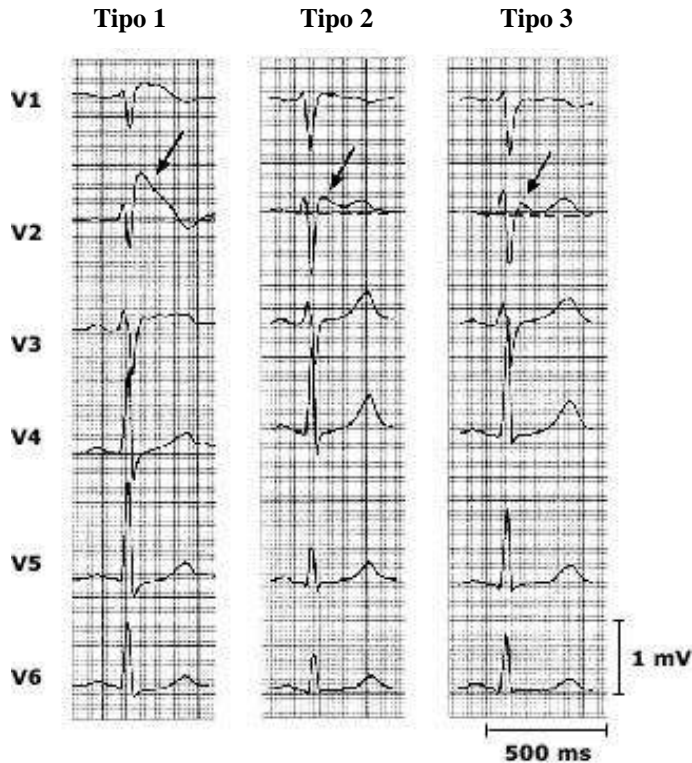


Fig. 1 Padrões de elevação do segmento ST na Síndrome de Brugada. Adaptado de Wilde *et al.*, 2002.

A alteração das derivações pré-cordiais direitas para o segundo ou terceiro espaço intercostal pode aumentar a sensibilidade de detecção das alterações electrocardiográficas na SB (Sangwatanaroj *et al.*, 2001; Antzelevitch *et al.*, 2005). Num estudo de 98 homens com um membro da família com padrão electrocardiográfico tipo 1, os que tinham um ECG com padrão tipo 1 só nas derivações pré-cordiais altas apresentavam uma taxa de episódios cardíacos semelhante, durante mais de 1 ano de seguimento, aos doentes com ECG tipo 1 com posicionamento padrão das derivações pré-cordiais (Miyamoto *et al.*, 2007).

A onda S alargada nas derivações laterais esquerdas, que é característica do bloqueio completo do ramo direito, está ausente, na maioria dos doentes com SB. Esta observação sugere a existência de uma elevação (*takeoff*) do segmento ST no pré-córdio direito, ou seja, uma onda “J” mais do que um verdadeiro bloqueio completo de ramo direito (Alings & Wilde, 1999).

O prolongamento do intervalo QT pode ser observado nas derivações pré-cordiais direitas (Pitzalis *et al.*, 2003). O grau de prolongamento é geralmente modesto, embora alguns doentes apresentem mutações que causem SB e síndrome do QT longo. (Clancy & Rudy, 2002; Grant *et al.*, 2002).

Em alguns doentes, as alterações características do ECG são intermitentes. Este facto foi comprovado num grupo de 43 doentes com SB, nos quais foram obtidos vários ECGs durante um período de seguimento médio de 18 meses. Entre 15 doentes com um ECG tipo 1 espontâneo

à apresentação, 14 tiveram pelo menos um ECG não-diagnóstico (tipo 2, 3 ou normal) durante o seguimento. Entre 28 doentes cujo ECG inicial foi não-diagnóstico, 8 desenvolveram alterações electrocardiográficas características do tipo 1 durante o seguimento (Veltmann *et al.*, 2006). Desta forma, as flutuações no padrão do ECG parecem ser comuns na SB.

O padrão característico do ECG é apenas uma componente dos critérios de diagnóstico da SB. Considera-se que os doentes com características típicas no ECG, sem outros critérios clínicos, apresentam o padrão Brugada, mas não a SB (Wilde *et al.*, 2002).

## **4. Patogénese da Síndrome de Brugada**

Vários factores podem contribuir para as manifestações clínicas da SB, incluindo mutações genicas, alterações no ventrículo direito, substrato arritmogénico e tónus autonómico.

A SB é transmitida de modo autossómico dominante, com penetração variável. O gene SCN5A, que codifica a subunidade  $\alpha$  dos canais de sódio cardíacos, localizado no cromossoma 3, foi o primeiro gene a ser associado à SB (Chen *et al.*, 1998; Meregalli *et al.*, 2005). Foram identificadas mais de 80 mutações deste gene, que condicionam alterações de perda de função e resultam numa variedade de alterações na actividade dos canais de sódio, incluindo diminuição quantitativa de expressão, alterações na voltagem e activação dependente do tempo, e recuperação acelerada ou prolongada da inactivação (Antzelevitch *et al.*, 2005). Adicionalmente, as mutações podem explicar a capacidade dos bloqueadores dos canais de sódio revelarem as alterações electrocardiográficas em alguns pacientes (Hong *et al.*, 2004; Antzelevitch *et al.*, 2005). Os canais de sódio miocárdicos alterados diminuem o influxo da corrente de sódio, reduzindo, assim, a duração normal do potencial de acção. Para além disso, uma corrente externa transitória proeminente, designada  $I_{to}$ , no epicárdio ventricular direito encurta ainda mais o potencial de acção (Yan & Antzelevitch, 1999).

Existem, contudo, considerações importantes que devem ser tecidas relativamente à mutação no gene SCN5A. Esta mutação também está associada a outras alterações electrofisiológicas, tais como a síndrome do QT longo congénita tipo 3, defeitos da condução AV isolados, síndrome da doença do nó sinusal congénito e cardiomiopatia dilatada familiar com defeitos de condução e susceptibilidade para fibrilhação auricular (FA). As manifestações clínicas divergentes são, provavelmente, consequência das diferenças nas alterações electrofisiológicas induzidas pelas mutações específicas (Priori *et al.*, 2000; Clancy & Kass, 2002; Smits *et al.*, 2005). Note-se que a mutação do gene SCN5A está presente em apenas 15–

30% dos doentes com SB, pelo que permanece por esclarecer a etiologia dos restantes casos. Por último, apesar da existência de uma distribuição uniforme na transmissão genética, o fenótipo clínico é observado 8 a 10 vezes mais nos homens do que nas mulheres, o que se deve, provavelmente, à maior intensidade da corrente externa transitória,  $I_{(to)}$ , no epicárdio ventricular direito do sexo masculino. Este facto parece resultar de uma inactivação mais rápida dos canais  $I_{(to)}$  nas mulheres ou da diferença na sua densidade entre os sexos (Di Diego *et al.*, 2002). Como já referido anteriormente, pensa-se que o relativo excesso do fenótipo masculino possa ser uma consequência do papel da testosterona (Francis & Antzelevitz, 2005).

Weiss *et al.* (2002) relacionaram a SB com outro *locus* no cromossoma 3 e, recentemente, o mesmo grupo descobriu a referida mutação no gene glicerol-3-fosfato desidrogenase 1-like (GPD1L), que resulta na diminuição da expressão de SCN5A na superfície da membrana e reduz a corrente de sódio (London *et al.*, 2007). Nesta árvore genealógica, a SB é caracterizada por alterações progressivas da condução e um prognóstico relativamente bom (Weiss *et al.*, 2002).

O terceiro e quarto genes associados à SB foram identificados recentemente e codificam as subunidades  $\alpha 1$  (CACNA1C) e  $\beta$  (CACNB2b) dos canais de cálcio cardíacos tipo L. Em alguns casos, estas mutações também foram relacionadas com uma duração do intervalo QRS inferior ao normal, criando uma nova entidade clínica que consiste na síndrome de Brugada/QT curto (Antzelevitch *et al.*, 2007).

Delpón *et al.* (2008) obtiveram evidências definitivas que o gene KCNE3 tem um papel funcional na modulação da  $I_{(to)}$  no coração humano normal e sugerem que mutações neste gene podem levar ao desenvolvimento da SB.

A SB não é geralmente associada a patologia cardíaca estrutural. Contudo, é provavelmente mais exacto classificar a SB como uma patologia que ocorre em corações aparentemente normais, visto existir alguma evidência da ocorrência de ligeiras alterações estruturais ou microscópicas, incluindo dilatação do trato de saída do ventrículo direito e inflamação localizada e fibrose.

No estudo de Takagi *et al.* (2001), demonstraram-se, utilizando a tomografia computadorizada, alterações na contractilidade miocárdica no trato de saída do ventrículo direito e na parede inferior do ventrículo esquerdo em 21 de 26 doentes, que parecem estar associadas à forma anormal do potencial de acção em certas regiões do epicárdio.

Para justificar um papel patogénico da fibrose na SB, uma análise com um modelo de ratos heterozigotos para o gene SCN5A revelou fibrose dependente da idade e acentuada diminuição da velocidade de condução no ventrículo direito (van Veen *et al.*, 2005).



Mais evidências de alterações microscópicas na SB provêm de um conjunto de 18 doentes submetidos a biopsia endomiocárdica (Frustaci *et al.*, 2005). Embora a avaliação não invasiva fosse normal em cada um dos doentes, todos tinham evidência de alterações estruturais microscópicas, incluindo sinais de miocardite no ventrículo direito em 14. No seguimento, as alterações electrocardiográficas foram esclarecidas em 8 dos 14 doentes com sinais de miocardite no ventrículo direito, colocando a possibilidade da SB detectada nestes doentes ser uma manifestação de miocardite ventricular direita, em vez de uma alteração intrínseca dos canais iónicos cardíacos.

As manifestações clínicas mais significativas da SB são as arritmias ventriculares, embora haja alguma evidência de que pode existir uma taxa aumentada de FA.

As arritmias ventriculares resultam da heterogeneidade dos períodos refractários do miocárdio no ventrículo direito, que decorre da presença simultânea de canais de sódio normais e anormais no mesmo tecido e do impacto diferencial da corrente de sódio nas três camadas do miocárdio (Yan & Antzelevitch, 1999).

A diminuição da corrente de influxo de sódio resulta no domínio da corrente  $I_{(to)}$  de efluxo de potássio. A corrente  $I_{(to)}$  é mais activa nas células do epicárdio do que no endocárdio e células M, sendo mais marcada ao nível do ventrículo direito, resultando em despolarização inicial menor e activação reduzida dos canais de cálcio que mantêm o estado despolarizado durante a fase 2. Assim, a fase 2 do potencial de acção cardíaco pode ser muito reduzida. Este gradiente do potencial no final da fase 1 do potencial de acção é responsável pela onda J alta nas derivações pré-cordiais direitas do ECG. O restante curso da curva do ECG depende da ordem dos eventos de repolarização: se a repolarização do epicárdio preceder a repolarização das células M e endocárdicas, a onda T continua positiva; se a duração do potencial de acção no epicárdio for prolongada, a direcção da repolarização da parede ventricular direita é revertida, o que significa que a repolarização endocárdica precede a repolarização epicárdica, resultando na elevação do segmento ST e inversão da onda T. A vasta dispersão da repolarização no epicárdio e entre o epicárdio e o endocárdio predispõe a uma reentrada da fase 2, através da excitação prematura durante a fase 2 do potencial de acção, constituindo o factor desencadeante para taquicardia polimórfica e *flutter* ou fibrilhação ventriculares, *vide fig. 2* (Antzelevitch *et al.*, 2003).

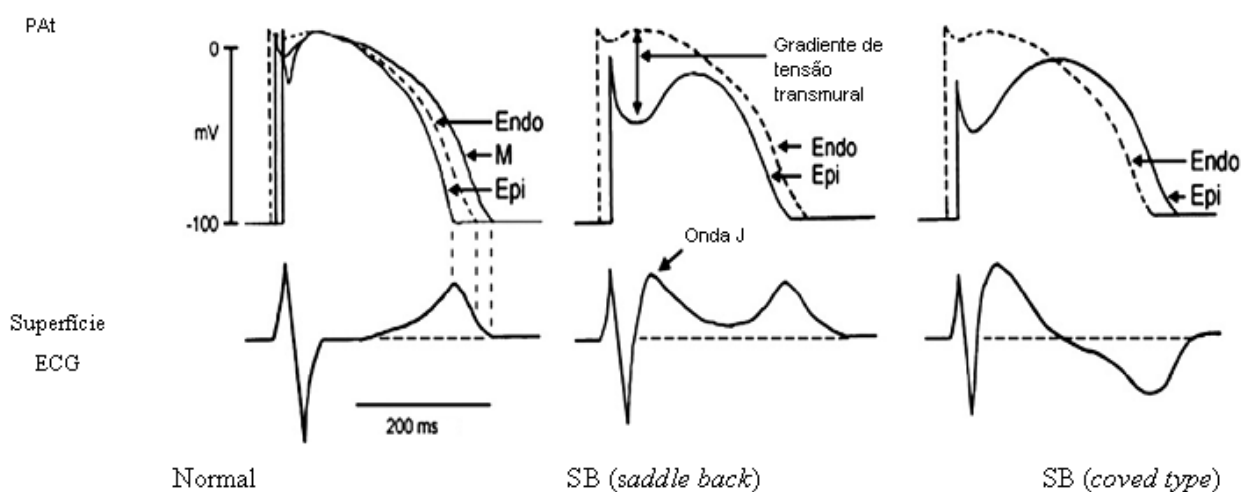


Fig. 2 Mecanismo proposto subjacente à elevação do segmento ST na Síndrome de Brugada. Adaptado de Antzelevitch & Brugada, 2006. Abreviaturas: ECG, electrocardiograma; Endo, endocárdio; Epi, epicárdio; M, células M; PAT, potencial de acção de transmembrana; SB, síndrome de Brugada.

Os doentes com SB podem também ter um risco elevado de arritmias auriculares, especialmente FA. A incidência de FA é maior nos doentes com SB do que nos indivíduos do grupo de controlo (Bordachar *et al.*, 2004) e a presença de FA tem sido associada a maior gravidade da doença e maior risco de fibrilhação ventricular (FV) (Kusano *et al.*, 2008).

Entre 59 doentes com SB e 31 controlos emparelhados, durante 3 anos de seguimento, ocorreu FA em 12 (20%) dos doentes com SB e nenhum episódio nos indivíduos de controlo (Bordachar *et al.*, 2004). Verificou-se uma correlação significativa entre uma história de FA e a indutibilidade de arritmia ventricular sustentada no estudo electrofisiológico (EEF).

Num grupo de 73 pacientes com SB, ocorreu FA em 10 (14%). Os doentes com FA tiveram uma maior incidência de síncope (60 vs 22% nos doentes sem FA) e FV (40 vs 14%) (Kusano *et al.*, 2008).

O equilíbrio entre o tónus simpático e parassimpático parece ser importante na patogénese da SB, como sugerido pela ocorrência nocturna da taquiarritmia associada e aparecimento das alterações típicas no ECG pela modulação do tónus autonómico (Matsuo *et al.*, 1999).

## 5. Factores que predispõem a sinais electrocardiográficos da Síndrome de Brugada e arritmias associadas

Distinguiram-se vários grupos de factores conducentes aos padrões electrocardiográficos tipo Brugada e que induzem taquicardia ventricular (TV) polimórfica, tais como o equilíbrio autonómico, equilíbrio hidroelectrolítico, febre, isquemia miocárdica, fármacos e drogas (*vide tabela 2*).

A bradicardia pode contribuir para iniciar a arritmia. No estudo de Makiyama *et al.* (2005), a mutação no gene SCN5A foi encontrada em 4 dos 38 doentes com diagnóstico clínico de SB. Todos os doentes com a mutação apresentaram complicações bradiarrítmicas, 3 foram diagnosticados com doença do nó sinusal e 1 com bloqueio auriculoventricular de terceiro grau. Colocou-se, assim, a hipótese de que os doentes com SB associada a mutação SCN5A apresentariam maior risco de um episódio de bradiarritmia do que aqueles com SB sem mutação.

A hipocaliémia, hipercaliémia e hipercalcémia parecem integrar-se nos factores desencadeantes do padrão electrocardiográfico tipo Brugada (Antzelevitch *et al.*, 2005).

A febre pode despoletar alterações electrocardiográficas tipo Brugada, taquicardia polimórfica e FV (Aramaki *et al.*, 2005).

O enfarte agudo do miocárdio recente ou a isquemia miocárdica vasospástica que afectam o trato de saída do ventrículo direito mimetizam a elevação do ST que ocorre na SB. Este facto é, provavelmente, o resultado da diminuição da corrente dos canais de cálcio e da activação do canais de potássio ATP-dependentes durante a isquemia, o que sugere que os doentes com SB podem ser mais susceptíveis a MS se coexistir isquemia (Antzelevitch *et al.*, 2005).

Alguns fármacos também podem desencadear um padrão electrocardiográfico semelhante ao da SB, entre os quais fármacos anti-arrítmicos (bloqueadores dos canais de sódio classe IA e IC; antagonistas do cálcio, verapamil; beta-bloqueadores), psicotrópicos (antidepressivos tricíclicos, inibidores selectivos da recaptação da serotonina), antihistamínicos de primeira geração, agonistas alfa adrenérgicos e acção tóxica da cocaína e intoxicação alcoólica (Antzelevitch *et al.*, 2005; Darbar *et al.*, 2005).

Factores que predis põem à elevação do segmento ST em V1 – V3	
<i>Diagnostico Diferencial</i>	<i>Predisposição Génética</i>
✓ Bloqueio atípico do ramo direito	✓ Hipercaliémia
✓ Enfarte agudo do miocárdio, especialmente no VD	✓ Hipercalcémia
✓ Pericardite/Miopericardite agudas	✓ Intoxicação por cocaína / intoxicação alcoólica
✓ Hemopericárdio	✓ Tratamento com:
✓ Embolia pulmonar	1. fármacos anti-arrítmicos:
✓ Aneurisma dissecante da aorta	bloqueadores dos canais de Na <sup>+</sup> (classe IC, classe IA);
✓ Disfunção do sistema nervoso central e autonómico	bloqueadores dos canais de Ca <sup>2+</sup>
✓ Atrofia muscular de <i>Duchenne</i>	bloqueadores β
✓ Ataxia <i>Friedreich</i>	2. fármacos anti-anginosos:
✓ Hipertrofia VE	bloqueadores dos canais de Ca <sup>2+</sup>
✓ Cardiomiopatia arritmogénica do VD	nitratos
✓ Compressão mecânica do trato de saída do VD	3. fármacos psicotrónicos:
✓ Tumor mediastínico	antidepressivos tricíclicos
✓ <i>Pectus excavatum</i>	antidepressivos tetracíclicos
✓ Após cardioversão eléctrica	fenotiazinas
✓ Repolarização precoce, especialmente em atletas	inibidores selectivos da recaptção da serotonina
✓ Hipertermia	lítio

Tabela 2. Factores que predis põem à elevação do segmento ST em V1-V3. Adaptado de Benito *et al.*, 2008. Abreviaturas: Ca<sup>2+</sup>, cálcio; Na<sup>+</sup>, sódio; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

## 6. Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da SB estão relacionadas com arritmias ventriculares ameaçadoras da vida. Os doentes com SB permanecem, geralmente, assintomáticos (Benito *et al.*, 2008). Contudo, síncope ou paragem cardíaca, consequências da TV polimórfica ou FV, foram descritas em 17% a 42% dos indivíduos diagnosticados. Esta taxa sobrevaloriza, provavelmente, a verdadeira prevalência de sintomas entre os pacientes com SB, uma vez que a maioria dos assintomáticos permanece sem ser diagnosticada. A idade de ocorrência dos sintomas, particularmente de paragem cardíaca, situa-se, de forma consistente, por volta da quarta década de vida em todos as séries, sem nenhuma explicação definida até ao momento (Brugada *et al.*, 2002; Eckardt *et al.*, 2005).

No estudo de Priori *et al.* (2002) de 200 doentes, ocorreu MCS em 22. A história de síncope prévia estava presente em 17% e em 23,5% dos que tiveram paragem cardíaca.

Até 20% dos pacientes podem apresentar arritmias supraventriculares (Eckardt *et al.*, 2001) e, por isso, queixarem-se de palpitações e/ou tonturas. Foi relatada uma maior

vulnerabilidade auricular à FA, podendo a base electrofisiológica ser uma condução auricular anormal (Morita et al., 2002). A FA tem sido verificada em cerca de 10%-20% dos casos. Têm também sido descritos taquicardia de reentrada do nó auriculoventricular e síndrome de Wolf-Parkinson-White (Eckardt et al., 2001).

O estudo Bordachar *et al.* (2004) refere que a indutibilidade ventricular está nitidamente relacionada com a história de arritmias auriculares. A incidência de arritmias auriculares é de 27% nos doentes com SB com uma indicação para cardiodesfibrilhador implantável (CDI) vs 13% nos doentes sem uma indicação para CDI, sugerindo um processo mais adiantado da doença naqueles com arritmias auriculares espontâneas.

As arritmias ventriculares ocorrem tipicamente em período de descanso, especialmente durante a noite ou a dormir. No estudo de Matsuo *et al.* (1999), 26 dos 30 episódios de FV documentados por CDI em doentes com SB apareceram durante o sono, sugerindo que a actividade vagal pode desempenhar um papel importante na arritmogénese da SB.

De facto, informação sobre o sistema nervoso autónomo cardíaco avaliado através de tomografia por emissão de positrões confirma que os doentes com SB apresentam um certo grau de disfunção autonómica simpática, com uma maior reciclagem pré-sináptica de norepinefrina e, por isso, uma diminuição na concentração de norepinefrina na fenda sináptica, facilitando a arritmogénese devido à diminuição dos níveis intracelulares de 3'-5'-monofosfato de adenosina cíclica (Kies *et al.*, 2004).

## **7. Diagnóstico**

### **7.1 Critérios de diagnóstico**

De acordo com o primeiro relatório consensual da Sociedade Europeia de Cardiologia, apenas a presença do padrão tipo 1 no ECG define o diagnóstico da SB, embora os três padrões electrocardiográficos possam estar presentes (Wilde *et al.*, 2002), conceito posteriormente confirmado na segunda conferência consensual publicada em 2005 (Antzelevitch *et al.*, 2005), *vide tabela 3*.

O padrão electrocardiográfico tipo 1 é considerado em doentes que obedeçam aos seguintes critérios: aparecimento da elevação do segmento ST tipo 1 (tipo arqueado) em mais do que uma derivação pré-cordial direita (V1 - V3), na presença ou ausência de um bloqueador dos

canais de sódio, mais, pelo menos, um dos seguintes: a) FV documentada; b) TV polimórfica; c) história familiar de MCS antes dos 45 anos; d) padrão electrocardiográfico do tipo 1 em familiares; e) indutibilidade electrofisiológica de TV; f) síncope inexplicada sugestiva de taquiarritmia; g) respiração “agónica” nocturna (Wilde *et al.*, 2002).

O relatório consensual propôs o diagnóstico de SB em doentes com padrão electrocardiográfico tipo 2 ou tipo 3 que obedecessem aos seguintes critérios: aparecimento da elevação do segmento ST tipo 2 ou 3 em mais do que uma derivação pré-cordial direita em condições basais, com conversão para tipo 1 após a utilização de bloqueadores dos canais de sódio, e uma das características (a-g) supra-citadas.

A conversão, induzida por fármacos, do padrão electrocardiográfico tipo 3 para o tipo 2 é considerada inconclusiva para o diagnóstico da SB.

#### Critérios de diagnóstico da Síndrome de Brugada

Elevação do segmento ST de tipo 1 (*coved type*)  $\geq 2$  mm em mais do que uma derivação pré-cordial direita (V1 - V3)

espontaneamente  
após bloqueadores dos canais de sódio

#### **E**

Um dos seguintes:

fibrilhação ventricular documentada  
taquicardia ventricular polimórfica  
indutibilidade de arritmias ventriculares com estudo electrofisiológico  
história familiar de morte súbita antes dos 45 anos  
presença de ECG de tipo 1 em familiares  
síncope  
respiração agónica nocturna

*Outros factores responsáveis por alterações electrocardiográficas semelhantes devem ser excluídos*

Tabela 3. Critérios de diagnóstico da Síndrome de Brugada. Adaptado de Antzelevitch *et al.*, 2005.

## 7.2 Teste de provocação farmacológica

O teste de provocação farmacológica com bloqueadores dos canais de sódio, que aumentam a disfunção desses canais, foi proposto como um instrumento útil para o diagnóstico da SB, atendendo a que o ECG é dinâmico e, por isso, o padrão característico pode estar oculto (Brugada *et al.*, 2000).

Nem todos os pacientes com padrão electrocardiográfico tipo 2 ou tipo 3 precisam de ser submetidos ao teste de provocação farmacológica, em particular aqueles com TV polimórfica e FV documentadas, síncope inexplicável altamente sugestiva de uma taquiarritmia ou respiração “agónica” nocturna (características clínicas a, b, f, e g).

Desta forma, a principal indicação para o teste de provocação farmacológica está em pacientes com as características clínicas c) e d). Se o teste for positivo, o EEF deve ser considerado.

O teste deve ser realizado sob monitorização electrocardiográfica contínua. As indicações para conclusão do teste incluem o desenvolvimento de um padrão electrocardiográfico de Brugada tipo 1, um aumento  $\geq 2$  mm na elevação do segmento ST em doentes com ECG Brugada tipo 2, o desenvolvimento de batimentos ventriculares prematuros ou outras arritmias, ou alargamento do QRS  $\geq 30\%$  superior da linha de base.

Entre os fármacos utilizados constam a ajmalina, flecainida, procainamida e pilsicainide, cujas posologia e via de administração constam da *tabela 4*. A sensibilidade do teste de provocação farmacológica com estes fármacos tem sido variável, oscilando de cerca de 100% (Brugada *et al.*, 2000) a um nível tão baixo como 15% (Priori *et al.*, 2000).

Fármacos utilizados no teste de provocação farmacológica na Síndrome de Brugada		
Fármacos	Posologia	Via administração
Flecainida	2 mg/Kg após 10 min. 400 mg	EV PO
Procainamida	10 mg/Kg após 10 min.	EV
Ajmalina	1 mg/Kg após 5 min.	EV
Pilsicainide	1 mg/Kg após 10 min.	EV

Tabela 4. Fármacos utilizados no teste de provocação farmacológica na Síndrome de Brugada. Adaptado de Antzelevitch *et al.*, 2005. Abreviaturas: EV, endovenoso; min., minutos; PO, via oral.

A ajmalina é provavelmente o melhor fármaco disponível para revelar a SB. Num estudo com 147 indivíduos de quatro famílias grandes com mutações SCN5A identificadas, a ajmalina forneceu uma sensibilidade de 80%, especificidade de 94.4%, valor preditivo positivo de 93.3% e valor preditivo negativo de 82.9% para o diagnóstico da SB. A penetrância do fenótipo da SB aumentou de 32.7% para 78.6%, com a utilização dos bloqueadores dos canais de sódio (Hong *et al.*, 2004). Estes resultados são consideravelmente mais altos do que os obtidos com a flecainida num outro estudo com 110 doentes com genótipo de SB, no qual a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo para o diagnóstico foram 77%, 80%, 96% e 36%, respectivamente (Meregalli *et al.*, 2006). De facto, entre 115 indivíduos afectados geneticamente, um ECG tipo 1 de Brugada (espontâneo ou induzido por flecainida) estava ausente em 29 doentes (25%) (Priori & Napolitano, 2005).

No estudo de Wolpert *et al.* (2005), 22 doentes com SB confirmada foram submetidos aos testes com ajmalina e flecainida. O teste com a administração de ajmalina foi positivo em todos os doentes, em contrapartida, só 15 doentes obtiveram uma resposta positiva com a

flecainida. Além disso, o aumento da elevação do segmento ST foi maior após a administração de ajmalina do que flecainida. Embora ambos sejam bloqueadores dos canais de sódio, a flecainida reduz mais a corrente I(to) do que a ajmalina, explicando assim a sua menor eficácia.

### **7.3 Papel do teste genético**

O teste genético da SB está disponível comercialmente e pode ser útil na confirmação do diagnóstico, embora a heterogeneidade genética e clínica da SB possa limitar a sua utilidade.

O teste envolve tipicamente a sequenciação do SCN5A, o gene que codifica a subunidade alfa dos canais de sódio cardíacos. Todavia, como referido anteriormente, a mutação no SCN5A está presente em apenas 15 a 30% dos pacientes diagnosticados com SB. Este facto pode reflectir variações no procedimento do teste, uma vez que mutações em regiões não-codificadas ou alterações nos locais de *splice*, que também podem ser responsáveis por alterações na actividade dos canais de sódio, não são sempre examinadas (Miura *et al.*, 2008).

Adicionalmente, nem todos os doentes com mutações SCN5A documentadas têm SB. No estudo de Priori *et al.* (2000), entre 24 doentes em quatro famílias com o genótipo de Brugada, a média de penetrância foi de apenas 16%, o que corresponde a um doente com SB em cada família.

## **8. Prognóstico e estratificação do risco**

O prognóstico e a estratificação do risco são provavelmente as questões mais controversas na SB (Benito *et al.*, 2008). Os principais estudos clínicos decorrentes das maiores bases de dados diferem no risco de MS e FV na população com SB e, em particular, na definição dos marcadores específicos de risco relativamente ao prognóstico. A clarificação do prognóstico clínico e estratificação do risco que visa a identificação de doentes de alto risco para MCS é um objectivo importante (Priori *et al.*, 2002; Brugada *et al.*, 2002; Kanda *et al.*, 2002; Eckardt *et al.*, 2005).



## **8.1 Factores de risco clínicos para morte cardíaca súbita**

Foi demonstrado que distintas variáveis clínicas prevêm um pior prognóstico em doentes com SB.

No estudo de Priori *et al.* (2002) com 200 pacientes sintomáticos e assintomáticos com SB, distinguiram-se três grupos, com base em características clínicas, electrocardiográficas e genéticas. O grupo de alto risco, 10% da população em estudo, constituído por doentes com história de síncope e alterações do segmento ST no ECG de repouso, apresentou uma taxa de paragem cardíaca de 44%. O grupo de risco intermédio, 41% da população em estudo, formado por doentes sem história de síncope, mas com alterações do segmento ST no ECG de repouso, apresentou uma taxa de paragem cardíaca de 14%. O grupo de baixo risco, 49% da população em estudo, formado por doentes com mutações no gene SCN5A e alterações no ECG induzidas por teste de provocação farmacológica, teve uma taxa de paragem cardíaca de 5%. Ainda neste estudo, o sexo masculino e uma história familiar de MCS foram identificados como factores de risco para MCS subsequente. Contudo, nenhuma das características tinha uma especificidade alta (26% para o sexo masculino e 65% para a história familiar).

O sexo masculino tem consistentemente demonstrado uma tendência para apresentar mais episódios arrítmicos em todos os estudos e, na meta-análise de Gehi *et al.* (2006), foi mesmo definido como sendo um factor preditivo independente para um pior prognóstico.

Em todas as análises do grupo de Brugada ao longo do tempo, a presença de sintomas prévios ao diagnóstico, um ECG tipo 1 espontâneo na linha de base, a indutibilidade de arritmias ventriculares no EEF e o sexo masculino têm demonstrado, de forma consistente, estarem relacionados com a ocorrência de eventos cardíacos no seguimento (Brugada *et al.*, 1998; Brugada *et al.*, 2002; Brugada *et al.*, 2003; Brugada *et al.*, 2005).

Torna-se importante referir que não foi comprovada que a presença de uma história familiar de MS ou da mutação no gene SCN5A sejam marcadores de risco em qualquer dos grandes estudos conduzidos até agora (Brugada *et al.*, 2002; Priori *et al.*, 2002; Brugada *et al.*, 2003; Eckardt *et al.*, 2005; Gehi *et al.*, 2006).

## **8.2 Morte cardíaca súbita ou síncope prévias**

A estratificação de risco começa geralmente com a determinação da presença ou ausência de sintomas associados.

Os doentes com uma história prévia de MCS e história de síncope inexplicada sugestiva de uma taquiarritmia correm maior risco de sofrerem eventos arrítmicos subsequentes, comparativamente aos indivíduos assintomáticos (Priori *et al.*, 2002; Brugada *et al.*, 2002; Brugada *et al.*, 2003; Eckardt *et al.*, 2005). Este facto foi demonstrado num estudo de 334 doentes com padrão de Brugada. Do total de doentes, 71 apresentaram-se após paragem cardíaca (grupo A), 73 após um episódio de síncope (grupo B) e 190 só com achados electrocardiográficos isolados (grupo C). Durante um seguimento médio de 33 meses, ocorreu um novo evento arrítmico (MCS ou FV) em 62 e 19% dos doentes do grupo A e B, respectivamente, enquanto apenas 8% dos do grupo C tiveram o primeiro evento arrítmico (Brugada *et al.*, 2002).

Um estudo posterior do mesmo grupo identificou factores de risco para MCS ou FV entre doentes com síncope. Dos 547 doentes com um ECG tipo 1 diagnóstico da SB e sem nenhuma paragem cardíaca prévia, 124 tinham pelo menos um episódio prévio de síncope e 302 tinham uma história familiar de MCS. O ECG de padrão tipo 1 foi diagnosticado espontaneamente em 391 pacientes e só após a administração de um fármaco anti-arrítmico em 156. Foi efectuado o EEF, ao critério do médico, em 408 doentes, 163 dos quais apresentaram uma arritmia ventricular sustentada induzida (Brugada *et al.*, 2003).

Concluiu-se, na análise multivariada, que a arritmia ventricular sustentada induzida e a história de síncope foram os únicos factores de risco independentes para a ocorrência de eventos no seguimento. Além disso, num seguimento médio de 24 meses (variando de 1 a 160 meses), 45 doentes (8,2%) tiveram MCS ou FV. Os doentes com história de síncope prévia, arritmia ventricular sustentada induzida e ECG espontâneo tinham 27,2% de probabilidade de MCS ou FV documentada. A probabilidade mais baixa (0,5%) foi detectada em doentes sem nenhuma destas características, enquanto os doentes com uma ou duas características apresentavam um risco intermédio, por exemplo, 4,1% nos doentes com síncope e ECG espontâneo.

Em suma, a análise de regressão logística permitiu a definição de 8 categorias de risco, das quais doentes assintomáticos com ECG normal na linha de base e FV não induzida no EEF representariam a população de mais baixo risco e aqueles com síncope, ECG tipo 1 espontâneo e indutibilidade no EEF teriam o pior prognóstico (Brugada *et al.*, 2003).

A presença de sintomas prévios e de um ECG tipo 1 espontâneo também foram considerados factores de risco em outros estudos além do de Brugada *et al.* (2003), embora a incidência de episódios arrítmicos para a população total seja muito inferior, 6.5% em  $34 \pm 44$  meses de seguimento (Priori *et al.*, 2002) e 4.2% em  $40 \pm 50$  meses de seguimento (Eckardt *et*

*al.*, 2005). A discrepância entre o prognóstico clínico do estudo no registo de Brugada *et al.* e nos restantes pode, provavelmente, reflectir a inclusão de uma população com uma forma mais grave de doença na linha de base no primeiro grupo (Shimizu, 2005).

A síncope foi identificada como um factor de risco para eventos arrítmicos subsequentes, no estudo supra-citado de 200 pacientes, com uma sensibilidade de 36% e especificidade de 85% (Priori *et al.*, 2002). A combinação de síncope e elevação espontânea do segmento ST nas derivações V1 a V3 identificou um subgrupo com um risco particularmente alto para MCS subsequente (taxa de risco de 6,4%).

Também no estudo de Eckardt *et al.* (2005), a taxa de episódios arrítmicos subsequentes ou de novo em doentes com antecedente de MCS, síncope prévia e assintomáticos é de 17%, 6% e 1%, respectivamente

O registo japonês demonstra que a taxa de episódios arrítmicos de novo em doentes assintomáticos com ECG tipo 1 e uma história familiar de MCS subiu para 10% (Kamakura, 2005).

Em 3 estudos japoneses, embora o número de doentes seja relativamente pequeno e haja diferença nos critérios de diagnóstico (nem todos os doentes tinham ECG tipo 1), apenas 0,4-0,5% por ano dos doentes sem MCS ou síncope prévias tiveram MCS (Matsuo *et al.*, 2001; Atarashi *et al.*, 2001; Miyasaka *et al.*, 2001).

### **8.3 Papel do estudo electrofisiológico**

O papel do EEF nos pacientes com SB não é consensual. O protocolo adoptado inclui até 3 extra-estímulos aplicados no ápice do ventrículo direito com duração dos ciclos de 200 ms. Se não houver indutibilidade, tenta-se estimulação no trato de saída do ventrículo direito.

Os doentes com ECG com padrão de Brugada e características clínicas de alto risco (história de MCS, taquiarritmias ventriculares sustentadas ou síncope inexplicável) têm um maior risco de MCS. O EEF pode fornecer informação adicional, mas, dado este grupo de doentes já ter uma indicação para CDI, os resultados do estudo dificilmente têm repercussão nas decisões terapêuticas.

A estratificação do risco para os doentes assintomáticos com ECG tipo Brugada é ainda um desafio, particularmente a utilização do EEF para esse efeito.

O estudo de Brugada *et al.* (2003) de 547 pacientes é o maior estudo do valor prognóstico do EEF na SB. Concluiu que resultados positivos no EEF (TV ou FV induzidas) prevêm um

maior risco de arritmias ameaçadoras da vida nos doentes assintomáticos com ECG Brugada tipo 1, especialmente se o ECG tipo 1 for espontâneo em vez de induzido. Contudo, embora os pacientes com TV ou FV induzidas apresentem mais episódios arrítmicos em comparação com os que obtiveram um teste negativo, o valor preditivo positivo do EEF foi baixo.

Análises subsequentes indicaram que o EEF era particularmente útil na previsão de eventos cardíacos entre os doentes assintomáticos sem história familiar de MCS. 11 (6%) dos 167 doentes apresentaram FV durante o seguimento e a indutibilidade obtida no EEF foi o único preditor independente de eventos arrítmicos (Brugada *et al.*, 2005).

Embora Brugada *et al.* (2003, 2005) atestem o valor do EEF, dois outros grandes estudos não confirmaram a associação entre a indutibilidade no EEF e a recorrência de TV/FV (Priori *et al.*, 2002; Eckardt *et al.*, 2005).

No estudo de 200 doentes sintomáticos e assintomáticos, entre os 86 doentes que foram submetidos ao EEF, um estudo positivo demonstrou uma sensibilidade e especificidade de 66 e 34%, respectivamente (Priori *et al.*, 2002). Vários factores podem ter contribuído para a incapacidade de detectar um benefício do EEF neste grupo, designadamente o baixo número de doentes submetido ao EEF, a não restrição da população aos doentes de maior risco com alterações ECG tipo 1 e 49% dos doentes que tinha alteração no ECG de tipo 1 apresentou este resultado só depois do teste de provocação farmacológica. Assim sendo, a população total apresentava um risco mais baixo do que a do estudo de 547 pacientes, no qual todos os doentes tinham alterações no ECG do tipo 1, 71% das quais tinham ocorrido espontaneamente (Brugada *et al.*, 2003).

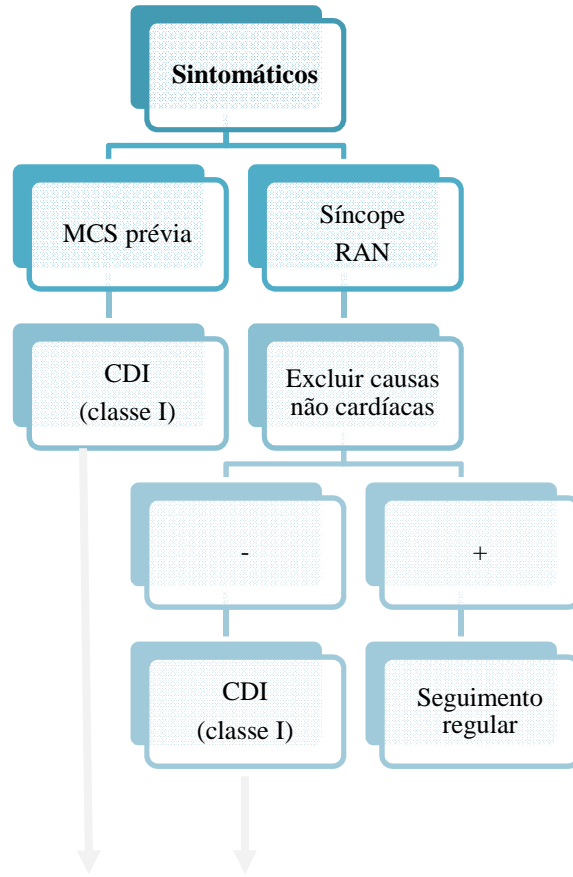
Um estudo com 212 doentes com ou sem paragem cardíaca prévia concluiu que a indutibilidade durante o EEF não era um preditor de eventos arrítmicos futuros, sendo a especificidade e sensibilidade muito baixas (50% e 56%, respectivamente), o valor preditivo positivo muito baixo (5.4%) e o valor preditivo negativo alto (95.7%); todos os pacientes sem indução no EEF permaneceram assintomáticos (Eckardt *et al.*, 2005).

Na meta-análise de Gehi *et al.* (2006), o EEF também não foi reconhecido como preditor de eventos cardíacos. A heterogeneidade encontrada no valor do EEF na estratificação do risco pode dever-se a diferença de metodologias no protocolo de estimulação ou aos critérios de positividade para o teste (Priori *et al.*, 2002; Eckardt *et al.*, 2005).

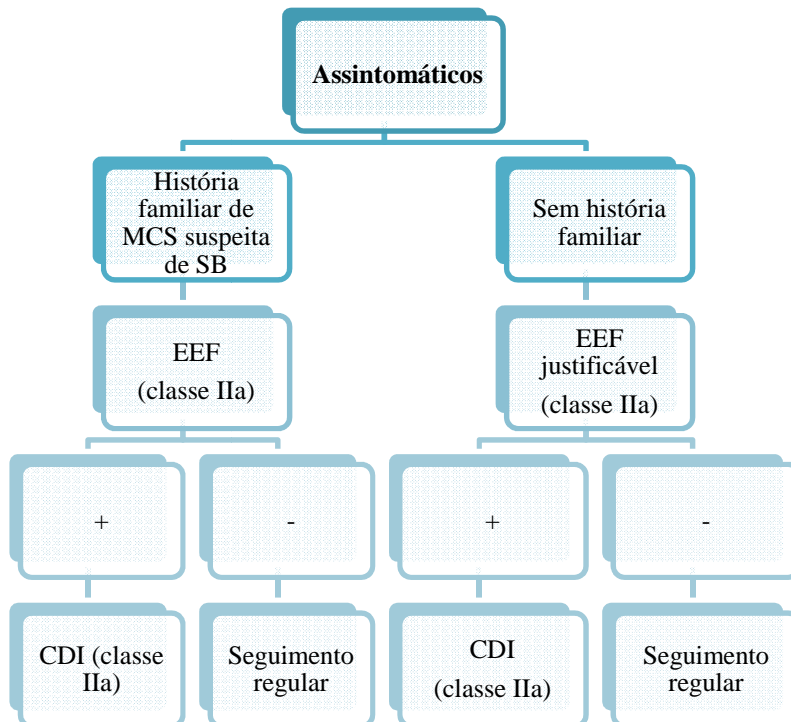
Na meta-análise de Paul *et al.* (2007), também se concluiu que o EEF tem um papel dúbio na estratificação do risco nos doentes com SB.

A segunda conferência consensual sobre a SB (2005) recomendou uma abordagem com maior confiança no EEF, que foi confirmada pela *Heart Rhythm Society e the European Heart Rhythm Association* (vidé fig. 2). O teste EEF foi recomendado na maioria dos doentes assintomáticos e, nos sintomáticos, só para avaliação de arritmias supraventriculares. Os doentes assintomáticos com elevação do segmento ST tipo 1 (espontânea ou induzida) devem ser submetidos ao EEF, na suspeita de história familiar de MCS devida à SB. O EEF foi também considerado justificável nos doentes sem história familiar, mas com elevação do segmento ST tipo 1 espontânea. Os doentes assintomáticos sem história familiar que desenvolveram uma elevação do segmento ST do tipo 1 apenas após o bloqueio dos canais de sódio devem ter um seguimento clínico regular, não tendo indicação para o EEF.

ECG tipo 1 espontâneo



EEF recomendado na avaliação de arritmias supraventriculares



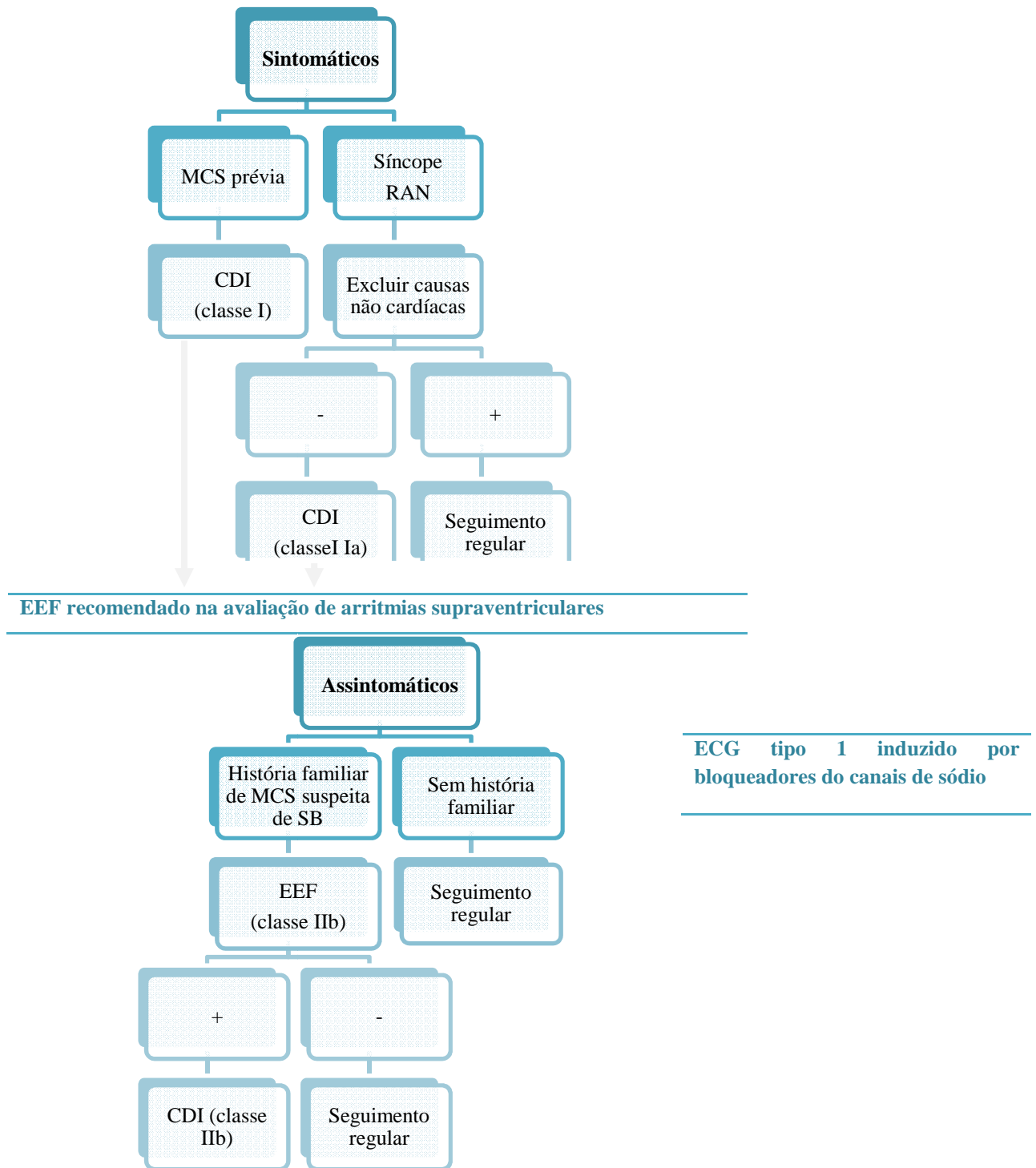


Fig. 3 Algoritmo dos doentes com Síndrome de Brugada, de acordo com o ECG de base e os sintomas. Adaptado de Antzelevitch *et al.*, 2005. Abreviaturas: CDI, cardiodesfibrilhador implantável; EEF, estudo electrofisiológico; MCS, morte cardíaca súbita; RAN, respiração agónica nocturna.

## 9. Tratamento

### 9.1 Cardiodesfibrilhador Implantável

A TV/FV, em doentes com SB, é a causa de MCS e, assim, o CDI é o único tratamento eficaz.

De acordo com Antzelevitch *et al.* (2005), os doentes sintomáticos com ECG Brugada tipo1, espontâneo ou induzido, com antecedentes de MCS devem receber um CDI, não necessitando de EEF. Os doentes com síncope prévia e respiração agónica nocturna também devem receber CDI, após exclusão de causas não cardíacas. O EEF é recomendado nos doentes sintomáticos apenas para avaliação de arritmias supraventriculares.

Os doentes assintomáticos com ECG Brugada tipo 1, espontâneo ou induzido, devem ser submetidos a EEF se apresentarem história familiar de MCS cuja causa provável é a SB. Na ausência de história familiar, o EEF é justificável na presença de ECG tipo 1 espontâneo. Se ocorrer arritmia ventricular induzida, o doente deve receber um CDI. Os indivíduos assintomáticos sem história familiar e que desenvolvem o ECG tipo 1 apenas após a utilização dos bloqueadores dos canais de sódio devem ter um seguimento regular.

No estudo de Brugada *et al.* (2004), que incluiu 258 doentes com SB que receberam CDI, a eficácia do CDI na reversão de FV e prevenção de MCS foi de 100%. A taxa de choques apropriados foi de 14%, 20%, 29%, 38% e 52% dos casos ao fim do primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto anos de seguimento, respectivamente. No caso de doentes inicialmente assintomáticos, a taxa de choques apropriados foi de 4%, 6%, 9%, 17% e 37% ao fim do primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto anos de seguimento, respectivamente.

A vantagem do CDI também foi documentada num estudo de 690 doentes com SB; 258 receberam o CDI em virtude do alto risco de MCS devido a história de sintomas (62%) ou história familiar de MCS e/ou um padrão ECG Brugada (48,4%) (Antzelevitch *et al.*, 2005). Foi induzida uma arritmia ventricular sustentada durante o EEF em 77%. Num seguimento médio de 2,5 anos, 69 doentes (26,7%) teve pelo menos uma descarga apropriada.

Dos 2 principais estudos retrospectivos em doentes com SB que receberam profilaxia primária com CDI, conclui-se que o CDI é uma opção eficaz para aqueles em risco (Sacher *et al.*, 2006; Sarkozy *et al.*, 2007), com uma taxa anual de choques apropriados de até 3,7% (Sarkozy *et al.*, 2007).

O papel do CDI nos doentes com SB com perfil de baixo risco é menos claro. A questão foi tratada num grupo heterogéneo de 220 doentes (Sacher *et al.*, 2006). Embora todos os



doentes apresentassem ECG tipo 1, esta alteração foi espontânea em 62% e induzida nos restantes 38%. Além disso, mais de metade destes doentes (114) eram assintomáticos à apresentação e receberam o CDI com base num EEF alterado (99 doentes) ou história familiar de MCS ou TV não sustentada (15 doentes). Num seguimento médio de 38 meses, ocorreram choques adequados em 8% da população total (2,6% por ano). Os eventos arrítmicos totais durante os 3 anos foram significativamente mais comuns nos doentes que tinham uma história de MCS ou síncope prévias à implantação do CDI (22 e 10% respectivamente, em comparação com 4% nos assintomáticos. 45 doentes (20%) sofreu choques inapropriados. A taxa total de complicações foi 28%, o que incluía os choques inapropriados. Assim, neste grupo heterogéneo de doentes, incluindo uma percentagem significativa de assintomáticos e com ECG tipo 1 induzido, a taxa total de eventos foi relativamente baixa, mas significativamente mais alta naqueles com história de síncope ou MCS.

Contudo, na meta-análise de Gehi *et al.* (2006), o EEF e a história familiar de MCS não têm valor preditivo para eventos cardíacos. Nos doentes assintomáticos com ECG tipo 1 espontâneo sem história familiar de MCS, as indicações terapêuticas permanecem controversas, uma vez que o valor do EEF é discutível. Indivíduos assintomáticos com ECG tipo 1 induzido e sem história familiar de MCS parecem ter risco baixo de MCS (Priori *et al.*, 2002), pelo que não se recomenda tratamento.

No estudo de Sarkozy *et al.* (2007), 47 doentes receberam profilaxia primária com CDI. Durante um seguimento médio de 4 anos, 7 pacientes receberam choques apropriados e 17 inapropriados. A presença de ECG tipo 1 espontâneo e de TV não sustentada sugere uma tendência para um intervalo livre de choques apropriados reduzido, enquanto o aparecimento de FA de novo e idade inferior a 50 anos são preditores independentes de intervalo livre de choques inapropriados significativamente reduzido. A taxa de choques inapropriados foi de 36%. As razões para a terapêutica inapropriada foram principalmente taquicardia sinusal, arritmia supraventricular, sensibilidade aumentada na detecção da onda T e falha do electrocatéter em ambos os estudos (Sacher *et al.*, 2006; Sarkozy *et al.*, 2007).

A implantação do CDI pode não ser uma opção terapêutica adequada para lactentes e crianças pequenas ou pacientes que habitam em regiões desfavorecidas.

## 9.2 Terapêutica farmacológica

Não existe terapêutica farmacológica para prevenir a MCS na SB, embora haja dados que sugiram o benefício da quinidina, que restaura a normal configuração do potencial de acção, normaliza o segmento ST e previne a TV polimórfica.

A quinidina e hidroquinidina, fármacos bloqueadores dos canais de sódio, podem ser benéficas nos doentes com SB (Belhassen *et al.*, 1999; Belhassen *et al.*, 2004), efeito mediado pelo bloqueio da corrente I(to), que aumenta a heterogeneidade e pode promover batimentos ventriculares prematuros desencadeadores de TV/FV.

No estudo de Belhassen *et al.* (2004), foi comprovada a eficácia da quinidina. O EEF foi realizado em 25 doentes com SB (15 sintomáticos e 10 assintomáticos) antes e depois do tratamento com bissulfato de quinidina (dose média 1483±240 mg/por dia). Foi induzida FV em todos os doentes na linha de base, mas só em 3 depois de 3 a 7 dias de terapêutica com quinidina. Continuou-se o tratamento com quinidina em 19 doentes por uma média de 56 meses. Nenhum deles sofreu um evento arritmico, embora 2 tivessem síncope não relacionada com arritmias. Foi prevenida a indução no EEF em 88% dos doentes. Ocorreram efeitos secundários em 36%, solucionados após conclusão da terapia.

Notaram-se vantagens semelhantes com a hidroquinidina, incluindo a redução de descargas do desfibrilhador em 4 doentes que receberam um CDI. 31 dos 34 doentes eram assintomáticos, com indução apenas no EEF. Em 76% dos doentes, a indução de TV/FV foi prevenida (Hermida *et al.*, 2004).

Apesar destes resultados encorajadores, ainda não há evidência suficiente para recomendar a utilização de quinidina em detrimento do CDI. Contudo, parece ser uma boa opção terapêutica adjuvante nos doentes com CDI e estar indicada no tratamento da tempestade eléctrica na SB em associação com o fármaco de primeira linha (Mok *et al.*, 2004).

Os agentes beta adrenérgicos, através do aumento da corrente de cálcio, I<sub>Ca</sub>, diminuem a dispersão transmural e epicárdica da repolarização.

No estudo de Brugada *et al.* (1998) de 63 doentes, foi implantado um CDI em 35, administrada terapêutica farmacológica com bloqueadores beta e/ou amiodarona em 15 e 13 não foram tratados. Durante um seguimento de 34 meses, a incidência de episódios arritmicos foi semelhante nos três grupos, mas não houve mortes no grupo que recebeu o CDI comparado com as taxas de mortalidade de 26 e 31% nos que receberam tratamento farmacológico com bloqueadores beta e/ou amiodarona ou não foram tratados, respectivamente. Todavia, estes

doentes representavam um grupo de alto risco, porque todos apresentavam um ECG tipo 1 espontâneo e 41 síncope ou MCS prévias. Concluiu-se que a amiodarona e/ou os bloqueadores beta não protegem de MCS na SB. No entanto, provaram ser eficazes no tratamento da tempestade eléctrica associada à SB (Ohgo *et al.*, 2007), sendo o isoproterenol o fármaco de eleição.

Os antiarrítmicos de classe IC, como a flecainida e propafenona, e os de classe IA, como a procainamida, estão contra-indicados, porque podem induzir momentaneamente o aparecimento das alterações electrocardiográficas Brugada tipo 1. Além disso, o bloqueio dos canais de sódio pode induzir batimentos ventriculares prematuros ou TV nos doentes com SB, em particular nos doentes sintomáticos (6 de 10 num estudo), e ondas T alternantes (Morita *et al.*, 2003).

Contudo, os fármacos antiarrítmicos podem ter um papel nos doentes com um CDI que continuem a ter descargas frequentes. A quinidina é geralmente o fármaco escolhido, mas a amiodarona pode ser uma alternativa nos doentes com SB.

O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III, normaliza o segmento ST ao reduzir a corrente I(to) e aumentar a corrente de cálcio, mas Abud *et al.* (2006) demonstraram a sua ineficácia nos indivíduos com SB.

O tedisamil é um fármaco antiarrítmico em investigação com um potencial efeito inibitório na corrente I(to) (Riera *et al.*, 2007).

### **9.3 Opções terapêuticas alternativas**

Foi sugerida a utilização de *pacemaker* na terapêutica da SB, dado que as arritmias e a MCS ocorrem mais frequentemente durante o sono ou a descansar, dois estados associados a bradicardia (Antzelevitch, 2001).

Alguns grupos de investigação demonstraram, em um reduzido número de casos, que os eventos arrítmicos podem ser eliminados com o mapeamento e ablação da FV. No entanto, considera-se um procedimento experimental, na medida em que ainda não foi comprovada a sua segurança no seguimento de um número considerável de doentes. Actualmente, o procedimento justifica-se na tempestade eléctrica associada à SB, após a falha da associação isoproterenol, *bypass* aortocoronária e anestesia geral (Riera *et al.*, 2007).

## **10. Conclusões**

A Síndrome de Brugada é uma entidade clínica recente que, por estar associada a elevado risco de morte cardíaca súbita, em especial nos homens na quarta década de vida, deve ser amplamente difundida.

Actualmente, o seu diagnóstico já é possível, com maior frequência, antes da ocorrência de arritmias ameaçadoras da vida, através de uma investigação aprofundada da síncope inexplicada sugestiva de taquiarritmia e da pesquisa de história familiar da Síndrome de Brugada e de morte cardíaca súbita antes dos 45 anos. Adicionalmente, existe uma crescente utilização dos testes de provocação farmacológicos com os bloqueadores dos canais de sódio, que podem permitir a identificação do padrão electrocardiográfico de Brugada previamente oculto.

Em todas as análises do grupo de Brugada ao longo do tempo, a presença de sintomas prévios ao diagnóstico, um ECG tipo 1 espontâneo na linha de base, a indutibilidade de arritmias ventriculares no estudo electrofisiológico e o sexo masculino têm demonstrado, de forma consistente, estarem relacionados com a ocorrência de eventos cardíacos.

Contudo, o papel do estudo electrofisiológico na estratificação do risco permanece controverso, sendo necessários mais estudos no sentido de clarificar a sua importância neste contexto.

O cardiodesfibrilhador implantável é a única terapêutica eficaz na Síndrome de Brugada, recomendando, alguns autores, terapêutica adicional com quinidina com o objectivo de reduzir as descargas eléctricas do desfibrilhador.

## Referências Bibliográficas

Abud A, Bagattin D, Goyeneche R *et al.* (2006) Failure of cilostazol in the prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 210–122.

Alings M, Wilde A (1999) "Brugada" syndrome: Clinical data and suggested pathophysiologic mechanism. *Circulation* 99:666-73.

Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haissaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C (2007) Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by STsegment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 115:442–449.

Antzelevitch C (2006) Brugada syndrome. *PACE* 29:1130–59.

Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, *et al.* (2005) Brugada syndrome. Report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 111:659–70.

Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA (2003) Brugada syndrome: 1992–2002. A historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 41:1665–71.

Antzelevitch C (2001) The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* 22:356–363.

Aramaki K, Okumura H, Shimizu M (2005) Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Brugada syndrome: fever and chest pain in Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 103: 338–339.

Atarashi, H, Ogawa, S, Harumi, K, *et al.* (1996) Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *Am J Cardiol* 78:581-3.

Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, *et al.* (2001) Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 37:1916- 20.

Bai, CX, Kurokawa, J, Tamagawa, M, *et al.* (2005) Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 112:1701-10.

Belhassen B, Glick A, Viskin S (2004) Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 110:1731.

Belhassen B, Viskin S, Fish R *et al.* (1999) Effects of electrophysiologic-guided therapy with class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:1301.

Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P (2008) Brugada Syndrome. *Progress in Cardiovasc Diseases* 51:1-22.

Bordachar P, Reuter S, Garrigue S *et al.* (2004) Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 25:879-84.

Brugada P, Brugada J, Brugada R (2005) The fortuitous individual with a Brugada-like electrocardiogram. *Heart Rhythm* AB31-2.

Brugada P, Brugada J (1992) 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* 20:1391-6.

Brugada J, Brugada P (1996) What to do in patients with no structural heart disease and sudden arrhythmic death? *Am J Cardiol* 78:69.

Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, *et al.* (2000) Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 101:510-515.

Brugada J, Brugada R, Brugada P (1998). Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 97:457-60.

Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, *et al.* (2002) Long term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 105:73-78.

Brugada J, Brugada R, Brugada P (2003) Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 108: 3092-6.

Chugh, SS, Kelly, KL, Titus, JL. (2000) Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 102:649-54.

Clancy, CE, Kass, RS. (2002) Defective cardiac ion channels: from mutations to clinical syndromes. *J Clin Invest* 110:1075-7.

Clancy, CE, Rudy, Y. (2002) Na<sup>(+)</sup> Channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: A simulation study of mechanism. *Circulation* 105:1208-13.

Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, *et al.* (1998) Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392:293–6.

Coronel, R, Casini, S, Koopmann, TT, *et al.* (2005) Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 112:2769-77.

Darbar D, Yang T, Churchwell K, Wilde AA, Roden DM. (2005) Unmasking of Brugada syndrome by lithium. *Circulation* 112: 1527–1531.

Delpón E, Cordeiro J, Núñez L, Thomsen PEB, Guerchhoff A Pollevick GD, Wu Y, Kanters JK, Larsen CT, Burashnikov E Christiansen M, Antzelevitch C (2008) Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 1:209-218.

Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ *et al.* (2002) Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 106: 2004–2011.

Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, *et al.* (2008) The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am Heart Hosp J* 6:48-50.

Eckardt L, Probst V, Smits JPP, *et al.* (2005) Long-term prognosis of individuals with right precordial STsegment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 111:257-263.

Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, *et al.* (2001) Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:680-685.

Francis J, Antzelevitz C. (2005) Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 101: 173–178.

Frustaci, A, Priori, SG, Pieroni, M, *et al.* (2005) Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 112:3680-7.

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* 110:1201-9.

Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, *et al.* (2004) Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 43:1853.

Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, *et al.* (2000) Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 86:91-94.

Hong, K, Brugada, J, Oliva, A, *et al.* (2004) Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 110:3023-3027.

Kies P, Wichter T, Schafers M, *et al.* (2004) Abnormal myocardial presynaptic norepinephrine recycling in patients with Brugada syndrome. *Circulation* 110: 3017-3022.

Kucharczyk-Foltyn A, Śnieżek-Maciejewska M, Dymek M, Sadowski J, Janion M. (2007) Brugada syndrome: From diagnosis to treatment. *Cardiology Journal* Vol. 14, No. 5, pp. 429–435.

Kusano, KF, Taniyama, M, Nakamura, K, *et al.* (2008) Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 51:1169-75.

London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC Jr (2007) Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 116:2260–2268.

Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, *et al.* (2001) The prevalence incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: A population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 38:765-770.

Matsuo, K, Kurita, M, Inagaki, M, *et al.* (1999) The circadian pattern to the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 20:465-470.

Makiyama T, Akao M, Tsuji K *et al.* (2005) High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 46: 2100–2106.

Meregalli PG, Wilde AA, Tau HL. (2005) Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res* 67: 367–378 (*Eur Heart J*, 2001; 22: 1032–1041).

Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, *et al.* (2006) Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:857-864

Miura, D, Nakamura, K, Ohe, T. (2008) Update on genetic analysis in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 5:1495-6.



Miyamoto, K, Yokokawa, M, Tanaka, K, *et al.* (2007) Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 99:53-7.

Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, *et al.* (2001) Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 38:771-774.

Mok NS, Chan NY, Chiu AC (2004) Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 27:821-823.

Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, *et al.* (2002) Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 40:1437-1444.

Morita H, Morita ST, Nagase S, *et al.* (2003) Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 42:1624.

Nademanee K, Veeracul G, Nimmannit S *et al.* (1997) Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 96: 2595–2600.

Nagase, S, Kusano, KF, Morita, H, *et al.* (2008) Longer repolarization in the epicardium at the right ventricular outflow tract causes type 1 electrocardiogram in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 51:1154-61.

Ohgo T, Okamura H, Noda T, *et al* (2007) Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 4:695-700.

Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr, Witcher T, Vahlhaus C, Wilde AAM, Breithardt G, Eckardt L (2007) Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *European Heart Journal* 28:2126-33.

Pitzalis, MV, Anaclerio, M, Iacoviello, M, *et al.* (2003) QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 42:1632-7.

Potet, F, Mabo, P, Le Coq, G, *et al.* (2003) Novel brugada SCN5A mutation leading to ST segment elevation in the inferior or the right precordial leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:200-3.

Priori, SG, Napolitano, C, Schwartz, PJ, *et al.* (2000) The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome. The role of flecainide challenge. *Circulation* 102:945-7.

Priori SG, Napolitano C. (2005) Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 112:279-292.

Priori, SG, Napolitano, C, Gasparini, M, *et al.* (2000) Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 102:2509-15.

Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, *et al.* (2002) Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 105:1342-1347.

Probst, V, Denjoy, I, Meregalli, PG, *et al.* (2007) Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 115:2042-8.

Riera ARP, Zhang L, Uchida AH *et al* (2007) The management of Brudaga syndrome patients. *Cardiology Journal* 14:97-106.

Sacher F, Probst V, Iesaka Y, *et al.* (2006) Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 114:2317.

Sangwatanaroj, S, Prechawat, S, Sunsaneewitayakul, B, *et al.* (2001) New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J* 22:2290-6.

Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, *et al.* (2007) Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverterdefibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 28:334-44.

Shimizu W (2005) The Brugada syndrome- an update. *Internal Medicine* 44:1224-31.

Skinner, JR, Chung, SK, Nel, CA, *et al.* (2007) Brugada Syndrome Masquerading as Febrile Seizures. *Pediatrics* 119:e1206-11.

Smits, JP, Koopmann, TT, Wilders, R, *et al.* (2005) A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J Mol Cell Cardiol* 38:969-81.

Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S *et al.* (2001) Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 22: 1032-1041.

van Veen, TA, Stein, M, Royer, A, *et al.* (2005) Impaired impulse propagation in Scn5a-knockout mice: combined contribution of excitability, connexin expression, and tissue architecture in relation to aging. *Circulation* 112:1927-35.

Vatta M, Dumaine R, Varghese G, *et al.* (2002) Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 11:337-345.

Veltmann, C, Schimpf, R, Echternach, C, *et al.* (2006) A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 27:2544.

Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, *et al.* (2002) Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 106:2514–19.

Yan, GX, Antzelevitch, C. (1999) Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 100:1660-6.

Weiss R, Barmada MM, Nguyen T *et al.* (2002) Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada Syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation* 105: 707–713.

Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, *et al.* (2005) Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2: 254-260.