

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Síndromes de repolarização precoce e de Brugada: o que as distingue?

CATARINA BERNARDETE FERNANDES JORGE

Mestrado Integrado em Medicina
| Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto |
Ano letivo 2014/2015

Orientadora: Dr.^a Maria Sofia Nogueira Ribeiro e Freitas Cabral

Porto | junho de 2015

Página 1 de 50

Síndromes de repolarização precoce e de Brugada: o que as distingue?

Catarina Bernardete Fernandes Jorge¹

¹ Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina do
Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto | número de aluno 200902448
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal
Contacto: mim09115@icbas.up.pt / catarinabfjorge@gmail.com

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
da Universidade do Porto

Ano letivo 2014/2015

Artigo de revisão bibliográfica realizado na área de **Cardiologia**

Sob orientação de

Maria Sofia Nogueira Ribeiro e Freitas Cabral²

² Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Cardiologia do Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Porto | junho de 2015

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Doutora Sofia Cabral**, pelo acompanhamento e orientação científica e pela disponibilidade demonstrada na concretização da presente dissertação.

Ao **Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**, a todo o corpo docente e discente, pelo contributo precioso na minha formação profissional e pessoal.

À minha **mãe** por tudo o que me proporcionou no decorrer desta longa caminhada de seis anos, pelo apoio, carinho e dedicação que me auxiliaram a vencer obstáculos todos os dias.

À minha querida **irmã**, pela ajuda, apoio e estímulo durante todas as etapas do presente trabalho e especialmente pela dedicação demonstrada.

Aos meus **grandes amigos** que, de diversas formas e em diferentes momentos, estiveram sempre presentes.

Aos **colegas de curso** pelas palavras de incentivo e motivação diária.

Um muito obrigada a todos!

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO.....	5
DEFINIÇÃO: TRAÇADO ELETROCARDIOGRÁFICO	7
CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	10
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	11
ETIOLOGIA	14
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
DIAGNÓSTICO	18
ESTUDO COMPLEMENTAR ADICIONAL	20
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	22
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO	23
ABORDAGEM TERAPÊUTICA	25
PROGNÓSTICO	28
CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS.....	44
Anexo 1 - Tabelas das mutações genéticas associadas às SRP e SB	45
Anexo 2 – Listagem de fármacos que devem ser evitados na síndrome de Brugada	46
Anexo 3 - Algoritmo de recomendações para CDI nos doentes com diagnóstico de Síndrome de Brugada.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ADT - Antidepressivos tricíclicos

BRD – Bloqueio do ramo direito

CDI – Cardiodesfibrilhador implantável

CVAD - Cardiomiopatia arritmogénica ventricular direita

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ECG – Eletrocardiograma

EEF – Estudo eletrofisiológico

FA - Fibrilhação auricular

FVI - Fibrilhação ventricular idiopática

GPD1-L - Glicerol-3-fosfato desidrogenase 1-like

I_{Ca} - corrente de cálcio para o meio intracelular

I_{Na} - corrente do ião sódio para o meio intracelular

I_{to} - corrente de potássio transitória para o meio extracelular

KATP - canal de potássio dependente de ATP

MSC – Morte Súbita Cardíaca

OR – Odds Ratio

PA – Potencial de ação

PB – Padrão de Brugada

PrA – Pericardite Aguda

PRP – Padrão de repolarização precoce

RR – Risco relativo

SB – Síndrome de Brugada

SRP – Síndrome de repolarização precoce

TcVP – Taquicardia ventricular polimórfica

TV – Taquiarritmia ventricular

CSVD - Câmara de saída do ventrículo direito

As síndromes de repolarização precoce e de Brugada são agrupadas nas síndromes de onda J e apresentam padrões eletrocardiográficos característicos. O padrão de repolarização precoce foi considerado, durante décadas, uma condição clinicamente benigna. Contudo, nos últimos anos, várias séries demonstraram existir também um subgrupo com um componente “maligno”, o qual tem sido associado a um maior risco de disritmias e morte súbita cardíaca. Também na síndrome de Brugada se verificou que o padrão eletrocardiográfico se associava a uma maior suscetibilidade para fibrilhação ventricular idiopática, podendo ser fatal.

Ambas apresentam semelhanças nos domínios clínicos, etiológicos e fisiopatológicos. Todavia, diferem em alguns aspetos na abordagem diagnóstica e terapêutica. A estratificação do risco desempenha um papel preponderante na identificação dos grupos de maior risco, sobre os quais se deve adotar uma atitude terapêutica. O tratamento assume um caráter preventivo e as opções terapêuticas comuns incluem a implantação de um cardiodesfibrilhador implantável e o tratamento farmacológico. A ablação por radiofrequência pode ainda ser considerada em doentes com síndrome de Brugada.

O aumento da amplitude da onda J, a distribuição do padrão de repolarização precoce nas derivações inferolaterais seguido de um segmento ST descendente ou horizontal são elementos eletrocardiográficos associados a um maior risco disrítmico. Na síndrome de Brugada, a presença de história de fibrilhação ventricular idiopática ou morte súbita cardíaca abortada, síncope e padrão de Brugada tipo 1 constituem os fatores com maior valor prognóstico na estratificação do risco.

A presente revisão pretende comparar as duas síndromes em diversos domínios, identificar os aspetos comuns entre elas e compreender a mudança do paradigma prognóstico da SRP.

Palavras-chave: Síndrome Repolarização Precoce; Síndrome Brugada; Fibrilhação Ventricular Idiopática; Morte Súbita Cardíaca; Padrão Repolarização Precoce; Padrão de Brugada; Cardiodesfibrilhador Implantável.

Early repolarization syndrome and Brugada syndrome can be grouped as a part of the “J wave syndromes” and they present themselves with typical electrocardiographic patterns. The early repolarization pattern was considered, for decades, a clinical benign condition. However, during the last years, several works showed the possible existence of a subgroup that can manifest itself in a “malignant” form, associated with a greater risk of developing dysrhythmias and sudden death cardiac. In the Brugada syndrome it was also verified the existence of an electrocardiographic pattern that had a correlation with a higher susceptibility for developing idiopathic ventricular fibrillation that can lead to a fatal outcome.

Both of them have similarities in clinical presentation, etiology and physiopathological mechanisms. However, they differ in some important aspects related to the clinical and therapeutic approach. The risk stratification plays a major role in correctly identifying the higher risk groups that could benefit with the use of certain therapeutic attitudes. The treatment assumes a preventive character and the most common therapeutic options include the implantable cardioverter defibrillator and pharmacological treatment. Radiofrequency ablation can be also considered in patients with Brugada syndrome.

The J wave increase in amplitude and the distribution of the early repolarization pattern in the inferolateral derivations followed by descending or horizontal ST segment are considered electrocardiographic elements that represent a greater dysrhythmic risk. In the Brugada syndrome, the presence of previous idiopathic ventricular fibrillation or aborted sudden death cardiac, syncope and type 1 Brugada pattern are the elements yielding a higher prognostic value when considering the risk stratification.

The present review pretends to compare both syndromes in several domains, to identify the common aspects between both of them and to perceive the change in prognostic paradigm related to ERS.

Key-words: Early repolarization syndrome; Brugada syndrome; idiopathic ventricular fibrillation; sudden cardiac death; early repolarization pattern; Brugada pattern; implantable cardioverter defibrillator.

O ponto J é o local eletrocardiográfico de transição entre o término do complexo QRS e o início do segmento ST. Em termos eletrofisiológicos, este ponto traduz o começo da repolarização miocárdica. A onda J, também denominada de *Osborn*, corresponde a uma deflexão do ponto J com a mesma polaridade da onda R.(1, 2)

As síndromes da onda J englobam várias entidades patológicas, entre as quais as síndromes de repolarização precoce (SRP) e de Brugada (SB) que serão objeto de enfoque, mais detalhado, ao longo da presente revisão.(2)

Em 1936, *Shipley* e *Hallaran* descreveram pela primeira vez o padrão eletrocardiográfico de repolarização precoce (PRP). Este consistia numa deflexão do ponto J e foi considerado uma variante do normal.(3) Na década de 60, *Wasserburger et al* adotaram a definição de PRP como uma elevação do ponto J, variando de 1 a 4 mm, e com uma simetria correlacionada com a onda T, sobretudo nas derivações precordiais laterais, considerando-o, igualmente, uma variante da normalidade.(4)

Kalla et al e *Takagi et al* relataram, em 2000, casos clínicos de fibrilhação ventricular idiopática (FVI) em doentes com um PRP na ausência de cardiopatia estrutural conhecida e colocaram a hipótese deste padrão, associado a FVI, poder tratar-se de uma variante da SB.(5, 6) Contudo, só em 2008 num estudo caso-controlo realizado por *Haissaguerre et al* foi estabelecida, pela primeira vez, uma associação entre o PRP (definido como elevação do ponto J superior a 0,1mV em pelo menos duas derivações adjacentes) e a FVI.(7) Assim, a benignidade, que até então era associada a este padrão, foi questionada, equacionando-se a hipótese de malignidade desta síndrome.(7)

A SRP é então definida pelo PRP, elevação do ponto J em pelo menos duas derivações contíguas inferiores e/ou laterais, associado a um risco aumentado de FVI e morte súbita cardíaca (MSC).(7, 8)

A SB é descrita como entidade distinta em 1992, quando os irmãos *Brugada* encontraram oito doentes aparentemente saudáveis com um padrão eletrocardiográfico de elevação do segmento ST e bloqueio de ramo direito (BRD) nas derivações precordiais direitas (V1-V3), na ausência de cardiopatia estrutural. Verificaram, ainda, a existência de episódios recorrentes de MSC abortada, por taquiarritmias ventriculares (TV).(9) Posteriormente, quando se estabeleceu uma associação significativa entre o padrão eletrocardiográfico e um risco aumentado de TV e MSC, na ausência de cardiopatia estrutural, denominou-se SB.(10)

A SB é, portanto, uma doença hereditária autossômica dominante, com penetrância variável, na gênese da qual se identificaram, até agora, 12 genes envolvidos com consequentes anomalias canaliculares.(11, 12)

A escolha desta temática prende-se com o reconhecimento recente destas duas entidades clínicas como independentes mas interligadas, com uma consequente profícua discussão na atualidade científica e tentativa de definição dos critérios de diagnóstico, compreensão da etiologia, da fisiopatologia e ainda identificação da natureza benigna versus maligna inerentes. Este último aspeto reveste-se de extrema importância, face às implicações terapêuticas claramente distintas.

Na presente revisão pretende-se estabelecer uma comparação entre as SRP e SB no sentido de definir quais as diferenças e as semelhanças entre ambas nos campos da epidemiologia, da patogenia, do diagnóstico clínico e eletrocardiográfico, do tratamento e do prognóstico. Ambiciona-se ainda compreender quais os elos de ligação e discutir a questão da benignidade versus malignidade da SRP.

Para a elaboração da presente dissertação foi efetuada uma pesquisa bibliográfica utilizando como bases de dados a *Pubmed*, *Scopus*, *Clinicalkey*, e *ScienceDirect*, usando termos MeSH (*Medical Subject Heading*) com pesquisa por nomes de autores e artigos, sem restrição pelo tipo ou ano de publicação, mas sendo dada preferência aos estudos mais relevantes, mais recentes e provenientes de fontes com maior fator de impacto.

DEFINIÇÃO: TRAÇADO ELETROCARDIOGRÁFICO

As duas síndromes são definidas essencialmente, mas não exclusivamente, pelos seus traçados eletrocardiográficos característicos. Contudo, em ambas, os padrões no eletrocardiograma (ECG) têm um caráter dinâmico e intermitente.(13, 14)

O PRP consiste numa deflexão positiva do ponto J, local de transição entre o complexo QRS e o segmento ST. A morfologia da onda J nem sempre é bem definida, podendo-se apresentar como um entalhe ou “empastamento” (*figura 1*). O PRP é definido frequentemente na literatura como uma elevação do ponto J igual ou superior a 1mm em pelo menos duas derivações contíguas, inferiores e/ou laterais, num ECG de 12 derivações.(7, 8, 15)

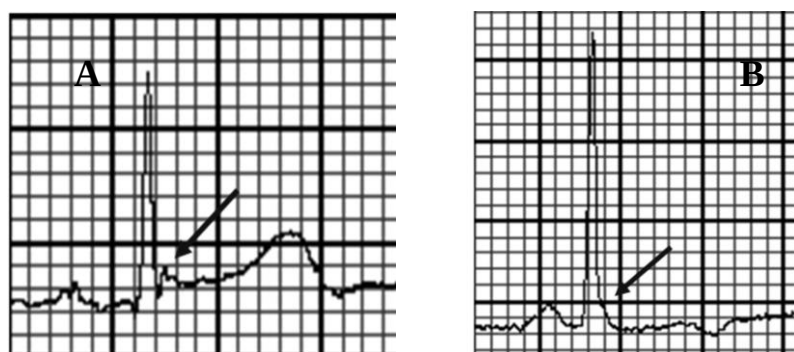


Figura 1 – Eletrocardiogramas representativos do padrão de repolarização precoce. **A)** Morfologia da onda J como entalhe no complexo QRS. **B)** Morfologia da onda J em empastamento.

Fonte: adaptado de Mizusawa, Y., Bezzina, C.R.: *Early repolarization pattern: its ECG characteristics, arrhythmogeneity and heritability*. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 39; 185-192. 2014

O PRP pode ser classificado, de acordo com a sua distribuição eletrocardiográfica, em três tipos. O tipo 1 predomina nas derivações precordiais laterais, é prevalente nos atletas saudáveis do género masculino e raro nos sobreviventes de FVI. O PRP que ocorre predominantemente nas derivações inferiores ou inferolaterais integra o tipo 2, o qual está associado a um maior risco de FVI e é prevalente nos jovens saudáveis do género masculino. O tipo 3 engloba o PRP nas derivações inferiores, laterais e direitas e está associado a um risco elevado de desenvolver arritmias malignas.(1) A SB representa a quarta variante em que o PRP está limitado às derivações precordiais direitas.(16) Este sistema de classificação tem sido alvo de várias críticas face à controvérsia em volta da base fisiopatológica comum aos quatro tipos.(17)

A SRP é então definida pela presença do PRP característico nos ECG prévios aos eventos disrítmicos e cuja etiologia dos eventos é desconhecida, por exclusão de cardiopatia estrutural e de outros distúrbios elétricos primários.(7) Esta síndrome foi igualmente reconhecida em casos de MSC com autópsias negativas para cardiopatia estrutural, sem evidências de outras doenças, como SB, e com documentação eletrocardiográfica prévia do PRP.(8)

O padrão eletrocardiográfico característico da SB é definido por uma elevação do segmento ST nas derivações direitas (mais comum em V1 e V2, podendo ocorrer em V3), denominado padrão de Brugada (PB), o qual pode ser classificado em dois tipos (*figura 2*). O tipo 1 é caracterizado por uma elevação do segmento ST de pelo menos 2 mm, com morfologia côncava descendente ou retilínea seguida de uma onda T invertida (*figura 3A*). O tipo 2 (*figura 3B*) reúne as características dos tipos 2 e 3 da antiga classificação e é definido pela presença de um terminal de onda positivo, denominado r', que representa uma sobreposição do término do complexo QRS e o início da repolarização (segmento ST). O achado eletrocardiográfico r' corresponde a uma elevação de pelo menos 2 mm de amplitude, seguido de uma elevação do segmento ST (igual ou superior a 0,5mm), convexa relativamente à linha isoeletrica (padrão sela), e por uma onda T positiva em V2 e com uma morfologia variável em V1 (ligeiramente positiva, negativa ou plana).(18)

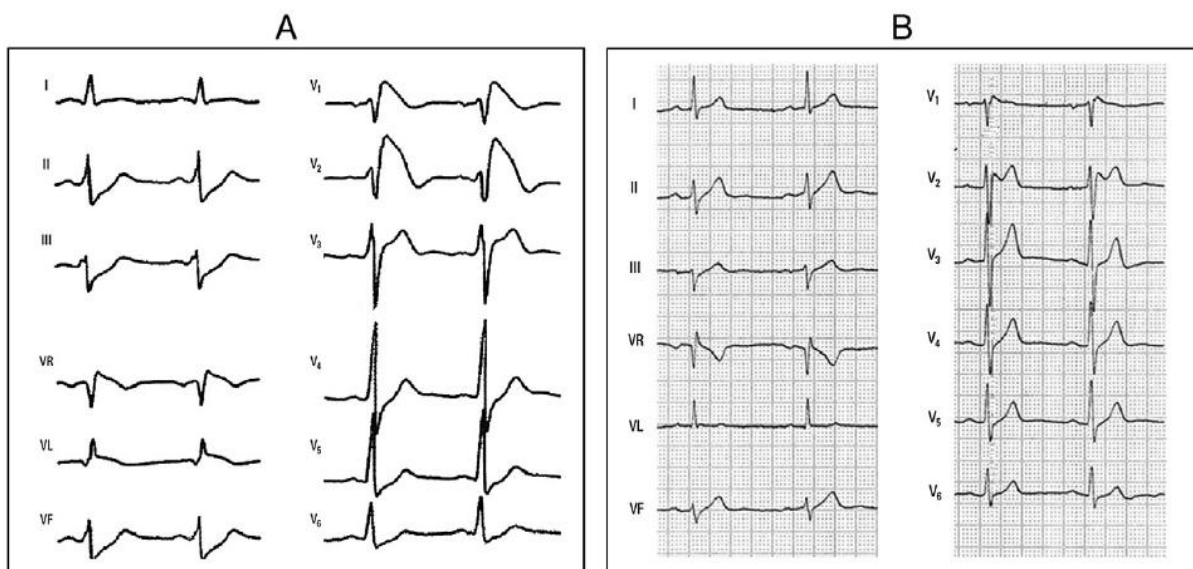


Figura 2 – (A e B) Traçados eletrocardiográficos onde se identificam os dois padrões que podem ser encontrados na síndrome de Brugada. A) PB tipo 1 presente nas derivações V1 e V2 com uma elevação do segmento ST de concavidade inferior sem r' evidente. B) PB tipo 2 nas derivações V1 e V2, com presença de r'.

Fonte: Bayés de Luna et al. *Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report*. Journal of Electrocardiology 45 (2012). p. 436.

Type 1: coved pattern

Type 2: saddle-back pattern

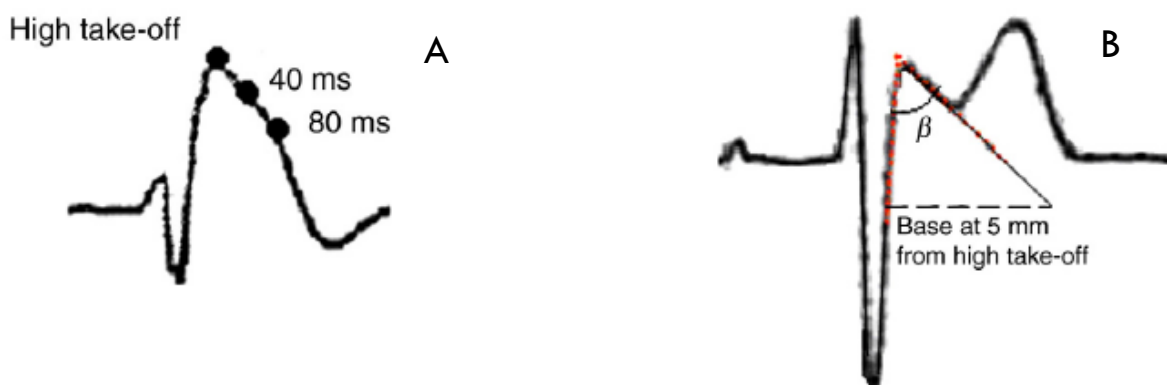


Figura 3 – (A) PB côncavo (tipo 1) é traduzido por uma elevação do segmento ST rápida, com $\geq 2\text{mm}$, seguida de um ramo descendente prolongado e côncavo ou retilíneo; a onda T que sucede é negativa e simétrica. Não há evidência de nenhuma onda r' e aos 40 ms do ponto mais elevado, a diminuição da amplitude do segmento ST é $\leq 4\text{mm}$. Já nos atletas e no bloqueio do ramo direito (BRD), aos 40 ms esse valor é muito superior. Além disso, o QRS é mais prolongado do que no bloqueio do ramo direito. **(B) PB em sela (tipo 2)** é definido, electrocardiograficamente, pela presença de r' com uma amplitude $\geq 2\text{mm}$ seguindo-se um ramo descendente que coincide com o início do segmento ST, o qual apresenta uma elevação $\geq 0,5\text{ mm}$. Na derivação V2, a onda T que o sucede é positiva e em V1 esta possui uma morfologia variável. O achado eletrocardiográfico r' permite delinear um triângulo com uma altura pré-definida de 5mm no qual se identifica um ângulo β , com uma amplitude superior a 58° (menor nos atletas).

Fonte: Bayés de Luna et al. *Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report*, Journal of Electrocardiology 45 (2012), p. 436.

Com o objetivo de aumentar a sensibilidade eletrocardiográfica na detecção do PB, os elétrodos das derivações precordiais direitas podem ser colocados numa posição paraesternal superior à habitual (segundo ou terceiro espaço intercostal), inclusive na prova de provocação farmacológica.(19) Nesta síndrome, o intervalo QT pode estar aumentado nas derivações precordiais direitas.(20) Por outro lado, alterações na despolarização também podem estar presentes na SB, nomeadamente, prolongamento do intervalo PR e do complexo QRS nos indivíduos com mutação SCN5A, como será expresso adiante.(21)

Contrariamente à SRP e, face às evidências atuais, o diagnóstico da SB é estabelecido pelo traçado eletrocardiográfico.(8) Num follow-up de doentes com SB tratados com cardiodesfibrilhador implantável (CDI), 37% apresentaram FVI nos eletrogramas intracavitários e ECG, com registo de extrassístoles ventriculares em 10 a 20 segundos antes de 22 episódios de FVI.(22)

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

A prevalência do PRP varia entre 1 a 13% na população geral.(7, 8, 15, 23-26) Na SB, a prevalência mundial foi estimada em 5 por 10000 habitantes, sendo mais frequente no sudeste asiático (5-10/10000) e inferior em alguns países europeus, como na Dinamarca (1,1/100000).(27-31) Em 2001, a incidência do PB foi de 14,2 em 100000 habitantes/ano, num estudo populacional com sobreviventes da bomba atômica.(32) Em 2011, na mesma amostra, determinou-se a incidência do PRP, a qual era superior, cerca de 715 por 100000 pessoas/ano.(33)

As duas síndromes são mais prevalentes no género masculino, sendo a SB nove vezes mais frequente no homem.(32, 34, 35) Enquanto o PRP é mais comum nos jovens atletas e de origem afro-americana, a SB apresenta como idade média de diagnóstico os 41 anos.(23, 36-39)

O PRP encontra-se presente em 15-70% dos casos com FVI.(7, 8, 15, 23-26) O risco absoluto de morte por disritmia nos indivíduos com PRP foi estimado em 70 por 100000/ano, com um risco relativo (RR) de 1,70 ($p=0,003$). (40) Já o PB encontra-se presente em 3-24% dos doentes com FVI ($N=37$). (41) Numa meta-análise de indivíduos com PB determinou-se uma taxa de eventos (síncope, MSC ou choque do CDI) em aproximadamente 10%, aos 32 meses.(42)

A incidência europeia de MSC é de 1,34 por 100000/ano e cerca de 5% não apresenta cardiopatia estrutural.(12) A SB é responsável por 20% ou mais de MSC sem cardiopatia estrutural conhecida, e por, pelo menos, 4% de todas as MSC. (27) A fibrilhação auricular (FA) ocorre em 14-39% dos casos de SB e está associada a um aumento da sua gravidade.(43, 44)

As síndromes apresentam uma variação circadiana comum, com registo de eventos de TV predominantemente no período noturno com maior incidência entre as 00h-06h. Quanto à sazonalidade, só se identificou maior incidência da SRP na primavera e verão, sem padrão sazonal consistente na SB.(45)

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

O potencial de ação (PA) dos miócitos ventriculares é constituído por 5 fases (*figura 4*): (a) fase 0 (despolarização rápida) resulta, principalmente, da corrente intracelular de sódio (I_{Na}) que aumenta o PA em cerca de 45mV; (b) fase 1 é denominada de repolarização precoce e resulta da abertura dos canais de potássio, com consequente saída deste ião para meio extracelular (I_{to}), e inativação dos canais de sódio; (c) fase 2 é definida pelo equilíbrio entre as correntes iónicas do potássio repolarizantes e as do cálcio (I_{Ca}) despolarizantes, traduzindo-se graficamente por um *plateau* do PA; (d) fase 3 ocorre a repolarização, resultado da inativação I_{Ca} e a ativação persistente da I_{to} ; (e) fase 4 corresponde ao potencial de repouso.(46)

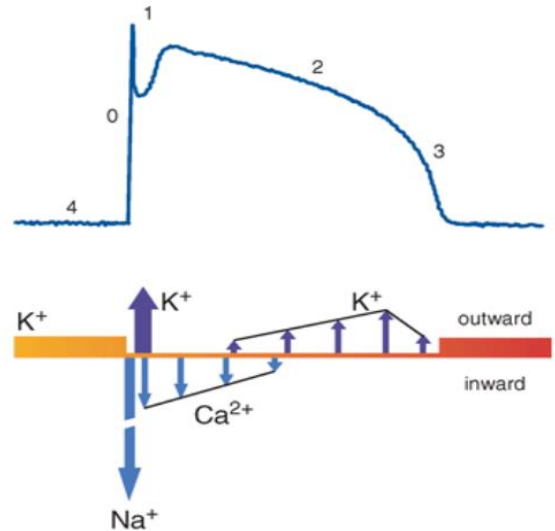


Figura 4. Potencial de ação ventricular e esquema de fluxos das correntes iónicas nas diferentes fases.

Fonte: Longo DL, et al. *Harrison Principles of Internal Medicine*, 18th Edição.

Em condições normais, o PA miocárdico apresenta uma distribuição heterogénea no ventrículo, variando transmuralmente (*figura 5*).

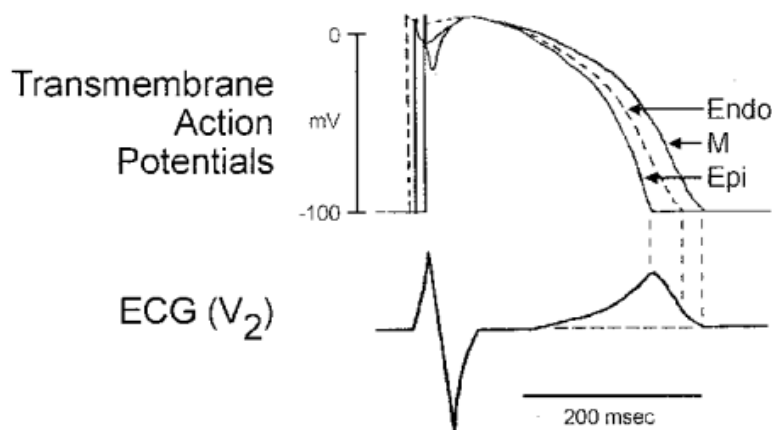


Figura 5. Gráfico representativo do potencial de ação (PA) nos miócitos ventriculares do endocárdio, miocárdio e epicárdio em condições normais. O PA propaga-se do endocárdio (Endo) para o epicárdio (Epi), contudo os seus traçados diferem principalmente na fase 1, onde se observa um entalhe no Epi, o qual está ausente no Endo.

Fonte: Charles Antzelevitch, 'The Brugada Syndrome: Ionic Basis and Arrhythmia Mechanisms', *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12 (2001), 268-72.

Yan et al defendiam e confirmaram que a morfologia da onda J estava relacionada com esta distribuição. Constataram que o PA no epicárdio, na fase 1, apresentava um entalhe pronunciado, ausente no endocárdio. Esta diferença gera um gradiente de voltagem traduzido, electrocardiograficamente, numa onda J (*figura 6*).⁽⁴⁷⁾

A fisiopatologia da SB é semelhante, dado que a elevação do segmento ST no ECG resulta, igualmente, de um gradiente de voltagem transmural. As diferenças morfológicas do traçado do PA ocorrem sobretudo nas fases 1 e 2, onde é perceptível uma redução acentuada do PA e/ou perda da fase de *plateau* nos miócitos epicárdicos, sem alterações no endocárdio (*figura 7*).⁽⁴⁸⁾

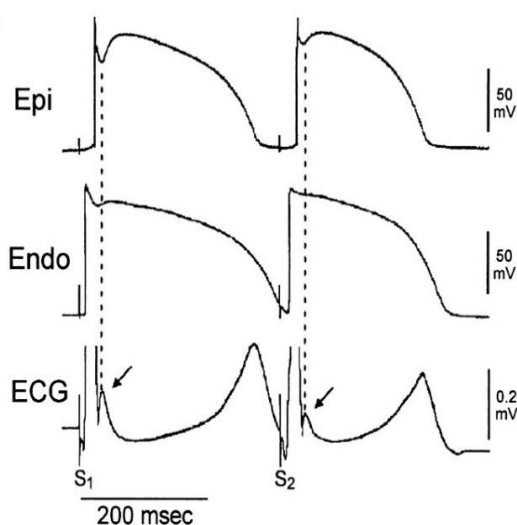


Figura 6 – As diferenças morfológicas dos traçados do PA do epicárdio (Epi), com o entalhe proeminente mediado pela corrente de potássio na fase 1, e do endocárdio (Endo) após estimulação de preparados de ventrículos caninos com perfusão arterial. Correlação temporal entre o entalhe de PA identificado no traçado do Epi e a onda J no ECG.

Fonte: Yan G-X, Antzelevitch C. *Cellular Basis for the Electrocardiographic J Wave*. *Circulation*. 1996;93(2):372-9

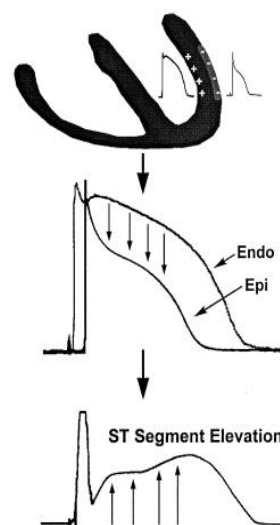


Figura 7 – As diferenças morfológicas entre os traçados do PA do epicárdio (Epi) e do endocárdio (Endo): diminuição do PA nas fases 1 e 2 (perda do *plateau*) no Epi. Correlação entre o gradiente de PA transmural e a elevação do segmento ST no ECG.

Fonte: Gan-Xin Yan et al. *Ventricular Repolarization Components on the Electrocardiogram: Cellular Basis and Clinical Significance*. *JACC*. 2003; 42: 401-409.

Os mecanismos iónicos que explicam estes fenómenos baseiam-se no aumento da corrente de repolarização precoce, quer por redução das correntes iónicas de entrada (I_{Na} e I_{Ca}) para os miócitos, quer por aumento das correntes de saída (I_{to}). O aumento acentuado da I_{to} associa-se a um maior decréscimo no PA, o que conduz a uma repolarização rápida (tudo-ou-nada) e redução/perda da fase de *plateau*.⁽¹⁾ Estas alterações no PA e a sua distribuição heterogénea ao longo da parede ventricular são substratos para potenciais distúrbios disrítmicos, por reentrada de fase 2, que conduz ao desenvolvimento de extrassístoles (fenómeno de R sobre T), que, por sua vez, podem evoluir para taquicardia ventricular polimórfica (TcVP) e FVI (*figura 8*).^(1, 48)

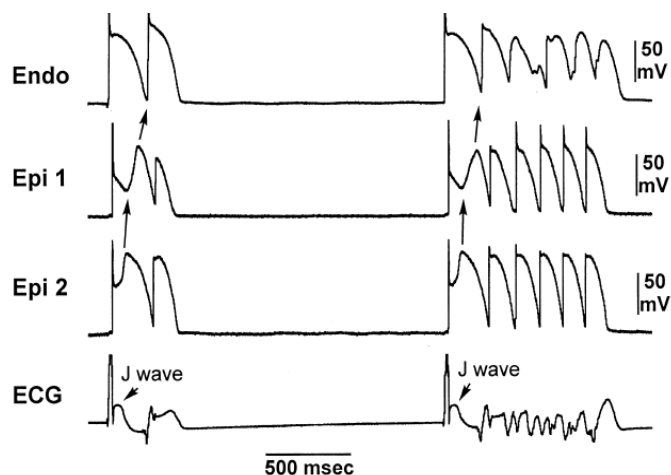


Figura 8 – Mecanismo arritmogénico associado a onda J: reentrada de fase 2 e taquicardia ventricular em preparados caninos na presença de 2,5 mmol/L de pinacidil (agonista canais potássio dependentes de ATP). Os PA foram registados em dois locais do epicárdio distintos (Epi 1 e Epi 2) e no endocárdio (Endo). O PA do Epi 1 apresenta perda do *plateau* contrariamente ao PA do Epi 2, o que conduz a uma reentrada de fase 2 que gera TcVP.

Fonte: Gan-Xin Yan et al. 'Ventricular Repolarization Components on the Electrocardiogram: Cellular Basis and Clinical Significance'. JACC. 2003; 42: 401-409.

Uma outra hipótese patofisiológica da SB é a existência de atrasos de condução na despolarização da parede anterolateral da câmara de saída do ventrículo direito (CSVD), que pode potenciar a taquicardia ventricular.(49) A identificação de potenciais tardios fragmentados no epicárdio da parede anterior da CSVD permitem explicar este atraso. Verificou-se ainda que a ablação desta área normalizou o PB e reduziu os eventos disrítmicos, bem como a sua recorrência a longo-prazo.(50)

GENÉTICA E HEREDITARIEDADE

As duas síndromes são geneticamente heterogêneas e caracterizam-se por mutações de subunidades de canais iônicos, modificando as correntes iônicas com consequente instabilidade eletrofisiológica miocárdica. A SB possui uma base genética fundamentada, contrariamente à SRP, onde as evidências são limitadas.

Na SRP foram identificadas mutações de seis genes (*anexo 1*).⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ A mutação KCNJ8 foi identificada nas duas síndromes e é responsável pelo ganho funcional do canal de potássio, cuja atividade é intensificada na presença da variante KCNJ8-S422L.^(51, 55, 56) Identificaram-se mutações nos canais de cálcio tipo L (CACNA1C, CACNB2 e CACNA2D1) em alguns doentes com SRP e em doentes com PRP e FVI documentada observaram-se mutações do SCN5A.^(52, 53) Numa meta-análise não foi possível identificar as variações genéticas que predispunham à SRP, provavelmente devido às limitações estatísticas e à sua heterogeneidade fenotípica.⁽⁵⁷⁾

A SB tem sido associada a mutações de doze genes diferentes (*anexo 1*), as quais se traduzem por perda de função dos canais de sódio e cálcio, ou ganho de função dos canais de potássio, modificando, assim, o PA miocárdico.^(48, 54) Em 1998, foram descobertas as mutações SCN5A e que se associavam ao desenvolvimento de FVI.⁽¹¹⁾ Esta mutação, cujo gene codifica uma subunidade dos canais de sódio, é a mais prevalente na SB, na ordem dos 20%, enquanto a mutação do SCN10A corresponde a 17%.^(58, 59) As mutações SCN1B e GPD1-L também são canalopatias de sódio e foram identificadas em casos isolados de famílias com SB.^(60, 61) A mutação do gene MOG1 foi associada a uma maior suscetibilidade para a SB.⁽⁶²⁾ As mutações CACNA1C, CACNB2b e CACNA2d1 também estão presentes na SB, em cerca de 13% dos probandos.⁽⁵⁴⁾ Alterações genéticas dos KCNE2 e KCNE3 foram identificadas num número reduzido de casos de SB e parecem desempenhar um papel significativo na acentuação da I_{to} , o que pode estar subjacente ao desenvolvimento da síndrome e à sua arritmogenicidade.^(60, 63)

Vários estudos sugerem existir uma base hereditária nas síndromes, porém tal só foi demonstrado na SB. Noseworthy et al determinaram que o risco dos irmãos dos indivíduos com PRP desenvolverem o padrão era o dobro da população geral (OR 2,22; $p=0,047$).⁽³⁵⁾ Num outro estudo familiar determinou-se que o risco de uma criança desenvolver um PRP era 2,5 vezes superior, se pelo menos um dos progenitores o apresentasse (OR 2,54; $p=0,005$).⁽⁶⁴⁾ Além disso, Gourraud et al verificaram que o PRP pode apresentar uma

transmissão hereditária autossômica dominante. Em contrapartida, no *screening* genético não se identificaram mutações específicas da SRP.(65)

A SB é uma entidade hereditária autossômica dominante, habitualmente associada à mutação SCN5A, com penetrância variável, podendo ocorrer espontaneamente.(9, 11, 66)

Screening genético familiar

O teste genético pode ser implementado aos familiares do probando, com o objetivo de identificar os elementos com potencial risco.(66) Na SB, o teste genético específico de mutação é recomendado aos familiares do probando genotipado (*classe I*), como medida preventiva.(67) A realização do teste genético nos familiares dos indivíduos assintomáticos com PRP não está recomendado.(8)

HORMONAL

Atendendo à maior prevalência das síndromes no género masculino, a influência hormonal deve ser considerada. Bidoggia et al constataram um maior prolongamento da repolarização ventricular nos homens castrados, sendo revertido pela testosterona, assumindo assim esta um papel relevante na repolarização.(68) Num estudo experimental do endocárdio ventricular de coelhos castrados, verificou-se que a testosterona exercia um papel protetor no prolongamento da repolarização induzida por fármacos.(69)

Shimizu et al. estabeleceram uma associação significativa entre os níveis elevados de testosterona e a SB (OR 3,11;p=0,017).(70) Na fase pré-púbere, a elevação do segmento ST é semelhante entre géneros, contudo, após a puberdade, há uma elevação significativa do segmento ST (pico 20-29 anos) no género masculino, decrescendo a partir da 3ª década. Tal pode correlacionar-se com a variação dos níveis de testosterona plasmática.(71)

SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO

O PRP é prevalente nos atletas e é explicado, provavelmente, pela presença de diferenças eletrofisiológicas produzidas por uma modulação vagal, com alteração do perfil temporal da despolarização e repolarização.(72) O aumento do tónus parassimpático e/ou a redução do tónus simpático pode induzir um desequilíbrio iónico na fase inicial do PA epicárdico, que é mais pronunciado na CSVD, devido a uma I_{to} proeminente. O PRP pode ocorrer por um aumento do tónus vagal que conduz a um incremento ou a uma demorada inativação da I_{to} .(24)

Em 1996, Miyazaki et al. sugeriram existir uma modulação autonómica na SB.(73) Makimoto et al. verificaram o aumento da elevação do segmento ST em 37% dos doentes

com SB, na recuperação do teste de esforço, e que 44% destes sofreram FVI. A resposta parassimpática na recuperação imediata ao exercício físico pode explicar as alterações eletrocardiográficas.(74)

A presença de um desequilíbrio autonómico mais intenso durante os períodos de baixa regulação fisiológica da atividade adrenérgica e predomínio do tónus parassimpático pode explicar a variabilidade circadiana das síndromes.(75, 76)

EXERCÍCIO FÍSICO

O PRP presente nas derivações inferiores é frequente nos jovens atletas e foi estabelecido um nexo de causalidade entre o exercício físico e o padrão.(77) Biasco et al determinaram uma associação significativa entre a espessura do septo interventricular dos atletas e o PRP (OR 1,361; $p=0,036$), o que sugere a existência de uma componente estrutural na etiologia da SRP, nomeadamente a hipertrofia ventricular esquerda secundária.(78)

TEMPERATURA

Num estudo retrospectivo, o estado febril foi identificado em 18% dos doentes com paragem cardíaca e associado a alterações eletrocardiográficas compatíveis com o PB. A febre pode ser um fator precipitante deste padrão.(79) Recentemente, constatou-se que o PB tipo 1 é mais prevalente nos doentes febris quando comparado com os indivíduos apiréticos (2% vs. 0,1%, $p=0,0001$). Os doentes com o PB induzido pela febre eram assintomáticos e, após resolução do episódio febril ocorreu normalização do ECG. Estes permaneceram assintomáticos durante o tempo de follow-up, sugerindo, então, que a SB assintomática é ainda mais prevalente do que se pensava.(80)

A hipotermia tem sido relatada como uma condição física indutora dos PRP e PB.(81-83) Nos doentes com PRP, esta associou-se ao desenvolvimento de TcVP e FVI.(84) A hipotermia acentua o gradiente de voltagem transmural através da ativação transitória da I_{to} , potenciando o desenvolvimento de disritmias.(47, 84)

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

Existem fármacos indutores do PB que se encontram listados em <http://www.brugadadrugs.org> e devem ser evitados na síndrome (anexo 2).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O PRP não define, por si só, a síndrome, sendo necessário correlacioná-lo clinicamente com a presença de síncope, FVI e/ou MSC. Acresce-se a obrigatoriedade de exclusão da cardiopatia estrutural e a sua integração epidemiológica.(13, 85)

A síncope foi identificada em 17% e 24% dos doentes com PRP, contudo não se estabeleceu diferença estatisticamente significativa com os grupos controlo.(7, 35) A FVI pode ser a primeira e imprevisível manifestação da SRP e induzir MSC.(13, 86). A presença de história familiar de MSC foi identificada em 16% dos doentes com SRP.(7)

A SB pode apresentar-se, clinicamente, por FVI ou MSC, síncope, respiração noturna agónica, palpitações e/ou desconforto torácico.(8, 87-89) Os eventos disrítmicos surgem, frequentemente, durante o repouso, o sono ou noutras condições com aumento do tónus parassimpático, e raramente durante o exercício físico.(76, 90) Brugada et al identificaram história de MSC abortada (grupo 1) e síncope (grupo 2) em cerca de 21-22% dos doentes com PB.(87) Durante o estudo eletrofisiológico (EEF), verificaram que cerca de 83% dos doentes do grupo 1 e 68% do grupo 2 desenvolveram disritmias ventriculares sustentadas. A recorrência dos eventos disrítmicos foi superior nos doentes sintomáticos, ocorrendo em 62% no grupo 1 aos 4,5 anos e 19% no grupo 2 aos 26 meses.(87) Contrariamente à SRP, a síncope é um sintoma mais comum na SB (28%) contudo cerca de um terço destes episódios sincopais apresentaram etiologia questionável.(91) A FA associa-se a um aumento da incidência de episódios sincopais e de FVI.(44)

Além da maior incidência dos eventos disrítmicos no período noturno, a SB também se associa a uma elevada prevalência de distúrbios respiratórios durante o sono (apneia e hipopneia).(92) Também a respiração noturna agónica foi relatada em doentes com SB.(88, 93, 94)

A história familiar de MSC e de PB tipo 1 estão incluídos nos consensos de diagnóstico da SB de 2005 e 2012.(18, 27) Todavia, Sarkozy et al demonstraram que a história familiar de MSC não prediz a ocorrência de futuros eventos disrítmicos.(95)

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Segundo as recomendações do consenso de especialistas de 2013 (8), o diagnóstico da SRP é estabelecido com base na presença de uma elevação do ponto J igual ou superior a 1 mm, em pelo menos duas derivações contíguas, inferiores e/ou laterais, num ECG de 12 derivações, num doente reanimado após FVI ou TcVP. O diagnóstico pode ser determinado no indivíduo que sofreu MSC, com autópsia negativa e presença de um PRP documentado num ECG prévio ao evento.

No que concerne ao SB, os consensos de 2005 e 2012 propunham critérios de diagnóstico que incluíam a presença do padrão eletrocardiográfico em associação com um, ou mais, dos seguintes elementos clínicos: (a) sobreviventes de paragem cardíaca; (b) TcVP; (c) antecedentes pessoais de síncope de etiologia não vagal; (d) história familiar de MSC em doentes com idade inferior a 45 anos, sem síndrome coronário agudo ou (e) história familiar de PB tipo 1.(18, 27) Atendendo aos estudos clínicos realizados sobre a sensibilidade e especificidade do diagnóstico eletrocardiográfico da SB, novos critérios de diagnóstico foram propostos na conferência de consensos de peritos, em 2013.(8) Sarkozy et al constaram que o PB tipo 1 espontâneo ou induzido estavam associados a um pior prognóstico aos 5 anos.(95) Assim, a SB é diagnosticada quando ocorre elevação do segmento ST com padrão: (a) tipo 1, igual ou superior a 2 mm, em pelo menos uma derivação das precordiais direitas que ocorre espontaneamente ou após a prova de provocação farmacológica, com administração intravenosa de antiarrítmicos de classe I; (b) tipo 2, em pelo menos uma derivação das precordiais direitas quando a prova provocatória farmacológica (antiarrítmicos classe I, intravenoso) induz um padrão tipo 1.(8) Recentemente, Savastano et al verificaram que ao posicionar os elétrodos das derivações precordais direitas em concordância com CSVD localizada por ecocardiograma ocorria um aumento da percentagem de PB tipo 1 diagnóstico. Constatou-se, então, um aumento significativo da sensibilidade eletrocardiográfica diagnóstica da SB sem reduzir a especificidade, o que corrobora os novos critérios.(96)

PROVA DE PROVOCAÇÃO

Roten et al e Bastiaenen et al constatarem uma redução significativa da onda J nos indivíduos com PRP após à administração de ajmalina.(97, 98) Por outro lado, e embora a manobra de *Val/salva* tenha facilitado a identificação do PRP numa investigação familiar, por

acentuação do padrão nos indivíduos afetados e detecção nos não afetados, a sua aplicabilidade e a validação para a população em geral necessita de ser determinada.(65) Atualmente, não existem provas provocatórias validadas para detecção do PRP nem para *screening* de familiares dos doentes com SRP.(8) A manobra de *Valsalva* poderá constituir, no futuro, uma técnica de identificação do PRP oculto, porém ainda não existem recomendações.(8)

Contrariamente à SRP, a prova de provocação com antagonistas dos canais de sódio (ajmalina, procainamida e flecainida) revelou-se benéfica no diagnóstico da SB e na estratificação do risco, uma vez que pode induzir o PB.(99) Atualmente, a prova farmacológica provocatória encontra-se validada para o diagnóstico de SB.(8)

A prova deverá decorrer sob monitorização eletrocardiográfica contínua e ser interrompida quando surgir: (a) PB tipo 1; (b) elevação do segmento ST de pelo menos 2mm nos doentes com PB tipo 2; (c) extrassístoles ventriculares ou outros distúrbios arritmogénicos; (d) alargamento do complexo QRS igual ou superior 130%.(27) Este prolongamento surge em mais de metade dos testes, sendo que, 40% destes ocorre previamente às alterações eletrocardiográficas diagnósticas, reduzindo assim a sensibilidade do teste.(100) Os agentes farmacológicos utilizados nesta prova e a sua posologia estão apresentados na *tabela 1*.(27) A administração dos fármacos deve ser lenta, atendendo aos seus riscos, recorrendo, se necessário, a antídotos (isoproterenol e lactato de sódio).(27)

FÁRMACO		POSOLOGIA
Ajmalina	1 mg/kg	IV durante 5 minutos
Flecainida	2 mg/Kg 400mg	IV durante 10 minutos PO
Pilsicainida	1 mg/Kg	IV durante 10 minutos
Procainamida	10g/Kg	IV durante 10 minutos

Tabela 1 - Bloqueadores dos canais de cálcio usados na prova provocatória farmacológica da síndrome de Brugada e a sua posologia. IV – via de administração intravenosa; PO- via de administração oral.

Fonte: adaptado de Antzelevitch et al. *Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference - Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association*. Circulation, 2005. 111(5): p. 659-670.

Wolpert et al demonstraram que a ajmalina induzia maior elevação do segmento ST e era mais sensível na identificação do PB do que a flecainida.(101) A sensibilidade e especificidade da prova de provocação com ajmalina obtidas numa investigação familiar de SB com mutação SC5AC foram elevadas, 80% e 94,4%, respetivamente.(102) Os valores preditivos positivo e negativo foram igualmente altos, 93,3% e 82,9%, respetivamente, e verificou-se, ainda, um aumento da penetrância do fenótipo eletrocardiográfico de 32,7% para 78,6% com o uso deste fármaco. Este estudo sugere que a ajmalina possa desempenhar um importante papel no diagnóstico dos portadores desta mutação.(102) Por outro lado, a flecainida possui uma menor sensibilidade (77%) e especificidade (80%) quando utilizada nesta prova.(103)

ESTUDO COMPLEMENTAR ADICIONAL

O diagnóstico das duas síndromes é fundamentado, essencialmente, pela clínica e o traçado eletrocardiográfico, necessitando de recorrer a exames complementares com o intuito de excluir a cardiopatia estrutural e confirmar o diagnóstico.

A **exclusão da cardiopatia estrutural** é uma abordagem transversal e imperativa às duas síndromes, realizando para tal um estudo imagiológico com ecocardiograma, angiografia coronária e ressonância magnética cardíaca, e, em casos selecionados, deve-se efetuar biopsias do endocárdio.(8)

Os **testes genéticos** na SB visam identificar a mutação, auxiliando no diagnóstico e no *screening* dos familiares. A heterogeneidade genética inerente a esta síndrome limita a aplicação destes testes. As mutações do gene SCN5A são as mais prevalentes na SB, todavia este só é detetado em 21% dos indivíduos testados, pelo que a sua aplicação pode ser questionada.(58, 67) Em 2011, na conferência de consensos europeia de peritos, foram estabelecidas recomendações para o teste genético na SB (tabela 2).(67)

RECOMENDAÇÕES DO TESTE GENÉTICO NA SÍNDROME DE BRUGADA	
Classe I	O teste genético específico está recomendado aos familiares do probando, após identificação da mutação.
Classe IIa	Teste genético global ou específico (SCN5A) pode ser útil nos doentes com suspeita clínica de SB, com base na história clínica, nos antecedentes familiares e no padrão eletrocardiográfico espontâneo ou provocado.
Classe III	Não está indicado nos indivíduos com um PB tipo 2 isolado.

Tabela 2 – Recomendações para utilização do teste genético na síndrome de Brugada estabelecidas no consenso europeu de peritos em 2011.

Fonte: Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. *HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies*. 2011. p 1077-109.

Crotti et. al detetaram diferentes mutações em 17% dos doentes com diagnóstico clínico de SB e em 23% com PB tipo 1.(104) Neste sentido, sugere-se que o teste genético seja também recomendado aos que apresentam PB tipo 1, em concordância com o consenso canadiano, o qual defende a realização do teste genético em doentes assintomáticos.(105)

Existem certas alterações eletrocardiográficas na SB, além dos padrões típicos, que podem presumir o tipo de mutação presente e assim orientar o teste genético, contudo, ainda não existem orientações nesse sentido. Por exemplo, o prolongamento do intervalo PR foi descrito nos doentes com SB e mutação SCN5A(21). Enquanto as mutações do canal de cálcio tipo-L na SB foram associadas a um encurtamento do intervalo QT.(52)

Quanto à SRP, as diretrizes atuais não recomendam a realização de testes genéticos.(8)

O aumento da elevação do segmento ST foi determinado nos doentes com SB no início da recuperação da **prova de esforço**, e constitui um preditor de pior prognóstico, sobretudo nos que apresentavam antecedentes de síncope e nos assintomáticos.(74)

O **EEF** é um procedimento invasivo não só diagnóstico (mecanismo subjacente à disritmia cardíaca), como também terapêutico (ablação por cateter). A capacidade de indução de TV sustentada durante o EEF na SB foi identificada, inicialmente, como elemento preditor de eventos disrítmicos nos indivíduos assintomáticos.(37, 87) Mais tarde, verificou-se que a taxa de indução de TV durante o EEF na SB era mais prevalente nos sintomáticos, enquanto nos assintomáticos, o EEF positivo não foi preditor de eventos cardíacos ($p=0,09$). (106, 107) Priori et al utilizaram o registo PRELUDE e ao analisarem a capacidade de indução de TV/FVI durante o EEF nos doentes com PB tipo 1 e sem história de paragem cardíaca, concluíram que o EEF não foi preditor de eventos adversos.(108) Perante estes resultados, o papel do EEF na SB é, atualmente, controverso.(18, 27, 109)

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A diferenciação diagnóstica através do ECG pode revelar-se uma tarefa muito difícil.(110) Embora a diferenciação das SB e SRP seja frequentemente estabelecida pelos seus padrões eletrocardiográficos, os dois padrões podem coexistir.(111, 112)

A pericardite aguda (PrA) e a isquemia miocárdica são diagnósticos diferenciais a considerar nas duas síndromes, assumindo a clínica e a sua evolução temporal um papel preponderante na sua diferenciação.(110) Além disso, a distribuição difusa do padrão no ECG é característica da PrA.(46) Bhardwaj et al estudaram a diferenciação eletrocardiográfica entre o PRP e a PrA e constataram que a pericardite é mais provável quando a razão entre as amplitudes do segmento ST e a onda T nas derivações I e V4-V6 for igual ou superior a 0,25 ($p < 0,05$). (113)

Na SB, a febre, a hipotermia e alguns fármacos, previamente apresentados como elementos etiológicos, podem também desmascará-la, através da indução do PB típico.(18) A “fenocópia” de Brugada é definida pela presença do PB, na ausência da síndrome, resultante de uma condição clínica, previamente determinada, e que desaparece após tratamento.(18, 114) A isquemia miocárdica, a doenças do pericárdio (pericardite e miocardite), o tromboembolismo pulmonar, os distúrbios metabólicos e iónicos (hipo/hipercalémia, hipercalcémia e hiponatrémia) e a queimadura elétrica são alguns exemplos de “fenocópia” de Brugada.(18, 114-116)

Foram ainda relatados casos clínicos com PB permanente e que podem ser facilmente confundidos com a SB, mas que se inserem nos denominados *Brugada-like*. A título de exemplo existem o bloqueio do ramo direito atípico, cardiomiopatia ventricular arritmogénica direita, hipertrofia ventricular esquerda, o *pectus excavatum*, exercício físico continuado (atleta), angina de *Prinzmetal*, aneurisma dissecante da aorta, tumor mediastino ou hemopericárdio com efeito de massa e obstrução da CSVD, anomalias do sistema nervoso autónomo ou central, distrofia muscular de Dūchenne e deficiência de tiamina.(18, 27, 90, 117, 118)

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO

A identificação dos doentes com risco aumentado de eventos disrítmicos potencialmente fatais é o principal objetivo da estratificação do risco. Este processo é fundamental porque é com base nesta seriação que se intervirá preventivamente.

O género masculino deve ser considerado na definição do risco quer na SRP quer na SB, face ao risco aumento de eventos disrítmicos e mortalidade cardíaca, quando comparado com o feminino.(25, 27, 42)

Clinicamente, os sobreviventes da FVI estão associados a um maior risco de recorrência nas duas síndromes, daí que a implantação do CDI seja consensual, independentemente dos outros fatores de risco estarem presentes.(8, 27, 87) Os episódios sincopais nos doentes com PB tipo 1 espontâneo também se associam a um maior risco de eventos disrítmicos.(108) A inclusão da história familiar de MSC na avaliação do risco da SB e dos doentes com PRP, não é consensual, isto porque ainda não foi provado tratar-se de um preditor de risco.(26, 38, 42)

O fenótipo eletrocardiográfico de cada síndrome é fundamental à sua estratificação de risco. Na SRP, a distribuição do padrão no ECG, a magnitude da elevação do ponto J e a morfologia do segmento ST subsequente são elementos a considerar. A distribuição do PRP nas derivações inferolaterais e uma amplitude da onda J igual ou superior a 0,2 mV estão associadas a um maior risco de eventos disrítmicos e MSC.(15, 33) O aumento de amplitude da onda J é mais pronunciado nos sobreviventes de FVI em comparação com os que sofreram paragem cardíaca de causa estabelecida, no entanto é uma característica pouco prevalente (0,3%).(13, 15) A morfologia horizontal ou descendente do segmento ST que sucede o PRP associa-se a um maior risco arritmogénico (RR 1,43), o qual aumenta ainda mais (RR 2,61) quando a elevação do ponto J é superior a 0,2 mV e ocorre nas derivações inferolaterais (figura 9).(119)

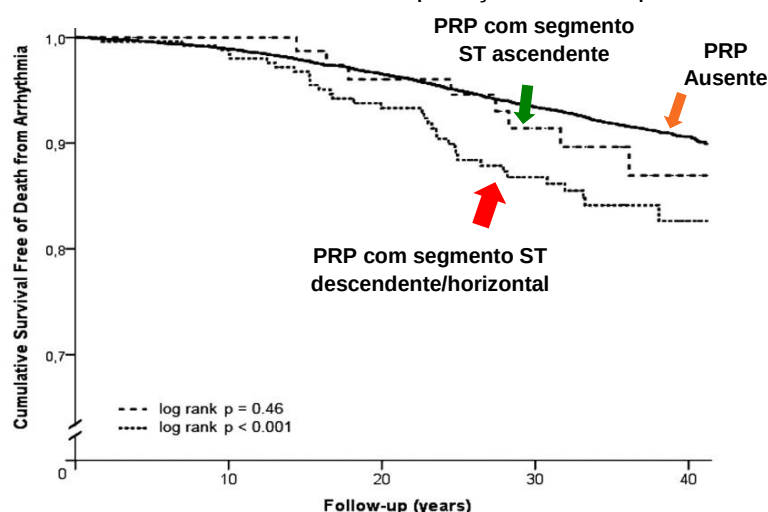


Figura 9. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de arritmias em doentes com padrão de repolarização precoce (PRP). O PRP com segmento ST descendente ou horizontal apresenta maior mortalidade por disritmia do que o PRP com segmento ST ascendente, o qual possui uma curva de sobrevivência próxima da população sem PRP.

Fonte: Tikkanen JT et al. Early Repolarization: Electrocardiographic Phenotypes Associated With Favorable Long-Term Outcome. *Circulation*. 2011;123(23):2666-73

O PRP pode ainda contribuir como modificador de risco disrítico, amplificando-o, em determinadas cardiopatias estruturais e nos distúrbios elétricos primários.(120-123)

Brugada et al verificaram que a incidência de FVI e MSC nos doentes com SB era cerca de 8% aos 2 anos de *follow-up*, e o PB tipo 1 espontâneo estava associado a um risco 7,7 vezes maior de desenvolver um destes eventos ($p=0,0001$), em comparação com os indivíduos com PB induzido.(37) A FA espontânea nos doentes com SB também tem sido associada a uma maior incidência de FVI, pelo que deve ser considerada na avaliação do risco.(44) Recentemente, a fragmentação do complexo QRS e a presença de um período refratário ventricular efetivo inferior a 200ms foram identificados como preditores significativos de disritmias.(108)

Na estratificação do risco da SB, o papel do EEF não se encontra esclarecido e a inclusão da pesquisa da mutação SCN5A ainda não foi provada.(18, 42)

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A abordagem da SB deve contemplar alterações no estilo de vida e estão recomendadas em todos os doentes com SB (classe I), passando pela evicção do consumo excessivo de álcool e de fármacos que induzam ou potenciem o PB nas derivações direitas. O uso imediato de antipiréticos num episódio febril está igualmente recomendado.(8)

Durante o evento isquémico do miocárdio, os indivíduos com PRP apresentam maior suscetibilidade para MSC, pelo que nos doentes de meia-idade, sobretudo os que reúnem características eletrocardiográficas de alto risco, devem controlar os fatores de risco para doença aterosclerótica coronária.(8)

O CDI e o tratamento farmacológico são duas armas terapêuticas disponíveis para ambas as síndromes que visam prevenir o fenómeno arritmogénico potencialmente fatal. Na SB conseguiu-se comprovar que apenas o CDI previne a MSC. A ablação por radiofrequência também pode ser utilizada na SB, em casos selecionados.(8)

A escolha da terapêutica é influenciada pelo risco individual de eventos disrítmicos ou MSC. Na última conferência de consensos de peritos definiram-se recomendações para cada modalidade terapêutica (tabelas 3, 4 e 5).(8)

RECOMENDAÇÕES PARA IMPLANTAÇÃO DO CDI	
Síndrome de Brugada (anexo 3)	Síndrome Repolarização Precoce
Classe I – Está recomendado nos sobreviventes de paragem cardíaca	
Classe I – Está recomendado nos doentes com documentação de taquicardia ventricular espontânea e sustentada com ou sem síncope.	Classe IIb – Pode ser considerado nos familiares sintomáticos dos doentes com SRP com história de síncope na presença do PRP, em pelo menos 2 derivações inferiores ou laterais
Classe IIa – Pode ser útil nos doentes com PB tipo 1 e história de síncope, causada, provavelmente, por disritmia ventricular.	Pode ser considerado nos indivíduos assintomáticos que apresentem um padrão eletrocardiográfico de alto risco (onda J de elevada amplitude e segmento ST horizontal/descendente) e antecedentes familiares de morte súbita juvenil inexplicável, com ou sem mutação patogénica.
Classe IIb – Pode ser considerado em doentes que desenvolveram FVI durante uma estimulação elétrica programada.	
Classe III – Não está recomendado nos indivíduos assintomáticos com PB tipo 1 induzido e com base numa história familiar de MSC isolada.	Classe III - Não está indicado nos doentes assintomáticos com PRP isolado.

Tabela 3 – Recomendações para utilização do cardiodesfibrilhador implantável (CDI) na SB e SRP definidas nos consensos de 2013. SB – Síndrome Brugada; SRP – Síndrome de repolarização precoce; FVI – fibrilhação ventricular idiopática; MSC- Morte súbita cardíaca

Fonte: Priori SG, Wilde AA, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Journal of Arrhythmia. 2013;30(1):n6-9,12-13.

Na SB assintomática, o CDI não está recomendado dado que a taxa anual de eventos é muito baixa (0,5%).(107) O CDI não se encontra isento de desvantagens, dado que várias séries constataram prevalências aumentadas de choques elétricos inapropriados (24%, 27% a 36%, num *follow-up* variável de 35–47 meses)(124-126) e um risco de choque inapropriado, aos 10 anos, de 37%.(124) Por outro lado, Sacher et al verificaram que as taxas de choques apropriados eram baixas (12% num *follow-up* médio de 77 meses) nos doentes com SB e CDI.(124) A deficiência do elétrodo (44% das complicações), o processo infeccioso (6%), o derrame pericárdico (4%), a deslocação do elétrodo/hematoma (7%) são alguns exemplos de complicações relacionadas com o CDI.(124) Quando o dispositivo é implantado nos jovens, compromete a sua vida, na medida em que requer uma vigilância continuada, necessitando de múltiplas substituições.(8)

A terapêutica farmacológica visa restaurar o equilíbrio iónico no PA miocárdico e é a opção a considerar, de uma forma geral, nos doentes que não reúnem condições para implantação do CDI. As recomendações para o uso do isoproterenol e da quinidina estão descritas na *tabela 4*.(8)

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	
Síndrome de Brugada	Síndrome Repolarização Precoce
ISOPROTERENOL	
Classe IIa – Pode ser útil na supressão das tempestades elétricas nas duas síndromes	
QUINIDINA	
Classe IIa – Pode ser útil nos doentes com história de tempestades elétricas definidas por mais de dois episódios de taquicardia ventricular/FVI em 24 horas. Pode ser útil nos doentes que beneficiariam de CDI, mas que apresentam contraindicações ou é recusado; e/ou quando há história de arritmias supraventriculares documentadas que requerem tratamento; Pode ser útil nos doentes com CDI e múltiplos choques	Classe IIa – Pode ser útil na prevenção secundária de FVI em doentes com SRP e CDI.
Classe IIb - Pode ser considerada nos doentes assintomáticos com PB tipo 1 espontâneo.	

Tabela 4 – Recomendações para utilização do tratamento farmacológico (isoproterenol e quinidina) na SB e SRP definidas nos consensos de 2013. FVI – Fibrilhação ventricular idiopática; CDI – Cardiodesfibrilhador implantável; PB – Padrão de Brugada; SRP – Síndrome de repolarização precoce.

Fonte: Priori SG, Wilde AA, et al. *HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes*. Journal of Arrhythmia. 2013;30(1).p 6-9,12-13.

Após a implantação do CDI na SRP, as tempestades elétricas podem surgir e o isoproterenol revelou ser eficaz na sua supressão, enquanto a quinidina revelou ser bem-sucedida como tratamento preventivo a longo-prazo.(127) A infusão de isoproterenol deve ser iniciada com 1,0µg/minuto até a frequência cardíaca superar os 90 batimentos por minuto ou aumentar em 20% com posterior titulação até responder hemodinamicamente e suprimir a disritmia ventricular recorrente.(8)

O cilostazole é um inibidor da fosfodiesterase oral e parece ter um efeito benéfico na SB através do aumento da I_{Ca} e redução da I_{to} . Num caso clínico de um homem com SB e episódios diários matinais de FVI, constatou-se que, após administração do cilostazole, estes episódios cessaram e quando o fármaco foi suspenso, ocorreu recorrência da FVI.(128) Contudo, são necessários mais estudos para compreender o seu efeito.

A ablação por radiofrequência é uma opção terapêutica na SB (*tabela 5*). Nademanee et al demonstraram que a ablação do substrato elétrico epicárdico na CSVD resultava numa normalização eletrocardiográfica e impediu a indução da FVI em 78% dos doentes ($p=0,015$). (50)

RECOMENDAÇÕES PARA ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA POR CATETER
Síndrome de Brugada
Classe IIb – Pode ser considerado quando há história de tempestades elétricas ou choques de repetição apropriados.

Tabela 5 – Recomendação para uso da ablação do foco arritmogénico por radiofrequência, por cateter, na síndrome de Brugada estabelecida nos consensos de 2013.

Fonte: Priori SG et al. *HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes*. Journal of Arrhythmia. 2013;30(1).p 6-9,12-13.

O PRP foi descrito, primeiramente, como uma entidade benigna, sem qualquer implicação clínica.(3, 4) Esta noção permaneceu durante várias décadas até surgirem as primeiras associações a eventos arritmogénicos, na ausência de cardiopatia estrutural. Num estudo multicêntrico comparou-se a prevalência do PRP nos doentes com antecedentes de paragem cardíaca por FVI com um grupo controlo, e os resultados obtidos foram 31% versus 5% ($p<0,001$).⁽⁷⁾ Nos doentes com antecedentes de paragem cardíaca verificou-se que o PRP ocorria com maior frequência nas derivações inferolaterais e a elevação do ponto J era maior. Além disso, após implantação do CDI, determinou-se que a FVI era duas vezes mais frequente aos 5 anos o grupo de doentes com PRP ($p=0,008$).⁽⁷⁾ Rosso et al⁽²³⁾ verificaram que nos doentes com FVI, o PRP encontrava-se distribuído, sobretudo, pelas derivações inferiores e laterais (derivação I e aVL). A probabilidade de sofrer uma FVI (fórmula de Bayes) aumenta na SRP, de 3,4 por 100000, na população geral, para 11 por 100000, nos indivíduos com o padrão. Tikkanen et al apuraram que o PRP nas derivações inferiores associava-se a maior risco de mortalidade por causa cardíaca (RR 1,28; $p=0,03$), o qual praticamente duplicava (RR 2,98; $p<0,001$) se existisse aumento da amplitude da onda J ($>0,2\text{mV}$). Nesta última condição eletrocardiográfica, o risco de mortalidade por etiologia disrítica também duplicava (RR 2,92; $p=0,01$).⁽¹⁵⁾ Resultados similares foram obtidos por Sinner et al⁽²⁵⁾. Além disso, a presença de um segmento ST horizontal ou descendente subsequente ao PRP tem sido associada a um maior risco de disritmia.⁽¹¹⁹⁾ Face aos estudos descritos, não se pode encarar esta entidade como benigna.

Paralelamente, a variante benigna da SRP é mais prevalente e incide sobretudo em jovens e atletas; e apresenta, electrocardiograficamente, um PRP com morfologia ascendente do segmento ST, cujo risco de disritmia não se encontra aumentado.^(39, 119)

A SB, por outro lado, é uma entidade maligna e os fatores prognósticos mais importantes a considerar são os antecedentes pessoais de síncope e TV que pode evoluir para paragem cardíaca, os quais também se associam a um maior risco de eventos disríticos subsequentes.^(107, 129)

CONCLUSÃO

As SRP e SB são exemplos de síndromes de onda J e apresentam várias semelhanças entre si, nomeadamente no que concerne ao risco aumentado de eventos disrítmicos e MSC, ao carácter dinâmico dos padrões eletrocardiográficos e, ainda, nos domínios clínico, etiológico e fisiopatológico.

O PRP foi descrito pela primeira vez 60 anos antes da SB, no entanto só nos últimos 10 anos foi possível associar a este traçado eletrocardiográfico um risco aumentado de FVI e MSC.

As duas síndromes apresentam padrões eletrocardiográficos característicos, mas na sua definição a correlação clínica é fundamental. A SRP é definida por uma elevação do ponto J ($\geq 0,1$ mV) em pelo menos duas derivações inferiores e/ou laterais, contíguas, de um doente que sofreu FVI ou TcVP. A onda J pode apresentar uma morfologia de entalhe ou empastamento. Em contrapartida, o PB é definido por uma elevação do segmento ST nas derivações direitas e pode ser classificado em 2 tipos: (a) tipo 1 ou côncavo e (b) tipo 2 ou em sela. Os critérios de diagnóstico da SB alteraram-se nos últimos consensos em 2013, pois a presença do PB tipo 1 espontâneo ou induzido passou a ser suficiente para estabelecer o diagnóstico, não necessitando de integrar elementos clínicos. No entanto, ressalva-se a importância da clínica, não só do ponto de vista de estratificação do risco mas também por ser, por vezes, a primeira manifestação da doença, a partir qual se inicia a investigação diagnóstica.

O carácter dinâmico dos padrões eletrocardiográficos dificulta os estudos epidemiológicos e, no caso do PRP, as diferentes definições utilizadas nos primeiros estudos condicionaram a avaliação da prevalência real. Comparando os padrões, constata-se uma maior prevalência e incidência do PRP e uma distribuição étnica distinta. As duas síndromes afetam, predominantemente, o género masculino, sendo o PRP prevalente nos jovens atletas e a SB diagnosticada na idade adulta.

Fisiopatologicamente, ambas possuem uma base comum, sendo caracterizadas pela presença de um gradiente de voltagem transmural cardíaco que pode propiciar eventos disrítmicos, por reentrada de fase 2. Na SB também se equaciona um distúrbio de condução próximo da CSVD que pode potenciar o desenvolvimento de disritmias.

A etiologia das duas síndromes aparenta ser multifatorial, ocupando a genética um papel de relevo. A SRP e SB possuem mutações comuns, no entanto a componente genética está até ao momento melhor estabelecida na SB, pois os estudos genéticos realizados na SRP apresentam reduzidas dimensões amostrais e um número diminuído de probandos,

sendo necessário mais investigação neste âmbito. Até à atualidade, identificaram-se mutações de 12 e 6 genes na SB e SRP, respetivamente. Quanto à hereditariedade, a SB é uma entidade com transmissão autossómica dominante, ao passo que, na SRP, tal ainda não se comprovou, existindo estudos sugestivos, mas não conclusivos, desse modo de transmissão. A modulação autonómica, a influência hormonal e a hipotermia são condições etiológicas a considerar em ambas as síndromes, enquanto a febre e uso de alguns fármacos influenciam apenas o PB. Estabeleceu-se ainda uma relação causal entre o exercício físico e o PRP e identificou-se uma associação entre o padrão e uma condição estrutural cardíaca (hipertrofia ventricular secundária ao exercício físico).

Clinicamente, as duas síndromes são semelhantes, manifestando-se frequentemente por síncope, FVI ou MSC.

A prova de provocação farmacológica pode ser útil no diagnóstico da SB. Na SRP esta prova não está recomendada, todavia a manobra de *Valsalva* poderá constituir um método indutor do PRP, mas necessita de maior aprofundamento científico.

No estudo complementar das duas síndromes é imperativo excluir cardiopatia estrutural. Na SB, a aplicabilidade do teste genético da mutação mais prevalente (SCN5A) é questionável. Além disso, atendendo aos novos estudos realizados é necessário rever as recomendações dos testes genéticos, ponderando a integração do PB tipo 1. Através destes estudos, verificou-se uma provável relação entre alterações eletrocardiográficas e certas mutações.

A coexistência, num mesmo indivíduo, dos dois padrões eletrocardiográficos foi descrita e tal característica é mais um elemento que aponta para uma possível relação estreita entre as duas entidades clínicas.

A estratificação do risco reveste-se de extrema importância, dado que servirá de base à abordagem terapêutica. Na SB e SRP, o género masculino e a presença de antecedentes de FVI são elementos de elevado risco a considerar. Particularmente na SB, a síncope, o PB tipo 1, a FA, a fragmentação QRS e o período refratário efetivo <200ms são componentes clínico-eletrocardiográficos de maior risco. Por outro lado, na SRP, a distribuição do PRP nas derivações inferolaterais, o aumento da amplitude da onda J e a morfologia descendente/horizontal do segmento ST que sucede o padrão associam-se a um maior risco de eventos disrítmicos. Além disso, o risco global resulta de um efeito cumulativo dos diferentes elementos que conferem risco a cada síndrome.

Ainda no âmbito da estratificação do risco é necessário continuar a investir na procura de marcadores e/ou testes provocatórios adicionais que identifiquem mais precocemente indivíduos em fase subclínica sob risco de MSC para assim otimizar a estratificação.

A abordagem terapêutica nestas duas entidades visa a prevenção de fenómenos disrítmicos e, para tal, pode-se recorrer a implantação de um CDI ou tratamento

farmacológico. O modo como as duas síndromes respondem ao tratamento farmacológico favorece a hipótese de uma base eletrofisiológica comum. A ablação por radiofrequência está reservada para algumas situações clínicas na SB.

A SRP pode apresentar-se ainda como variante benigna, isto é, não se associa a um aumento do risco de eventos disrítmicos. Estudos recentes referem que esta variante é a mais prevalente e no ECG identifica-se uma morfologia ascendente do segmento ST subsequente ao PRP, o que difere da variante “maligna”. Atendendo às características clínicas e eletrocardiográficas comuns às duas síndromes, nomeadamente no que concerne às alterações do segmento ST, poderá sugerir-se uma etiologia comum ou então a variante maligna da SRP pode traduzir uma forma incompleta da SB.

Em suma, a SRP e SB são duas entidades clínicas que apresentam vários aspetos comuns, o que sugere a existência de uma base etiológica e fisiopatológica transversal a ambas, apesar de diferirem em certos domínios. Na abordagem destas síndromes, a evicção dos eventos disrítmicos potencialmente fatais constitui o principal intento. Daí que, a estratificação do risco e a abordagem terapêutica, principalmente no que concerne à identificação correta dos indivíduos candidatos a implantação do CDI, são pontos fulcrais e devem ser otimizados. O conhecimento disponível é ainda incompleto e só um contínuo processo investigacional será capaz de compreender as duas entidades na sua totalidade. Até ao momento, o curto espaço de tempo decorrido desde a primeira descrição de cada síndrome e da primeira intervenção terapêutica é um fator limitante na análise de todos os estudos realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antzelevitch C, Yan G-X. J wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):549-58.
2. Viskin S, Rosso R. J Wave Syndromes. In: Jalife DPZ, editor. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* 6th edition ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2014. p. 959-65.
3. Shipley RA HW. The four lead electrocardiogram in 200 normal men and women. *American Heart Journal*. 1936;11:325–45.
4. Wasserburger RH AW. The normal RS-T segment elevation variant. *American Journal of Cardiology*. 1961;8: 184-92.
5. Kalla H, Yan G-X, Marinchak R. Ventricular Fibrillation in a Patient with Prominent J (Osborn) Waves and ST Segment Elevation in the Inferior Electrocardiographic Leads. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000;11(1):95-8.
6. Takagi M, Aihara N, Takaki H, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, et al. Clinical Characteristics of Patients With Spontaneous or Inducible Ventricular Fibrillation Without Apparent Heart Disease Presenting with J Wave and ST Segment Elevation in Inferior Leads. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000;11(8):844-8.
7. Haïssaguerre Mea. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):2016-23.
8. Priori SG, Wilde AA, al a. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Journal of Arrhythmia*. 2013;30(1):1-28.
9. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(6):1391-6.
10. Brugada J, Brugada R, Brugada P. 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*. 1998;97(5):457-60.
11. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392(6673):293-6.
12. Mizusawa Y, Wilde AAM. Brugada Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(3):606-16.
13. Derval N, Simpson CS, Birnie DH, Healey JS, Chauhan V, Champagne J, et al. Prevalence and Characteristics of Early Repolarization in the CASPER Registry: Cardiac

Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(7):722-8.

14. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. 2006. 2544-52 p.

15. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al. Long-Term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(26):2529-37.

16. Antzelevitch C, Yan G-X, Viskin S. Rationale for the Use of the Terms J Wave Syndromes and Early Repolarization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(15):1587-90.

17. Surawicz B, Macfarlane PW. Inappropriate and Confusing Electrocardiographic Terms J-Wave Syndromes and Early Repolarization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(15):1584-6.

18. Bayés de Luna A, Brugada J, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of Electrocardiology*. 2012;45(5):433-42.

19. Bruns H-J, Eckardt L, Vahlhaus C, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Borggrefe M, et al. Body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome: right precordial ST segment variations and reverse changes in left precordial leads. *Elsevier Science*. 2002. 58-66 p.

20. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, et al. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(9):1632-7.

21. Smits JPP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(2):350-6.

22. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Shimizu W, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1646-53.

23. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, et al. J-Point Elevation in Survivors of Primary Ventricular Fibrillation and Matched Control Subjects: Incidence and Clinical Significance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(15):1231-8.

24. Nam G-B, Ko K-H, Kim J, Park K-M, Rhee K-S, Choi K-J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. 2010. 330-9 p.
25. Sinner MF, Reinhard W, Müller M, Beckmann B-M, Martens E, Perz S, et al. Association of Early Repolarization Pattern on ECG with Risk of Cardiac and All-Cause Mortality: A Population-Based Prospective Cohort Study (MONICA/KORA). PLoS Medicine. 2010;7(7):e1000314.
26. Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, Macfarlane PW, Rogers P, McKenna WJ, et al. Prevalence of J-Point Elevation in Sudden Arrhythmic Death Syndrome Families. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(3):286-90.
27. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation. 2005;111(5):659-70.
28. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MWT, Miyamoto Y, et al. Common Sodium Channel Promoter Haplotype in Asian Subjects Underlies Variability in Cardiac Conduction. Circulation. 2006;113(3):338-44.
29. Holst AG, Jensen HK, Eschen O, Henriksen FL, Kanters J, Bundgaard H, et al. Low disease prevalence and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock rate in Brugada syndrome: a nationwide study. 2012. 1025-9 p.
30. Gallagher MM, Forleo GB, Behr ER, Magliano G, De Luca L, Morgia V, et al. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. International Journal of Cardiology. 2008;130(1):44-8.
31. Sinner MF, Pfeufer A, Perz S, Schulze-Bahr E, Mönnig G, Eckardt L, et al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: results from the KORA study 2009. 1338-44 p.
32. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: A population-based study of four decades. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(3):765-70.
33. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, Ichimaru S, Hida A, Sera N, et al. Incidence and Prognostic Value of Early Repolarization Pattern in the 12-Lead Electrocardiogram. Circulation. 2011;123(25):2931-7.
34. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender Differences in Clinical Manifestations of Brugada Syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(19):1567-73.

35. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Pietila A, Harald K, et al. The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(22):2284-9.
36. Junttila MJ, Sager S, Freiser M, McGonagle S, Castellanos A, Myerburg R. Inferolateral early repolarization in athletes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;31(1):33-8.
37. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of Sudden Cardiac Death in Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Brugada Syndrome and No Previous Cardiac Arrest. *Circulation*. 2003;108(25):3092-6.
38. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Giordano U, et al. Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. *Circulation*. 2002;105(11):1342-7.
39. Serra-Grima R, Doñate M, Álvarez-García J, Barradas-Pires A, Ferrero A, Carballeira L, et al. Long-term Follow-up of Early Repolarization Pattern in Elite Athletes. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(2):192.e1-.e9.
40. Wu S-H, Lin X-X, Cheng Y-J, Qiang C-C, Zhang J. Early Repolarization Pattern and Risk for Arrhythmia Death: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(6):645-50.
41. Remme CA, Wever EFD, Wilde AAM, Derksen R, Hauer RNW. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation 2001. 400-9 p.
42. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk Stratification of Individuals with the Brugada Electrocardiogram: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17(6):577-83.
43. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1437-44.
44. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome: Relationships of Gene Mutation, Electrophysiology, and Clinical Backgrounds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(12):1169-75.
45. Kim S-H, Nam G-B, Baek S, Oh Choi H, Hun Kim KI, Choi K-J, et al. Circadian and Seasonal Variations of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Early Repolarization Syndrome and Brugada Syndrome: Analysis of Patients with Implantable Cardioverter Defibrillator. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23(7):757-63.
46. Dan L. Longo AF, Dennis Kasper, Stephen Hauser, J. Jerry Jameson and Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edition ed: McGraw Hill; 2011. 3811-23; 992-4006 p.

47. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Electrocardiographic J Wave. *Circulation*. 1996;93(2):372-9.
48. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660-6.
49. Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ, Brugada R, Lizotte E, Chaubey S, et al. High-Density Substrate Mapping in Brugada Syndrome: Combined Role of Conduction and Repolarization Heterogeneities in Arrhythmogenesis. *Circulation*. 2009;120(2):106-17.
50. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada Syndrome by Catheter Ablation Over the Anterior Right Ventricular Outflow Tract Epicardium. *Circulation*. 2011;123(12):1270-9.
51. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Loussouarn G, et al. Ventricular Fibrillation with Prominent Early Repolarization Associated with a Rare Variant of KCNJ8/KATP Channel. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(1):93-8.
52. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpón E, Hu D, Desai M, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(12):1872-82.
53. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, et al. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4(6):874-81.
54. Antzelevitch C. Genetic, Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the J Wave Syndromes. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(5):1054-65.
55. Medeiros-Domingo A, Tan B-H, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A, et al. Gain-of-Function Mutation, S422L, in the KCNJ8-Encoded Cardiac K(ATP) Channel Kir6.1 as a Pathogenic Substrate for J Wave Syndromes. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(10):1466-71.
56. Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, Onetti CG, Wu Y, Burashnikov E, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):548-55.
57. Sinner MF, Porthan K, Noseworthy PA, Havulinna AS, Tikkanen JT, Müller-Nurasyid M, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of the electrocardiographic early repolarization pattern. *Heart Rhythm*. 2012;9(10):1627-34.

58. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010;7(1):33-46.
59. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, et al. Mutations in SCN10A Are Responsible for a Large Fraction of Cases of Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):66-79.
60. Wu J, Shimizu W, Ding W-G, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, et al. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):199-205.
61. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like Gene (GPD1-L) Decreases Cardiac Na⁺ Current and Causes Inherited Arrhythmias. *Circulation*. 2007;116(20):2260-8.
62. Kattygnarath D, Maugenre S, Neyroud N, Balse E, Ichai C, Denjoy I, et al. MOG1: A New Susceptibility Gene for Brugada Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2011;4(3):261-8.
63. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD, et al. Functional Effects of KCNE3 Mutation and Its Role in the Development of Brugada Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(3):209-18.
64. Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, Nelson CP, Stark K, Tobin MD, et al. Heritability of Early Repolarization: A Population-Based Study. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2011;4(2):134-8.
65. Gourraud J-B, Le Scouarnec S, Sacher F, Chatel S, Derval N, Portero V, et al. Identification of Large Families in Early Repolarization Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(2):164-72.
66. Eric SB, Lars E, Günter B, Karlheinz S, Thomas W, Christian W, et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: Different incidences in familial and sporadic disease. *Human Mutation*. 2003;21(6):651-2.
67. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. 2011. 1077-109 p.
68. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: Possible role of testosterone. *American Heart Journal*. 2000;140(4):678-83.
69. Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo P, Rosen MR. Impact of Sex and Gonadal Steroids on Prolongation of Ventricular Repolarization and Arrhythmias Induced by IK-Blocking Drugs. *Circulation*. 2001;103(17):2207-12.

70. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex Hormone and Gender Difference—Role of Testosterone on Male Predominance in Brugada Syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007;18(4):415-21.
71. Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, Nagano Y, Teshima Y, Yufu K, et al. Gender Differences in the ST Segment: Effect of Androgen-Deprivation Therapy and Possible Role of Testosterone Circulation Journal. 2010;74(11):2448-54.
72. Barbosa EC, Bomfim AdS, Benchimol-Barbosa PR, Ginefra P. Ionic Mechanisms and Vectorial Model of Early Repolarization Pattern in the Surface Electrocardiogram of the Athlete. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2008;13(3):301-7.
73. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(5):1061-70.
74. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, et al. Augmented ST-Segment Elevation During Recovery From Exercise Predicts Cardiac Events in Patients With Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(19):1576-84.
75. Mizumaki K, Nishida K, Iwamoto J, Nakatani Y, Yamaguchi Y, Sakamoto T, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of J-wave elevation in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(2):249-55.
76. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. 1999. 465-70 p.
77. Noseworthy PA, Weiner R, Kim J, Keelara V, Wang F, Berkstresser B, et al. Early Repolarization Pattern in Competitive Athletes: Clinical Correlates and the Effects of Exercise Training. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(4):432-40.
78. Biasco L, Cristoforetti Y, Castagno D, Giustetto C, Astegiano P, Ganzit G, et al. Clinical, Electrocardiographic, Echocardiographic Characteristics and Long-Term Follow-Up of Elite Soccer Players With J-Point Elevation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(6):1178-84.
79. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AAM, Tan HL. Fever Increases the Risk for Cardiac Arrest in the Brugada Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(3):216-8.
80. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, et al. Fever-induced Brugada pattern: How common is it and what does it mean? *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2013;10(9).
81. Nishida K, Fujiki A, Mizumaki K, Sakabe M, Sugao M, Tsuneda T, et al. Canine Model of Brugada Syndrome Using Regional Epicardial Cooling of the Right Ventricular Outflow Tract. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2004;15(8):936-41.

82. Ortega-Carnicer J, Benezet J, Calderón-Jiménez P, Yanes-Martín J. Hypothermia-induced Brugada-like electrocardiogram pattern. *Journal of Electrocardiology*. 2008;41(6):690-2.
83. Bonnemeier H, Mäuser W, Schunkert H. Brugada-Like ECG Pattern in Severe Hypothermia. *Circulation*. 2008;118(9):977-8.
84. Gurabi Z, Koncz I, Patocskaï B, Nesterenko VV, Antzelevitch C. Cellular Mechanism Underlying Hypothermia-Induced VT/VF in the Setting of Early Repolarization and the Protective Effect of Quinidine, Cilostazol and Milrinone. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(1):134-42.
85. Maury P, Sacher F, Rollin A, Duparc A, Mondoly P, Probst V. Ventricular fibrillation in loop recorder memories in a patient with early repolarization syndrome. 2012. 148-9 p.
86. Krahm AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic Assessment of Patients With Unexplained Cardiac Arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120(4):278-85.
87. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. 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*. 2002;105(1):73-8.
88. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
89. Rodríguez-Mañero M, Namdar M, Sarkozy A, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, de Asmundis C, et al. Prevalence, Clinical Characteristics and Management of Atrial Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(3):362-7.
90. Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G. Right Bundle Branch Block, Right Precordial ST-Segment Elevation, and Sudden Death in Young People. *Circulation*. 2001;103(5):710-7.
91. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, de Guillebon M, et al. Syncope in Brugada syndrome patients: Prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. 2012;9(8):1272-9.
92. Macedo PG, Brugada J, Leinveber P, Benito B, Molina I, Sert-Kuniyoshi F, et al. Sleep Disordered Breathing in Patients with the Brugada Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2011;107(5):709-13.
93. Santos LF, Rodrigues B, Moreira D, Correia E, Nunes L, Costa A, et al. Criteria to predict carriers of a novel SCN5A mutation in a large Portuguese family affected by the Brugada syndrome. 2012. 882-8 p.
94. Chen JJ, Sangha RS. Treatment of Anxiety and Depression in a Patient with Brugada Syndrome. *Case Reports in Psychiatry*. 2014;2014:4.

95. Sarkozy A, Sorgente A, Boussy T, Casado R, Paparella G, Capulzini L, et al. The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern. 2011. 2153-60 p.
96. Savastano S, Rordorf R, Vicentini A, Petracci B, Taravelli E, Castelletti S, et al. A comprehensive electrocardiographic, molecular, and echocardiographic study of Brugada syndrome: Validation of the 2013 diagnostic criteria. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1176-83.
97. Roten L, Derval N, Sacher F, Pascale P, Wilton SB, Scherr D, et al. Ajmaline attenuates electrocardiogram characteristics of inferolateral early repolarization. *Heart Rhythm*. 2012;9(2):232-9.
98. Bastiaenen R, Raju H, Sharma S, Papadakis M, Chandra N, Muggenthaler M, et al. Characterization of early repolarization during ajmaline provocation and exercise tolerance testing. *Heart Rhythm*. 2013;10(2):247-54.
99. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium Channel Blockers Identify Risk for Sudden Death in Patients With ST-Segment Elevation and Right Bundle Branch Block but Structurally Normal Hearts. *Circulation*. 2000;101(5):510-5.
100. Batchvarov VN, Govindan M, Camm AJ, Behr ER. Significance of QRS prolongation during diagnostic ajmaline test in patients with suspected Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):625-31.
101. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2005;2(3):254-60.
102. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezo-Sanchez A, Potenza D, Pollevick GD, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*. 2004;110(19):3023-7.
103. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AAM, Tan HL. Diagnostic Value of Flecainide Testing in Unmasking SCN5A-Related Brugada Syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17(8):857-64.
104. Crotti L, Kellen CA, Tester DJ, Castelletti S, Giudicessi JR, Torchio M, et al. Spectrum and Prevalence of Mutations Involving BrS1-12-Susceptibility Genes in a Cohort of Unrelated Patients Referred for Brugada Syndrome Genetic Testing: Implications for Genetic Testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1410-8.
105. Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the Use of Genetic Testing in the Clinical Evaluation of Inherited Cardiac Arrhythmias Associated with Sudden Cardiac Death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Joint Position Paper. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(2):232-45.

106. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmaso P, Bianchi F, Masi AS, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. 2009. 507-13 p.
107. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome: Results From the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121(5):635-43.
108. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimUlation preDICTive valuE) Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(1):37-45.
109. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NAM, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(3):e6-e75.
110. Jayroe JB, Spodick DH, Nikus K, Madias J, Fiol M, De Luna AB, et al. Differentiating ST Elevation Myocardial Infarction and Nonischemic Causes of ST Elevation by Analyzing the Presenting Electrocardiogram. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(3):301-6.
111. McIntyre WF, Pérez-Riera AR, Femenía F, Baranchuk A. Coexisting early repolarization pattern and Brugada syndrome: recognition of potentially overlapping entities. *Journal of Electrocardiology*. 2012;45(3):195-8.
112. Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, et al. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5(12):1685-9.
113. Bhardwaj R, Berzingi C, Miller C, Hobbs G, Gharib W, Beto RJ, et al. Differential diagnosis of acute pericarditis from normal variant early repolarization and left ventricular hypertrophy with early repolarization: an electrocardiographic study. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2012;0(0).
114. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, et al. Brugada Phenocopy: New Terminology and Proposed Classification. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012;17(4):299-314.
115. Anselm DD, Baranchuk A. Brugada Phenocopy in the context of pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(1):560.
116. Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ruiz-Lorenzo F, Alcázar R. Transient Brugada-type electrocardiographic abnormalities in renal failure reversed by dialysis. *Resuscitation*. 2002;55(2):215-9.

117. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(22):2128-35.
118. Myers GB. Other QRS-T patterns that may be mistaken for myocardial infarction; IV. alterations in blood potassium; myocardial ischemia; subepicardial myocarditis; distortion associated with arrhythmias. *Circulation*. 1950;II:75-93.
119. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, et al. Early Repolarization: Electrocardiographic Phenotypes Associated With Favorable Long-Term Outcome. *Circulation*. 2011;123(23):2666-73.
120. Patel RB, Ilkhanoff L, Ng J, Chokshi M, Mouchli A, Chacko SJ, et al. Clinical Characteristics and Prevalence of Early Repolarization Associated With Ventricular Arrhythmias Following Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(5):615-20.
121. Patel RB, Ng J, Reddy V, Chokshi M, Parikh K, Subacius H, et al. Early Repolarization Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(5):489-95.
122. Furukawa Y, Yamada T, Morita T, Iwasaki Y, Kawasaki M, Kikuchi A, et al. Early Repolarization Pattern Associated with Sudden Cardiac Death: Long-Term Follow-Up in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(6):632-9.
123. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7(5):647-52.
124. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, et al. Outcome After Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Brugada Syndrome: A Multicenter Study—Part 2. *Circulation*. 2013;128(16):1739-47.
125. Rosso R, Glick A, Glikson M, Wagshal A, Swissa M, Rosenhek S, et al. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome: A multicenter Israeli Study (ISRABRU). *Israel Medical Association Journal*. 2008;10(6):435-9.
126. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia G-B, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. 2007. 334-44 p.
127. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, et al. Characteristics of Recurrent Ventricular Fibrillation Associated With Inferolateral Early Repolarization: Role of Drug Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(7):612-9.
128. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002;13(7):698-701.

129. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment–Elevation Brugada Syndrome. *Circulation*. 2005;111(3):257-63.

Anexos

Anexo 1 - Tabelas das mutações genéticas associadas às SRP e SB

Tabela 6 – Alterações genéticas associadas à síndrome de repolarização precoce

Locus	Canal iónico	Gene/proteína	% probandos
12p11.23	I _{K-ATP}	KCNJ8, Kir6.1	-
12p13.3	I _{Ca}	CACNA1C, Ca _v 1.2	4,1%
10p12.33	I _{Ca}	CACNB2b, Ca _v β2b	8,3%
7q21.11	I _{Ca}	CACNA2D1, Ca _v α2d	4,1%
12p12.1	I _{Na}	ABCC9, SUR2A	-
3p21	I _{Na}	SCN5A, Nav1.5	-

Fonte: adaptado de Antzelevitch C. Genetic, Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the J Wave Syndromes. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2012;76(5):1054-65

Tabela 7 – Alterações genéticas associadas à síndrome de Brugada

Locus	Canal iónico	Gene/proteína	% probandos
3p21	↓ I _{Na}	SCN5A, Nav1.5	11–28%
3p24	↓ I _{Na}	GPD1L	Raro
12p13.3	↓ I _{Ca}	CACNA1C, Ca _v 1.2	6,6%
10p12.33	↓ I _{Ca}	CACNB2b, Ca _v β2b	4,8%
19q13.1	↓ I _{Na}	SCN1B, Navβ1	1,1%
11q13–14	↑ I _{to}	KCNE3, MiRP2	Raro
11q23.3	↓ I _{Na}	SCN3B, Navβ3	Raro
12p11.23	↑ I _{K-ATP}	KCNJ8, Kir6.1	2%
7q21.11	↓ I _{Ca}	CACNA2D1, Ca _v α2d	1,8%
1p13.2	↑ I _{to}	KCND3, K _v 4.3	Raro
17p13.1	↓ I _{Na}	MOG1	Raro
12p12.1	↑ I _{K-ATP}	ABCC9, SUR2A	Raro

Fonte: adaptado de Antzelevitch C. Genetic, Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the J Wave Syndromes. Circulation journal : Official journal of the Japanese Circulation Society. 2012;76(5):1054-65

Anexo 2 – Listagem de fármacos que devem ser evitados na síndrome de Brugada

Carta do doente

IDENTIFICAÇÃO: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

Caro colega,

Devido as evidências clínicas e/ou genéticas da síndrome de Brugada neste paciente supracitado, aconselho que ele/ela não utilize os seguintes medicamentos:

FÁRMACOS CONTRA-INDICADAS

- Antiarrítmicos*: Ajmalina, Allapinina, Ethacizina, Flecainida, Pilsicainida, Procainamida, Propafenona
- Psicotrópicos: Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Lítio, Loxapina, Nortriptilina, Oxcarbazepina, Trifluoperazina
- Anestésicos / analgésicos*: Bupivacaína, Procaina, Propofol
- Outras substâncias: Acetilcolina, Álcool (intoxicação), Canabis, Cocaína, Ergonovina

* Para as recomendações mais atualizadas, por favor visite <http://www.brugadadrugs.org/emergencies>

FÁRMACOS QUE DEVEM SER EVITADOS

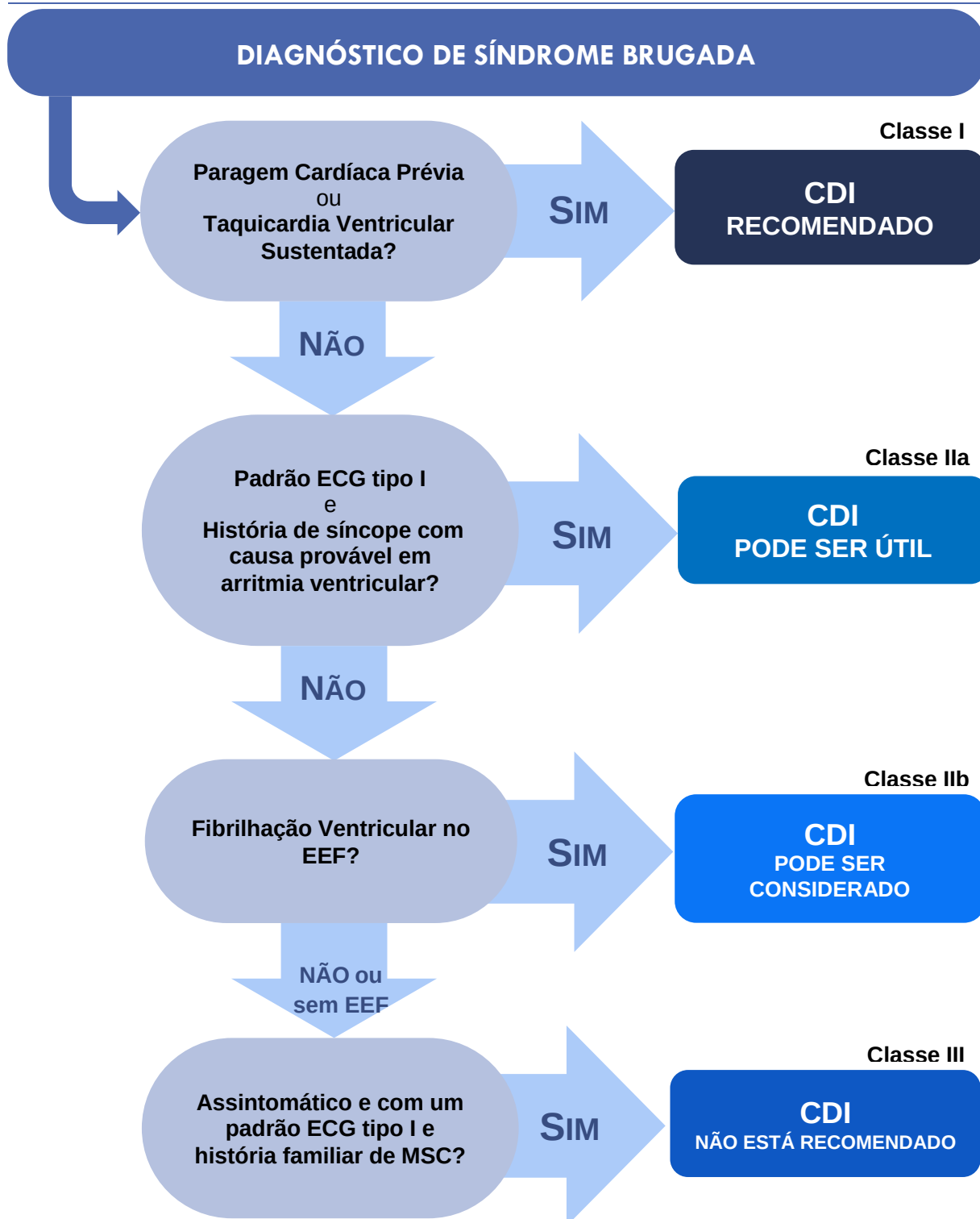
- Antiarrítmicos: Amiodarona, Cibenzolina, Disopiramida, Lidocaina*, Propranolol, Verapamil, Vernacalant
- Psicotrópicos: Bupropiona, Carbamazepina, Ciamemazina, Clotiapina, Dosulepina, Doxepina,
- Fluoxetina, Fluvoxamina, Imipramina, Lamotrigina, Maprotilina, Paroxetina, Perfenazina, Fenitoina, Tioridazina
- Anestésicos / analgésicos: Ketamin, Tramadol
- Outras substâncias: Demenidrinato, Difenidramina, Edrofonio, Indapamida, Metoclopramida, Terfenadina/Fexofenadina

* O uso de Lidocaína para anestesia local (ex: por dentistas) parece ser seguro se a dose administrada for baixa e se for combinada com adrenalina (epinefrina), não resultando num efeito sistêmico.

Adicionalmente, em caso de febre, uma monitorização eletrocardiográfica contínua está indicada, em combinação com medidas para redução da temperatura corporal (ex: uso de paracetamol/acetaminofeno). Por favor, cuidado com os fármacos combinados. Além disso, a presença ou ausência de um fármaco em particular desta lista não define risco ou segurança do seu uso neste doente em particular. Para as recomendações mais atualizadas (e termo de responsabilidade) sobre fármacos que devem ser evitados nos doentes portadores da síndrome de Brugada, por favor visite <http://www.brugadadrugs.org>

Adaptado de *Drugs to avoid in Brugada syndrome patients* (Jan/2015) disponível em <http://www.brugadadrugs.org/patient-letter/>

Anexo 3 - Algoritmo de recomendações para CDI nos doentes com diagnóstico de Síndrome de Brugada



Algoritmo de recomendações para CDI nos doentes com diagnóstico de Síndrome de Brugada. CDI – Cardiodesfibrilhador implantável; ECG – eletrocardiográfico; EEF – Estudo Eletrofisiológico; MSC – Morte Súbita Cardíaca. Classes de recomendações: **Classe I** - existe evidências e/ou consenso geral de que determinado tratamento é benéfico, útil e eficaz; **Classe IIa** - evidências/opinião majoritariamente a favor da utilidade/eficácia; **Classe IIb** - Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião; **Classe III** - Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/ eficaz.

Adaptado de Prior et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm 2013; 10:1932.