



ESTRATIFICAÇÃO NÃO INVASIVA DO RISCO DISRÍTMICO EM DOENTES COM SÍNDROME DE BRUGADA

Director de Serviço: Prof. Doutor Fausto J. Pinto

Orientadores: Dr. Nuno Cortez-Dias e

Dr. João de Sousa

Aluno: Pedro Silvério António, nº12959

Clínica Universitária de Cardiologia

Ano Lectivo 2015/2016

AGRADECIMENTOS

Este trabalho final de Mestrado contou com importantes apoios para a sua realização. Em primeiro lugar, um agradecimento aos meus orientadores Doutor Nuno Cortez-Dias e Doutor João de Sousa pela oportunidade que me deram de realizar a tese de mestrado numa das minhas áreas de eleição e pelo auxílio na sua elaboração. Um agradecimento especial ao Doutor Nuno Cortez-Dias, enquanto professor assistente de Cardiologia, não só pelos conhecimentos e prazer de ensinar, como por ter despertado em mim um fascínio particular pela Cardiologia durante o curso de Medicina.

À minha família, em particular a minha mãe Helena, e à minha companheira de viagem, Catarina, que souberam-me ajudar nos dias de menos inspiração.

E ao meu irmão, Manuel, pelas longas discussões intermináveis não só acerca da tese, mas também de Medicina.

ÍNDICE

Resumo.....	9
Abstract	10
Introdução.....	11
Estratificação do Risco de Disritmias Ventriculares	15
Objectivo	25
Objectivos específicos.....	25
Métodos.....	26
Desenho do Estudo.....	26
População	26
Protocolo do Estudo	26
Caracterização Clínica.....	26
Electrocardiograma	27
Pesquisa de fragmentação do QRS.....	28
Pesquisa de potenciais tardios por SAECG.....	28
Análise estatística	29
Resultados	30
Características Demográficas	30
Características Clínicas	30
Electrocardiograma	31
Estudo de Potenciais Tardios	35
Prova de Flecainida	42
Discussão.....	47
Características clínicas e electrocardiográficas	47
Alterações no estudo de potenciais tardios.....	49
Variação das características dos potenciais tardios em resposta à flecainida.....	50
Limitações do estudo.....	52
Conclusão.....	53
Bibliografia.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

CDI – Cardioversor-desfibrilhador implantável

ECG - Electrocardiograma

fQRS – Duração do QRS filtrado

LAS₄₀ – Duração da porção terminal do QRS com amplitude de sinal <40 μ V

PCR – Paragem Cardio-respiratória

RMS₄₀ – Raiz quadrada da voltagem nos 40 ms terminais do QRS

SB – Síndrome de Brugada

SAECG - *signal-averaged ECG*

RESUMO

Introdução: A estratificação do risco disrítmico é de extrema importância na Síndrome de Brugada (SB). Diversos marcadores não invasivos têm sido recentemente investigados, mas a sua acuidade permanece controversa.

Objectivos: Caracterizar uma população com SB por métodos não invasivos e proceder à comparação das suas características em função da expressão fenotípica da doença (padrão electrocardiográfico e estado sintomático).

Métodos: Procedeu-se a uma avaliação transversal no âmbito de um estudo observacional prospectivo de doentes com SB com padrão tipo 1 espontâneo ou indutível. Os doentes foram submetidos a avaliação clínica e, em parte da população, procedeu-se a avaliação não-invasiva adicional com realização de electrocardiograma (ECG) com registo das derivações V1, V2, V3, V1-3°EIC, V2-3°EIC, V3-R e V4-R e avaliação de potenciais tardios por *signal-averaged ECG* (SAECG) nas derivações convencionais de Frank e nas derivações modificadas para o ventrículo direito, com medição da duração do QRS filtrado (fQRS), da raiz quadrada da voltagem nos 40 ms terminais do QRS (RMS₄₀) e da duração da porção terminal do QRS com amplitude de sinal <40 µV (LAS₄₀). Nos doentes com padrão espontâneo tipo 2 ou 3, avaliou-se a variação das características dos potenciais tardios por SAECG durante provocação farmacológica com flecainida.

Resultados: Foram avaliados 55 doentes (46 ± 13 anos; 78% do sexo masculino), 15 dos quais sintomáticos, incluindo 3 doentes com história de disritmias ventriculares malignas. Observou-se maior frequência de alterações no ECG (disponível com as derivações direitas em 38 doentes) e no SAECG (realizado em 33 doentes) entre os doentes sintomáticos, incluindo padrão tipo 1 espontâneo, bloqueio de ramo direito, padrão de repolarização precoce anterolateral, maior somatório do número de *spikes* de fragmentação do QRS e potenciais tardios ventriculares. Adicionalmente, observou-se variação das características dos potenciais tardios, sobretudo nas derivações modificadas, em função da expressão fenotípica da doença. Nos 20 doentes sem padrão tipo 1 espontâneo submetidos a prova de flecainida, verificou-se a capacidade de precipitação de potenciais tardios em até 80% desses doentes.

Conclusão: As alterações electrocardiográficas e no estudo de potenciais tardios por SAECG são muito frequentes nos doentes com SB e correlacionam-se com a expressão fenotípica da doença. Serão necessários estudos prospectivos de grande dimensão e duração de seguimento para clarificar a sua utilidade para finalidade de estratificação prognóstica.

ABSTRACT

Introduction: In Brugada Syndrome (BS), disrhythmic risk stratification is extremely important. Several non-invasive markers have been recently investigated, but its accuracy is still controversial.

Objectives: To characterize a BS population using non-invasive methods and compare its characteristics according the disease phenotype expression (electrocardiograph pattern and symptomatic status).

Methods: Within a prospective observational study of BS patients with spontaneous or inducible type 1 pattern, a transversal evaluation has been done. Patients have been submitted to a clinical assessment and, in a part of them, it has also been made a non-invasive evaluation throughout: an electrocardiogram (ECG) with V1, V2, V3, V1-3°EIC, V2-3°EIC, V3-R and V4-R leads records; late potentials evaluation using *signal-averaged ECG* (SAECG) in Frank's conventional leads and modified leads for right ventricle, measuring filtered QRS duration (fQRS), root mean square voltage of the terminal 40ms in the filtered QRS complex (RMS₄₀) and duration of low-amplitude signals <40 μV in the terminal filtered QRS complex (LAS₄₀). In patients with type 2 or 3 spontaneous pattern, during flecainide challenge test, the late potentials by SAECG characteristics variation has been evaluated.

Results: 55 patients (46 ± 13 years; 78% males) have been studied, 15 of them symptomatic including 3 with malignant ventricular disrhythmias antecedents. A more frequent ECG changes (available with right leads in 38 patients) and in the SAECG (performed in 33 patients) have been noticed among the symptomatic ones. These changes include: spontaneous type 1 pattern, right bundle-brunch block, early repolarization anterolateral pattern, QRS fragmentation spikes number is bigger considering the set of leads, and ventricular late potentials. Additionally, late potentials characteristics variation has been observed, mainly in modified leads, according the disease phenotypic expression. In the 20 patients without spontaneous type 1 pattern subjected to flecanide challenge test, in almost 80% has been verified the capacity to induce late potentials to appear.

Conclusion: In patients with BS, both electrocardiographic and late potential analyze by SAECG changes are quite common and correlated with the disease phenotypic expression. Great sized prospective studies will be required, with considerable follow-up time, in order to clarify the usefulness of these changes as prognostic stratifiers.

INTRODUÇÃO

Considerações Gerais

Em 1992, os irmãos Pedro Brugada e Josep Brugada descreveram pela primeira vez a Síndrome de Brugada (SB) numa série de 8 doentes sem doença cardíaca estrutural (1). Caracterizaram a SB como um conjunto de alterações electrocardiográficas presentes nas derivações precordiais direitas (V1-V3), associado a risco aumentado de morte súbita por fibrilhação ventricular (1). Estima-se que possa ser responsável por 4-12% das mortes súbitas e por até 20% das mortes súbitas ocorridas em doentes sem cardiopatia estrutural (2, 3). Desde as descrições iniciais, tornou-se evidente que estes doentes podem exibir variação temporal do seu electrocardiograma (ECG), desde o clássico padrão tipo 1 – pseudobloqueio do ramo direito com elevação do ponto J em pelo 2 mm, elevação do segmento ST de morfologia convexa (coved-type) e descida progressiva da 2ª metade do segmento ST terminando em onda T invertida – até padrões intermédios ou atípicos (inicialmente designados tipo 2 ou tipo 3). Da mesma forma, percebeu-se que a expressão fenotípica da doença é muito variável, desde formas assintomáticas até à ocorrência de disritmias ventriculares recorrentes.

Ao longo das últimas duas décadas, os conhecimentos relativos a esta doença têm evoluído progressivamente, com reflexo na definição da própria doença. Inicialmente, o termo SB era reservado aos doentes que exibissem padrão de Brugada tipo 1 (permanente, intermitente ou induzido por fármacos) e sintomas atribuíveis à doença (síncope, convulsões ou respiração agónica noturna), eventos disrítmicos ventriculares prévios ou história familiar da doença. Os indivíduos que exibissem padrão electrocardiográfico sem outras manifestações eram designados apenas portadores de padrão de Brugada. Em 2013, as normas de orientação clínica das Sociedades Europeia e Americana do Ritmo Cardíaco foram atualizadas e passaram a definir a SB apenas pela presença do padrão tipo 1 (independente do status sintomático, história prévia ou antecedentes familiares), identificado nas derivações V1 ou V2, posicionadas no 2º, 3º ou 4º espaços intercostais, indistintamente de forma espontânea ou induzido por fármacos bloqueadores dos canais de sódio. Estas discrepâncias classificativas influem decisivamente na disparidade dos resultados dos estudos epidemiológicos, clínicos e de estratificação prognóstica disponíveis na literatura.

Epidemiologia e Genética

A SB é uma doença rara, com significativa variação geográfica, com o sexo e a idade. Parece ser mais frequente nos países asiáticos, com destaque para a Tailândia, Filipinas e Japão, onde a doença atinge os 0,5-1 caso por 1000 habitantes (2). Já o padrão de Brugada é mais frequente, atingindo a sua prevalência 0,36% na Ásia, 0,25% na Europa e 0,03% nos Estados Unidos da América (4). A SB é muito mais frequente no sexo masculino – cerca de 8 a 10 vezes (2) – e os homens apresentam um fenótipo mais grave e com pior prognóstico (5). Admite-se que variação da expressão fenotípica com o sexo possa estar relacionada com a influência dos níveis hormonais sobre a atividade da corrente transitória de efluxo de sódio (I_{to}) na região epicárdica da câmara de saída ventricular direita (6, 7), a qual é potenciada pela testosterona (8, 9) e inibida pelos estrogénios (5, 9). Apesar de poder surgir em qualquer idade, a maioria dos doentes é diagnosticada entre os 30 e 50 anos (2, 3). No entanto, já foram observados eventos disrítmicos ventriculares em recém-nascidos com SB e o doente mais idoso à data da apresentação disrítica tinha 84 anos (2, 10).

A SB é uma doença genética de transmissão autossómica dominante, com penetrância incompleta e expressão variável (11). Atualmente, reconhecem-se mutações causadoras de SB em 18 genes diferentes (12), codificadores de subunidades dos canais iónicos de sódio (Na^+), cálcio (Ca^{2+}) ou potássio (K^+) ou de proteínas reguladoras dos fluxos iónicos (12, 13). Globalmente, estas mutações resultam na inibição das correntes de influxo de catiões (Na^+ , Ca^{2+}) ou na promoção das correntes de efluxo de potássio. O gene mais frequentemente implicado na prática clínica é o *SCN5A*, que codifica a subunidade α dos canais de sódio cardíacos, implicado em cerca de 25% dos casos (12, 13). Destaca-se no entanto, que 65-70% dos doentes não apresentam qualquer mutação patogénica identificável (12, 13).

Fisiopatologia: Teoria da repolarização *versus* despolarização

A fisiopatologia da SB e os mecanismos implicados na precipitação dos eventos disrítmicos permanecem pouco claros (14, 15). A localização das alterações electrocardiográficas nas derivações precordiais direitas suscitou a suspeita de que os eventos disrítmicos poderiam ter a sua origem no ventrículo direito, e em particular na sua câmara de saída. Foram descritas alterações estruturais nessa localização em diversos doentes com diagnóstico de SB, incluindo fibrose (16), infiltração por tecido adiposo (16, 17), inflamação (18), alterações na contractilidade (19, 20) e dilatação da câmara de saída ventricular (17, 20). No entanto, a grande maioria dos doentes com SB apresenta coração estruturalmente normal (14, 15, 21, 22)

e até tem sido discutido o subgrupo de doentes com alterações estruturais locais poderão representar na realidade formas de sobreposição com miocardiopatia arritmogénica. Assim, tem sido proposto que o problema eléctrico será essencialmente funcional. No entanto, nem sequer existe consenso quanto à sua origem mecânica, havendo quem defenda que decorrerá de anomalias da repolarização miocárdica e quem proponha que na sua génese estarão perturbações da despolarização cardíaca.

Os impulsos eléctricos normais são conduzidos pelo sistema de His-Purkinje distribuído no tecido conjuntivo sub-endocárdio, e a despolarização das células musculares cardíacas propaga-se, na espessura da parede, do endocárdio para o epicárdio. Em circunstâncias normais, porque o potencial de ação das células miocárdicas epicárdicas tem menor duração que aquele das células endocárdicas, a repolarização segue em sentido inverso, do epicárdio para o endocárdio.

A teoria da repolarização propõe que a SB resultará do desequilíbrio entre as correntes iónicas ativas na fase 1 do potencial de ação, com acentuação do *notch* do potencial de ação, redução da fase de plateau (*dome*) e encurtamento do potencial de ação (15). Estes fenómenos seriam mais pronunciados nas células musculares epicárdicas, atendendo à sua maior densidade de I_{to} . Estudos experimentais estabeleceram a correlação entre a magnitude do *notch* do potencial de ação epicárdico e a elevação da onda J no ECG (23). O encurtamento do potencial de ação ocorreria nalgumas regiões epicárdicas, mas não em todas, produzindo gradiente de dispersão da repolarização epicárdica e transmural. Nesse sentido, a exacerbação do gradiente de dispersão poderia suscitar momentaneamente condições para que o estímulo eléctrico se propagasse de áreas epicárdicas ainda despolarizadas para regiões endocárdicas adjacentes já repolarizadas, proporcionando localmente a precipitação de um fenómeno de reentrada durante a fase 2 do potencial de ação (23, 24). Num estudo experimental recente verificou-se que a maioria dos fenómenos de reentrada de fase 2 são ocultos, não se propagando do foco epicárdico onde foram gerados para as regiões envolventes (23). Como tal, não suscitam eventos disrítmicos mas produzem acentuação da inversão da onda T e manifestam-se no mapeamento bipolar epicárdico como electrogramas fraccionados e tardios. Quando os fenómenos de reentrada de fase 2 se conseguem propagar a partir do foco de origem, manifestam-se como sístoles prematuras ventriculares, taquicardia ventricular polimórfica (não mantida) ou fibrilhação ventricular, em função da sua sustentabilidade temporal (23).

A teoria da despolarização propõe que na génese da SB estará o atraso da despolarização na câmara de saída em relação ao restante ventrículo direito (16-20, 24). Nesse sentido, produzir-

se-ão funcionalmente dipolos eléctricos entre o ventrículo e a câmara de saída de vector variável nos diferentes momentos do ciclo cardíaco. Assim, durante a fase de despolarização, o atraso da ativação da câmara de saída deslocará o vector eléctrico nessa direção, o que suscita elevação do ponto J e da porção inicial do segmento ST nas derivações electrocardiográficas correspondentes. Posteriormente, a câmara de saída permanecerá despolarizada enquanto o restante ventrículo se repolariza, o que inverte o vector eléctrico, gerando ondas T negativas (24). A implicação de anomalias da despolarização na fisiopatologia da SB é corroborada por estudos funcionais de mutações patogénicas no gene *SCN5A*. De facto, tem sido demonstrado que diferentes mutações deste gene reduzem a atividade dos canais de sódio 1.5 da membrana celular, diminuindo o influxo rápido de sódio na fase de despolarização rápida (fase 0) do potencial de ação (25). Além disso, os doentes com SB apresentam frequentemente alterações concomitantes da condução que sugerem repercussão de perturbações da despolarização noutras zonas do tecido eléctrico cardíaco, incluindo bloqueio aurículo-ventricular de gravidade variável e perturbações da condução intraventricular (bloqueio completo do ramo direito e hemibloqueio esquerdo).

Clínica, Variação do Padrão Electrocardiográfico e Fenocópias de Brugada

As manifestações clínicas da SB incluem síncope, palpitações, respiração agónica noturna e paragem cardio-respiratória (PCR) por fibrilhação ventricular (26). A idade média aquando da ocorrência de fibrilhação ventricular é 41 ± 15 anos (4)[14] e não raramente constitui a manifestação inaugural da doença. Os eventos disrítmicos são mais frequentes em repouso, particularmente durante o sono, o que se pensa ser potenciado pelos efeitos da hipertonia vagal nos fluxos transmembranares cardíacos (11). Algumas mutações do gene *SCN5A* predispõem a redução do influxo de sódio sensível à temperatura, acentuando as alterações electrocardiográficas e vulnerabilidade disrítmica durante as intercorrências febris. As arritmias supraventriculares são também muito frequentes nos doentes com SB (8, 27-30). Destaca-se particularmente a fibrilhação auricular, que ocorre em 9-19% dos doentes (30, 31) e cuja presença tem sido associada a maior risco de síncope (27) e de eventos disrítmicos ventriculares (30). Um estudo recente sugeriu ainda a associação da SB oculta à taquicardia de reentrada nodal aurículo-ventricular, particularmente no sexo feminino (31).

O padrão electrocardiográfico de Brugada tem natureza dinâmica, encontrando-se, por vezes oculto e tendendo a ser exuberante previamente à ocorrência de fibrilhação ventricular (8, 26, 27, 32). Vários são os fatores que podem acentuar as alterações electrofisiológicas,

desmascarando o padrão ou precipitando arritmias ventriculares. Estes factores incluem diversos fármacos, alterações hidroelectrolíticas e elevação da temperatura corporal. A sua influência pode decorrer de interferências na expressão génica dos canais iónicos, modificações do substrato disrítmico, indução de sístoles prematuras ventriculares ou estabilização de eventuais episódios de taquicardia ventricular polimórfica em fibrilhação ventricular (27). Em indivíduos com alterações da repolarização nas derivações precordiais direitas que não atinjam critérios diagnósticos para padrão de Brugada tipo 1, nos familiares de doentes com SB com ECG incomparável, bem como nos doentes com história prévia de fibrilhação ventricular e ECG não diagnóstico, a monitorização electrocardiográfica durante a exposição a fármacos bloqueadores dos canais de sódio (ajmalina, flecainida ou pilsicainida) é crucial, desmascarando a doença. De facto, entre os doentes com SB sintomáticos (com história de PCR ou síncope inexplicada) incluídos no registo FINGER, 48% tinham padrões electrocardiográficos basais incomparáveis e apenas a inducibilidade de padrão tipo 1 com a administração de bloqueadores dos canais de sódio permitiu o esclarecimento diagnóstico (33). No entanto, reconhece-se atualmente a necessidade de distinguir a SB de um conjunto de entidades clínicas fisiopatologicamente distintas que mimetizam o seu padrão electrocardiográfico, designadas Fenocópias de Brugada representando padrões de Brugada adquiridos (34-37). Incluem-se neste grupo alterações metabólicas, compressão mecânica, isquémia miocárdica, tromboembolismo pulmonar (36), miocardiopatias e doenças do pericárdio e erros técnicos na realização do ECG (uso inapropriado do filtro de alta passagem) (35).

Estratificação do Risco de Disritmias Ventriculares

A estratificação do risco de disritmias ventriculares é crucial na avaliação dos doentes com SB, atendendo à sua grande heterogeneidade. Os doentes com história prévia de eventos disrítmicos ventriculares, manifestados por PCR, constituem o grupo de risco mais elevado, com taxas anuais de eventos disrítmicos ventriculares que atingem 5,2-10,9% (33). Por isso, a implantação de cardioversor-desfibrilhador (CDI) é nestes doentes mandatória (11). No entanto, constituem felizmente um grupo minoritário e, na realidade, 64% dos doentes incluídos nos registos clínicos de SB são assintomáticos (33). Em termos globais, o risco anual de eventos nos doentes com SB sem disritmias ventriculares prévias documentadas é reduzido, de 1,1-1,6%/ano (33, 38, 39), mas alguns deles virão a ter morte súbita como primeira manifestação clínica da doença. Os eventos fatais são neste contexto particularmente

dramáticos, atendendo ao facto de os doentes serem usualmente adultos jovens. A identificação atempada dos doentes em risco de eventos é crítica, já que a disponibilização do CDI evitará a ocorrência de morte súbita. Não se deverá porém ignorar que a implantação destes dispositivos não é isenta de riscos e que implica morbi-mortalidade não negligenciável a longo prazo, atendendo em particular à longa expectativa de sobrevivência dos doentes à data da implantação. Por isso, os instrumentos de estratificação prognóstica terão que ser capazes simultaneamente de identificar os doentes em risco (elevada sensibilidade) e poupar a implantação desnecessária de dispositivos em indivíduos que não virão a ter eventos (elevada especificidade). Para esses doentes com bom prognóstico, bastará a evicção da exposição aos factores agravantes do fenótipo e a vigilância da eventual progressão fenotípica da doença.

Nos últimos anos, múltiplos marcadores do risco disrítico têm sido investigados, persistindo no entanto grande controvérsia quanto à melhor estratégia de estratificação (33, 38-43). Em termos globais, estes estudos são decisivamente limitados pela dimensão relativamente reduzida das amostras, explicada pela raridade da doença, e pelo número reduzido de eventos, decorrente da baixa taxa anual de eventos disríticos. A grande maioria dos estudos positivos incluiu doentes com história prévia de fibrilhação ventricular e os parâmetros identificados como relevantes deveram a sua acuidade prognóstica à co-associação ao estado sintomático. Os registos clínicos de grande dimensão excluíram doentes com história prévia de fibrilhação ventricular mas incluíram doentes sintomáticos (com história de síncope inexplicada) (33, 38). Também nesses casos a co-associação ao estado sintomático contribuiu decisivamente para a relevância prognóstica dos marcadores identificados. Na verdade, não existe até ao momento qualquer parâmetro validado para a estratificação prognóstica dos doentes assintomáticos com SB, que na realidade constituem a população maioritária na prática clínica. Entre os parâmetros investigados incluem-se variáveis clínicas, electrocardiográficas e de exames de estratificação adicional não-invasivos e invasivos.

Tabela 1. Estratificação prognóstica dos doentes com síndrome de Brugada: síntese dos resultados dos estudos prospectivos.

Variáveis	Autores	Observações
Clínicas		
Síncope	Probst <i>et al</i> (2010)	Forte preditor prognóstico: risco de eventos disrítmicos ventriculares de 1,4-2,3%/ano.
Sexo Masculino	Probst <i>et al</i> (2010)	Impacto prognóstico dependente da origem geográfica da população: maior nos países asiáticos.
História Familiar de Morte Súbita	Probst <i>et al</i> (2010)	A história familiar de morte súbita/SB e a genética não influenciam o prognóstico.
Fibrilhação Auricular	Giustetto <i>et al</i> (2014)	Impacto prognóstico moderado.
Eletrocardiográficas		
Padrão eletrocardiográfico espontâneo	Probst <i>et al</i> (2010)	Preditor de risco nos doentes sintomáticos. Sem valor prognóstico independente nos assintomáticos.
Variabilidade no padrão eletrocardiográfico espontâneo	Take <i>et al</i> (2011)	Ocorre mais frequentemente nos indivíduos sintomáticos. Incerteza quanto ao valor prognóstico nos assintomáticos.
Padrão de repolarização precoce inferolateral	Kamakura <i>et al</i> (2009) Sarkozy <i>et al</i> (2009) Tokioka <i>et al</i> (2014)	Mais frequente na SB vs população (10,2% vs 2-5%); Fator de risco independente para eventos disrítmicos, mas a utilidade da sua avaliação decorre sobretudo do elevado valor preditivo negativo
Prolongamento do intervalo QT corrigido	Tokioka <i>et al</i> (2014)	Mais frequente nos doentes com SB e história de fibrilhação ventricular; associado a maior risco disrítico, mas sem valor preditor prognóstico independente.
Perturbações da condução eléctrica cardíaca	Maury <i>et al</i> (2013) Tokioka <i>et al</i> (2014)	Exceptuando o bloqueio do ramo esquerdo, as restantes perturbações são frequentes; Bloqueio auriculoventricular 1º grau foi associado a risco acrescido de disritmias ventriculares; QRS >120ms foi associado a risco disrítico, mas sem valor preditor prognóstico independente.
Exames não Invasivos		
Fragmentação do QRS	Michael <i>et al</i> (2006) MK <i>et al</i> (2007) Morita <i>et al</i> (2008) Priori <i>et al</i> (2012) Maury <i>et al</i> (2013) Tokioka <i>et al</i> (2014)	Avalia a heterogeneidade da despolarização ventricular. Forte preditor prognóstico nos doentes sintomáticos, embora o valor preditivo positivo seja limitado e por isso não constitua critério de implantação de CDI. Incerteza quanto ao valor prognóstico nos indivíduos assintomáticos.

Potenciais tardios determinados por SAECG	Nademanee <i>et al</i> (1997) Ikeda <i>et al</i> (2001) Eckardt <i>et al</i> (2002) Morita <i>et al</i> (2003) Takami <i>et al</i> (2003) Ajiro <i>et al</i> (2005) Tatsumi <i>et al</i> (2006) Tada <i>et al</i> (2008) Morita <i>et al</i> (2008) Huang <i>et al</i> (2009) Uchimura-Makita <i>et al</i> (2014)	Indica <u>despolarização retardada de algumas regiões miocárdicas</u> . Definição não é consensual variando entre a ocorrência em simultâneo de $RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38$ ms ou pelo menos dois dos seguintes critérios: $fQRS \geq 114$ ms, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38$ ms. Potenciais tardios são mais frequentes nos doentes sintomáticos; existe flutuação diária na fQRS, maior nos doentes sintomáticos, desconhecendo-se valor prognóstico. Valor prognóstico dos potenciais tardios permanece controverso.
Alternância da onda T	Kirchhof <i>et al</i> (2004) Ikeda <i>et al</i> (2005) Tada <i>et al</i> (2008) Uchimura-Makita <i>et al</i> (2014)	Representa a <u>dispersão espacial ou temporal da repolarização cardíacas</u> , sendo um fenómeno electrocardiográfico de variação batimento-a-batimento na forma, amplitude ou momento da onda T; Pode ser macroscópica, visível no eletrocardiograma, ou “microscópica”, detectada por análise de microalternância da onda T no esforço ou em repouso/sono. Indução de alternância macroscópica pela febre/fármacos constitui forte preditor prognóstico. Micro-alternância da onda T é maior nos doentes sintomáticos e naqueles com mais eventos disrítmicos.
Exames Invasivos: Estimulação Ventricular Programada		
Inductibilidade de disritmias ventriculares mantidas	Brugada <i>et al</i> (2003) Probst <i>et al</i> (2010) Priori <i>et al</i> (2012)	Valor prognóstico muito controverso. Frequência de ocorrência depende do protocolo de estimulação (2,3% a 41%) e do local de estimulação (46-47% na câmara de saída do ventrículo direito ou ápex; 7,2% nos dois locais simultaneamente). Inductibilidade mais frequente nos doentes sintomáticos e naqueles com disritmias ventriculares prévias. Valor prognóstico muito questionável nos indivíduos assintomáticos. Cada vez menos utilizada como critério de decisão de implantação de CDI.
Período refratário ventricular	Priori <i>et al</i> (2012)	Presença de período refratário ventricular < 200 ms associou-se a risco disrítmico aumentado e foi identificada como preditor prognóstico independente.

- **Síncope.** A história prévia de eventos sincopais de causa inexplicada (ou seja, potencialmente arritmica) constitui um potente preditor prognóstico. A taxa anual de eventos disrítmicos ventriculares atinge 1,4-2,3% nestes doentes (33). Destaca-se no entanto que o esclarecimento etiológico dos episódios sincopais em doentes com SB nem sempre é fácil já que apresentam frequentemente perturbações autonómicas concomitantes (44, 45). Os episódios sincopais precedidos de perturbações da visão, sudação ou acompanhados de incontinência urinária têm usualmente causa não arritmica e associam-se a bom prognóstico, particularmente se acompanhados de demonstração de resposta cardioinibitórias ou vasodepressora no teste de Tilt (46). Os episódios sincopais devidos a disritmia ventricular cursam em 80% dos casos sem pródromos, sendo nos restantes precedidos de palpitações ou desconforto retroesternal (46).
- **Sexo masculino.** A SB é mais frequente no sexo masculino. No entanto, admite-se que o impacto do género masculino no risco disrítico diferirá decisivamente em função da população e não ocorrerá em todas as áreas geográficas. Nos países asiáticos, tem sido descrito maior risco nos doentes do sexo masculino, mas registos multicêntricos envolvendo países ocidentais não identificaram diferenças significativas em função do sexo (33).
- **História familiar de morte súbita.** Apesar de as descrições iniciais da doença terem sugerido relevância da história familiar, estudos mais recentes sugerem que a existência de casos familiares de morte súbita em idade precoce (<45 anos) ou de outros familiares com diagnóstico de SB não influirá significativamente no risco individual do doente (33). Da mesma forma, não é reconhecido impacto prognóstico na identificação de mutações subjacentes ou do genótipo específico do doente avaliado.
- **Fibrilhação auricular.** Não obstante se tratar de uma população jovem, os doentes com SB têm incidência aumentada de disritmias auriculares e 9-19% apresentam fibrilhação auricular (30, 31). Nalguns casos, a fibrilhação auricular ocorre em doentes que já exibiam padrão electrocardiográfico de Brugada prévio. Diferentes estudos sugerem que esses doentes têm risco acrescido de eventos disrítmicos ventriculares futuros (31). Noutros casos, a fibrilhação auricular estabelece-se em indivíduos sem alterações electrocardiográficas prévias e são os antiarrítmicos da classe IC entretanto administrados que desmascaram a SB. Trata-se de indivíduos tipicamente mais idosos, com volume

auricular esquerdo aumentado e com menor risco de disritmias ventriculares a longo prazo, desde que seja respeitada a contra-indicação para esses fármacos (31). Estudos de pequena dimensão têm sugerido que a quinidina e a terapêutica de ablação com isolamento das veias pulmonares constituem opções terapêuticas válidas para o tratamento da fibrilhação auricular em doentes com SB (31).

- **Padrão electrocardiográfico espontâneo.** Tem sido observado maior risco entre os doentes com padrão espontâneo tipo 1 aquando do diagnóstico, por oposição ao dos doentes em quem o mesmo só seja induzido por fármacos bloqueadores dos canais de sódio: 2.3 %/ano versus 1.07 %/ano (hazard ratio: 2,1; IC95% 1,2 -3,6; P<0.01) (33). No entanto, quando a análise é restringida aos doentes assintomáticos, o padrão electrocardiográfico espontâneo deixa de apresentar valor prognóstico independente. Admite-se que a reduzida taxa de eventos nessa população limite decisivamente o poder estatístico na identificação dos preditores prognósticos.
- **Variabilidade do padrão electrocardiográfico espontâneo.** Take et al (47) documentaram que 68% dos doentes com SB exibem variação do padrão electrocardiográfico durante um seguimento de 6 anos. As variações espontâneas do padrão electrocardiográfico foram mais frequentes nos doentes sintomáticos (97% versus 44%; P <0,001), incluindo as modificações do segmento ST ≥ 2 mm (91% versus 15%; P <0,001). Além disso, 61% dos doentes sintomáticos exibiram pelo menos um ECG normal durante o seguimento clínico, o que releva a necessidade de monitorização prospectiva do padrão electrocardiográfico. O significado prognóstico da variabilidade do padrão electrocardiográfico espontâneo nos doentes assintomáticos permanece incerto.
- **Padrão de repolarização precoce inferolateral.** O padrão de repolarização precoce é usualmente considerado uma variante da normalidade. É observado em 2-5% da população e é particularmente frequente em adultos jovens (48). O padrão de repolarização precoce inferolateral é definido pela elevação do ponto J em pelo menos 1mm, seja com empastamento do término do QRS ou com entalhe, nas derivações inferiores (II, III e aVF) ou laterais (I, aVL, V4, V5 e V6). Tem sido descrita a sua ocorrência em 10,2% dos doentes com SB, sendo mais frequente nos doentes sintomáticos (43). Além disso, a sua presença foi associada a acréscimo do risco disrítico (49, 50) (hazard ratio: 2,87; IC95% 1,16-7,14; P=0,023) (43, 49). Destaca-se em particular que a conjugação da ausência de fragmentação do QRS e do padrão de repolarização inferolateral, ambos preditores independentes, exibiu elevado valor preditor negativo na estratificação prognóstica:

nenhum dos 152 doentes com ambos os parâmetros normais teve eventos disrítmicos durante um seguimento de 4 anos.

- **Prolongamento do intervalo QT corrigido.** Cerca de 14,2% dos doentes com SB exibem $QTc > 440$ ms, sendo mais frequente entre os doentes com história prévia de fibrilhação ventricular (29,2% versus 12,6%; $P=0,036$) (43). Foi observada a sua associação ao risco disrítmico (hazard ratio: 2,85; IC95% 1,09-7,49; $P=0,036$), muito embora não tenha sido identificado como preditor prognóstico independente (43).
- **Perturbações da condução eléctrica cardíaca.** Os doentes com SB apresentam frequentemente perturbações da condução eléctrica cardíaca, sendo clássica a descrição de bloqueio do ramo direito. Efetivamente, 23,1% dos doentes exibem bloqueio completo do ramo direito¹, 4,6% possuem bloqueio incompleto do ramo direito² e 24% exibem atraso inespecífico da condução intraventricular³ (51). Por oposição, o bloqueio completo do ramo esquerdo parece ser raro nesta população (0,6%) (51), embora se admita poder estar subvalorizado pelo facto desta perturbação da condução tornar oculto eventuais padrões de Brugada subjacentes. Também o hemibloqueio esquerdo anterior⁴ e o hemibloqueio esquerdo posterior⁵ são frequentes nesta população, ocorrendo em 11% e 5%, respectivamente (51). No que respeita à condução auriculoventricular, 35% dos doentes apresentam perturbação do 1º grau⁶ e 30% exibem intervalo HV ≥ 55 ms (≥ 70 ms em 3,5%)(51). A presença de bloqueio auriculoventricular do 1º grau foi associada a maior risco de eventos disrítmicos ventriculares (51). Noutro estudo, a presença de QRS > 120 ms associou-se ao risco disrítmico (hazard ratio: 3,33; IC95% 1,31-8,47; $P=0,015$), muito embora não tenha constituído um preditor prognóstico independente (43).
- **Fragmentação do QRS.** A fragmentação do QRS representa heterogeneidade da despolarização ventricular e é traduzida no ECG pela presença de múltiplos entalhes no QRS. A sua avaliação requer utilização de filtros específicos (0 a 150 Hz), já que o usual limite inferior de filtragem de 25 ou 40 Hz (destinado a reduzir o ruído dos electromiogramas) pode atenuar ou mesmo tornar oculta a fragmentação (52). No entanto,

¹ Definido por QRS com duração > 120 ms em DII e onda S em DI com duração > 40 ms e amplitude $\geq 0,1$ mV (o padrão QRS em V1-V2 não é valorizável para a definição de bloqueio de ramo direito em doentes com SB atendendo à possibilidade de existência de ondas J de grande amplitude e elevação de ST comprometendo a medição do término do QRS nessas derivações).

² Definido por QRS com duração de 111-120 ms em DII e onda S em DI com duração > 40 ms e amplitude $\geq 0,1$ mV.

³ Definido por QRS com duração de > 110 ms sem cumprimento de critérios de bloqueio de ramo esquerdo ou de bloqueio do ramo direito.

⁴ Definido simultaneamente por eixo eléctrico entre -45° e -90° , onda Q em aVL e tempo até ao pico da onda R em aVL > 40 ms.

⁵ Definido simultaneamente por eixo eléctrico entre $+90^\circ$ e $+180^\circ$, onda Q em DIII e aVF e padrão rS em DI e aVL.

⁶ Definido por intervalo PR em DII com duração ≥ 200 ms.

a definição de fragmentação do QRS não é uniforme nos diversos estudos^{7,8}. A relevância prognóstica da fragmentação do QRS encontra-se demonstrada em diferentes cardiopatias estruturais, incluindo na cardiopatia isquêmica (53) e na miocardiopatia dilatada não-isquêmica (54). Morita et al (52) definiram fragmentação do QRS anómala nos doentes com SB como a ocorrência de ≥ 4 *spikes* numa derivação (entre V1, V2 ou V3) ou um somatório ≥ 8 *spikes* nessas derivações. A avaliação nas derivações V1-V3 convencionais revelou fragmentação anómala do QRS em 22% dos doentes e a sua pesquisa nas derivações modificadas (V1-V3 no 3º espaço intercostal) identificou-a em 43%. Na maioria dos doentes, os *spikes* ocorreram na porção terminal do QRS (60%), sendo menos frequentes na porção ascendente da onda S (28%) ou na porção média do QRS (12%) (52). A fragmentação anómala do QRS foi mais frequente nos doentes com história prévia de PCR (85%) ou síncope (50%) do que naqueles assintomáticos (34%) e constituiu um forte preditor prognóstico (43, 52) (hazard ratio: 5,12; IC95% 1,69-16,13; P=0,004), embora se destaque que quase todos os eventos disrítmicos ocorreram em doentes já previamente sintomáticos. Estudos subsequentes, utilizando diferentes definições de fragmentação do QRS, identificaram essa alteração numa menor proporção de doentes (2,5% a 8,1%) (38, 51), mas confirmaram consistentemente a sua relevância prognóstica (38, 51). Com base nos resultados do registo PRELUDE, a utilização do fraccionamento anómalo do QRS como critério isolado de decisão da colocação de CDI em doentes sem história prévia de fibrilhação ventricular permitirá evitar um evento de PCR por cada 4,7 doentes tratados (NNT; IC95% 2,7-14) (38). Destaca-se no entanto que o padrão de fragmentação do QRS pode exibir variação temporal, verificando-se modificação da magnitude e do número de *spikes* nos exames seriados de 72% dos doentes (52). O significado prognóstico da variação temporal do padrão de fragmentação do QRS e a influência dessa variabilidade na acuidade prognóstica deste parâmetro permanecem desconhecidos. Da mesma forma, permanece incerto o valor prognóstico da fragmentação anómala do QRS especificamente nos doentes assintomáticos.

- **Potenciais tardios determinados por SAECG.** Trata-se de sinais de baixa amplitude (microvolts) que ocorrem na porção terminal do QRS. A sua presença indica despolarização mais tardia de algumas regiões miocárdicas, sugerindo a presença de

⁷ Mithilesh et al: Nos doentes com QRS <120ms, o diagnóstico de fragmentação do QRS requer a presença de R' em pelo menos 2 derivações contíguas ($\geq V3$ ou inferiores) ou a presença de mais de uma onda R' em pelo menos 2 derivações contíguas. Nos doentes com QRS ≥ 120 ms, o diagnóstico de fragmentação do QRS requer a presença de ≥ 3 entalhes nas ondas R ou S.

⁸ No registo PRELUDE, a fragmentação anómala do QRS foi definida pela presença de 2 ou mais entalhes no decurso do QRS nas derivações V1 a V3.

anomalias na condução eléctrica. Para a sua detecção, são necessárias filtragens específicas (*bandpass* bilateral de 40 a 250 Hz) e grande amplificação do sinal electrocardiográfico, procedendo-se à análise quantitativa no domínio do tempo do sinal filtrado obtido durante ritmo sinusal nas derivações ortogonais de Frank X, Y e Z. Proceder-se à medição da duração do QRS filtrado (fQRS), da raiz quadrada da voltagem nos 40ms terminais do QRS (RMS₄₀) e da duração da porção terminal do QRS com amplitude de sinal <40 µV (LAS₄₀). A definição de potenciais tardios não é consensual, existindo estudos em que foi exigida a ocorrência em simultâneo de RMS₄₀ <20 µV e LAS₄₀ >38 ms (52, 55) e outros em que foram considerados existentes quando se verificassem pelo menos dois dos seguintes critérios: fQRS ≥114 ms, RMS₄₀ <20 µV ou LAS₄₀ ≥38 ms (56). Foi observada maior prevalência de potenciais tardios em doentes com SB (57), sendo mais frequentes nos doentes com padrão tipo 1 (88%) do que naqueles com padrão tipo 2 (19%) (58). A fQRS foi maior e o RMS₄₀ foi menor nos doentes com ambas as morfologias do que em indivíduos saudáveis, mas o LAS₄₀ apenas se apresentou aumentado naqueles com padrão tipo 1 (58). Além disso, os potenciais tardios foram mais frequentemente identificados nos doentes sintomáticos (89-100%) do que naqueles assintomáticos (47-54%) (55, 57, 59-61). Além disso, foi observada maior flutuação diária na fQRS nos doentes sintomáticos do que naqueles sem sintomas (62). No entanto, persiste controvérsia quanto ao seu valor prognóstico. Em diversos estudos, a presença de potenciais tardios constituiu um forte preditor prognóstico (63, 64), tendo o hazard ratio atingido 10,9 (IC95% 1,1-104,3; P=0,038) (55). No entanto, a acuidade prognóstica da avaliação dos potenciais tardios não foi confirmada noutros estudos (52).

- **Alternância da onda T.** Consiste num fenómeno electrocardiográfico caracterizado por variação batimento-a-batimento na forma, amplitude ou momento da onda T. Reflete dispersão espacial ou temporal da repolarização cardíacas. Pode ter tradução macroscópica, manifestando-se como variação visível da morfologia da onda T, ou ser detectável apenas em avaliações de microvoltagem da onda T (micro-alternância da onda T), as quais podem ser determinadas por análise espectral durante o esforço (durante frequências cardíacas entre 100 e 110 bpm) ou pela análise no domínio do tempo a partir do Holter de 24 horas. Nos doentes com SB, demonstrou-se que a febre e os fármacos bloqueadores dos canais de sódio acentuam a dispersão da repolarização cardíaca (63, 65). A indução de alternância macroscópica da onda T durante a administração de bloqueador dos canais de sódio (pilsicainida) foi mais frequentemente observada nos doentes

sintomáticos e constituiu um forte preditor prognóstico (63). Nesse estudo, a prova farmacológica foi efectuada mesmo em doentes com padrão basal tipo 1, sem que se tivesse verificado incidência acrescida de disritmias ventriculares durante o exame nesses doentes (63). A análise espectral da micro-alternância da onda T durante o esforço não se associou ao risco disrítmico em doentes com SB (66). A análise no domínio do tempo a partir do Holter de 24 horas possibilita que a mesma seja detectada também durante o repouso ou o sono, períodos reconhecidamente associados a hipertonia vagal e maior propensão disrítica em doentes com SB. Num estudo recente utilizando esta metodologia, documentou-se maior micro-alternância da onda T nas derivações V2 ou V5, entre os doentes sintomáticos (38% versus 4%; $P=0,004$) (56). Além disso, os doentes sintomáticos que tiveram recorrências disríticas durante o seguimento tinham maior prevalência da micro-alternância aquando da avaliação inicial (31% versus 3%; $P=0,01$) (56). A acuidade prognóstica da inductibilidade de micro-alternância da onda T durante provas farmacológicas nunca foi avaliada.

- **Inductibilidade de disritmias ventriculares mantidas mediante estimulação ventricular programada.** A proporção de doentes com fibrilhação ventricular induzível varia consoante a agressividade do protocolo de estimulação ventricular, de 2,3% com 1 extra-estímulo, para 20% com 2 extra-estímulos, atingindo 41% com até 3 extra-estímulos até período refractário ou limitados a 200 ms (38). Além disso, depende também do local de estimulação: em 46,8% dos casos verificou-se inductibilidade mediante estimulação no ápex do ventrículo direito, em 46% na câmara de saída ventricular e apenas 7,2% dos doentes tiveram disritmias ventriculares indutíveis nos dois locais de estimulação (38). Os estudos iniciais de Pedro e Josep Brugada sugeriram que a inductibilidade de fibrilhação ventricular mediante estimulação ventricular programada seria útil para identificar os doentes com risco arritmico acrescido (67). Diversos estudos mais recentes, têm indicado consistentemente que o resultado desse exame não se associa ao risco disrítmico futuro (33, 38). Além disso, têm posto em evidência a sua baixa reprodutibilidade: apenas 34% dos doentes com fibrilhação ventricular indutível mantinham esse resultado na repetição do estudo electrofisiológico (38). A inductibilidade de disritmias ventriculares, outrora utilizada inclusivamente como parâmetro orientador da decisão de colocação de CDI em doentes assintomáticos com padrão tipo 1 espontâneo, é agora menos utilizada e a sua validade como instrumento de estratificação é no mínimo questionável.

- **Período refractário ventricular.** É avaliado mediante estimulação ventricular programada. Entre os doentes com SB sem história prévia de disritmias ventriculares, 39% apresentam período refractário ventricular inferior a 200 ms. O risco de eventos disrítimicos foi maior nessa população (hazard ratio: 3,91; IC95% 1,03-12,79; P=0,045) e esse marcador constituiu um preditor prognóstico independente no registo PRELUDE (38). A utilização do período refractário ventricular como critério isolado de decisão de CDI em doentes sem história prévia de fibrilhação ventricular permitirá evitar um evento de PCR por cada 13,2 doentes tratados (NNT; IC95% 9,4-50) (38).

Admite-se que uma estratégia multi-marcador, conjugando variáveis clínicas, electrocardiográficas e de exames de estratificação adicional não-invasivos e invasivos possa ter utilidade acrescida na estratificação prognóstica dos doentes com SB. No entanto, permanece desconhecida qual a melhor estratégia a utilizar e continuam sem existir instrumentos de estratificação validados para doentes assintomáticos.

Objectivo

Este trabalho teve como objectivo caracterizar uma população com SB no que respeita às suas características clínicas e electrocardiográficas, quer no ECG de superfície como na avaliação de potenciais tardios no SAEKG.

Objectivos específicos

1. Determinar a prevalência de padrão tipo 1 espontâneo, fragmentação anómala do QRS, perturbação da condução aurículo-ventricular e intra-ventricular, prolongamento do intervalo QT corrigido, padrão de repolarização precoce inferolateral e potenciais tardios ventriculares numa população com SB.
2. Comparar a frequência dessas características clínicas e electrocardiográficas em função do estado sintomático (história prévia de fibrilhação ventricular ou síncope de causa inexplicada).

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Tratou-se de um estudo observacional prospectivo de doentes com SB.

População

O estudo incluiu doentes com SB, definida pela presença de padrão de Brugada tipo 1 espontâneo ou induzido por fármacos bloqueadores dos canais de sódio. O padrão de Brugada tipo 1 foi definido como a presença em pelo menos uma das derivações V1, V2 ou V3 posicionadas no 3º ou 4º espaço intercostal das seguintes 3 características em simultâneo: (1) elevação do ponto J em pelo 2 mm; (2) elevação do segmento ST de morfologia convexa; e (3) descida progressiva da 2ª metade do segmento ST terminando em onda T invertida.

Constituiu critério de exclusão a existência de cardiopatia estrutural concomitante, em particular cardiopatia isquémica, valvular, hipertensão pulmonar ou hipertrofia ventricular esquerda de gravidade pelo menos moderada. Para tal, todos os doentes candidatos a participação no estudo foram submetidos a ecocardiograma e prova de esforço. Foram excluídos todos os doentes em quem se verificassem alterações nesses exames.

Protocolo do Estudo

A participação no estudo pressupôs a obtenção de consentimento informado.

Aquando da inclusão no estudo, os doentes foram submetidos a avaliação não-invasiva que incluiu (1) caracterização clínica, (2) ECG, (3) pesquisa de fragmentação do QRS e (4) pesquisa de potenciais tardios por *signal-averaged ECG* (SAECG).

Caracterização Clínica

Incluiu a avaliação de:

1. Parâmetros demográficos (sexo, idade).
2. Circunstâncias do diagnóstico inicial: (1) após PCR; (2) investigação de síncope; (3) detecção assintomática em exames de rotina; (4) detecção assintomática em rastreio familiar.
3. Estado sintomático: (1) PCR prévia, fibrilhação ventricular ou disritmia ventricular terminada por choque apropriado de CDI; (2) síncope prévia de causa inexplicada; (3) outros sintomas prévios relacionáveis com a SB (convulsões ou respiração agónica

- noturna); (4) síncope prévia de causa presumivelmente não arritmica; (5) assintomático; (6) síncope prévia por bradisritmia documentada
4. História familiar de morte súbita em idade precoce (<45 anos) e número de familiares que tiveram morte súbita.
 5. Antecedentes de colocação de CDI.
 6. Motivo de implantação do CDI: (1) após PCR; (2) após síncope inexplicada; (3) doente assintomático com fibrilhação ventricular indutível por estimulação ventricular programada; (4) doente assintomático com história familiar de morte súbita; (5) doente assintomático sem fibrilhação ventricular indutível e sem história familiar de morte súbita;
 7. História de terapêutica anti-arritmica, incluindo com amiodarona ou quinidina.

Electrocardiograma

Foi realizado com a filtragem usual (40-150 Hz) e implicou o registo das 12 derivações convencionais acrescidas das seguintes derivações modificadas: (1) 3º espaço intercostal esquerdo junto do rebordo esternal; (2) 3º espaço intercostal direito junto do rebordo esternal; (3) V3 direito e (4) V4 direito.

A sua avaliação compreendeu:

1. Medição dos intervalos PQ, QRS e QTc, efectuada a partir do registo na derivação II.
2. Pesquisa de perturbações da condução intra-ventricular, incluindo bloqueio completo do ramo direito⁹, bloqueio incompleto do ramo direito¹⁰, hemibloqueio esquerdo anterior¹¹, hemibloqueio esquerdo posterior¹², bloqueio completo do ramo esquerdo¹³, bloqueio incompleto do ramo esquerdo¹⁴ e atraso inespecífico da condução intraventricular¹⁵.
3. Avaliação do padrão de repolarização em cada uma das derivações precordiais direitas, considerando as seguintes possibilidades: (1) padrão tipo 1: elevação do ponto J em pelo 2 mm, elevação do segmento ST de morfologia convexa e onda T invertida; (2) padrão tipo 2: elevação do ponto J em pelo 2 mm, elevação do segmento ST de morfologia côncava e

⁹ Definido por QRS com duração >120 ms em II e onda S em I com duração >40 ms e amplitude $\geq 0,1$ mV (o padrão QRS em V1-V2 não é valorizável para a definição de bloqueio de ramo direito em doentes com SB atendendo à possibilidade de existência de ondas J de grande amplitude e elevação de ST comprometendo a avaliação do término do QRS).

¹⁰ Definido por QRS com duração de 111-120 ms em II e onda S em I com duração >40 ms e amplitude $\geq 0,1$ mV.

¹¹ Definido por eixo eléctrico entre -45° e -90° , onda Q em aVL e tempo até ao pico da onda R em aVL >40 ms.

¹² Definido por eixo eléctrico entre $+90^\circ$ e $+180^\circ$, onda Q em III e aVF e padrão rS em I e aVL.

¹³ Definido por QRS com duração >120 ms em II, onda R alargada, arrastada ou com entalhe em I e aVL e ausência de onda Q em I.

¹⁴ Definido por QRS com duração 111-120 ms em II, onda R alargada, arrastada ou com entalhe em I e aVL e ausência de onda Q em I.

¹⁵ Definido por QRS com duração de >110 ms sem cumprimento de critérios de bloqueio de ramo esquerdo ou de bloqueio do ramo direito.

- onda T positiva; (3) padrão tipo 3: elevação do ponto J <2 mm, elevação do segmento ST de morfologia convexa e onda T invertida; (4) padrão tipo 0: elevação do ponto J em pelo 2 mm, elevação do segmento ST de morfologia convexa e onda T positiva ou plana; (5) nenhum dos padrões anteriores.
4. Avaliação do padrão de repolarização nas derivações inferiores (II, III e aVF) e laterais (I, aVL, V4, V5 e V6), considerando as seguintes possibilidades: (1) padrão de repolarização precoce: elevação do ponto J em pelo menos 1mm, seja com empastamento do término do QRS ou com entalhe em qualquer das derivações; (2) sem padrão de repolarização precoce.

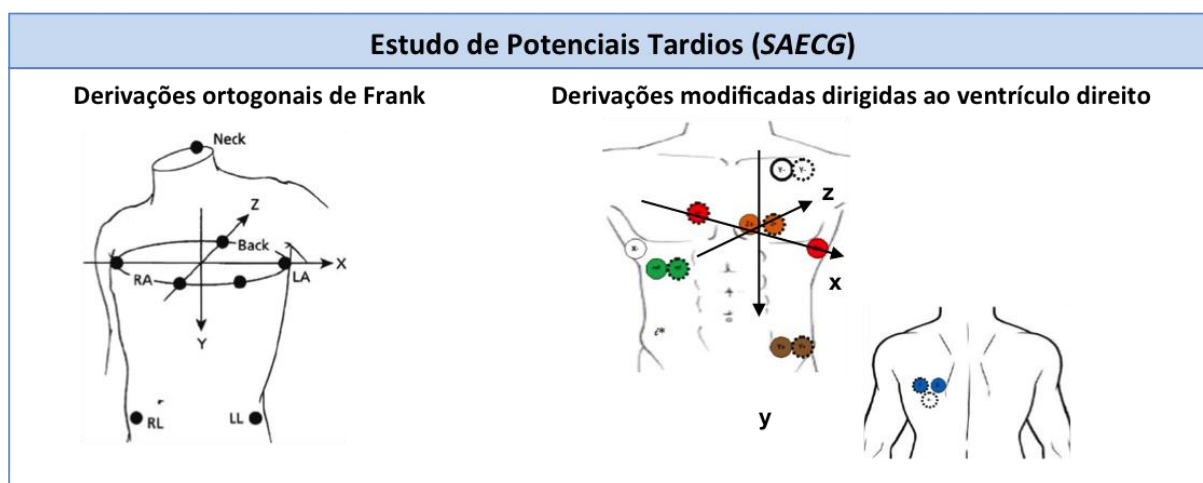
Pesquisa de fragmentação do QRS

Foram analisados os registos das derivações V1, V2, V3, V1-3°EIC, V2-3°EIC, V3-R e V4-R a partir de ECG com os filtros usuais de 40-150 Hz. Em cada um dos registos foi determinado o número de entalhes (*spikes*): (1) na porção média do QRS (até ao nadir da onda S); (2) na porção ascendente da onda S (entre o nadir da onda S e o pico da onda R'); (3) na porção terminal do QRS (após o pico da onda R'). Avaliou-se a prevalência da fragmentação do QRS em V1, V2 ou V3, definida como a ocorrência de ≥ 4 *spikes* numa derivação ou um somatório ≥ 8 *spikes* nessas derivações a partir dos registos com filtros 40-150 Hz.

Pesquisa de potenciais tardios por SAECG

Foi realizado a partir do sinal electrocardiográfico das derivações ortogonais de Frank (X, Y e Z), com filtro *bandpass* bilateral de 40 a 250 Hz. O exame foi realizado na posição de decúbito, durante repouso de 30 minutos, em sala escurecida e sem equipamentos eléctricos em funcionamento (para minimização das interferências e ruído eléctrico). Foi efectuada a análise quantitativa no domínio do tempo do sinal filtrado durante ritmo sinusal (300 complexos), com medição da duração do QRS filtrado (fQRS), da raiz quadrada da voltagem nos 40ms terminais do QRS (RMS₄₀) e da duração da porção terminal do QRS com amplitude de sinal <40 μ V (LAS₄₀), obtidos a partir das derivações ortogonais de Frank e de derivações modificadas, dirigidas ao ventrículo direito (Figura 1).

Figura 1 - Derivações utilizadas para a avaliação de potenciais tardios por SAEKG.



Determinou-se a prevalência dos potenciais tardios, definidos como: (1) ocorrência em simultâneo de $RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38 ms$; e (2) ocorrência de pelo menos 2 dos seguintes critérios: $fQRS \geq 114 ms$, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38 ms$.

Nos doentes com padrão electrocardiográfico basal tipo 2 ou 3, em quem o diagnóstico tenha sido estabelecido por resposta positiva na prova de flecainida, procedeu-se adicionalmente à pesquisa de potenciais tardios antes e após a administração do fármaco (2mg/kg até dose máxima de 150mg, administrados em bólus ao longo de 10 minutos).

Análise estatística

As variáveis categóricas foram caracterizadas com a determinação da sua frequência absoluta e relativa e foram comparadas com os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. As variáveis contínuas com distribuição normal foram caracterizadas através da média e desvio padrão e comparadas através dos testes T de Student e ANOVA, enquanto aquelas com distribuição não normal foram caracterizadas pela mediana e distribuição inter-quartil e comparadas através dos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A distribuição das variáveis referentes ao estudo de potenciais tardios foi comparada na situação basal e após administração de flecainida através de teste não paramétrico para amostras emparelhadas (Wilcoxon). A associação das características clínicas, electrocardiográficas ou do estudo de potenciais tardios ao estado sintomático foi determinada por análise de regressão logística, com determinação dos odds ratio e intervalos de confiança a 95%.

A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), assumindo-se um nível de significância estatística de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Características Demográficas

A população total de doentes com SB (padrão tipo 1 espontâneo ou indutível pela flecainida) seguida no Hospital de Santa Maria é formada por 55 indivíduos, 78% dos quais do sexo masculino (N=43), com idade média de $45,6 \pm 12,9$ anos (limites: 23 e 76 anos) aquando da inclusão no estudo. A idade média aquando do diagnóstico foi de $43,9 \pm 13,1$ anos (limites: 21 e 76 anos) e em 76% dos casos (N=42), a inclusão no estudo ocorreu nos primeiros 12 meses após o diagnóstico.

Dispôs-se de ECG em suporte digital em 38 doentes, que constituíram a subpopulação considerada na análise detalhada do padrão electrocardiográfico, fragmentação do QRS e pesquisa de alterações da repolarização nas derivações inferiores e laterais. No que respeita ao estudo dos potenciais tardios por SAECG, foi considerada uma subpopulação formada por 33 doentes. Finalmente, procedeu-se à avaliação comparativa dos potenciais tardios por SAECG antes e após flecainida numa subpopulação formada por 20 doentes com padrão tipo 1 indutível assintomático (ou seja, só não foi realizada em 1 doente com padrão tipo 1 indutível assintomático).

Características Clínicas

No que respeita ao estado sintomático, 40 indivíduos (73%) eram assintomáticos e 15 doentes (27%) tinham história de disritmia ou sintomas relacionáveis com a SB (síncope, convulsões ou respiração agónica nocturna). Em 3 doentes (7%), as manifestações clínicas incluíram fibrilhação ventricular espontânea. Nos restantes doentes, consistiram em episódios de perda do conhecimento. No entanto, a investigação etiológica dos episódios de perda de conhecimento sugeriu que em 3 deles seriam eventos vaso-vagais, em 1 seriam crises convulsivas por epilepsia sequelar pós-traumatismo cranioencefálico e em 1 doente seria secundária a bradiarritmia.

Na maioria dos casos (64%; N=35), o diagnóstico de SB foi estabelecido em contexto de exames de rotina realizados sem suspeição clínica dessa patologia. Em 2 doentes (4%), o diagnóstico foi efectuado na sequência de episódio de PCR. Ambos os doentes foram reanimados sem sequelas neurológicas significativas. Em 11 doentes (20%), o diagnóstico foi realizado em contexto de investigação etiológica de síncope ou episódio convulsivo. Em 7 doentes (13%), o diagnóstico foi motivado pelo rastreio face à detecção da doença num

familiar. Importará destacar que a correlação entre a circunstância de diagnóstico e o estado sintomático foi, porém, imperfeita. Entre os doentes em que a SB foi um achado em exames de rotina, dois deles tinham história de síncope: um deles com síncope aparentemente vasovagais, mas o outro com síncope de causa inexplicada.

Tendo por base os critérios diagnósticos atuais, todos os doentes tinham SB. No entanto, apenas 25 doentes teriam cumprido critérios para diagnóstico formal de SB se fossem aplicados os critérios diagnósticos clássicos, mais conservadores. Importará ainda destacar que em apenas 12 desses doentes o critério de diagnóstico adicional traduzir efetivamente presença de sintomas. Assim, pelos critérios de diagnóstico clássicos, 29 indivíduos seriam classificados como portadores assintomáticos.

Tabela 2 – Caracterização clínica da população estudada (N=55)

	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Síndrome de Brugada sintomático	14	25%
Síndrome de Brugada assintomático	12	22%
Morte súbita em familiar com idade <45	10	18%
Existência de familiares com padrão de Brugada tipo 1	3	6%
Síncope	7	13%
Convulsões	3	6%
Respiração agônica noturna	2	4%
TV polimórfica	2	4%
Fibrilhação ventricular espontânea ou induzida por estimulação ventricular programada	5	9%
Padrão tipo 1 espontâneo assintomático	16	29%
Padrão tipo 1 indutível assintomático	13	24%
Antecedentes de CDI (N=17)	17	31%
Implantação após PCR	2	12%
Implantação após síncope inexplicada	4	23%
Implantação em doente assintomático com fibrilhação ventricular indutível	10	59%
Implantação em doente assintomático com história familiar de morte súbita	1	6%

Electrocardiograma

Tendo por base o ECG realizado aquando do diagnóstico clínico, 33 doentes (61%) foram classificados como tendo padrão tipo 1, tendo sido diagnosticado padrão tipo 2 em 20 (37%) e tipo 3 em 1 doente (2%). Entre os doentes com padrão tipo 1, 27,3% (N=9) apresentavam sintomas relacionáveis com a SB e os doentes com padrão tipo 1 espontâneo representaram

75% dos doentes sintomáticos. Documentou-se padrão tipo 1 nos dois doentes com história de PCR. Apesar de a proporção de doentes sintomáticos ter sido inferior entre aqueles com padrão tipo 2 ou 3 (N=3; 13,6%), a diferença não atingiu significância estatística.

Procedeu-se a análise electrocardiográfica detalhada em 38 doentes, relativamente aos quais se dispôs de registo electrocardiográfico em suporte digital. Destes, 27 doentes (71,1%) exibiram nessa avaliação padrão tipo 1, 10 doentes (26,3%) apresentaram padrão tipo 2 e um doente (2,6%) apresentou padrão tipo 3. A duração média dos intervalos PQ, QRS e QTc foram de 171 ± 22 ms, 107 ± 15 ms e 390 ± 20 ms, respectivamente, não tendo diferido em função do padrão electrocardiográfico. Só num doente foi identificado prolongamento do intervalo QT corrigido (2,6%). Identificaram-se perturbações da condução cardíaca em 36,7% (mais frequentemente bloqueio completo ou incompleto do ramo direito), padrão de repolarização precoce associado nas derivações inferiores em 14,8% (N=4) e nas derivações laterais em 37%.

Tabela 3 – Frequência das perturbações condução intraventricular e padrões de repolarização inferolateral (N=38).

	Frequência	Frequência relativa (%)
Perturbações da condução AV ou VV	16	42,1%
BCRD	4	10,5%
BIRD	4	10,5%
BCRE	1	2,6%
BIRE	1	2,6%
AICV	6	15,8%
Repolarização precoce inferior	3	7,9%
Repolarização precoce lateral	13	34,2%
Repolarização precoce antero-lateral (incluindo V4)	14	36,8%

Esta subpopulação incluiu 6 doentes sintomáticos, um deles com história de disritmia ventricular maligna. A ocorrência de perturbações da condução cardíaca não diferiu em função do estado sintomático, mas o bloqueio completo do ramo direito foi mais frequente nos doentes sintomáticos (33,3% vs. 6,3%; P=0,047). O padrão de repolarização precoce nas derivações antero-laterais foi muito frequente (34,2%), em particular entre os doentes sintomáticos (Odds ratio: 12,78; IC 95% 1,31-125,1; P=0,029).

Tabela 4 – Comparação das características electrocardiográficas em função do estado sintomático (N=38).

	Sintomáticos (N=6)	Assintomáticos (N=32)	Valor P
Pert da condução AV ou VV	2 (33,3%)	14 (43,8%)	NS
BCRD	2 (33,3%)	2 (6,3%)	0,047
BIRD	0	4 (12,5%)	NS
BCRE	0	1 (3,1%)	NS
BIRE	0	1 (3,1%)	NS
AICV	0	6 (18,8%)	NS
Repol. precoce inferior	1 (16,7%)	2 (6,3%)	NS
Repol. precoce lateral	4 (66,7%)	7 (28,1%)	NS (0,068)
Repol. precoce antero-lateral	5 (83,3%)	9 (28,1%)	0,010

A ocorrência de padrão tipo 1 foi muito mais frequente nos registos efectuados nos 3º espaços intercostal direito (68,4%) ou esquerdo (31,6%). De resto, 96,3% dos doentes com padrão tipo 1 exibiram essa morfologia no 3º espaço intercostal direito e em 9 doentes com padrão tipo 1 essa morfologia estava presente apenas no registo desta derivação. Nos doentes com padrão tipo 1, o número mediano de derivações em que esse padrão foi reconhecido foi 2. De notar que a presença de padrão tipo 0 ocorreu apenas em 2 derivações, num doente no 3º espaço intercostal esquerdo (2,6%) e em 2 doentes 5º espaço intercostal esquerdo (5,3%).

Tabela 5 – Padrão de repolarização nas derivações precordiais convencionais (N=38) e modificadas (N=36).

Padrão por derivação	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Sem alterações
5º EIC direito	3 (8,1%)	1 (2,7%)	11 (29,7%)	22 (59,5%)
4º EIC direito (V1)	15 (39,5%)	9 (23,7%)	8 (21,1%)	6 (15,8%)
3º EIC direito	26 (68,4%)	1 (2,6%)	8 (21,1%)	3 (7,9%)
3º EIC esquerdo	12 (31,6%)	20 (52,6%)	3 (7,9%)	2 (5,3%)
4º EIC esquerdo (V2)	6 (15,8%)	21 (55,3%)	1 (2,6%)	10 (26,3%)
5º EIC esquerdo (V3)	1 (2,6%)	6 (15,8%)	0	29 (76,3%)

Os doentes sintomáticos não só exibiram todos padrão tipo 1 como apresentaram-no num número de derivações tendencialmente mais elevado que os doentes assintomáticos [2,5 (DIQ: 1-5) versus 1 (DIQ: 0-2), embora a diferença não tenha atingido a significância estatística.

Comparando os ECG's disponíveis de cada um destes doentes, decorrentes de um seguimento mediano de 1 ano (limites: 0-10 anos), foi notada variação relevante do padrão electrocardiográfico. De facto, em 9 doentes (23,7%) verificou-se discrepância na

classificação ao longo do tempo, com o reconhecimento de padrão tipo 1 espontâneo em doentes previamente classificados como tendo apenas padrão tipo 2.

No que respeita à análise da fragmentação do QRS, o somatório médio de *spikes* em V1 a V3 foi de $4,6 \pm 1,6$, tendo sido ≥ 6 em 12 doentes (31,6%) e ≥ 8 em apenas um. O somatório médio de *spikes* na totalidade das derivações precordiais direitas foi de $10,1 \pm 3,0$, tendo sido ≥ 15 em 3 doentes (7,9%).

De forma relevante, comparativamente aos doentes assintomáticos, os doentes sintomáticos apresentaram somatório de *spikes* em V1 a V3 e somatório de *spikes* na totalidade das derivações precordiais direitas significativamente mais elevados.

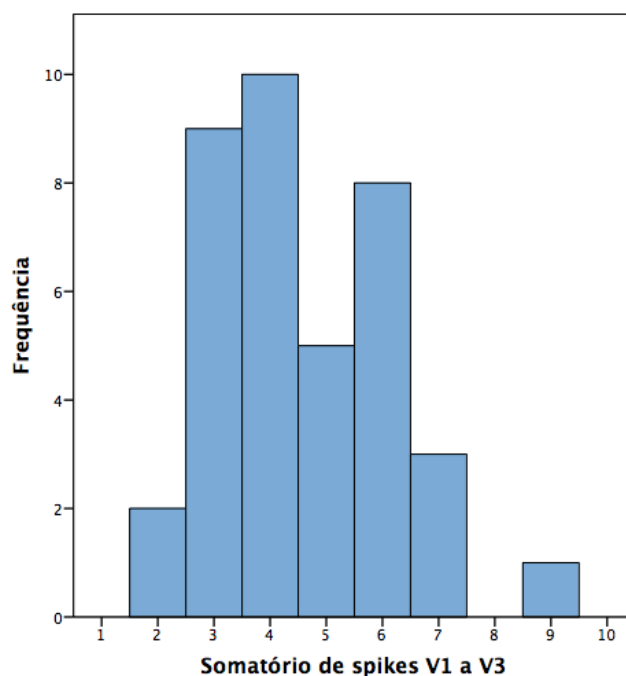


Figura 2 – Frequência do somatório de *spikes* de V1 a V3

Tabela 6 – Fragmentação do QRS em função do estado sintomático (N=38).

	Sintomáticos (N=8)	Assintomáticos (N=30)	Valor P
Somatório de <i>spikes</i> V1 a V3	$6,2 \pm 2,0$	$4,3 \pm 1,3$	0,024
Somatório de <i>spikes</i> na totalidade das derivações precordiais direitas	$13,2 \pm 3,9$	$9,5 \pm 2,1$	0,020

De facto, por análise univariadas de regressão logística, confirmou-se associação entre a presença de sintomas e o somatório de *spikes* em V1 a V3 (Odds ratio: 2,3; IC95% 1,1-4,8; P=0,024) ou o somatório de *spikes* na totalidade das derivações precordiais direitas (Odds ratio: 1,7; IC95% 1,1-2,6; P=0,020). Identificaram-se critérios definitivos de QRS fragmentado (≥ 4 *spikes* numa derivação entre V1, V2 ou V3 ou um somatório de ≥ 8 *spikes* nessas derivações) em apenas 1 doente (2,6%). Tratou-se do único doente incluído nesta subpopulação reanimado de PCR por fibrilhação ventricular.

Estudo de Potenciais Tardios

Dispôs-se de estudo de potenciais tardios em 33 doentes, 78,8% dos quais do sexo masculino (N=26) e com idade média de $44,8 \pm 12,3$ anos. Aquando do ECG inicial, 54,4% dos doentes (N=18) foram classificados como tendo padrão tipo 2. No entanto, a avaliação de todos os ECG's efectuados durante o seguimento mediano de 1 ano (limites: 0-10 anos), confirmou variação relevante do padrão electrocardiográfico. De facto, em 7 doentes verificou-se discrepância na classificação ao longo do tempo, com o reconhecimento de padrão tipo 1 espontâneo em doentes previamente classificados como tendo apenas padrão tipo 2. Num doente com padrão tipo 2, dispõe-se apenas do ECG inicial, por não ter ainda completado 12 meses de seguimento. Nesta população, apenas 4 doentes (12,1%) tinham história de sintomas relacionáveis com SB, nomeadamente síncope de causa inexplicada em 3, e apenas um doente tinha história de disritmias ventriculares malignas.

Identificaram-se potenciais tardios, definidos pela presença em simultâneo de $RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38$ ms, em 14 doentes (42,4%). Considerando o diagnóstico de potenciais tardios face à presença de menos 2 dos seguintes critérios: $fQRS \geq 114$ ms, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38$ ms, os mesmos são reconhecidos em 16 doentes (48,5%). De forma relevante, verificou-se elevada concordância entre as duas definições diagnósticas utilizadas. De facto, houve discordância diagnóstica em apenas 2 doentes e todos os doentes classificados como tendo potenciais tardios pela definição abreviada ($RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38$ ms) foram também reconhecidos como tendo potenciais tardios pela definição convencional (pelo menos 2 dos seguintes critérios: $fQRS \geq 114$ ms, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38$ ms).

Tabela 7 – Caracterização clínica e electrocardiográfica da subpopulação incluída no estudo de potenciais tardios (N=33).

	Frequência	Proporção (%)
Diagnóstico		
Síndrome de Brugada sintomático	4	12,1%
Síndrome de Brugada assintomático	9	27,3%
Padrão tipo 1 espontâneo assintomático	8	24,2%
Padrão tipo 1 indutível assintomático	12	36,4%
Circunstância do diagnóstico		
Investigação de síncope	3	9,4%
Deteção assintomática em exames de rotina	23	71,9%
Deteção assintomática em rastreio familiar	6	18,8%
Morte súbita em familiar com idade <45	7	21,2%
Existência de familiares com padrão de Brugada tipo 1	2	6,1%
Sintomas	4	12,1%
Síncope prévia de causa inexplicada	3	9,1%
Convulsões	1	3,0%
Fibrilhação ventricular	1	3,0%
ECG inicial		
Tipo 1	14	42,4%
Tipo 2 / 3	18 / 1	54,4% / 3%
ECG durante o seguimento		
Tipo 1	21	65,6%
Tipo 2 / 3	10 / 1	31,3% / 3,0%
Discordância de classificação relativamente ao ECG inicial	11	36,7%
Repolarização precoce inferior	2	6,1%
Repolarização precoce lateral	12	36,4%
Presença de fragmentação do QRS	0	0%
Estudo do gene SCN5A (resultado em 26 doentes)		
Mutação patogénica conhecida	4	15,4%
Mutação potencialmente patogénica	2	7,7%
Sem mutação identificada	20	76,9%

Tabela 8 – Distribuição das variáveis referentes ao estudo de potenciais tardios, nas derivações convencionais e modificadas, na população avaliada (N=33).

	Mediana (IQR)
Derivações convencionais	
QRS filtrado	105 (97-111)
RMS 40	20 (14-24)
LAS 40	38 (31-44)
Derivações modificadas	
QRS filtrado	106 (97-111)
RMS 40	19 (12-25)
LAS 40	37 (31-46)

Não se identificaram diferenças significativas na frequência de ocorrência de potenciais tardios em função das características clínicas ou electrocardiográficas dos doentes com SB. Definindo-se potenciais tardios como a ocorrência em simultâneo de $RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38$ ms, os mesmos foram identificados em 35,7% (5/14) dos doentes com padrão tipo 1 aquando do ECG inicial e em 50% daqueles com padrão tipo 2 (9/18). Definindo-se potenciais tardios como a ocorrência de pelo menos 2 dos seguintes critérios $fQRS \geq 114$ ms, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38$ ms, os mesmos foram identificados em 42,8% (6/14) dos doentes com padrão tipo 1 aquando do ECG inicial e em 55,5% daqueles com padrão tipo 2 (10/18).

No entanto, as diferentes componentes do estudo de potenciais tardios diferiram significativamente ao longo do espectro fenotípico da SB, tendo-se verificado aumento progressivo da $fQRS$ e do LAS_{40} e diminuição progressiva do RMS_{40} nos doentes com maior expressão fenotípica da doença (padrão tipo 1 indutível assintomático < padrão tipo 1 espontâneo assintomático < SB assintomática < SB sintomática). Destaca-se porém que estas diferenças foram mais pronunciadas e estatisticamente significativas quando a pesquisa dos potenciais tardios foi realizada nas derivações modificadas, por oposição às derivações convencionais – Figura 2. Não se verificaram diferenças significativas quanto à presença de potenciais tardios ou aos valores de cada um dos seus componentes em função da presença de mutação do gene *SCN5A*. No que respeita à existência de história prévia de sintomas, não se identificaram diferenças nos parâmetros do estudo de potenciais tardios avaliados nas derivações convencionais. No entanto, o estudo realizado nas derivações modificadas (direitas) revelou valores significativamente inferiores de RMS_{40} e mais elevados de LAS_{40} nos doentes com SB ou padrão tipo 1 espontâneo, bem como $fQRS$ tendencialmente mais elevado.

A $fQRS$ correlacionou-se fortemente com o RMS_{40} (Pearson R: -0,58; P=0,002; Spearman Rho: -0,53; P=0,005) ou o LAS_{40} (Pearson R: 0,49; P =0,012; Spearman Rho: 0,45; P=0,022) e o RMS_{40} correlacionou-se com o LAS_{40} (Pearson R: -0,75; P<0,001; Spearman Rho: -0,87; P<0,001). No entanto, não se identificou qualquer correlação entre as diferentes componentes do estudo de potenciais tardios e o número de derivações com padrão tipo 1 ou o somatório de *spikes* intra-QRS nas derivações V1-V3 ou na totalidade das derivações precordiais direitas.

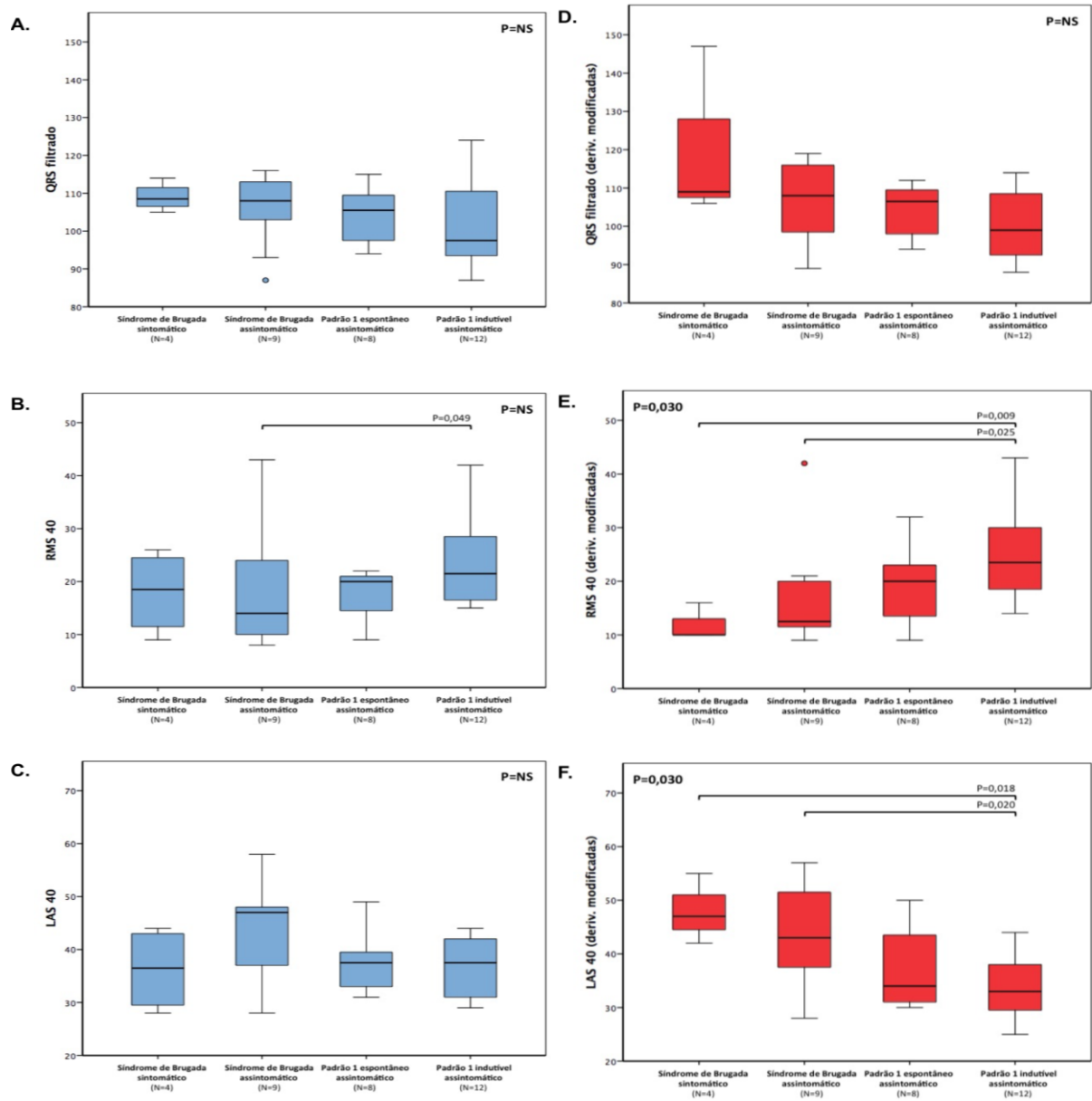


Figura 3 – Distribuição das variáveis do estudo de potenciais tardios em função da expressão fenotípica da SB: QRS filtrado nas derivações convencionais (A) e modificadas (D); RMS₄₀ nas derivações convencionais (B) e modificadas (E); LAS₄₀ nas derivações convencionais (C) e modificadas (F).

Tabela 9 – Frequência de ocorrência de potenciais tardios em função das características clínicas e electrocardiográficas (N=33).

	Potenciais tardios			Potenciais tardios		
	RMS40 <20µV e LAS40 >38ms em simultâneo		Valor P	≥2 dos seguintes: fQRS ≥114ms, RMS40 <20µV ou LAS40 ≥38ms		Valor P
	Presente (N=14)	Ausente (N=19)		Presente (N=16)	Ausente (N=17)	
Diagnóstico						
Síndrome de Brugada sintomático (N=4)	2 (14,3%)	2 (10,5%)		2 (12,5%)	2 (11,8%)	
Síndrome de Brugada assintomático (N=9)	6 (42,9%)	3 (15,8%)		6 (37,5%)	3 (17,6%)	
Padrão tipo 1 espontâneo assintomático (N=8)	2 (14,3%)	6 (31,6%)	NS	3 (18,8%)	5 (29,4%)	NS
Padrão tipo 1 indutível assintomático (N=12)	4 (28,6%)	8 (42,1%)		5 (31,3%)	7 (41,2%)	
Classificação diagnóstica						
Síndrome de Brugada ou padrão tipo 1 espontâneo (N=21)	10 (71,4%)	11 (57,9%)		11 (68,8%)	10 (58,8%)	
Padrão tipo 1 indutível assintomático (N=12)	4 (28,6%)	8 (42,1%)	NS	5 (31,3%)	7 (41,2%)	NS
Circunstância diagnóstico						
Investigação de síncope (N=3)	0	3 (15,8%)		0	3 (17,6%)	
Deteção assintomática em exames de rotina (N=23)	10 (76,9%)	13 (68,4%)	NS	12 (80,0%)	11 (64,7%)	NS
Deteção assintomática em rastreio familiar (N=6)	3 (23,1%)	3 (15,8%)		3 (20,0%)	3 (17,6%)	
Morte súbita em familiar com idade <45 (N=7)	5 (35,7%)	2 (10,5%)	NS	5 (31,3%)	2 (11,8%)	NS
Existência de familiares com padrão de Brugada tipo 1 (N=2)	1 (7,1%)	1 (5,3%)	NS	1 (6,3%)	1 (5,9%)	NS
Síncope prévia de causa inexplicada (N=3)	1 (7,1%)	2 (10,5%)	NS	1 (6,3%)	2 (11,8%)	NS
ECG inicial						
Tipo 1 (N=14)	5 (35,7%)	9 (47,4%)		6 (37,5%)	8 (47,1%)	
Tipo 2 (N=18)	9 (64,3%)	9 (47,4%)	NS	10 (62,5%)	8 (47,1%)	NS
Tipo 3 (N=1)	0	1 (5,3%)		0	1 (5,9%)	
ECG durante o seguimento (N=32)						
Tipo 1 (N=21)	9 (69,2%)	12 (63,2%)		10 (66,7%)	11 (64,7%)	
Tipo 2 (N=10)	3 (23,1%)	7 (36,8%)	NS	4 (26,7%)	6 (35,3%)	NS
Tipo 3 (N=1)	1 (7,7%)	0		1 (6,7%)	0	
Discrepância de classificação do padrão (ECG diagnóstico versus inclusão) - N=11						
Padrão de repolarização nas derivações inferiores (N=2)	1 (7,1%)	1 (5,3%)	NS	1 (6,3%)	1 (5,9%)	NS
Padrão de repolarização nas derivações laterais (N=12)	4 (28,6%)	8 (42,1%)	NS	5 (31,3%)	7 (41,2%)	NS
Estudo do gene SCN5A (N=26)						
Mutação patogénica conhecida (N=4)	1 (7,7%)	3 (16,7%)		1 (7,1%)	3 (17,6%)	
Mutação potencialmente patogénica (N=2)	1 (7,7%)	1 (5,6%)	NS	1 (7,1%)	1 (5,9%)	NS
Sem mutação identificada (N=20)	9 (69,2%)	11 (61,1%)		9 (64,3%)	11 (64,7%)	

Tabela 10 – Distribuição das variáveis do estudo de potenciais tardios, nas derivações convencionais, em função das características clínicas e electrocardiográficas (N=33).

	Derivações convencionais					
	QRS filtrado		RMS 40		LAS 40	
	Mediana (IQR)	Valor P	Mediana (IQR)	Valor P	Mediana (IQR)	Valor P
Diagnóstico						
Síndrome de Brugada sintomático (N=4)	109 (108-114)		18 (9-26)		33 (31-42)	
Síndrome de Brugada assintomático (N=9)	112 (103-116)	NS	14 (10-24)	NS (0,054)	47 (37-50)	NS
Padrão 1 espontâneo assintomático (N=8)	106 (98-110)		20 (15-21)		38 (33-40)	
Padrão 1 indutível assintomático (N=12)	101 (93-106)		22 (15-30)		33 (30-44)	
Classificação diagnóstica						
SB ou padrão tipo 1 espontâneo (N=21)	108 (103-112)	NS	17 (10-22)	0,033	38 (33-47)	NS
Padrão tipo 1 indutível assintomático (N=12)	98 (94-111)		22 (17-29)		33 (31-42)	
Circunstância diagnóstico						
Investigação de síncope (N=3)	109 (101-114)		20 (18-26)		31 (31-33)	
Deteção assintomática em exames de rotina (N=23)	107 (98-112)	NS	19 (12-24)	NS	38 (33-44)	NS
Deteção assintomática em rastreio familiar (N=6)	103 (89-111)		14 (14-26)		38 (33-47)	
Morte súbita em familiar com idade <45						
Sim (N=7)	115 (103-116)	NS	14 (10-14)	NS	47 (38-47)	NS (0,079)
Não (N=26)	107 (98-111)		20 (13-24)		37 (31-42)	
Existência de familiares com padrão de Brugada tipo 1						
Sim (N=2)	105 (98-111)	NS	17 (7-26)	NS	42 (33-50)	NS
Não (N=31)	107 (99-113)		19 (13-24)		38 (32-44)	
Sintomas						
Síncope prévia de causa inexplicada (N=3)	109 (108-114)	NS	18 (8-26)	NS	33 (31-42)	NS
Assintomático (N=29)	104 (97-112)		20 (12-24)		36 (32-45)	
ECG inicial						
Tipo 1 (N=14)	108 (101-112)	NS	20 (10-22)	NS	38 (33-42)	NS
Tipo 2 (N=18)	104 (98-111)		18 (14-27)		38 (29-44)	
ECG durante o seguimento (N=31)						
Tipo 1 (N=21)	108 (94-113)	NS	18 (12-26)	NS	38 (33-44)	NS
Tipo 2 (N=10)	105 (101-112)		22 (14-24)		35 (31-47)	
Discrepância de classificação do padrão (ECG diagnóstico versus inclusão)						
Discrepância (N=11)	104 (98-112)	NS	20 (14-26)	NS	33 (31-38)	NS
Concordância (N=19)	108 (100-113)		19 (10-23)		38 (33-47)	
Padrão de repolarização nas derivações inferiores						
Repolarização precoce (N=2)	107 (101-113)	NS	17 (13-20)	NS	38 (31-44)	NS
Sem alterações da repolarização (N=31)	107 (98-112)		19 (12-25)		38 (33-45)	
Padrão de repolarização nas derivações laterais						
Repolarização precoce (N=12)	108 (98-112)	NS	24 (13-26)	NS	33 (33-42)	NS
Sem alterações da repolarização (N=21)	104 (101-111)		17 (12-21)		38 (32-46)	
Estudo do gene SCN5A (N=26)						
Mutação patogénica conhecida (N=4)	104 (92-115)		24 (16-29)		35 (30-48)	
Mutação potencialmente patogénica (N=2)	110 (108-111)	NS	14 (7-21)	NS	43 (35-50)	NS
Sem mutação identificada (N=20)	107 (100-112)		19 (13-24)		38 (32-43)	

Tabela 11 – Distribuição das variáveis do estudo de potenciais tardios, nas derivações modificadas, em função das características clínicas e electrocardiográficas (N=33).

	Derivações modificadas					
	QRS filtrado		RMS 40		LAS 40	
	Mediana (IQR)	Valor P	Mediana (IQR)	Valor P	Mediana (IQR)	Valor P
Diagnóstico						
Síndrome de Brugada sintomático (N=4)	108 (107-109)		17 (10-23)		44 (32-55)	
Síndrome de Brugada assintomático (N=9)	110 (103-118)	NS	12 (11-19)	0,030	40 (40-55)	0,030
Padrão 1 espontâneo assintomático (N=8)	107 (98-110)		20 (14-23)		34 (31-44)	
Padrão 1 indutível assintomático (N=12)	99 (94-105)		23 (16-29)		32 (30-41)	
Classificação diagnóstica						
SB ou padrão tipo 1 espontâneo (N=21)	107 (99-112)	NS (0,093)	16 (10-21)	0,008	41 (32-52)	0,020
Padrão tipo 1 indutível assintomático (N=12)	99 (93-109)		24 (19-30)		33 (30-38)	
Circunstância diagnóstico						
Investigação de síncope (N=3)	103 (99-107)		20 (17-23)		39 (32-46)	
Assintomático, em exames de rotina (N=23)	106 (99-109)	NS	21 (13-25)	NS	33 (31-45)	NS
Assintomático, em rastreio familiar (N=6)	103 (100-110)		18 (11-19)		40 (39-46)	
Morte súbita em familiar com idade <45						
Sim (N=7)	109 (103-118)	NS	13 (11-19)	NS	53 (40-55)	0,036
Não (N=26)	106 (97-109)		21 (13-25)		33 (31-45)	
Existência de familiares com padrão de Brugada tipo 1						
Sim (N=2)	103 (96-110)	NS	20 (10-30)	NS	38 (30-46)	NS
Não (N=31)	106 (98-109)		19 (13-25)		38 (31-46)	
Sintomas						
Síncope prévia de causa inexplicada (N=3)	108 (107-109)	NS	17 (10-23)	NS	44 (32-55)	NS
Assintomático (N=29)	105 (97-110)		19 (13-25)		38 (31-46)	
ECG inicial						
Tipo 1 (N=14)	108 (98-110)	NS	18 (10-23)	NS	39 (32-46)	NS
Tipo 2 (N=18)	104 (97-110)		20 (13-26)		36 (31-44)	
ECG durante o seguimento (N=31)						
Tipo 1 (N=21)	107 (97-110)	NS	19 (11-25)	NS	38 (31-46)	NS
Tipo 2 (N=10)	99 (98-103)		19 (17-25)		40 (33-46)	
Discrepância de classificação do padrão (ECG diagnóstico versus inclusão)						
Discrepância (N=11)	102 (98-110)	NS	18 (13-27)	NS	41 (31-46)	NS
Concordância (N=19)	107 (97-110)		19 (10-25)		36 (31-50)	
Padrão de repolarização nas derivações inferiores						
Repolarização precoce (N=2)	106 (99-113)	NS	15 (13-17)	NS	45 (43-46)	NS
Sem alterações da repolarização (N=31)	106 (97-109)		20 (11-25)		35 (31-46)	
Padrão de repolarização nas derivações laterais						
Repolarização precoce (N=12)	107 (96-110)	NS	23 (10-30)	NS	33 (32-46)	NS
Sem alterações da repolarização (N=21)	106 (99-109)		19 (13-21)		39 (31-46)	
Estudo do gene SCN5A (N=26)						
Mutação patogénica conhecida (N=4)	97 (91-109)		25 (13-34)		32 (30-53)	
Mutação potencialmente patogénica (N=2)	109 (107-110)	NS	21 (10-32)	NS	39 (31-46)	NS
Sem mutação identificada (N=20)	106 (98-110)		18 (11-23)		40 (31-50)	

Prova de Flecainida

Foram estudados 20 doentes com padrão de Brugada tipo 2 ou 3 e inducibilidade de padrão tipo 1 em resposta à flecainida, 15 dos quais do sexo masculino (75%) com idade média de 45 ± 13 anos. Dispõe-se do resultado do estudo genético em 14 doentes: em 2 deles foram identificadas mutações potencialmente patogénicas do gene SCN5A (uma delas já previamente descrita em indivíduos com SB). Nos restantes 6 doentes, o estudo genético está ainda em curso.

Tabela 12 – Características da população submetida a prova de flecainida (N=20).

	Frequência	Frequência relativa (%)
Morte súbita em familiar com idade <45	5	25%
Existência de familiares com padrão de Brugada tipo 1	2	10%
Sintomas (síncope prévia de causa inexplicada)	1	5%
Padrão de repolarização nas derivações inferiores	1	5%
Padrão de repolarização nas derivações laterais	8	40%

No estudo basal, 9 doentes (45%) apresentavam evidência de potenciais tardios, definidos pela presença em simultâneo de $RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38$ ms. Considerando o diagnóstico de potenciais tardios face à presença de menos 2 dos seguintes critérios: $fQRS \geq 114$ ms, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38$ ms, os mesmos foram reconhecidos em 10 doentes (50%). Repetiu-se a pesquisa de potenciais tardios após o término da administração do fármaco (administrado na forma de bólus endovenoso, ao longo de 10 minutos).

As diferentes componentes do estudo de potenciais tardios modificaram-se significativamente em resposta à flecainida, com aumento da duração do QRS filtrado em 12 ms e do LAS 40 em 4 ms e redução do RMS em $6 \mu V$. Se fossem empregues os mesmos critérios de definição de potenciais tardios, no estudo efectuado após a flecainida, o mesmo teria sido considerado positivo em 73,3% (definidos por $RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38$ ms em simultâneo) a 80% dos doentes (definidos por ≥ 2 dos seguintes: $fQRS \geq 114$ ms, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38$ ms).

Tabela 13 – Distribuição das variáveis do estudo de potenciais tardios na avaliação inicial e após flecainida, determinada nas derivações convencionais e modificadas (N=20).

	Avaliação basal	Após flecainida	Valor P*	Variação (basal versus inicial)
	Mediana (DIQ)	Mediana (DIQ)		
Derivações convencionais				
Duração do QRS filtrado	105 (94-111)	114 (108-124)	0,001	12 (5-18)
RMS 40	21 (15-25)	15 (9-19)	0,047	-6 (-16;-1)
LAS 40	38 (32-44)	46 (39-56)	0,01	4 (1-15)
Derivações modificadas				
Duração do QRS filtrado	106 (94-114)	116 (110-124)	0,016	11 (5-17)
RMS 40	20 (12-24)	14 (11-17)	0,006	-5 (-7;-2)
LAS 40	36 (31-44)	46 (42-48)	0,01	5 (1-13)

* Teste de U Mann-Whitney

Entre as várias características do estudo de potenciais tardios após flecainida, aquela que mais dependeu das características basais foi a duração do QRS filtrado. Efetivamente, a sua duração aumentou em resposta à provocação farmacológica e a duração final exibiu correlação moderada, mas significativa, relativamente à duração do QRS filtrado no estudo basal, seja na avaliação nas derivações convencionais (Pearson R: 0,62, P=0,004; Spearman Rho: 0,58, P=0,009), seja naquela efectuada nas derivações modificadas (Pearson R: 0,58, P=0,014; Spearman Rho: 0,64, P=0,006). Destaca-se, porém, que a variação das características do estudo de potenciais tardios em resposta à provocação farmacológica foi inversamente proporcional à magnitude das alterações basais – Figuras 4, 5 e 6. Tal significa que os doentes sem evidência de potenciais tardios no estudo basal passaram a exibi-lo após a exposição à flecainida e que a fQRS, RMS₄₀ e LAS₄₀ passaram a ser similares aos dos doentes que já exibiam essas alterações no estudo basal, pelo que a magnitude da variação foi nesses doentes muito pronunciada.

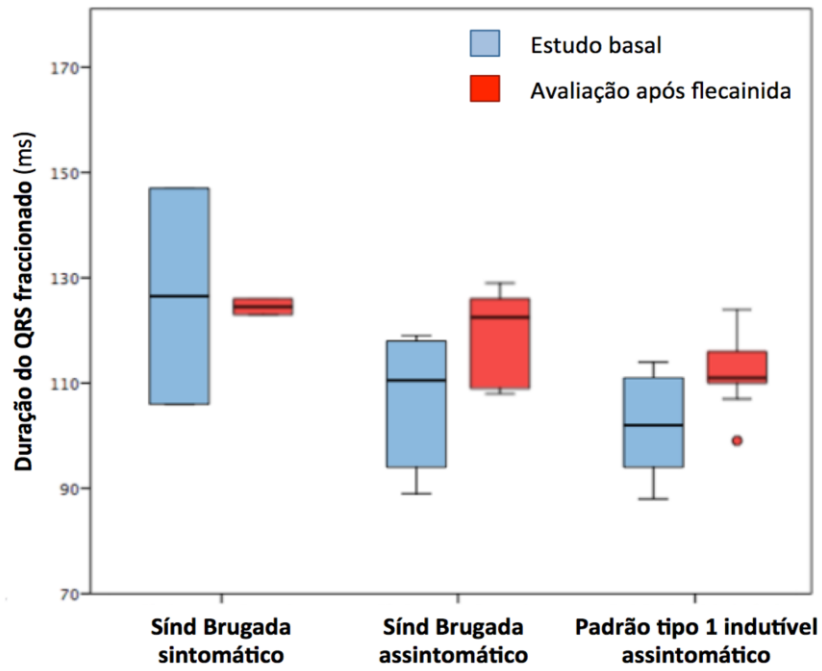


Figura 4 – Variação da duração do QRS filtrado (fQRS) em resposta à flecainida consoante a expressão fenotípica da SB.

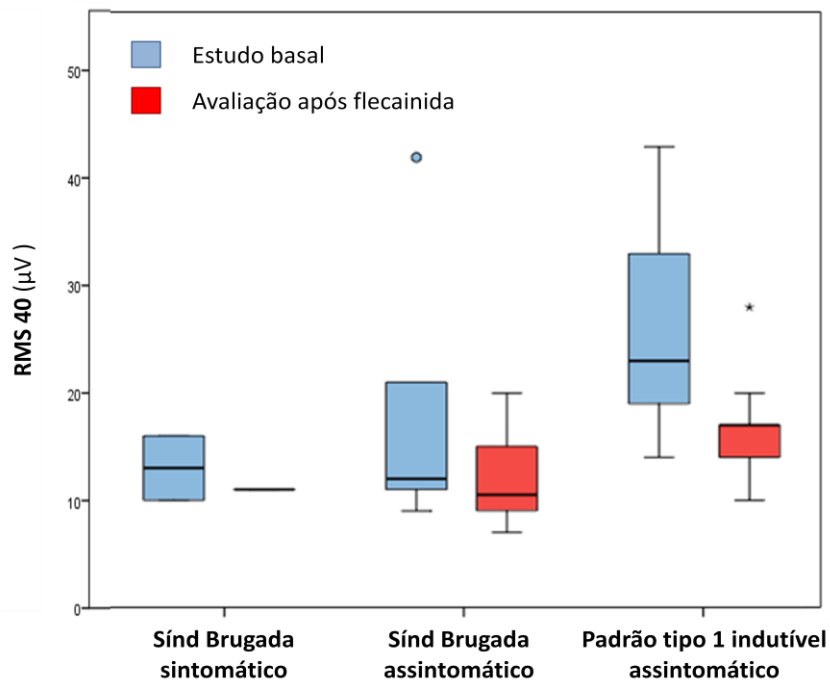


Figura 5 – Variação da duração da raiz quadrada da voltagem nos 40ms terminais do QRS (RMS₄₀) em resposta à flecainida consoante a expressão fenotípica da SB.

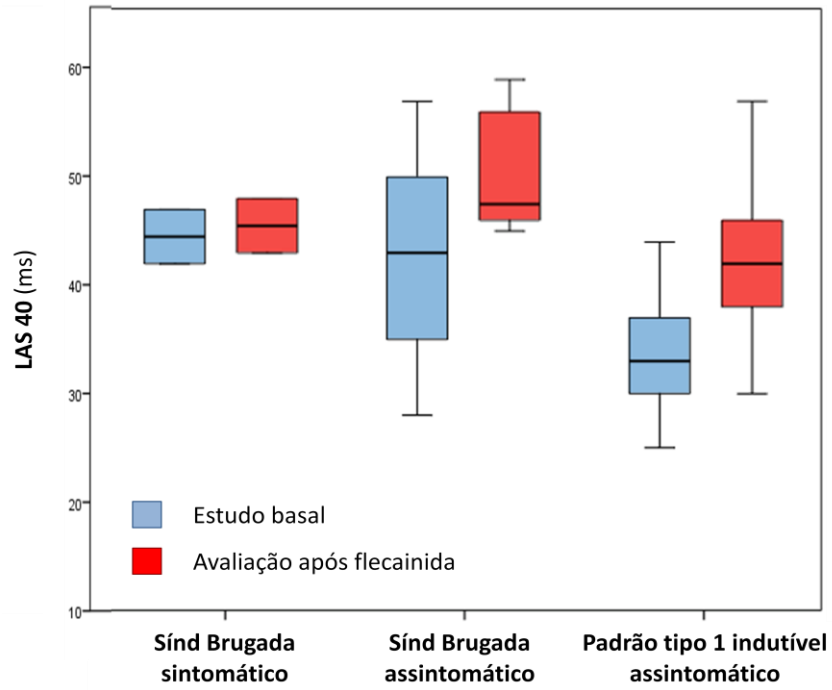


Figura 6 – Variação da duração da porção terminal do QRS com amplitude de sinal $<40 \mu V$ (LAS_{40}) em resposta à flecainida consoante a expressão fenotípica da SB.

Tabela 14 - Correlação das características do estudo de potenciais tardios basal e após flecainida, nas derivações convencionais e modificadas.

Derivações Convencionais		Estudo Pós-Flecainida					
		fQRS		RMS 40		LAS 40	
		Pearson R (Valor P)	Spearman Rho (Valor P)	Pearson R (Valor P)	Spearman Rho (Valor P)	Pearson R (Valor P)	Spearman Rho (Valor P)
Estudo basal	fQRS	0,62 (0,004)	0,58 (0,009)	-0,25 (NS)	-0,19 (NS)	0,22 (NS)	0,29 (NS)
	RMS 40	-0,39 (NS)	-0,43 (NS; 0,069)	0,21 (NS)	0,46 (0,048)	-0,38 (NS)	-0,36 (NS)
	LAS 40	0,41 (NS; 0,079)	0,43 (NS; 0,064)	-0,24 (NS)	-0,47 (0,043)	0,38 (NS)	0,37 (NS)
	Variação do fQRS		Variação do RMS 40		Variação do LAS 40		
	fQRS	-0,49 (0,032)	-0,49 (0,033)	0,29 (NS)	0,53 (0,021)	-0,09 (NS)	-0,21 (NS)
	RMS 40	0,40(NS)	0,29 (NS)	-0,54 (0,018)	-0,67 (0,002)	0,07 (NS)	0,13 (NS)
LAS 40	-0,23 (NS)	-0,21 (NS)	0,42 (NS; 0,074)	0,55 (0,014)	-0,15 (NS)	-0,12 (NS)	

Derivações Modificadas		Estudo Pós-Flecainida					
		fQRS		RMS 40		LAS 40	
		Pearson R (Valor P)	Spearman Rho (Valor P)	Pearson R (Valor P)	Spearman Rho (Valor P)	Pearson R (Valor P)	Spearman Rho (Valor P)
Estudo basal	fQRS	0,58 (0,014)	0,64 (0,006)	-0,24 (NS)	-0,13 (NS)	0,09 (NS)	0,057 (NS)
	RMS 40	-0,41 (NS; 0,099)	-0,57 (0,016)	0,41 (NS)	0,34 (NS)	-0,34 (NS)	-0,30 (NS)
	LAS 40	0,54 (0,024)	0,53 (0,028)	-0,32 (NS)	-0,29 (NS)	0,41 (NS)	0,31 (NS)
	Variação do fQRS		Variação do RMS 40		Variação do LAS 40		
	fQRS	-0,81 (<0,001)	0,66 (0,004)	0,65 (0,005)	0,67 (0,003)	-0,59 (0,012)	-0,57 (0,017)
	RMS 40	0,58 (0,016)	0,42 (NS; 0,098)	-0,88 (<0,001)	-0,89 (<0,001)	0,57 (0,016)	0,58 (0,014)
LAS 40	-0,44 (NS; 0,077)	-0,46 (NS; 0,063)	0,77 (<0,001)	0,83 (<0,001)	-0,65 (0,005)	-0,67 (0,003)	

DISCUSSÃO

Neste estudo procedemos à caracterização de uma população com SB e comparámos as características electrocardiográficas no ECG de superfície e a ocorrência de potenciais tardios no SAECG em função do estado sintomático prévio. Entre os doentes sintomáticos, verificou-se uma maior prevalência de padrão tipo 1 espontâneo, bloqueio completo de ramo direito e padrão de repolarização precoce anterolateral, e apresentaram valores mais elevados do somatório do número de *spikes* de V1 a V3 e na totalidade das derivações precordiais direitas, apesar de apenas um doente ter cumprido critérios de fragmentação do QRS. Adicionalmente, demonstrou-se de forma relevante variação das características dos potenciais tardios, sobretudo nas derivações modificadas, em função da expressão fenotípica da doença.

Características clínicas e electrocardiográficas

No que concerne às características clínicas e electrocardiográficas dos doentes, existiram algumas diferenças face a outros estudos. A idade média aquando do diagnóstico e da inclusão no estudo, respectivamente 43,9 e 45,6, é coincidente com a grande maioria dos estudos realizados na SB. No entanto, e apesar do claro predomínio do sexo masculino [4:1 (43/12)], a representação do sexo feminino foi superior à observada noutros estudos (2, 68).

Atendendo à duração limitada do seguimento, a avaliação do estado sintomático foi realizada tendo por base a história de sintomas prévios e não foi possível a predição de eventos futuros (até porque nenhum dos doentes avaliados desenvolveu disritmias ventriculares malignas durante o período de seguimento). Em relação ao estado sintomático, cerca de $\frac{3}{4}$ dos doentes eram assintomáticos, em consonância com estudos prévios (68). Dos 15 doentes sintomáticos, quatro tinham episódios de perda do conhecimento atribuíveis a causas não relacionáveis com a SB, o que releva a necessidade de investigação etiológica exaustiva aquando da estratificação prognóstica, já que a implantação de CDI poderá não ser a opção mais apropriada. Por outro lado, a elevada proporção de doentes assintomáticos põe claramente em evidência a necessidade de estratificação do risco disrítmico por métodos adicionais nos doentes com risco reduzido mas não negligenciável de eventos futuros.

Entre os doentes avaliados, cerca de 1/3 eram portadores de CDI, em linha com estudos prévios (42). Tal como expectável, a maioria dos dispositivos foram implantados para prevenção primária. No entanto, o motivo mais frequente para implantação foi a inductibilidade de fibrilhação ventricular na estimulação ventricular programada (59%), critério que permanece muito controverso (33, 38). Num doente, o CDI foi implantado meramente com base na presença de história familiar de morte súbita. Este critério não é considerado como formalmente elegível para a tomada de decisão terapêutica. No entanto, tratava-se de um doente em cuja família tinham ocorrido 3 casos de morte súbita e cuja mãe era portadora de CDI com múltiplos eventos disrítmicos ventriculares apropriadamente terminados pelo dispositivo. Tal põe em evidência a elevada carga psicológica, social e familiar da doença, que nesse caso tornou incontornável uma opção terapêutica questionável.

O padrão electrocardiográfico tipo 1 espontâneo foi aquele mais frequentemente observado, não só em termos globais, como também nos indivíduos sintomáticos. Encontra-se bem estabelecido o maior risco disrítmico neste grupo de doentes (33). No entanto, o nosso estudo pôs em evidência a necessidade de avaliação seriada do padrão electrocardiográfico, já que o padrão tipo 1 ocorreu de forma intermitente numa proporção relevante dos doentes. Assim, observou-se discrepância entre a classificação inicial no ECG inicial e aquela obtida durante o seguimento em 36,7% dos doentes.

Em relação às características electrocardiográficas, destacou-se uma elevada prevalência de alterações da condução cardíaca, com destaque para o bloqueio de ramo direito (incompleto + completo = 21%) e o atraso inespecífico da condução intraventricular. Pelo contrário, apenas 2% dos doentes apresentavam bloqueio do ramo esquerdo (2%), à semelhança do observado noutros estudos (51). Importará destacar que o bloqueio de ramo direito foi mais frequente nos doentes sintomáticos, o que está de acordo com observações prévias. Tal corrobora a hipótese de as alterações da despolarização serão críticas na expressão fisiopatológica da doença e poderão sinalizar a gravidade da sua expressão fenotípica. Ao contrário de outros estudos (43), observámos uma baixa prevalência de prolongamento do intervalo QT corrigido, presente em apenas um doente. Importará porém reconhecer que se tratava de um dos três doentes com história de disritmias ventriculares malignas. Observámos uma elevada prevalência de padrão de repolarização precoce inferolateral, nomeadamente superior à descrita na população geral (48) e noutros estudos de SB (43). As diferenças poderão

dever-se em parte às discrepâncias nas definições diagnósticas, já que no presente estudo exigiu-se a presença de padrão de repolarização precoce em apenas uma derivação enquanto noutros esse diagnóstico só foi considerado quando se verificassem alterações da repolarização em pelo menos duas derivações contíguas. No entanto, em linha com estudos prévios, a presença de repolarização precoce nessas derivações associou-se ao estado sintomático, o que releva o seu interesse potencial enquanto marcador do risco disrítico (43, 49, 50).

No presente estudo, procedeu-se à pesquisa de fragmentação do QRS com base no ECG de superfície realizado com os filtros do ECG convencional (limite inferior de 40 Hz). Apesar de ter sido utilizada metodologia similar em diversos outros estudos (38, 51), este aspecto metodológico deve ser reconhecido como uma limitação potencialmente relevante, já que as condições de filtragem do ECG por nós utilizadas dificultam a detecção da fragmentação do QRS (52). Tal provavelmente explicará porque só detectámos fragmentação do QRS em um doente (2,6%), no entanto correspondeu a um dos doentes em que a manifestação inaugural da doença consistiu em paragem cardio-respiratória. Adicionalmente, avaliámos a fragmentação do QRS como variável contínua, contabilizando o somatório de *spikes* de V1 a V3 e na totalidade das derivações precordiais direitas. Observámos valores mais elevados entre os doentes com SB sintomática, sugerindo que estas variáveis justificarão investigação adicional em estudos prospectivos subsequentes. A avaliação do somatório de *spikes* na totalidade das derivações precordiais direitas constitui um aspecto inovador do presente estudo e complementa o estudo da fragmentação do QRS em V1 a V3 com aquele nos 3º espaços intercostais esquerdo e direito, V3-R e V4-R. O somatório de *spikes* na totalidade das derivações precordiais direitas foi necessariamente maior, atendendo ao maior número de derivações avaliadas. No entanto, conceptualmente poderá também proporcionar maior acuidade na detecção de perturbações da despolarização ventricular na câmara de saída do ventrículo direito, melhor representada nas derivações precordiais assim incluídas. Tal deverá ser objecto de avaliação adicional em estudos subsequentes. Finalmente, importa considerar que estudos prévios alertam para a existência de variabilidade temporal intra-individual na fragmentação do QRS (52). Tal aspecto não foi avaliado na presente análise.

Alterações no estudo de potenciais tardios

No presente estudo, procedemos à avaliação da presença de potenciais tardios num grupo de 33 doentes com SB. No entanto, importa destacar que a acuidade de eventuais conclusões é limitada pelo facto de se ter tratado de uma população com muito baixo risco disrítmico, em que a maioria dos doentes apresentava padrão tipo 2 ou 3 no ECG inicial e em que apenas quatro doentes tinham história prévia de sintomas.

A definição de potenciais tardios não é consensual. No presente estudo aplicaram-se as duas definições mais frequentemente utilizadas: (1) presença em simultâneo de $RMS_{40} < 20 \mu V$ e $LAS_{40} > 38 ms$ e (2) presença de menos 2 dos seguintes critérios: $fQRS \geq 114 ms$, $RMS_{40} < 20 \mu V$ ou $LAS_{40} \geq 38 ms$ (55, 57-60, 69). Aplicando estes critérios, identificou-se uma elevada prevalência de potenciais tardios, 42,4% e 48,5% respectivamente. De forma relevante, verificou-se elevada concordância entre as duas definições diagnósticas utilizadas. Outros estudos reportaram prevalências ainda mais elevadas, o que provavelmente se explicará pela maior proporção de doentes com padrão tipo 1 espontâneo e/ou SB sintomática nessas populações (55, 56).

Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas quanto à presença de potenciais tardios em função das características clínicas ou electrocardiográficas.

No entanto, procedemos adicionalmente à avaliação individualizada de cada uma das componentes do estudo de potenciais tardios, enquanto variáveis contínuas. De forma relevante, identificámos variação evidente das mesmas com a expressão fenotípica da doença, particularmente quando a avaliação foi realizada nas derivações modificadas. Esta observação é particularmente atraente, já que sugere o interesse potencial da avaliação detalhada destas variáveis em estudos prospectivos subsequentes. De destacar, que a avaliação complementar (e simultânea) em derivações modificadas, mais dirigidas ao ventrículo direito, constitui um dos aspectos inovadores do presente estudo. Atendendo à reduzida dimensão do subgrupo de doentes sintomáticos e à ausência de eventos disrítimos durante o reduzido seguimento nos doentes assintomáticos, não nos foi possível avaliar a acuidade destas variáveis para finalidades de estratificação prognóstica.

Variação das características dos potenciais tardios em resposta à flecainida

Numa subpopulação de 20 doentes com padrão tipo 2 ou 3 no ECG inicial, procedemos à avaliação adicional do estudo de potenciais tardios nas derivações convencionais e modificadas, antes e após a provocação farmacológica com flecainida. Apenas os doentes com resposta positiva à flecainida, e por isso com SB, foram incluídos na presente análise. Verificou-se um relevante aumento da proporção de doentes com evidência de potenciais tardios, de 45% para 73,3%, ou de 50% para 80%, em função da definição utilizada. Observação comparável havia já sido realizada num estudo prévio (70). No entanto, importará reconhecer que não existem critérios diagnósticos estabelecidos para a avaliação de potenciais tardios após provocação com flecainida e que será expectável que este fármaco bloqueador dos canais de sódio produza alteração nos resultados do teste mesmo em indivíduos sem a doença. Assim, claramente será necessário, em estudos subsequentes, não só determinar os limiares discriminativos da normalidade versus SB, bem como explorar o potencial destas variáveis para finalidade de estratificação prognóstica. Notoriamente, a provocação com flecainida diminuiu a heterogeneidade da população no que respeita às diferentes características do estudo de potenciais tardios. Ou seja, verificaram-se maiores variações nos doentes sem alterações no estudo inicial e variações menos pronunciadas naqueles com potenciais tardios evidentes mesmo na situação basal. Tal pode sugerir que o substrato disrítmico facilitador da ocorrência de potenciais tardios na câmara de saída ventricular direita será uma constante no espectro de doentes com SB. No entanto, atendendo a que o risco disrítmico desta população é muito heterogéneo, poder-se-á facilmente concluir que não bastará a presença de potenciais tardios para conferir risco disrítmico acrescido. Assim, impõe-se estudos adicionais de maior dimensão e seguimento prolongado para determinar que características do estudo inicial e que variação das suas características em resposta a manobras provocatórias têm efetivamente interesse para a estratificação prognóstica. Será também relevante a avaliação das características dos potenciais tardios em resposta à flecainida na subpopulação de doentes com padrão espontâneo tipo 1, muito embora se reconheça a exigência de especiais cuidados de segurança nessa avaliação.

Limitações do estudo

No presente estudo, relacionámos as características clínicas e electrocardiográficas, incluindo a fragmentação do QRS e a presença de potenciais tardios com a presença de sintomas prévios. Uma vez que a população foi constituída maioritariamente por doentes com risco disrítmico previsivelmente reduzido, atendendo ao predomínio de doentes assintomáticos e sem padrão de Brugada tipo 1 espontâneo, e considerando também a reduzida duração do seguimento (apenas 1 ano), não foi obviamente possível proceder à avaliação da acuidade para estratificação prognóstica. Atendendo à reduzida taxa de eventos esperada, compreende-se que nenhum dos doentes incluídos no estudo tenha tido qualquer evento disrítmico durante o período seguido. Além disso, muitos dos doentes com história prévia de sintomas e portadores de cardioversor-desfibrilhador não foram submetidos ao estudo de potenciais tardios. A avaliação completa desses doentes e o prolongamento do seguimento clínico serão determinantes para o apropriado esclarecimento das hipóteses testadas no presente projecto.

CONCLUSÃO

O presente estudo procedeu à caracterização clínica de uma população de razoável dimensão com SB, com recurso a metodologias não-invasivas para a sua estratificação. Observámos maior frequência de alterações no ECG de superfície e no SAECG entre os doentes sintomáticos, incluindo padrão tipo 1 espontâneo, bloqueio de ramo direito, padrão de repolarização precoce anterolateral, maior somatório do número de *spikes* de V1 a V3 ou na totalidade das derivações precordiais direitas, bem como presença de potenciais tardios ventriculares. Adicionalmente, observámos variação das características dos potenciais tardios, sobretudo nas derivações modificadas, em função da expressão fenotípica da doença. Finalmente, recorremos à provocação com flecainida para avaliação da variação das características dos potenciais tardios numa subpopulação de doentes sem padrão tipo 1 espontâneo e verificámos a possibilidade de evidenciar aparentes potenciais tardios em até 80% desses doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. Wilde AAM. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
4. Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(3):606-16.
5. 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.
6. J.M. Di Diego JMC, et al. Ionic and Cellular Basis for the Predominance of the Brugada Syndrome Phenotype in Males. *Circulation*. 2002(106):2004 - 11.
7. J.M. Fish CA. Cellular and ionic basis for the sex-related difference in the manifestation of the Brugada syndrome and progressive conduction disease phenotypes. *J Electrocardiology*. 2003(36):173 - 9.
8. B. Martini JW AN. A Rare Lethal Syndrome in Search of Its Identity: Sudden Death, Right Bundle Branch Block an ST Segment Elevation. *Sudden Death: Causes, Risk Factors and Prevention*. Inbunden: Nova Science Publishers;2013. p. 2-23.
9. 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.
10. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007;115(15):2042-8.
11. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2013;10(12):1932-63.
12. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(1):3-12.
13. O C. Genetic Basis of Brugada Syndrome. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2013;4(7).
14. Hoogendijk MG, Opthof T, Postema PG, Wilde AA, de Bakker JM, Coronel R. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(3):283-90.
15. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, Viskin S, Morita H, Fish JM, et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;49(4):543-53.
16. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*. 2005;112(18):2769-77.
17. Tada H, Aihara N, Ohe T, Yutani C, Hamada S, Miyanuma H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST-segment elevation, and sudden death. *The American journal of cardiology*. 1998;81(4):519-22.

18. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;112(24):3680-7.
19. Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, et al. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *European heart journal*. 2001;22(12):1032-41.
20. Catalano O, Antonaci S, Moro G, Mussida M, Frascaroli M, Baldi M, et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *European heart journal*. 2009;30(18):2241-8.
21. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovascular research*. 2005;67(3):367-78.
22. C. Tessa JDM, et al. Evaluation of Brugada syndrome by cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(8):1961 - 70.
23. Szel T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(19):2037-45.
24. Berne P, Brugada J. Brugada Syndrome 2012. *Circulation Journal*. 2012;76(7):1563-71.
25. Valdivia CR, Tester DJ, Rok BA, Porter CB, Munger TM, Jahangir A, et al. A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. *Cardiovascular research*. 2004;62(1):53-62.
26. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of electrocardiology*. 2012;45(5):433-42.
27. Veerakul G, Nademanee K. Brugada Syndrome. *Circulation Journal*. 2012;76(12):2713-22.
28. 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.
29. Schimpf R, Giustetto C, Eckardt L, Veltmann C, Wolpert C, Gaita F, et al. Prevalence of supraventricular tachyarrhythmias in a cohort of 115 patients with Brugada syndrome. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2008;13(3):266-9.
30. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *European heart journal*. 2004;25(10):879-84.
31. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2014;11(2):259-65.
32. Sheikh AS, Ranjan K. Brugada syndrome: a review of the literature. *Clinical medicine (London, England)*. 2014;14(5):482-9.
33. 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.
34. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenia F, Zareba W, Wilde AA, et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2012;17(4):299-314.
35. Anselm DD, Baranchuk A. Brugada phenocopy: redefinition and updated classification. *The American journal of cardiology*. 2013;111(3):453.
36. Anselm DD, Baranchuk A. Brugada Phenocopy in the context of pulmonary embolism. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):560.

37. Anselm DD, Evans JM, Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. *World journal of cardiology*. 2014;6(3):81-6.
38. 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.
39. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *European heart journal*. 2011;32(2):169-76.
40. Naseef A, Behr ER, Batchvarov VN. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2015;27(2):96-108.
41. Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest - prognostic value of combined risk factors. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(2):310-7.
42. Delise P, Allocca G, Sitta N, DiStefano P. Event rates and risk factors in patients with Brugada syndrome and no prior cardiac arrest: a cumulative analysis of the largest available studies distinguishing ICD-recorded fast ventricular arrhythmias and sudden death. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2014;11(2):252-8.
43. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2131-8.
44. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Neurally mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(2):186-92.
45. Letsas KP, Efremidis M, Gavrielatos G, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F. Neurally mediated susceptibility in individuals with Brugada-type ECG pattern. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2008;31(4):418-21.
46. Take Y, Morita H, Toh N, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9(5):752-9.
47. Take Y, Morita H, Wu J, Nagase S, Morita S, Toh N, et al. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011;8(7):1014-21.
48. Shu J, Zhu T, Yang L, Cui C, Yan GX. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *Journal of electrocardiology*. 2005;38(4 Suppl):26-32.
49. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(5):495-503.
50. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(2):154-61.
51. Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczka F, Pasquie JL, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *The American journal of cardiology*. 2013;112(9):1384-9.
52. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118(17):1697-704.
53. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary

artery disease. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2007;4(11):1385-92.

54. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(1):74-80.

55. Huang Z, Patel C, Li W, Xie Q, Wu R, Zhang L, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(8):1156-62.

56. Uchimura-Makita Y, Nakano Y, Tokuyama T, Fujiwara M, Watanabe Y, Sairaku A, et al. Time-domain T-wave alternans is strongly associated with a history of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(9):1021-7.

57. Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, Nagase S, Kakishita M, et al. Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2003;67(4):312-6.

58. Takami M, Ikeda T, Enjoji Y, Sugi K. Relationship between ST-segment morphology and conduction disturbances detected by signal-averaged electrocardiography in Brugada syndrome. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2003;8(1):30-6.

59. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(1):45-51.

60. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997;96(8):2595-600.

61. Eckardt L, Bruns HJ, Paul M, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wichter T, et al. Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002;13(8):742-9.

62. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(7):705-11.

63. Tada T, Kusano KF, Nagase S, Banba K, Miura D, Nishii N, et al. Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(1):56-61.

64. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(6):1628-34.

65. Ikeda T, Takami M, Sugi K, Mizusawa Y, Sakurada H, Yoshino H. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2005;10(4):396-403.

66. Kirchhof P, Eckardt L, Rolf S, Esperer HD, Paul M, Wichter T, et al. T wave alternans does not assess arrhythmic risk in patients with Brugada syndrome. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2004;9(2):162-5.

67. 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.

68. 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.

69. Eckardt L, Probst V, Smits JP, 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.

70. Antzelevitch C. Late potentials and the Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):1996-9.