



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Caso clínico: Ablação por Radiofrequência na Síndrome de Brugada

Adriana Lúcia Severino Neves

Abril' 2021



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Caso clínico: Ablação por Radiofrequência na Síndrome de Brugada

Adriana Lúcia Severino Neves

Orientado por:

Professor Doutor Daniel Caldeira

Co-orientado por:

Doutor Gustavo Silva

Abril' 2021

Resumo:

A síndrome de Brugada é uma canalopatia caracterizada pela presença de elevação concava do segmento ST > 2 mm, seguido por uma onda T negativa, em V1 e/ou V2 (padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1) espontâneo ou após provação farmacológica.

No enquadramento deste tema, considera-se relevante a abordagem do seguinte caso clínico: Homem, 61 anos, com o diagnóstico de síndrome de Brugada (padrão de Brugada tipo 1 espontâneo) e dois episódios prévios de paragem cardio-respiratória, motivo pelo qual foi submetido a implantação de cardioversor-desfibrilhador em prevenção secundária. Internado no Serviço de Cardiologia do HSM em agosto de 2020 por choques apropriados de CDI em contexto de fibrilhação ventricular (FV) tendo sido iniciada terapêutica antiarrítmica com quinidina.

Foi submetido a estudo eletrofisiológico tendo-se documentado substrato epicárdico anómalo ao nível do trato de saída do ventrículo direito, tendo sido submetido a ablação por radiofrequência. Permanece assintomático até ao presente dia.

Neste caso clínico são abordados o diagnóstico e a terapêutica da Síndrome de Brugada, nomeadamente a ablação por radiofrequência na sequência da descoberta de substratos epicárdicos que explicam a fisiopatologia na base da mesma. No âmbito deste tema segue-se uma breve revisão sobre o mesmo.

Palavras-Chave: Brugada; Ablação; Radiofrequência; Trato de Saída do VD; Substrato Epicárdico

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade á FMUL pelos conteúdos neles apresentados”

Abstract:

Brugada syndrome is a channelopathy characterized by the presence of an elevation of the ST segment >2mm, followed by a negative T wave, in V1 and/or V2 (Brugada pattern type 1), spontaneous or after pharmacological trial.

In this context, the approach of the following clinical case is considered relevant: Male, 61 years old, diagnosed with Brugada syndrome type 1 spontaneous, and 2 previous episodes of cardiac arrest, reason why he was submitted to the surgical implantation of an ICD as secondary prevention. He was then admitted to Serviço de Cardiologia do HSM in August 2020, after appropriate shocking of the ICD in the context of ventricular fibrillation. He initiated anti-arrhythmic therapy with quinidine.

Submitted to an electrophysiological study with documentation of abnormal epicardial substrate in the right ventricular outflow tract. Remains asymptomatic till now.

In this case report we discuss the diagnose and therapy of Brugada syndrome, mainly focusing on the epicardial radiofrequency ablation, after the discovery of the abnormal substrate. We include a brief presentation review in the scope of this theme after discussing the clinical case.

Key Words: Brugada; Ablation; Radiofrequency; Right Ventricular Outflow Tract; Epicardial Substrate

“The final work is the sole responsibility of the author, with no responsibility being placed on the Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa”

Lista de Abreviaturas¹

Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHR)

Bloqueio atrio-ventricular (BAV)

Bloqueadores de canais de cálcio (BCC)

Bloqueio Completo de Ramo Direito (BCRD)

Bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE)

Cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI)

Enfarte agudo do miocárdio (EAM)

Eletrocardiograma (ECG)

European Heart Rhythm Association (EHRA)

Espaço intercostal (EIC)

Ecografia Transtorácica (EcoTT)

Fibrilhação auricular (FA)

Frequência cardíaca (FC)

Fibrilhação Ventricular (FV)

Heart Rhythm Society (HRS)

Hospital de Santa Maria (HSM)

Insuficiência Cardíaca (IC)

Latin American Society of Cardiac Pacing and Eletrophysiology (SOLAECE)

¹ Por ordem alfabética

Paragem Cardiorrespiratória (PCR)

Onda R secundária (R')

Ressonância Magnética (RMN)

Síndrome de Brugada (SB)

Serviço de Urgência Central (SUC)

Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia (UCIC)

Ventrículo Direito (VD)

Abril' 2021

Índice

Introdução	8
Caso Clínico	10
Conceito	14
Epidemiologia	16
Fisiopatologia	18
Manifestações clínicas	34
Achados eletrocardiográficos	37
Critérios de Diagnóstico	43
Estratificação de risco	46
Tratamento	51
Ablação por radiofrequência	54
Conclusão	57
Agradecimentos	59
Bibliografia	60

Introdução

A síndrome de Brugada (SB) é uma canalopatia rara caracterizada por um padrão eletrocardiográfico com elevação persistente do segmento ST >2mm seguido de uma onda T negativa, nas derivações precordiais direitas. Associa-se a risco elevado de FV e morte súbita, particularmente em jovens de sexo masculino, com coração estruturalmente normal. (Curcio et al., 2017)

Descrita pela primeira vez em 1992, por Josep Brugada e Pedro Brugada, quando observaram um conjunto de 8 doentes com as mesmas características clínicas, isto é, um bloqueio completo de ramo direito (BCRD), elevação persistente de segmento ST e episódios de morte súbita, em 2 deles e morte súbita abortada nos restantes. (P. Brugada & Brugada, 1992)

Quando publicado no JACC, com a ajuda de Melvin Scheinmann, foram muitas as dúvidas em relação a tratar-se de uma nova entidade clínica. Contudo, por se manifestar em corações estruturalmente normais e pelas características eletrocardiográficas, em 1996, um conjunto de cientistas japoneses refere-se a esta entidade como Síndrome de Brugada, atestando assim a sua unicidade. (P. Brugada et al., 2013)

Em 1996, Ramon Brugada dedica-se ao estudo genético dos indivíduos diagnosticados. É em 1998, com a descoberta do gene SCN5A, que se cumpre o primeiro grande avanço no que diz respeito à base fisiopatológica desta doença. (P. Brugada et al., 2013)

Desde 1992 até aos dias de hoje, muitos marcos foram atingidos, contribuindo para a reunião de mais informação em relação ao assunto. (Curcio et al., 2017) No entanto, é uma doença ainda com muito por descobrir, não só em termos de diagnóstico e de *screening* em indivíduos assintomáticos, mais ainda em termos de terapêutica e prognóstico. (Snir & Raju, 2019)

Atualmente sabe-se que a doença tem uma componente genética, de transmissão autossómica dominante, ligada a mais de 19 mutações descritas, relacionadas com canais iónicos, com especial enfoque nos canais de sódio. (Antzelevitch & Patocskai, 2016)

Abril' 2021

Assim, embora haja consensos em muitos aspetos desta doença multifatorial, surgem novos problemas basilares, tais como a fisiopatologia da mesma, critérios de diagnóstico e estratificação de risco de doentes assintomáticos e que continuam por resolver. Contudo, descobertas como a do substrato epicárdico anormal no trato de saída do ventrículo direito (VD), acopladas a técnicas mais avançadas e protocolos atualizados, apontam para uma possível cura no futuro. (Snir & Raju, 2019)

Este trabalho relata o caso de um doente com diagnóstico de SB, com padrão eletrocardiográfico tipo 1, espontâneo e uma breve revisão focada na terapêutica atual do Síndrome de Brugada, com especial relevo na ablação por radiofrequência, procedimento evidenciado no caso clínico, e fazendo referência às características clínicas, eletrocardiográficas e fisiopatológicas da doença.

Caso Clínico

C.A.G.F., 61 anos, sexo masculino, leucodérmico, reformado, autônomo nas atividades de vida diárias, com diagnóstico conhecido de síndrome de Brugada (tipo 1 espontâneo – Imagem 1) desde Agosto de 2019 na sequência de PCR em ritmo de fibrilhação ventricular (FV) após administração subcutânea de anestésico local - lidocaína. Apresentava história prévia de PCR em ritmo de FV em 2009, em contexto de indução anestésica.

A coronariografia e ressonância magnética cardíaca excluíram a existência de cardiopatia estrutural subjacente. Neste contexto foi submetido a implantação de CDI por prevenção secundária.

O estudo genético realizado detetou a variante c.11716C>T, p.(Arg3906Trp) no gene ANK2, em heterozigotia, sendo classificada como apresentando significado clínico incerto.

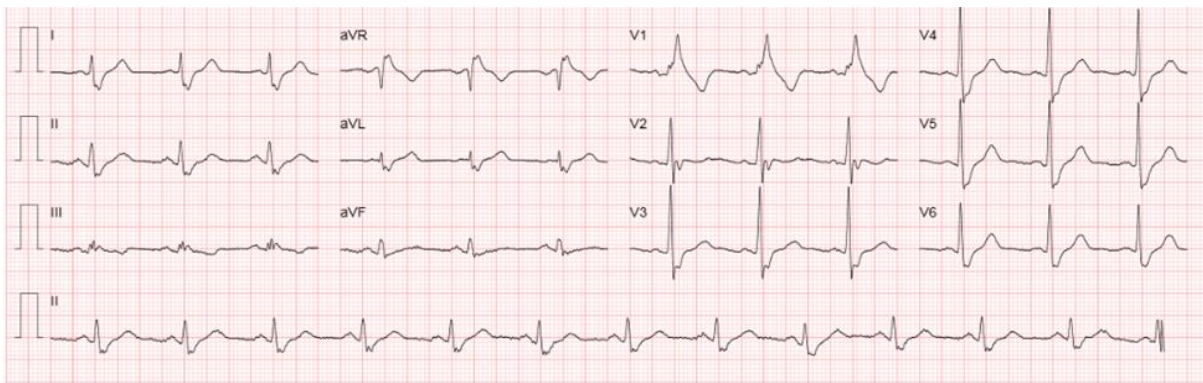


Imagem 1 – ECG com padrão Brugada tipo 1 e BCRD

Manteve-se assintomático até ao dia 15 de julho de 2020, quando recorre ao Serviço de Urgência (SU) central do Hospital de Santa Maria (HSM) por tempestade arritmica (3 choques apropriados de CDI num período de 24h). Foi internado no Serviço de Cardiologia para vigilância e monitorização, não se verificando recorrência de disritmia ou choques de CDI. Teve alta ao 10º dia de internamento a aguardar estudo eletrofisiológico e ablação em ambulatório.

Abril' 2021

Permaneceu assintomático até ao dia 27 de julho, tendo recorrido novamente ao SU central por nova tempestade arritmica (3 choques apropriados de CDI num período de 24h). Por este motivo, foi internado no serviço de Cardiologia e iniciou terapêutica antiarritmica com quinidina. Após suspensão de quinidina por um período de 48h, foi submetido a estudo eletrofisiológico e ablação a 04 de agosto de 2020.

Foi realizada Angio-TC cardíaca pré-procedimento, que foi segmentada com o *software* ADAS-3D para integração com o sistema de mapeamento eletroanatômico.

Na estimulação ventricular programada, verificou-se indutibilidade de FV com 2 extra-estímulos. Foi estabelecido o acesso pericárdico por punção subxifoideia e realizado o mapeamento epicárdico do ventrículo direito com cateteres multipolares *HD Grid* e *Livewire* com recurso ao sistema *Ensite Precision*.

Verificou-se a presença de voltagens epicárdicas normais em todas as regiões avaliadas.

Identificou-se região com electrogramas anómalos, fracionados e terminando após o término do intervalo QRS de superfície, mais exuberantes na parede livre do ventrículo direito e estendendo-se à câmara de saída do ventrículo direito – imagem 2.

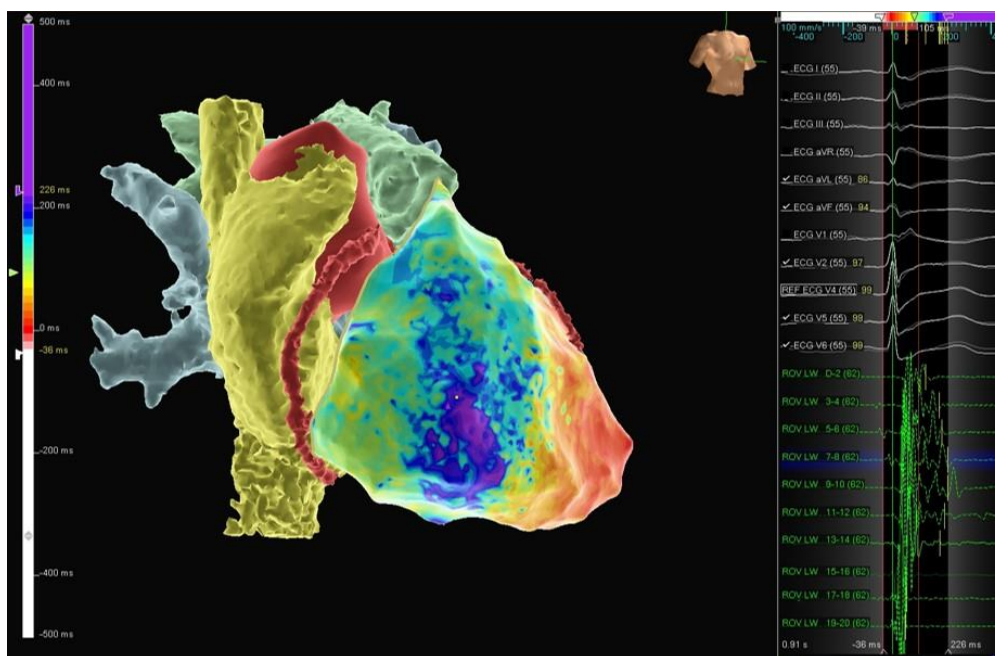


Imagem 2 – Mapa de LAT epicárdico, demonstrando a ativação tardia na parede livre do ventrículo direito, estendendo-se à câmara de saída do ventrículo direito

Realizada prova de provocação com ajmalina, que suscitou prolongamento adicional dos eletrogramas anómalos, sem motivar aumento da área patológica. Procedeu-se a aplicação de radiofrequência com ablação epicárdica das regiões anómalas – Imagem 3.

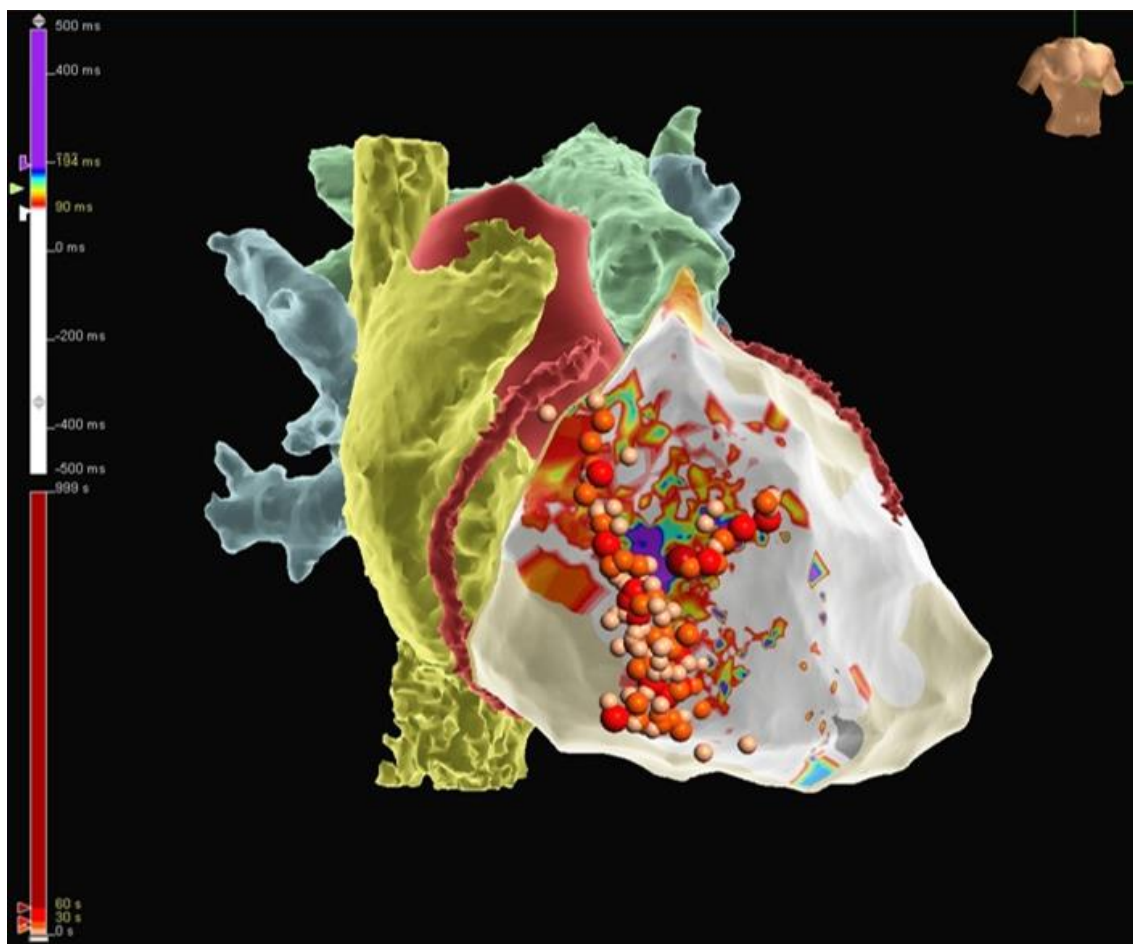


Imagem 3 – *Setting* de ablação final, cobrindo a região de ativação tardia na parede livre do ventrículo direito e câmara de saída do ventrículo direito

Durante a aplicação de radiofrequência não foram detetadas alterações no padrão eletrocardiográfico de repolarização. No final do procedimento, foi repetida a estimulação ventricular programada, não se verificando indução de FV com até 3 extra-estímulos refratários.

O procedimento decorreu sem intercorrências, tendo alta após 48h de internamento.

Aos 3 meses de follow-up encontra-se assintomático, com regressão do padrão eletrocardiográfico e sem novos episódios disrítmicos ou choques de CDI – Imagem 4.

Abril' 2021

CARLOS ALBERTO GONÇALVES FÁRIA

N.º Proc.: 2658006

SEXO: M IDADE: 61

DATA/HORA: 9/22/2020 1:58:52 PM

Médico requis.::

Freq.Card.: 68 bpm

Duração QRS: 158 ms

QT/QTc: 418/448 ms

Intervalo PQ: 140 ms

Eixo P/QRS/T: -5/50/6

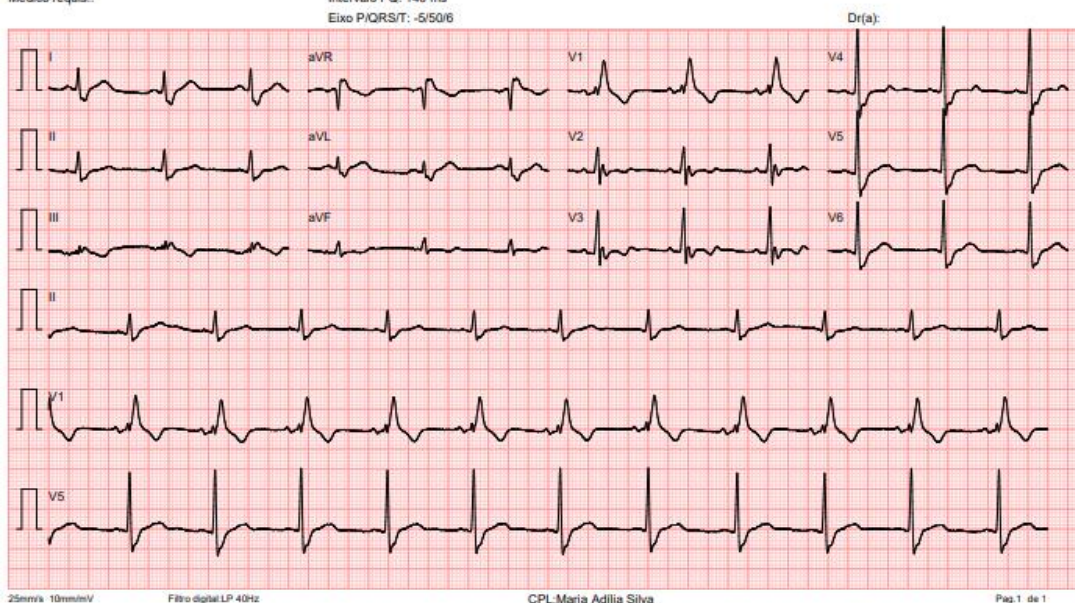


Imagem 4 - Traçado ECG pós ablação - sem padrão Brugada tipo 1, com BCRD mantido

De mencionar que, no pós-procedimento o doente cursa com pericardite secundária, referindo dor pleurítica, sem outros sintomas, medicado com colchicina. Não se apuram mais complicações pós-operatórias.

O doente tem alta e mantém seguimento em consulta de Cardiologia no HSM, bem como de Arritmologia. Dos registos apurados nas últimas consultas de *follow up* mencionadas, o doente mantém-se estável, sem medicação antiarrítmica, não se verificando nenhum evento arritmogénico, nem choques adequados de CDI.

Concluir dizendo que, tal como observado na Imagem 4, o traçado eletrocardiográfico se mantém inalterado, com ausência de padrão Brugada tipo 1, e manutenção de BCRD. Não se verificam outras alterações, mantendo-se o seguimento do doente, como já referido previamente.

Conceito

A SB é uma doença hereditária que se manifesta como episódios recorrentes de síncope ou morte súbita cardíaca devido a TV polimórfica ou FV na ausência de doença cardíaca estrutural ou isquemia miocárdica. (Batchvarov, 2014)

Em 2019, Sendfeld *et al.*, acrescentam a esta definição a possibilidade de existência de doença estrutural, com a descoberta de substratos anormais no trato de saída do VD, podendo a SB enquadrar-se num vasto conjunto de entidades clínicas, as cardiomiopatias ventriculares. (Sendfeld et al., 2019)

É uma síndrome caracterizada pelos achados clínicos, história familiar e achados eletrocardiográficos. (Curcio et al., 2017) Com base naquilo enumerado acima, surgiram critérios que sumarizam estas características, o “*Shanghai Score System*”. (Kawada et al., 2018)

O *Shanghai Score System* divide os critérios em 4 categorias:

- I. ECG 12 derivações:
 - A. Padrão espontâneo tipo 1 em derivações precordiais;
 - B. Padrão tipo 1 induzido por febre em derivações precordiais;
 - C. Padrão tipo 2/3 que se converte em tipo 1 após provocação farmacológica.

- II. História clínica:
 - A. Paragem cardiorrespiratória (PCR) inexplicada ou FV/TV polimórfica documentada;
 - B. Respiração noturna agónica;
 - C. Síncope por arritmia suspeita;
 - D. Síncope de etiologia não esclarecida;
 - E. Flutter auricular/fibrição, auricular (FA) em doentes com <30 anos sem etiologia alternativa.

III. História Familiar

- A. Parente em 1º/2º grau com diagnóstico definitivo de SB;
- B. Morte súbita cardíaca suspeita (febre, respiração noturna agônica, SB agravada farmacologicamente) em parentes de 1º/2º grau;
- C. Morte súbita cardíaca inexplicada <45 anos em parentes de 1º/2º grau, com autópsia negativa.

IV. Resultado do teste genético

- A. Provável mutação patogénica em gene com aumento de suscetibilidade para SB.

Mais, o risco de arritmia, síncope e morte súbita depende da presença de diferentes fatores como sexo, idade, temperatura corporal, tónus vagal e alguns fármacos e que, embora descrita de forma linear e com um diagnóstico baseado em critérios bem definidos, a SB permanece uma entidade com variadas apresentações fenotípicas. (Conte et al., 2016; Pappone et al., 2017)

Epidemiologia

A epidemiologia da SB é algo que tem sofrido alterações ao longo dos últimos 30 anos, tendo em conta que o número de casos diagnosticados sofreu um aumento exponencial desde a 1ª descrição dos 8 pacientes com a doença, em 1992. (P. Brugada & Brugada, 1992)

A prevalência desta doença é difícil de estimar quer pelo não reconhecimento do padrão típico ou mesmo porque este tem períodos de normalização onde o diagnóstico não é possível. (D et al., 2014)

Contudo, estima-se atualmente uma prevalência, em média, de 5-20/10 000 casos, em zonas não endémicas. (D et al., 2014; Romero et al., 2019)

A prevalência pode ser de 15/10 000 casos no Sudeste Asiático, incluindo o Japão, e cerca de 2/10 000 casos nos países ocidentais. (Batchvarov, 2014)

A SB é mais difusa no Japão (0.15%-0.27%) e nas Filipinas (0.18%), comparativamente com os países ocidentais (Europa: 0-0.0017%; América do Norte: 0,005%-0.1%). (Curcio et al., 2017)

Os asiáticos apresentam casos quase exclusivamente em adultos do sexo masculino, com padrão tipo 1 e episódio abortado de morte súbita, mas apresentam menos mutações do gene SCN5A e casos familiares de morte súbita, quando comparados aos caucasianos. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Associa-se a um maior risco de morte súbita de causa cardíaca, sendo responsável por cerca de 12% de todos os casos de morte súbita e 20% dos casos em doentes com coração estruturalmente normal. (D et al., 2014)

Estudos mais recentes apontam para 0.05% da totalidade de casos de morte súbita, com marcada variabilidade regional. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Sintomas surgem em média aos 40 (30-50) anos de idade, havendo, contudo, doentes estudados entre os 1 e 84 anos de idade. Os homens são mais afetados e mais

sintomáticos, pela diferença hormonal e canais iônicos cardíacos. (D et al., 2014; Steinfurt et al., 2015)

Afeta 4x mais os homens do que as mulheres, sendo mais prevalente nos adultos do que nos extremos da idade, isto é, crianças e idosos. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Embora os homens sejam mais afetados e tenham maior incidência de casos, as mulheres parecem ter uma taxa de 1 evento/ano mais elevada (0.7%/ano), quando consideradas as variáveis: morte súbita e doença do nódulo sinusal prévias, aparentes fatores de risco associados ao sexo feminino. (Curcio et al., 2017)

Após um evento de morte súbita, o risco de recorrência de um episódio de FV/TV polimórfica, é aproximadamente 50% nos próximos 5 anos. (Steinfurt et al., 2015)

Fisiopatologia

Aquando da 1ª descrição, em 1992 da SB, esta doença foi descrita como sendo possivelmente enquadrada num distúrbio elétrico, em corações estruturalmente sem alterações, que se assemelhava a outras condições (síndrome do QT longo), mas que pelas suas características distintas, se afastava destes diagnósticos. (P. Brugada & Brugada, 1992)

Contudo partilhava algumas características com outros grupos de doenças, como as miocardiopatias, mas cujo mecanismo arritmogénico não era explicativo do ECG distintivo da SB, nem compatível com a ausência de doença estrutural.

Foi em 1996, com a investigação de Ramón Brugada, que surge o primeiro dado contributivo para uma possível patogénese da SB, com a descoberta do primeiro gene mutado, o SCN5A. A partir daí admite-se a SB como uma doença de cariz genético, com padrão de transmissão autossómica dominante com baixa penetrância. (P. Brugada et al., 2013; Curcio et al., 2017)

A SB foi assim, durante muito tempo, considerada uma doença rara de herança mendeliana simples, monogénica, até 2013, com a descoberta de mutações nos genes SCN5A, SCN10A e HEY2, admitindo-se agora ser uma doença poligénica. (Batchvarov, 2014; Curcio et al., 2017; Romero et al., 2019; Tse et al., 2016)

Alterações associadas a Mutações Genéticas

A mutação do gene SCN5A corresponde a uma mutação *missense* (Curcio et al., 2017), conduzindo a uma diminuição ou total ausência de função de uma proteína de um canal de sódio, alterando a sua função e como tal comprometendo a normal voltagem do canal (Batchvarov, 2014; P. Brugada & Brugada, 1992), formado por uma subunidade alfa (SCN5A) e uma ou duas subunidades beta (SCN1B, SCN2B, SCN3B), cujas alterações podem levar a SB, defeitos progressivos de condução e síndromes de *overlap*. (Benson et al., 2003; R. Brugada et al., 1998; Tse et al., 2016)

A perda de função deste gene pode levar a tráfico de membrana alterado, expressão reduzida de proteína e ainda 0 expressão proteica. O fecho de canais de sódio pode

também ficar alterado, com ativação atrasada, inativação prematura, inativação lenta e/ou recuperação de despolarização lenta. (Akai et al., 2000; Amin et al., 2005; C. Bezzina et al., 1999; Dumaine et al., 2015; Kyndt et al., 2001; Valdivia et al., 2004)

Desde 1996 até 2006, mais de 100 mutações do gene SCN5A foram descritas, segundo Antzelevitch *et al.*, todas relacionadas a perda de função da proteína, que fenotipicamente pode traduzir-se por diversas alterações no canal de sódio. (Antzelevitch et al., 2005)

Originalmente foram apenas descritas estas mutações no gene SCN5A, que codifica a subunidade alfa do canal de sódio. Atualmente descrevem-se já 390 mutações ligadas a este gene e conhecem-se variantes em 19 genes que são implicados nesta condição, sendo 11 ligados aos canais de sódio, 5 ligados aos canais de potássio, 3 ligados aos canais de cálcio e 1 afetando algumas correntes *minor*. (Batchvarov, 2014; Tse et al., 2016)

Recentemente foi proposta ainda uma mutação no gene SCN10A, um gene neuronal ligado ao canal de sódio, como determinante em muitos casos de BS. (Amin et al., 2005; C. Bezzina et al., 1999; Tse et al., 2016; Valdivia et al., 2004)

A identificação deste gene como um novo gene de potencial suscetibilidade veio aumentar o campo de testes genéticos de <35% para >50% destes doentes. Contudo, o seu papel monogénico na doença é ainda questionado. (Behr et al., 2015; Ghouse et al., 2016)

A SB também pode associar-se a alterações na corrente “*inward*” de cálcio. Este canal é formado por uma subunidade alfa 1 (CACNA1C), beta 2 (CACNB2), alfa 2 (CACNA2D) e teta (CACNA2D). Uma mutação com perda de função deste canal pode levar ao mesmo já mencionado para o canal de sódio e a formas de SB. No entanto, nestes casos há um intervalo QT curto, ao contrário do verificado nas mutações SCN5A. (Burashnikov et al., 2010; Manuscript, 2012)

Parece surgir ainda, em indivíduos que têm um ganho de função em genes codificantes de canais de potássio. Mutações nos genes KCNE3, KCND3, SEMA3A, ABCC9, KCNJ8,

KCNH2, KCNAB2 (associado a aumento da corrente “*inward*” de potássio e putativo na SB) e HCN-4 (diminuição de corrente “*inward*”) e ainda TRPM4 (subunidade beta - com perda ou ganho de função). (Abbott, 2017; Boczek et al., 2014; Delpon et al., 2015; Giudicessi et al., 2011; Loussouarn et al., 2016; Ohno et al., 2011; Wang et al., 2009)

Hoje em dia, menos de 40% dos casos de SB são familiares, começando assim a surgir novas teorias explicativas da fisiopatologia desta doença, contabilizando outros fatores que podem influenciar a arritmogénese da SB.

Após biópsias miocárdicas de doentes com SB, discretas anomalias anatómicas foram observadas, o que levou os investigadores a admitir um possível paralelo entre as mutações de SCN5A e doença cardíaca estrutural. (R. Brugada et al., 2000)

Alterações associadas a Doença Estrutural

A sugestão de que possa haver uma doença estrutural no miocárdio, remonta a 1996 quando Corrado *et al.*, descreveu uma família com SB de transmissão autossómica dominante em que a autópsia mostrou indivíduos com VD dilatado, com fibrose e lipomatose na sua parede livre e disrupção fibrótica do ramo direito do feixe de His. (Corrado et al., 2001)

Um estudo de 2005, no qual foram examinados 18 doentes com SB, averiguou-se um coração estruturalmente normal, quando avaliado pelos métodos convencionais, mas que, após biópsias endocárdicas, foram detetadas zonas de inflamação, alterações musculares difusas e fibrose em 78% dos doentes. Estes apresentavam um padrão Brugada, contudo, sem mutações no gene SCN5A. (Frustaci et al., 2015)

Embora este estudo não tenha sido conclusivo, apontou para a noção de que uma canalopatia primária poderá levar a alterações celulares. (Frustaci et al., 2015)

O facto de que mutações no gene SCN5A podem associar-se a defeitos cardíacos estruturais em humanos foi reportado também em 2003, no estudo de uma família com taquicardia de complexos largos e mutações heterozigóticas no gene SCN5A, cuja análise patológica de um coração, *post mortem*, revelou anormalidades degenerativas no sistema condutor. (C. R. Bezzina et al., 2015)

Abril' 2021

Estas alterações, embora adicionando novas informações, não explicavam na totalidade a base fisiopatológica desta síndrome.

Propôs-se então que para compreender a fisiopatologia da SB é necessário compreender os determinantes iônicos no potencial de ação cardíaco, em estado normal. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Alterações associadas aos Canais Iônicos

O potencial de ação de despolarização na fase 0 é mediado por canais de sódio dependentes de voltagem (I_{Na}), seguido de uma fase de repolarização precoce (fase 1) devido à ativação de 2 correntes de potássio, uma rápida e uma lenta, ambas para fora da célula ($I_{to,f}$ e $I_{to,s}$). O plateau do potencial de ação (fase 2) é determinado por um balanço entre as correntes para o interior da célula mediadas pelos canais de cálcio tipo-L dependentes de voltagem (LTCC, $I_{Ca,L}$) e o permutador de sódio-cálcio (I_{NCX}) e correntes para o exterior da célula mediadas pelos canais de potássio atrasados/retificadores, mediados por voltagem (I_{Kr} e I_{Ks}). Durante a repolarização atrasada (fase 3) uma corrente de potássio para fora da célula, ligeiramente mais elevada do que a corrente do mesmo ião para o interior celular ocorre devido à inativação dos LTCC. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Os canais de sódio dependentes de voltagem são formados por subunidades alfa e beta (SCN1B, SCN2B e SCN3B). (I. J. C. Heart et al., 2020)

Mutações com perda de função destas subunidades estão associadas a 25% de casos de SB, que comprovadamente, levam a uma menor disponibilidade de correntes de sódio durante a fase 0 do potencial de ação cardíaco, associando-se a uma expressão de proteínas não funcionais e trocas iônicas reduzidas ao longo da membrana celular. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Contudo, não são apenas as mutações que envolvem os canais de sódio que conduzem a alterações na fase 0; reportam-se alterações também associadas a mutações nos genes codificantes do GPD1-L, MOG1 (regulador canal sódio cardíaco), SLMAP, pkp-2,

FGF-2 e fator transcricional HEY2, com aumento de suscetibilidade a SB. (I. J. C. Heart et al., 2020)

A corrente de cálcio é mediada por canais de cálcio tipo-L dependentes de voltagem (LTCC). Cada LTCC é formado por 4 subunidades: alfa 1, beta 2, alfa 2 e teta. Assim, mutações com perda de função em qualquer uma destas proteínas leva a uma diminuição do influxo do cálcio durante a fase 2 do potencial de ação cardíaco, como consequência da diminuição do tráfico proteico, expressão reduzida ou diminuição da função das subunidades referidas. (I. J. C. Heart et al., 2020)

No caso dos canais de potássio são as mutações com ganho de função que foram ligadas a casos de SB. Genes associadas ao efluxo de potássio como os KCNE3 e KCND3 e SEMA3A (inibidor do canal de cálcio, semáforo) e KCNJ8 e ABCC9 (codificador do SUR2A, transportador ligado aos canais de potássio dependentes de ATP) e que afetam todas os canais de potássio dependentes de ATP. Foram ainda propostas, mutações no gene KCNH2 como possível envolvido na patogénese da SB. (Wang et al., 2009)

Um outro gene, mais recentemente proposto como putativo envolvido na SB foi o KCNAB2, codificante da subunidade beta do canal de cálcio, com indução de função do mesmo e aumentando a corrente de I_{to}. (Loussouarn et al., 2016)

Por último, mutações no gene TRPM4 (gene da proteína codificadora do recetor transitório do potencial de melastatina) que codifica um canal iónico não seletivo ativado por cálcio que medeia o transporte de catiões monovalentes ao longo do plasmolema, também foram associadas ao aparecimento de SB. (Simard et al., 2013)

Desta forma, e com base na fisiologia elétrica normal do ciclo cardíaco surgem novos estudos, focados nas alterações do potencial de ação associada à contração miocárdica, sendo proposta como base arritmogénica, um circuito de reentrada de fase 2.

Alterações associadas a Circuito de Reentrada de Fase 2

O conceito de arritmia causada por reentrada na fase 2 do potencial de ação remonta ao início dos anos 90, à época na qual foi descrito primeiramente a SB em si. Hoje em

dia fala-se deste mesmo conceito, mas associado à perda de cúpula do potencial de ação. (Fish & Antzelevitch, 2003; Manuscript, 2007; Yan & Antzelevitch, 1996)

Levando o previamente dito em conta, Frustaci *et al.*, apontam para uma hipótese de perda de potencial de ação como fornecedor do substrato arritmogénico, conduzindo a um estado de “hibernação” associado a alterações celulares progressivas. (Frustaci et al., 2015)

A perda da cúpula do potencial de ação, por criar este estado de hibernação durante longos períodos pode levar a alterações estruturais, tais como acumulação de lípidos intracelulares e vacuolização, que por sua vez podem contribuir para o substrato arritmogénico encontrado nos doentes com SB. (Frustaci et al., 2015)

Estudos na última década sugerem que o reequilíbrio de corrente ativa no final da fase 1 leva a uma acentuação do *notch* do potencial de ação a nível do epicárdio do VD, o que se traduz eletrocardiograficamente por uma acentuação do ponto J ou elevação persistente do segmento ST associados à SB.

A perda de cúpula de potencial de ação, ocorre de forma dispersa em todo o epicárdio, ou seja, existem locais onde há perda da mesma e locais onde a cúpula se mantém inalterada. Isto leva a uma repolarização assíncrona, criando um desequilíbrio elétrico entre as várias regiões epicárdicas e ainda transmural (entre o epicárdio e o endocárdio), e é esta propagação anómala da cúpula do potencial de ação que pode originar re- excitação nos locais onde a mesma não existe. Este mecanismo chamado de reentrada de fase 2 pode conduzir a extrassístoles capazes de iniciar um movimento cíclico/circular de reentrada. (Antzelevitch, 2001a; Kurita et al., 2002; Manuscript et al., 2006; Manuscript & Syndrome, 2006; Yan et al., 2003)

Em suma, por um lado a acentuação do *notch* do potencial de ação e por outro lado a diminuição da cúpula do mesmo, leva a um exagero do segmento ST visível na SB, sendo esta janela de vulnerabilidade que serve como substrato epicárdico e transmural para a existência de extrassístoles e mecanismos de reentrada que precipitam episódios de TV

polimórfica/FV na SB. Modelos caninos comprovam-no. (Diego & Antzelevitch, n.d., 1839)

Desta forma, as manifestações eletrocardiográficas observadas na SB atribuem-se a: (1) atraso de condução na parede livre do trato de saída do VD; (2) repolarização prematura no epicárdio do VD secundário a perda de cúpula do potencial de ação; (3) combinação de ambas. (Manuscript & Syndrome, 2007)

Em suma, o mecanismo de reentrada de fase 2 parece ocorrer no epicárdio do VD quando exposto a: (1) estimuladores de abertura de canais de potássio como o pinacidil; (2) bloqueadores de canais de sódio como a fleicanida; (3) aumentos da concentração de íão cálcio; (4) bloqueadores de canais de cálcio (BCC) como o verapamil; (5) inibição metabólica; (6) isquémia ou simulação isquémica. (Aizawa & Tamura, 1990; Diego & Antzelevitch, n.d., 1839; Krishnan & Antzelevitch, n.d.; Manuscript, 2012; Yan et al., 2015)

Com base nos estudos descritos anteriormente e ainda levando a cabo a necessidade de ter um consenso perante a comunidade científica no que concerne à fisiopatologia desta doença, as várias conclusões retiradas de diferentes autores e investigadores são reunidas em 4 hipóteses explicativas, atualmente.

Assim, e passarei a enumerar e descrever cada uma delas, temos:

1.Hipótese da Despolarização

Esta hipótese propõe uma diminuição da velocidade de corrente na fase 0 e consequente redução na velocidade de condução dos potenciais de ação, como responsável pela arritmogénese. Martini e os seus colegas viram que em doentes com BCRD e ainda elevação do segmento ST, havia ainda uma fibrose no VD e no sistema de condução. (Batchvarov, 2014)

A despolarização na fase 0 está dependente da correta ativação de ambos os canais de sódio, e ainda da sua correta propagação através das *gap junctions* entre os cardiomiócitos. Qualquer alteração que condicione uma disrupção na geração ou

propagação do potencial de ação pode condicionar um substrato arritmogénico. (I. J. C. Heart et al., 2020)

As mutações no gene SCN5A (¼ dos casos de SB) levam a uma diminuição do influxo de corrente mediada pelos canais de sódio e como tal a uma menor carga inicial no potencial de ação, nomeadamente na fase 0, conduzindo a um atraso da condução. Isto parece funcionar como um mediador de arritmogénese no VD. Isto reflete os potenciais atrasados e eletrocardiogramas fracionados, concordantes com uma condução descontinuada num ventrículo doente. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Verificou-se que um target a esses genes em ratos levou a uma alteração na condução. Verificou-se ainda uma fibrose intersticial e alterações de *gap junctions*, embora diferentes das vistas nos canais de sódio, com possível alteração da corrente, como visto na doença do nódulo sinusal. (Batchvarov, 2014)

Dados *post mortem* mostram que as várias componentes do conexossoma não são independentes, demonstrado pela fibrose miocárdica aumentada com depósitos de colagénio, associadas ao trato de saída do VD em doentes com SB. (Batchvarov, 2014)

Doentes com SB com mutações no gene da placofilina 2 mostram uma diminuição da expressão dos canais de sódio a nível do disco intercalado, bem como alterações nas *gap junctions*. (Batchvarov, 2014)

A displasia arritmogénica do VD parece ser a ponta oposta do espectro do SB, uma vez que se assemelham e são as duas arritmias que afetam maioritariamente o VD. (Batchvarov, 2014)

A ablação por cateter destas zonas do VD, nomeadamente do trato de saída, levou a resolução do padrão de Brugada no ECG. A prevenção de novos eventos arrítmicos, como FV e TV polimórfica nestes doentes, apoia a teoria da despolarização. Contudo, esta teoria pode parecer menos importante em variantes patogénicas da SB onde os canais de sódio não são afetados. (Batchvarov, 2014; J. Brugada, Pappone, et al., 2015; Nogami et al., 2015)

2.Hipótese da Repolarização

Esta hipótese diz que há uma diminuição do potencial de ação de despolarização ao longo do miocárdio, sendo isto a base do fenótipo da SB. Mutações com perda de função no gene SCN5A podem ter efeitos opostos na ativação lenta e rápida dos canais de sódio, com efeitos distintos na repolarização. (Batchvarov, 2014)

Estudos de perfusão arterial em modelos animais mostraram que correntes “*inward*” reduzidas contribuem para a heterogeneidade e mecanismos de reentrada verificados. Nota-se uma maior diminuição no potencial de ação na zona do trato de saída do VD, no qual é observável uma maior corrente “*outward*”, levando a uma perda de cúpula do potencial de ação apenas no epicárdio e não no endocárdio. (Batchvarov, 2014; Morita et al., 2007)

Esta redução de entrada de sódio para dentro da célula leva a uma corrente para fora, sem oposição em algumas regiões epicárdicas do VD, majoritariamente no trato de saída. Isto pode condicionar quer um atraso da expressão da cúpula do potencial de ação e prolongamento do potencial de ação epicárdico, ou perda de cúpula do potencial de ação e o seu consequente encurtamento. (Antzelevitch, 2001a; Kurita et al., 2002; Manuscript et al., 2006; Manuscript & Syndrome, 2006; Yan et al., 2003, 2015)

Este mecanismo condiciona uma diferença de potenciais de ação entre o endocárdio e epicárdio e ainda entre as várias regiões do epicárdio, sendo este o substrato para uma extrassístole que pode culminar num mecanismo de reentrada na fase 2, de forma cíclica. (Batchvarov, 2014)

Esta teoria foi primeiramente corroborada por estudos experimentais e, ainda suportada por dados clínicos após mapeamento de zonas do trato de saída do VD, no epicárdio, com a observação de uma configuração “*spike and dome*” com potenciais de ação monofásicos - medição pela coronária direita, como falado no estudo de 2007 - já mencionado anteriormente. (Antzelevitch, 2001b; Morita et al., 2007; Shu et al., 2005)

Há ainda evidência de estudos experimentais, histopatológicos, computacionais, eletrofisiológicos, clínicos e de imagem que apontam para a presença de anormalidades

na condução no trato de saída do VD e a sua importância na gênese arritmogénica na SB, segundo a teoria da despolarização. (Batchvarov, 2014)

Trabalhos mais recentes mostram que o mecanismo de reentrada de fase 2 não se deve a um *shift* de corrente que passa no endocárdio, onde há cúpula de potencial de ação, propagando-se para as zonas epicárdicas onde estas estão abolidas e originando assim uma extrassístole, mas sim a uma heterogeneidade na repolarização precoce na camada sub-epicárdica. (Batchvarov, 2014)

No trato de saída verificou-se, através de ECG, substratos anormais no trato de saída do VD, sob a forma de atrasos de condução, repolarização epicárdica atrasada e gradientes espaciais de repolarização aumentados. (Batchvarov, 2014)

Os achados neste estudo mostram que a elevação do segmento ST é causada pela alteração na repolarização, enquanto os eventos arrítmicos serão consequência de alterações na despolarização.

Em doentes com SB com diminuição de corrente de cálcio e/ou aumento de corrente de potássio, a repolarização anormal parece ser importante na geração de FV ou TV sustentada. Nos doentes com alterações do canal de cálcio, o facto do QT ser curto parece apoiar o mecanismo de reentrada. (Batchvarov, 2014)

A restituição anormal tem sido reconhecida como um determinante-chave na arritmogenicidade de eventos arrítmicos em doenças como síndrome do QT longo e SB. A restituição descreve a dependência de um parâmetro - intervalo diastólico prévio. Gradientes de restituição aumentados são associados com arritmogénese via desenvolvimento de potenciais de despolarização *alternans*, que se manifesta como uma onda T *alternans* no ECG. Estes potenciais *alternans* podem produzir gradientes na repolarização e refratoriedade, condução unidirecional, bloqueios e reentradas. (Batchvarov, 2014)

3. Hipótese *mismatch* corrente repolarização-despolarização

Uma terceira hipótese que une as duas anteriores explica uma expressão anormal das células da crista neural durante o desenvolvimento embrionário do trato de saída do

VD. Este defeito na embriogénese leva a um aumento anormal dos gradientes mencionados, durante a repolarização e também a uma ativação atrasada do trato de saída do VD. (Batchvarov, 2014)

Assim, em 2010, referem um novo mecanismo a nível do VD, relacionando este *mismatch* de corrente repolarização-despolarização a locais do VD com anormalidades estruturais, nos quais o tecido miocárdico se encontra misturado com colagénio e/ou tecido adiposo. (Batchvarov, 2014; Ghouse et al., 2016)

Num ensaio pré-clínico, um bloqueio dos canais de sódio mediado por ajmalina, levou a um bloqueio de condução e falha excitatória e que se associava a uma elevação de segmento ST num ECG. (Batchvarov, 2014)

Mostrou-se que o balanço entre correntes “*inward*” e “*outward*” pode afetar a excitação e o segmento ST. Seria de esperar um equilíbrio com diminuição de Ito ou aumento de corrente “*inward*” de cálcio, da corrente reduzida de sódio, mas esses dados não se verificaram. (Batchvarov, 2014)

Em doentes com SB foram observadas anormalidades estruturais no VD e no trato de saída do VD, que levam a aumento da carga de corrente e do seu *mismatch* e falha excitatória.

Em 2015 verificam-se alterações estruturais na região sub-epicárdica do trato de VD que eram as responsáveis por elevação de ST e atrasos na condução, através de mapeamento de ativação. (Sande et al., 2015)

Foi assim sugerido que um *mismatch* corrente-carga em descontinuidades pode causar anomalias e bloqueios de condução.

É de reiterar então que um atraso na despolarização não explica o padrão da SB isoladamente, mas sim em conjunto com condução descontinuada, sendo esta junção o substrato arritmogénico. (Batchvarov, 2014; Sande et al., 2015)

Esta noção é consistente com a observação de doentes com SB, cujas arritmias ventriculares se iniciam apenas após os 30 anos de idade, altura na qual há uma fibrose ventricular mais marcada.

Esta fibrose também interage com a repolarização do potencial de ação e recuperação que determina a excitação, dada pela fórmula $CV \times ERP = \text{excitação} (\lambda)$. O λ parece estar diminuído nestes doentes e associa-se a risco aumentado de arritmias por mecanismos de reentrada. (Batchvarov, 2014)

Embora a heterogeneidade de repolarização no trato de saída do VD tenha sido ligada a TV de reentrada de fase 2, outros autores consideram ainda outros distúrbios da condução, como prolongamento do segmento PR e diferentes graus de bloqueio de BCRD e ainda potenciais tardios na superfície de ECG associados a prolongamento do intervalo H-V, como substratos para distúrbios de despolarização. (Curcio et al., 2017)

Análise *post mortem* de substratos do trato de saída do VD mostraram todas alterações na expressão de conexina-43, fibrose intersticial e atraso de ativação condicionando uma ausência de gradiente transmural de repolarização, e ainda, restituição de condução anormal. (J. Brugada, Pappone, et al., 2015; Curcio et al., 2017)

Ambas as teorias foram aceites até aos dias que correm, como comprovado após análise de 25 doentes com SB e 6 com BCRD, que mostraram que ao contrário daquilo que acontece com os doentes com SB, nos doentes com BCRD, vemos um atraso de ativação em todo o VD, sem elevação do segmento ST. (I. J. C. Heart et al., 2020)

4. Hipótese da Crista Neural

As particularidades anatómicas e eletrofisiológicas do trato de saída do VD não são bem explicadas, contudo poderá estar ligado á sua origem embrionária (células da crista neural). (Bartelings, 1989; Bolinder et al., 1983)

Deste modo, a hipótese da crista neural constata que a alteração apreciável no VD, com fibrose e estrutura potenciadora de arritmia, deriva de uma malformação na crista neural. (Batchvarov, 2014)

A mesma ocorre durante a embriogénese e, portanto, a SB poderá ser considerada uma doença com base congénita, uma vez que é a alteração no tubo neural, durante o desenvolvimento embrionário das câmaras direitas do coração que conduz ao aparecimento de alterações estruturais no epicárdio do VD, condicionado um substrato arritmogénico, através de um desequilíbrio elétrico transmural. (Batchvarov, 2014)

A conexina 43 (Cx43) tem sido implicada no normal desenvolvimento da crista neural e estudos mostram que a sua morte programada leva a uma dilatação no trato de saída do VD. (Ponnusamy et al., n.d.)

Desta forma, um VD dilatado e fibrótico, a nível epicárdico, em contraste com um endocárdio saudável, conduz a um *mismatch* entre as duas regiões, em termos de despolarização e repolarização cardíacas, e consequentemente, a uma propagação do estímulo elétrico deficiente.

Com este acontecimento, surge a oportunidade para que surja uma extrassístole e que a mesma possa condicionar o aparecimento de um mecanismo de reentrada na fase 2, como previamente descrito por outros autores, culminando num substrato arritmogénico que possa ser a base da SB. (Batchvarov, 2014)

Esta hipótese é corroborada pelo facto de a ablação em regiões específicas da crista neural, como experimentalmente demonstrado, mostrarem o desaparecimento de um padrão de Brugada tipo 2 induzido. (Bolinder et al., 1983; Groot et al., 2005)

Também se verificou ainda que, num estudo experimental com corações de galinha, uma mutação induzida na crista neural aquando do desenvolvimento embrionário dos mesmos, levou ao aparecimento de uma malformação ao nível do trato de saída do VD em corações de galinhas. (Bolinder et al., 1983)

Resumindo, atualmente, são propostos 4 modelos explicativos que, embora, diferentes entre si, todos apontam para uma zona patológica, o trato de saída do VD. (Curcio et al., 2017; Romero et al., 2019)

Alterações Estruturais no Trato de Saída do VD

Esta teoria de que uma parte do VD poderia estar implicada na arritmogénese verificada na SB, foi descrita pela primeira vez em 1988/1989. Era descrita uma síndrome que mencionava um BCRD, elevação persistente de ST e ainda maior risco de morte súbita, com base na observação de um doente de sexo masculino num estado pós enfarte agudo do miocárdio, cuja despolarização atrasada seria a explicação na base desta condição e características eletrocardiográficas. (Corrado et al., 2001; Frustaci et al., 2015)

Estudos mais recentes reportam que imagens obtidas a partir de tomografia computadorizada (TC) de eletrões revelaram alterações da mobilidade da parede do VD em vários doentes com SB, que poderão ser patognomónicas de doença estrutural e/ou da perda da cúpula do potencial de ação em algumas regiões epicárdicas do VD. (Elevation, 2015)

Desde então que o trato de saída do VD tem sido identificado como a fonte de substrato arritmogénico na SB. (Antzelevitch et al., 2005)

Embora sem um consenso, os dados atuais experimentais e clínicos apontam para um gradiente transmural de voltagem que levam a uma acentuação do *notch* de potencial de ação e perda da sua cúpula como os principais responsáveis pela assinatura eletrocardiográfica observável na SB. (Manuscript & Syndrome, 2007)

Nagase e os seus colegas fizeram um estudo no qual introduziram uma linha arterial na coronária direita e gravaram os potenciais de ação e sinais elétricos ao longo do epicárdio do VD e concluíram que existe uma anormalidade epicárdica na região do trato de saída do VD. (Nagase et al., 2002)

Através de RM cardíaca foi observável nestes doentes uma diminuição moderada da função sistólica e aumento moderado dos volumes residual e sistólico. Também foram encontrados substratos fibróticos no VD, cuja ablação levou a uma ausência do padrão típico desta doença. (Nogami et al., 2015)

Nos locais com elevação de ST verificou-se a presença de tecido adiposo e fibrose intersticial no sub-epicárdio do VD, em maior quantidade do que no VE e/ou nos corações usados como controlo. (Sande et al., 2015)

Também outros autores detetaram fibrose no VD que podem também condicionar um atraso de condução, base arritmogénica na SB, o que parece corroborar esta teoria (relação com experiências com *knockout* de gene SCN5A). (Boukens et al., 2013; Franco et al., n.d.; Leoni et al., 2010)

Um estudo recente mostrou ainda que ao nível do trato de saída do VD existem alterações eletroanatômicas (zona de baixa voltagem) correlacionadas com inflamação miocárdica e vulnerabilidade arritmica, consolidando a hipótese de que a SB é uma combinação de doença estrutural e elétrica. (Curcio et al., 2017; Romero et al., 2019)

Discutiu-se ainda um fenómeno de sobreposição entre a SB e a miocardiopatia arritmogénica do VD na literatura. Tal surgiu na sequência da observação de alterações no VD compatíveis com miocardiopatia arritmogénica do VD em doentes diagnosticados com SB. Este *overlap* parece estar associado a alterações sobreponíveis do conexossoma (desmossomas, aderence *fascia junctions*, *gap junctions* e canais de sódio voltagem-dependentes no disco intercalado do cardiomiócito). (Curcio et al., 2017; Parreira, 2020; Romero et al., 2019)

Assim, outrora considerada uma canalopatia primária, os achados de regiões com substratos patológicos no VD, trazem uma nova visão sobre esta doença, levando a crer que embora macroscopicamente o coração possa parecer sem doença estrutural, achados microscópicos demonstram zonas de estrutura alterada, que podem ser a explicação da fisiopatologia desta intrincada doença. (Curcio et al., 2017; Romero et al., 2019)

Conclui-se então que a SB é uma doença de aparente base genética, poligénica e com penetrância incompleta, cujas mutações condicionam desequilíbrios nas correntes iónicas dos canais dependentes de voltagem e alterações dos potenciais de ação, que

podem ser causa ou consequência das alterações estruturais microscópicas observadas. Aparenta ainda ser uma doença do trato de saída do VD.

Ressalvo, no entanto, que a fisiopatologia desta síndrome não tem ainda um consenso na comunidade médica e científica, sendo estas as mais recentes hipóteses proteladas.

Manifestações Clínicas

A síndrome de Brugada pode ter várias manifestações fenotípicas, resultado das diferentes alterações genéticas, funcionais e estruturais desencadeantes desta doença, como já mencionado. (Antzelevitch et al., 2005; Snir & Raju, 2019)

Em 1992, os pioneiros Josep e Pedro Brugada estudaram 8 doentes com episódios abortados de morte súbita, depararam-se com 7 doentes sem qualquer sintoma, e apenas 1 dos mesmos com episódios de FA paroxística registados. (P. Brugada & Brugada, 1992)

Se nesta altura, a falta de manifestações clínicas e alterações laboratoriais e nos demais exames complementares de diagnóstico, com exceção de um padrão típico de ECG, tornou ainda mais difícil a admissão desta entidade clínica como uma verdadeira patologia pelos seus contemporâneos, esta particularidade clínica tornar-se-ia prodrómica desta patologia. (P. Brugada & Brugada, 1992; Malik et al., 2020)

À vista disto, quando sintomática, esta síndrome manifesta-se primariamente na idade adulta, entre a 30ª e a 50ª décadas de vida, com uma idade média para um primeiro episódio de morte súbita abortada de aproximadamente 40 (+/-22) anos, ou, segundo outros autores de 41 (+/- 15) anos. (Antzelevitch & Patocskai, 2016; Argenziano & Antzelevitch, 2019; Manuscript & Syndrome, 2007; Steinfurt et al., 2015)

A SB pode, contudo, manifestar-se em qualquer faixa etária e, desta forma, temos o doente mais jovem diagnosticado com 2 anos de idade e o mais velho com 87 anos. (Antzelevitch et al., 2005; Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Um estudo mais recente promove uma conexão direta entre a SB e a síndrome de morte súbita infantil, ao reportar o caso de um recém-nascido ressuscitado com sucesso de uma FV, ao 9º dia de vida. Embora sem sinais eletrocardiográficos típicos de SB, o doente apresentava uma mutação *missense* no gene SCN5A, após genotipagem do seu ADN. (Antzelevitch & Patocskai, 2016; Manuscript & Syndrome, 2007; Skinner et al., 2005)

Os sintomas, quando presentes, podem incluir palpitações, tonturas, convulsões e respiração agónica noturna. Em casos mais graves, foram reportados episódios de

síncope recorrentes e morte súbita abortada, podendo culminar na ocorrência de PCR, e consequentemente, morte dos doentes. (Argenziano & Antzelevitch, 2019; Malik et al., 2020; Steinfurt et al., 2015)

Desta forma aponta-se para que a SB seja responsável por 4-12% de todas as mortes súbitas e, pelo menos, 20% das mortes súbitas em doentes com corações estruturalmente normais. (Antzelevitch et al., 2005; D et al., 2014)

No entanto, episódios de síncope ou morte súbita parecem estar estimados em 17-42% dos doentes, podendo ser uma estimativa exagerada, uma vez que a maioria dos doentes assintomáticos nunca é diagnosticada. Estudos de 2020 apontam assim para uma taxa de morte súbita como sintoma primário de 4.5% e de arritmias recorrentes de 5%. (Malik et al., 2020)

Os indivíduos do sexo masculino são mais sintomáticos do que os de sexo feminino (8-9x mais predominante nos homens) podendo ser justificado pela diferença na distribuição de canais iónicos cardíacos no coração, bem como nas variações nos níveis hormonais entre os géneros. (Berne et al., 2012; D et al., 2014; Malik et al., 2020)

Resguardar que, embora, estes sejam alguns sintomas reportados, a maioria dos doentes permanece assintomática. (D et al., 2014)

A maioria destas manifestações clínicas são consequência das arritmias ventriculares de reentrada (TV polimórfica/FV), nas regiões afetadas do VD, variando de acordo com a duração destes episódios arrítmicos e com a sua cessação espontânea, ou não. (Antzelevitch & Patocskai, 2016; Batchvarov, 2014; Shu et al., 2005)

A TV/FV termina, na maioria das vezes, de forma espontânea nestes doentes, mas é de ressalvar que a duração da arritmia é imprevisível (Batchvarov, 2014)

Estudos de 2005 indicavam que aproximadamente 20% dos doentes com SB desenvolviam também arritmias supraventriculares. (Antzelevitch et al., 2005)

Não é ainda conhecido se estas arritmias auriculares são causa ou consequência das tempestades arrítmicas ventriculares verificadas nesta doença, contudo verificam-se em

15-30% destes doentes. Também foram reportados casos de condução auricular lenta ou doença do nódulo sinusal em associação com a SB. (Antzelevitch et al., 2005; Steinfurt et al., 2015)

As manifestações clínicas e de ECG podem ser desmascaradas e/ou potenciadas pelo repouso e períodos de sono, estados febris e ainda bloqueadores de canais de cálcio (BCC). (Manuscript & Syndrome, 2007)

Estudos no Japão apontavam para a bradicardia como um possível *trigger* para taquicardia/FV. O mesmo se verificou no Sudeste Asiático, onde os doentes desenvolviam episódios sustentados de arritmia ventricular durante o sono. (Antzelevitch et al., 2005)

Atualmente postulam-se como possíveis desencadeantes as refeições pesadas, o repouso e durante o sono e ainda associado a um maior tónus vagal, que parecem potenciar a ocorrência de extrassístoles ventriculares monomórficas. (D et al., 2014; Malik et al., 2020; Steinfurt et al., 2015)

Em suma, os sintomas da SB são variáveis e dependentes de episódios arrítmicos, podendo ter diferentes desencadeantes, inserindo-se num espetro alargado de gravidade e duração. Por este motivo, e por não haver alterações laboratoriais e/ou outros achados no exame físico e nos meios complementares de diagnóstico, o diagnóstico baseia-se ainda, atualmente, no padrão de Brugada observável no ECG, espontaneamente ou após prova farmacológica. (P. Brugada & Brugada, 1992; Malik et al., 2020)

Achados Eletrocardiográficos

Outrora, na década de 90, a ausência de sinais e sintomas, bem como achados laboratoriais e/ou alterações em outros exames complementares, tornaram o ECG o método de eleição para o estudo desta patologia. (P. Brugada & Brugada, 1992)

A SB é descrita primeiramente como uma síndrome com padrão eletrocardiográfico caracterizado por um BCRD associado a uma elevação persistente de segmento ST. (P. Brugada & Brugada, 1992)

Este tipo de traçado eletrocardiográfico, embora pioneiro e determinante na admissão desta patologia como uma entidade distinta na comunidade médica e científica, constitui ainda hoje, o pilar do diagnóstico na SB. (I. J. C. Heart et al., 2020; Malik et al., 2020)

Atualmente é observável uma alteração na repolarização ventricular, caracterizada por uma elevação de segmento ST persistente, mas não constante e alteração da onda J, em associação com um ritmo sinusal (exceto durante o episódio arritmico), e intervalos PR e QT permanentemente normais. (P. Brugada & Brugada, 1992; Malik et al., 2020)

Os componentes de repolarização ventricular no ECG de superfície incluem as ondas J, os segmentos ST e as ondas T e U. Estas variam de forma dinâmica em diferentes situações patológicas e têm um papel importante nas demais arritmias ventriculares. (Manuscript & Syndrome, 2007; Yan et al., 2003)

Por terem maior relevo nesta síndrome, focar-nos-emos nas ondas J e nos segmentos ST.

A onda J é uma deflexão que aparece no ECG como uma onda delta tardia, a seguir ao QRS, ou como uma onda R secundária (R'), podendo ser chamada de onda Osborn. Surge nos doentes com SB, mas também em casos de hipotermia, hipercalcémia, síndrome de repolarização precoce e taquicardias ventriculares idiopáticas. (Yan et al., 2003; Yan & Antzelevitch, 1996)

Yan e Antzelevitch, demonstraram que na base do aparecimento desta onda de Osborn com elevação do ponto J, característica da SB estaria um gradiente transmural entre o tecido epicárdico e endocárdico, levando a alterações no potencial de ação do VD que explicariam esta morfologia. (Yan & Antzelevitch, 1996)

No estudo de 1996 (Yan et al.), usou-se uma preparação de VD/VE caninos, perfundidos arterialmente, que confirmam a hipótese supracitada. (Yan & Antzelevitch, 1996)

Assim, assumiu-se que a forma e amplitude da onda J estavam dependentes de 1) distribuição transmural do *notch* de potencial de ação; 2) duração da fase inicial do potencial de ação nas diferentes regiões da parede ventricular; 3) sequência de ativação; 4) tempo de condução na extensão de toda a parede. (Yan et al., 2015)

Concluiu-se então que uma distribuição heterogênea de uma morfologia pico-cúpula (*spike and dome*), mediada por uma corrente transitória para o exterior, do potencial de ação ao longo da parede ventricular está na base da onda J. A presença de um *notch* proeminente no potencial de ação no epicárdio, mas não no endocárdio providencia o substrato na base do aparecimento da onda J (*Osborn*) ou elevação do ponto J no ECG. (Yan et al., 2015)

O segmento ST corresponde à porção do ECG entre o complexo QRS e o início da onda T. Em situações normais este mantém-se ao mesmo nível do segmento T-P. (Yan et al., 2003)

Podemos considerar patológicas alterações na morfologia ou na posição do segmento ST, como no caso da SB, no qual este se encontra elevado >1mm acima da linha de base. (Yan et al., 2003)

No que diz respeito à elevação do segmento ST nesta doença, Yan e Antzelevitch, demonstraram que a depressão ou perda da cúpula do potencial de ação no epicárdio do VD cria um gradiente de voltagem transmural, que pode explicar este achado no ECG. (Yan et al., 2015)

Mais, anos depois, associava-se esta alteração patológica a condução lenta no trato de saída do VD, acentuação do *notch* do potencial de ação e/ou perda da cúpula do potencial de ação nesta mesma região. (Kurita et al., 2002)

Estas alterações conjugadas no trato de saída do VD foram comprovadas num estudo de 2015 que demonstrou uma alteração no potencial de ação e na propagação do estímulo entre o epicárdio e o endocárdio, com maior relevância nesta região. Isto cria um gradiente transmural, com células cardíacas a sofrer despolarização em tempos diferentes, com consequente repolarização ventricular desadequada. (Zhang et al., 2015)

A variação de elevação deste segmento na SB, a contrário do que acontece em outras condições de elevação de ST, como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), outras situações de isquémia e/ou repolarização precoce, depende da frequência cardíaca (FC) e do sistema nervoso autónomo. (Yan et al., 2003)

Deste modo, e com base nas diferentes morfologias de elevação de segmento ST e onda J são, atualmente, descritos e aceites, 3 padrões eletrocardiográficos associadas à SB, enumerados em seguida. (Berne et al., 2012)

Tipo 1

Caraterizado por uma elevação do segmento ST > ou igual a 2mm (0.2mV), proeminente nas derivações precordiais (V1/V2 e por vezes, V3), com complexos QRS semelhantes a bloqueio do ramo direito nessas mesmas derivações. O segmento ST é arqueado e desce para uma onda T negativa - padrão "*coved type*". (Antzelevitch & Patocskai, 2016; Berne et al., 2012; Manuscript & Syndrome, 2007; Sheikh & Ranjan, 2014)

Tipo 2

Verifica-se uma elevação do segmento ST em sela ("*saddleback type*"), com uma posição inicial igual ou > a 2mm da linha de base, seguido por uma posição inferior, igual ou > a 1mm da linha de base. Em seguida observa-se uma onda T positiva ou bifásica. (Antzelevitch & Patocskai, 2016; Berne et al., 2012; Manuscript & Syndrome, 2007; Sheikh & Ranjan, 2014)

Abril' 2021

Tipo 3

Neste tipo de padrão temos um padrão “*coved*” ou em sela, como descrito previamente, mas com uma elevação de segmento ST < a 1mm. (Antzelevitch & Patocskai, 2016; Berne et al., 2012; Manuscript & Syndrome, 2007; Sheikh & Ranjan, 2014)

Atualmente, consideram-se apenas 2 padrões fenotípicos no ECG dos doentes com SB. Mantém-se o tipo 1 e reuniram-se os tipos 2 e 3 em apenas uma definição. (I. J. C. Heart et al., 2020; Malik et al., 2020)

Posto isto, definem-se os dois padrões de Brugada da seguinte forma:

Tipo 1/“ *Coved Type*”

Carateriza-se por uma elevação de segmento ST igual ou > a 2mm em uma ou mais derivações precordiais (V1-V3), seguido por uma onda r’ (J) e um segmento ST concavo ou reto, mas nunca convexo. O segmento ST descendente cruza a linha isoeletrica e é acompanhado por uma onda T simétrica e negativa. (Malik et al., 2020)

Tipo 2/“ *Saddleback Type*”

Carateriza-se por uma elevação de segmento ST > ou igual a 0.5mm (por vezes > ou igual a 2mm em V2) em uma ou mais derivações precordiais (V1 a V3), seguido por um segmento ST convexo. A onda r’ pode ou não sobrepor-se ao ponto J, mas com declive de descida lento. O segmento ST é seguido por uma onda T positiva em V2 e de morfologia variável em V1. (Malik et al., 2020)

É de ressaltar que, segundo os critérios mais recentes, apenas o padrão tipo 1 é considerado critério de diagnóstica da SB, sendo os restantes padrões mencionados apenas sugestivos desta doença. (Kawada et al., 2018; Malik et al., 2020)

Todos os outros mecanismos de elevação de segmento ST/aparecimento de onda J, também designados fenocópias, devem ser excluídas previamente ao estabelecimento de um diagnóstico definitivo. (Malik et al., 2020)

Neste grupo incluem-se os achados durante o processo de cardioversão, em atletas de alta competição (ST ascendente e não afetado por bloqueadores de canais de sódio), em casos de miocardite e cardiomiopatia arritmogénica do VD, pericardite ou tromboembolismo pulmonar (TEP). (Berne et al., 2012; Manuscript & Syndrome, 2007)

Outros autores sugerem ainda estados febris, agentes parassimpaticomiméticos, a combinação de glicose e insulina, hiper e hipocaliémia, hipercalcémia e ainda a toxicidade induzida pelo álcool ou pela cocaína. (Antzelevitch & Patocskai, 2016)

A toma de alguns fármacos, como anti-arrítmicos, anti-anginosos ou psicotrópicos, pode também gerar uma fenocópia do padrão Brugada tipo 1, levando a um falso positivo. (Berne et al., 2012; Manuscript & Syndrome, 2007)

Estas observações podem ser espontâneas ou após teste de provocação farmacológica. (Manuscript & Syndrome, 2007)

Mesmo que observado de forma espontânea, o padrão de ECG poderá surgir de forma intermitente, recorrendo-se muitas vezes à realização de um *Holter* de 24 horas, numa tentativa de diminuir falsos negativos e aumentar a taxa diagnóstica. (Antzelevitch & Patocskai, 2016)

Quando a observação dos achados supracitados ocorre após prova farmacológica com bloqueadores de canais de sódio (ou BCC), devemos gravar continuamente o ECG (velocidade 10mm/s) até: 1) registo de padrão tipo 1 e diagnóstico; 2) aumento de segmento ST igual ou > 2mm em padrão tipo 2; 3) desenvolvimento de sístoles ventriculares prematuras ou outra arritmia; 4) alargamento de QRS > ou igual a 130% da linha de base. (Manuscript & Syndrome, 2007)

Para além destes achados no ECG, podem ser visíveis outras alterações que, não sendo patognomónicas desta síndrome, contribuem para o seu diagnóstico, sendo relevante pelas flutuações entre ECGs com padrões normais, diagnósticos e não diagnósticos. (Steinfurt et al., 2015)

Assim, em doentes assintomáticos, consideram-se achados sugestivos, os seguintes: (Batchvarov, 2014; Steinfurt et al., 2015)

Abril' 2021

- Bloqueio atrio-ventricular (BAV) de 1º grau;
- BCRD;
- Complexo QRS fragmentado/aumentado;
- Elevação de segmento ST durante o exercício ou durante a fase de recuperação;
- Extrassistolia ventricular e padrão de bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE);
- FA;
- Desvio esquerdo do eixo elétrico;
- Período refratário ventricular curto (<200ms).

Embora muito variados os achados eletrocardiográficos sugestivos desta doença, apenas a presença de um padrão tipo 1 continua a definir um diagnóstico de SB, em doentes com ou sem manifestações clínicas da doença. (Malik et al., 2020)

Assim, em suma, podemos afirmar que o ECG, um exame simples, não invasivo e barato, continua a constituir a 1ª linha de ECD para caracterização e diagnóstico na SB, atualmente e que, possivelmente, se manterá assim durante 2 ou mais décadas.

Critérios de Diagnóstico

A SB pode ser subdiagnosticada, resultado do elevado número de doentes assintomáticos, e sem sinais observáveis ao exame objetivo.

Por este motivo, os critérios de diagnóstico foram alvo de várias remodelações e atualizações ao longo dos anos, numa tentativa de maximizar a sensibilidade e especificidade no diagnóstico desta patologia.

O primeiro consenso em 2002 recomendava o diagnóstico quando um padrão tipo 1 de ECG fosse detetado em 2 derivações entre V1-V3, com um segmento ST gradualmente descendente. (J. Brugada et al., 2002)

Em 2005, 3 anos depois, o segundo consenso focou-se no peso relativo de alguns achados clínicos tais como (1) FV documentada; (2) TV paroxística auto-limitada; (3) história familiar de morte súbita cardíaca (<45 anos); (4) ECG's com padrão "coved type" em familiares; (5) indutibilidade de padrão de BS em estimulação elétrica programada; (6) síncope; e (7) respiração agónica noturna. (Shimizu et al., 2014)

Estes critérios foram revistos, sofrendo algumas alterações, relacionadas com a posição dos elétrodos no ECG diagnóstico e o padrão de Brugada considerado, bem como a exclusão de achados clínicos necessários ao estabelecimento de diagnóstico definitivo de SB. (Romero et al., 2019)

Em 2013, baseando-se na descoberta de doentes com SB apenas com padrão eletrocardiográfico em apenas uma derivação precordial, a *Heart Rhythm Society* (HRS), a *European Heart Rhythm Association* (EHRA) e a *Asia Pacific Heart Rhythm Society* (APHRS), lançaram novas orientações clínicas tendo em conta a presença de elevação do segmento ST "coved type" maior ou igual a 2mm espontâneo ou provocado farmacologicamente, em 1 ou mais derivações (quer seja em V1 ou V2), com elétrodos colocados no 4º, 3º ou 2º espaço intercostal (EIC), e ainda a presença de padrão tipo 2 ou tipo 3 com conversão total a morfologia do tipo 1. (Priori et al., 2013)

Estas orientações excluíaam a necessidade de associar manifestações clínicas aos achados eletrocardiográficos. Tal decisão foi influenciada pela existência de uma porção

major de doentes assintomáticos. Segundo os critérios até 2013, estes não seriam diagnosticados pela ausência de achados clínicos, dando-se assim prioridade ao padrão eletrocardiográfico. (Malik et al., 2020)

Contudo, para evitar a possibilidade de sobrediagnosticar doentes de baixo-risco, estes foram novamente incluídos. (Snir & Raju, 2019)

Ainda nesta nota, mencionar que as alterações relativas à posição dos elétrodos aquando do registo do traçado eletrocardiográfico, é ainda atualmente aceite e tida em conta, uma vez que aceitando o posicionamento dos mesmos no 2º, 3º e 4º EIC, reflète a normal projeção cardíaca (incluindo uma região importante – trato de saída do VD), na parede torácica anterior, facilitando a observação dos achados patológicos típicos da SB. (Curcio et al., 2017; Malik et al., 2020)

Finalmente, um consenso entre as HRS, EHRA, APHRS e a *Latin American Society of Cardiac Pacing and Eletrophysiology* (SOLAECE) propuseram o *Shangai Score System* que faz um cálculo baseado nos seguintes pontos: ECG 12 derivações (padrão espontâneo tipo 1 em derivações precordiais =3.5; padrão tipo 1 induzido por febre em derivações precordiais =3; padrão tipo 2/3 que se converte em tipo 1 após provocação farmacológica =2); história clínica (PCR inexplicada ou FV/TV polimórfica documentada =3; respiração noturna agónica =2; síncope por arritmia suspeita =2; síncope de etiologia não esclarecida =1; flutter auricular/FA em doentes com <30 anos sem etiologia alternativa =0.5); história familiar (parente em 1º/2º grau com diagnóstico definitivo de SB =2; morte súbita cardíaca suspeita -febre, respiração noturna agónica, SB agravada farmacologicamente- em parentes de 1º/2º grau =1; morte súbita cardíaca inexplicada <45 anos em parentes de 1º/2º grau, com autópsia negativa =0.5); provável mutação patogénica em gene com aumento de suscetibilidade para SB =0.5. (P. Heart et al., 2016; Kawada et al., 2018)

De acordo com este score, o diagnóstico é definitivo/provável quando a soma cumulativa dos vários fatores é maior ou igual a 3.5 pontos e possível quando pontuações de 2-3 são obtidas. Em casos de soma cumulativa inferior a 2 pontos o diagnóstico não é possível. (P. Heart et al., 2016)

Abril' 2021

Um aspecto notável deste score é a primazia dada ao padrão tipo 1 espontâneo no ECG. Mais, este é suportado por métodos práticos incorporados na medicina baseada na evidência, tais como os achados do ECG e ainda informações diagnósticas obtidas através da anamnese ao doente; uma característica única do “*Shanghai Score System*”. (Kawada et al., 2018)

Contudo, ressaltar que este score é baseado em opiniões de peritos e não em dados experimentais comprovados, não sendo ainda totalmente validado por toda a comunidade científica. (Snir & Raju, 2019)

Atualmente, o “*Shanghai Score System*” é ainda utilizado, não tendo surgido, até agora, atualizações no que diz respeito aos critérios de diagnóstico. Os achados eletrocardiográficos continuam a ser os únicos que, isoladamente, implicam um diagnóstico possível/definitivo da SB, sendo complementados pelos restantes dados da anamnese e exame objetivo, aumentando a sua sensibilidade e especificidade.

Estratificação de Risco

A preocupação major dos investigadores e clínicos de todo o mundo é consensualmente a avaliação do risco de morte súbita nos doentes com SB sintomáticos. A controvérsia prende-se com a determinação do risco de eventos arrítmicos em doentes sem sintomas. (Antzelevitch et al., 2005; Berne et al., 2012)

Segundo Brugada, em doentes cuja apresentação inicial é um episódio de morte súbita abortada, então o risco de novo evento é de 69%. Já em doentes sintomáticos, com padrão ECG espontâneo ou com manifestação inicial de síncope, o risco de morte súbita ronda os 19%. Em doentes assintomáticos este risco é significativamente menor, sendo de aproximadamente 8%. (Antzelevitch et al., 2005; J. Brugada, Brugada, Antzelevitch, et al., 2015)

Estes valores dependem do tempo de seguimento dos doentes, sendo o risco de novo evento em doentes com episódio prévio de morte súbita e SB de 17-62%, num período de follow-up de 48-84 meses, enquanto num doente com episódio sincopal prévio ronda os 6-19%, num período de 24-39 meses. (Berne et al., 2012)

Nos doentes assintomáticos a estratificação de risco é mais complexa, recorrendo a vários marcadores no ECG, privilegiando assim a obtenção de informação através de métodos não invasivos. (Manuscript & Syndrome, 2007)

A combinação de vários marcadores eletrocardiográficos como a magnitude de elevação de ST, amplitude da onda S e a presença de potenciais atrasados, bem como a indutibilidade de TV/FV por estimulação elétrica percutânea, contribuem para a estratificação de risco. (Antzelevitch et al., 2005; Manuscript & Syndrome, 2007)

Outras características do ECG, como a dispersão transmural de repolarização e o intervalo entre o pico e o final da onda T, foram implicadas em outros estudos, mas não de forma consensual. (Manuscript & Syndrome, 2007)

Um estudo de 2005, demonstrou que uma alteração espontânea no segmento ST se associa a um maior risco de eventos de morte súbita subsequentes em indivíduos com um ECG com padrão de Brugada. A presença de episódios sincopais, história familiar de

morte súbita e/ou potenciais tardios podem aumentar o seu valor preditivo. (Ikeda et al., n.d.)

Assim, no grupo dos doentes assintomáticos, estão em maior risco aqueles cujo padrão de ECG é espontâneo, enquanto naqueles cujo padrão típico de Brugada surge apenas após provocação farmacológica com BCC, o risco é mínimo. (Antzelevitch et al., 2005)

Brugada demonstrou uma associação positiva entre a indutibilidade de TV/FV e a ocorrência de morte súbita em doentes assintomáticos. (J. Brugada, Brugada, Antzelevitch, et al., 2015)

Através de um estudo prospetivo com 547 doentes com ECG diagnóstico de SB e sem episódios prévios de morte súbita de origem cardíaca, concluiu que, doentes com SB, embora sem episódios registados de morte súbita abortada têm alto risco de experienciar um episódio; mais, que a indutibilidade de arritmia ventricular sustentada e ainda a história de síncope, são marcadores de mau prognóstico. (J. Brugada, Brugada, & Brugada, 2015)

Contudo, por ser um estudo prospetivo e por haver ainda necessidade de mais estudos que corroborem esta informação, através de maior período de follow-up e com mais indivíduos, estes dois fatores não são usados de forma consensual na estratificação de risco na SB. (Antzelevitch et al., 2005)

Outros autores defendem, contudo que doentes com síncope apresentam um risco superior, especialmente se em doentes com padrão tipo 1 espontâneo. (Manuscript & Syndrome, 2007)

Atualmente são assim referidos e utilizados os seguintes critérios como fatores de risco associados a uma maior probabilidade de desenvolver eventos arrítmicos. Estes incluem (1) sexo masculino; (2) síncope de origem cardíaca; (3) mutações no gene SCN5A; (4) presença de padrão tipo 1 espontâneo; (5) padrão de repolarização precoce nas derivações inferolaterais; (6) onda S em D1; (7) onda T *alternans*; (8) morfologia de QRS fragmentado; (9) carga de padrão Brugada em monitorização por *Holter*; (10) elevação marcada de segmento ST em fase de recuperação pós exercício físico e (11)

indutibilidade de arritmias após estimulação elétrica programada. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Outros marcadores de repolarização foram propostos como estratificadores de risco arritmico em doentes com SB, tais como a diferença entre o pico e o final da onda T, com valor máximo nas derivações V1 e V6. Também se verifica um aumento do rácio (Pico onda T – Final onda T)/QT, com valor máximo em V6. Estes valores parecem aumentados em doentes com SB com episódios arrítmicos, comparativamente com indivíduos saudáveis. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Ambos os marcadores acima descritos refletem alterações na velocidade de repolarização ventricular, como tal podendo aumentar o risco de arritmias por reentrada. No entanto, estes ainda se encontram em revisão. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Assim, em resumo podemos agrupar os fatores utilizados na estratificação de risco de morte súbita da seguinte forma: (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Fatores de risco comuns:

- Padrão tipo 1 espontâneo;
- História de evento cardíaco e/ou síncope por TV/FV;
- Morte súbita cardíaca abortada;
- TV/FV documentada;
- Respiração noturna agónica;
- Potenciais tardios nos ECG de repolarização epicárdica;
- Amplitude da onda T variável;
- Período refratário ventricular <200ms;
- QRS fragmentado;
- QRS prolongado;
- Padrão de repolarização precoce nas derivações íferolaterais;
- Elevada flutuação diária entre os padrões de ECG.

Fatores de Risco controversos:

- História familiar;
- Indutibilidade de TV/FV;
- Idade e género;
- Doentes assintomáticos com história de padrão espontâneo, TV/FV induzível e disfunção do nódulo sinusal.

Doentes com 2-3 fatores de risco têm maior risco de eventos arrítmicos do que aqueles com 0-1. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Assim, nos doentes de alto risco, a proteção de novo evento deve ser protelada através da colocação de CDI. Esta indicação mantém-se para doentes com TV documentada na ausência de episódio de morte súbita, pelo estado de doente sintomático. (Berne et al., 2012; Manuscript & Syndrome, 2007)

Embora sejam atualmente usados dados clínicos e eletrocardiográficos como critérios de diagnóstico, a estratificação de risco continua a ser importante, uma vez que permite uma escolha mais objetiva e informada dos doentes eletivos a colocação de CDI. (Steinfurt et al., 2015)

Esta objetividade é precisa, uma vez que permite evitar a colocação em doentes não elegíveis, poupando os mesmos a complicações a longo prazo do CDI, tais como choques inapropriados, infeções, lesões causadas pelo dispositivo e consequentes cicatrizes. (Romero et al., 2019)

A determinação do risco e estratificação de doentes deve ser feita através da apresentação inicial (síncope de origem cardíaca, TV sustida ou morte súbita abortada), ECG e estudo eletrofisiológico, com estimulação elétrica programada. Este último ponto, ainda que não consensual atualmente, parece ser útil na medida em que permite a observação de atividade arrítmica e anormal no trato de saída do VD. (Malik et al., 2020)

Em suma, prevenção secundária com CDI está indicada em doentes com história de morte súbita abortada ou TV sustida, uma vez que acarretam um maior risco para

eventos arrítmicos futuros, como TV polimórfica ou FV (8%/ano) e, conseqüentemente, maior risco de morte. (Malik et al., 2020)

Em tom conclusivo, podemos inferir que a estratificação de risco é imprescindível, especialmente em doentes sintomáticos e de alto risco, uma vez que permite a prevenção secundária atempada de novos eventos arrítmicos anualmente. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Embora mais desafiante, a estratificação de doentes assintomáticos deve ser feita, pelo risco de morte súbita, embora que menor. (I. J. C. Heart et al., 2020)

Tratamento

Com base na estratificação de risco, definimos a terapêutica. Podemos dividir as intervenções terapêuticas em (1) implantação de CDI; (2) abordagem farmacológica e (3) ablação por radiofrequência. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Para além das medidas mencionadas, podemos ainda reduzir o risco nestes doentes através de alterações no estilo de vida, tais como a não ingestão de bebidas alcoólicas, tratamento imediato da febre com antipiréticos e evicção de medicamentos agravantes da doença. (Snir & Raju, 2019)

Implantação de CDI

A implantação de CDI é aceite como 1ª linha terapêutica em doentes com SB de alto risco. Importante ressaltar a elevada taxa de complicações, especialmente em doentes mais jovens, com uma taxa a 10 anos de choques inapropriados de 37% e de falha do sistema de 29%. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Estas complicações devem ser evitadas através de monitorização à distância, pelos centros médicos de referência e, são menos frequentes em CDI subcutâneos, devendo ser priorizada a sua colocação. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Os CDI são considerados razoáveis (indicação Classe IIa) em doentes com SB sintomáticos, com padrão tipo 1. Esta decisão deve ser, contudo, tomada para cada doente, individualmente, e com base na experiência do clínico, padrão de ECG, idade, género e preferência do doente. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Em doentes assintomáticos com padrão tipo 1 espontâneo, se estudo eletrofisiológico compatível e TV/FV induzível, então a implantação de CDI poderá ser considerada. Nos doentes sem sintomas, e sem nenhuma das características referidas, a colocação de CDI não está indicada. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Abordagem Farmacológica

O único fármaco com eficácia, tolerado e no mercado atualmente é a quinidina. Os fármacos bloqueadores das correntes transitórias de saída disponíveis não são seletivos e, como tal, não podem ser utilizados, embora dirigidos ao mecanismo arritmogénico. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Este fármaco atua reduzindo a corrente transitória de saída durante a repolarização epicárdica e normaliza o potencial de ação, prevenindo os circuitos de reentrada e a formação de TV polimórfica. (Snir & Raju, 2019)

A eficácia de quinidina em monoterapia na prevenção a longo prazo de arritmias ventriculares malignas após a implantação de CDI foi demonstrada em múltiplos estudos retrospectivos, com eliminação total de choques apropriados em 66% dos doentes e redução deste número nos restantes, num dos ensaios. (Malik et al., 2020; Snir & Raju, 2019)

Deste modo, o tratamento com quinidina pode ser considerado como um adjuvante em doentes com CDI implantado que relatem tempestades arrítmicas e/ou com um número elevado de choques apropriados, ou como alternativa em doentes com contra-indicação para implantação de CDI. (Snir & Raju, 2019)

Contudo, um dos problemas do uso de quinidina como alternativa ao CDI é a sua baixa adesão e consequente interrupção de tratamento, pelo aparecimento de efeitos adversos gastrointestinais. Não obstante, o seu uso numa dose baixa (<600mg/dia) parece ser bem tolerado. (Malik et al., 2020; Snir & Raju, 2019)

A dose de uso empírico de quinidina recomendada varia entre os 600-900mg por dia, comprovado num estudo versus placebo. (Malik et al., 2020)

Referir ainda que o fármaco se associa a um aumento de intervalo QT e, como tal, paradoxalmente poderá induzir também arritmias ventriculares através de um mecanismo diferente. Esta preocupação leva a um uso limitado de quinidina em doentes assintomáticos, de baixo risco. (Snir & Raju, 2019)

Ablação por Radiofrequência

Esta terapêutica, por ser de extrema relevância para o caso clínico em estudo, será abordada mais detalhadamente no tópico seguinte.

Ablação por Radiofrequência

O uso de ablação por radiofrequência para suprimir substratos arritmogênicos focais tem sido descrito desde a última década. (Argenziano & Antzelevitch, 2019; Malik et al., 2020; Snir & Raju, 2019)

Em 2011, foi apresentada uma promissora inovação na terapêutica da SB, recorrendo à ablação por radiofrequência. Estes demonstraram que a aplicação desta técnica nas regiões epicárdicas do trato de saída do VD caracterizadas por potenciais atrasados e eletrogramas bipolares fracionados, reduzem significativamente a vulnerabilidade arritmica e as manifestações eletrocardiográficas desta doença. (Argenziano & Antzelevitch, 2019; Malik et al., 2020)

Neste estudo, num seguimento de (20 +/- 6 meses) os doentes não relatavam episódios de TV/FV. (Argenziano & Antzelevitch, 2019)

Usando preparações de VD caninos, foi ainda demonstrado que, em modelos experimentais, a ablação epicárdica do trato de saída desta região, suprimia a manifestação de ondas J e a elevação do segmento ST, abolindo assim qualquer atividade arritmica. (Malik et al., 2020; Snir & Raju, 2019)

Outros estudos demonstraram ainda que, para além da presença de potenciais atrasados e eletrogramas bipolares fracionados, alterações histológicas e moleculares, como inflamação, fibrose e baixa expressão de conexina 43, foram encontradas na região epicárdica anterior do trato de saída do VD. (Romero et al., 2019)

Após estas descobertas, fundamentou-se então a razão pela qual a ablação epicárdica tem maior eficácia (98,3%) do que uma abordagem endocárdica (34,8%), como realizado inicialmente, pela localização do substrato arritmico. (Romero et al., 2019)

Estas novas alterações registadas fundamentaram da ablação deste substrato anormal como uma técnica terapêutica viável na SB, podendo a mesma, progressivamente tornar-se uma forma de “cura” para doentes selecionados. (Romero et al., 2019)

Assim, em Portugal, no ano de 2014, é publicado o relato de um caso clínico de uma doente com SB, de 50 anos, sintomática, com vários episódios de morte súbita abortada na sequência de tempestades arrítmicas e sem resposta positiva a implantação de CDI nem terapêutica com quinidina, sem queixas e/ou registo ECG de doença após submissão a ablação por radiofrequência. (Cortez-dias et al., 2014)

Mais, em 2015, Josep Brugada e Carlo Pappone, concluem que nos doentes com SB existe uma relação entre o padrão anormal de ECG, a extensão do substrato epicárdico e a indutibilidade de TV/FV, sendo que a ablação deste substrato poderia eliminar o fenótipo típico da doença. (J. Brugada, Pappone, et al., 2015)

Neste estudo, 14 doentes de sexo masculino foram submetidos a mapeamento epicárdico do VD, antes e depois da administração de fleicanida (BCC que pode potenciar o aparecimento de atividade arritmogénica, facilitando a sua localização), demonstrando substrato arritmogénico nestas regiões. Posteriormente submetidos a ablação por radiofrequência, aquando do remapeamento, não se visualizava substrato e TV/FV não eram já induzíveis. (J. Brugada, Pappone, et al., 2015)

Havendo necessidade, por parte dos autores, de mais dados para comprovar a conclusão retirada deste estudo, decidem nesse mesmo ano, realizar conjuntamente um novo estudo, desta vez com uma amostra maior. (J. Brugada, Pappone, et al., 2015; Pappone et al., 2017)

Surge assim um estudo prospetivo para investigar a metodologia e resultados do mapeamento/ablação por radiofrequência de substrato epicárdico no VD. (Pappone et al., 2017)

Um total de 135 doentes com Brugada sintomático, com CDI implantado foram incluídos neste estudo, com um *endpoint* primário que consistiu na identificação e eliminação destes substratos, culminando num padrão de ECG normal e sem TV/FV induzíveis. (Pappone et al., 2017)

Obtiveram-se mapas tridimensionais antes e depois de injeção de ajmalina, que determinaram o substrato eletrofisiológico arritmogénico. (Pappone et al., 2017)

Abril' 2021

Durante um follow-up de 10 meses, o ECG manteve-se normal, mesmo após injeção de ajmalina, exceto em 2 doentes, que mantiveram potencial arritmogénico induzível, no epicárdio do VD. (Pappone et al., 2017)

Desta forma, e com base na literatura, a ablação por radiofrequência pode ser uma terapia “*life-saving*” em casos, de outra forma, incontroláveis, podendo ser considerada recomendação Classe IIb em doentes Brugada com choques apropriados frequentes devido a tempestades arrítmicas recorrentes. (Argenziano & Antzelevitch, 2019; Malik et al., 2020)

Dizer ainda que, a única complicação reportada em todos os estudos referentes ao método de ablação consiste numa pericardite pós-procedimento. (Malik et al., 2020)

Concluir ressalvando que apenas um pequeno número de estudos, com um período de seguimento limitado reportou resultados de sucesso da técnica de ablação em doentes sintomáticos, sendo preciso estudos com amostras maiores e com maiores períodos de follow-up, no futuro. (Snir & Raju, 2019)

Conclusão

A Síndrome de Brugada é uma patologia recentemente descrita, com características clínicas e eletrocardiográficas únicas a ter em consideração, cujo diagnóstico é baseado nos achados clínicos e eletrocardiográficos, somados a história familiar e/ou teste genético compatíveis.

Destacam-se como dados relevantes da história clínica destes doentes, os seguintes: PCR inexplicada ou FV/TV polimórfica documentada, respiração noturna agónica, síncope por arritmia suspeita de etiologia não esclarecida e/ou flutter auricular/FA em doentes com <30 anos sem etiologia alternativa, e ainda, elementos diagnósticos no ECG, os próximos: padrão espontâneo tipo 1, ou induzido por febre em derivações precordiais ou um padrão tipo 2/3 que se converte em tipo 1 após provocação farmacológica.

Antes definida como uma doença de etiologia puramente genética, é agora incluída no vasto conjunto de entidades clínicas das cardiomiopatias ventriculares, pela possível existência de doença estrutural, com foco no trato de saída do VD, com achados histológicos próprios da SB, embora ainda não incluídos nos critérios de diagnóstico atuais.

A terapêutica atual, ainda baseada na toma de quinidina em monoterapia ou associada a implantação de CDI em doentes selecionados, justificados pelos episódios recorrentes de síncope e morte súbita cardíaca por tempestades arrítmicas, parece caminhar em direção a uma nova terapêutica, focada na eliminação da alteração estrutural do VD, a ablação por radiofrequência.

A ablação por radiofrequência aplicada à SB é ainda uma técnica recente, tendo ganho maior relevo desde 2015, altura a partir da qual centros de referência europeus começaram a recorrer a este procedimento como arma terapêutica em doentes selecionados. Embora ainda recente e com muito caminho a percorrer até ser utilizada como terapêutica de 1ª linha e, numa maior amostra de doentes com a síndrome, os

resultados positivos na quase totalidade dos doentes submetidos a este tipo de intervenção, parecem apontar nesse sentido.

Atualmente, as faltas de consenso na fisiopatologia desta doença tornam o diagnóstico e terapêutica, bem como *follow up* adequados, um desafio constante para a comunidade médica e científica.

Assim, em suma, a compreensão dos aspetos complexos e não consensuais desta doença exigem ainda mais investigação a nível internacional e nacional, para benefício do prognóstico destes doentes, ainda desfavorável atualmente.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina de Lisboa e a todo o corpo docente, pela formação académica e pelo contributo em termos de crescimento pessoal e profissional.

Ao Doutor Gustavo Silva, professor, médico e co-orientador, pela disponibilidade e motivação ao longo da realização deste trabalho, bem como pelos conselhos e esclarecimentos prestados.

Ao Professor Doutor Daniel Caldeira, professor, médico e orientador, pela disponibilidade e esclarecimentos prestados durante a realização desta dissertação.

À minha família, pelo apoio e incentivo, apelando sempre ao mérito e esforço académicos, ao longo de todo o meu percurso enquanto estudante desta tão nobre casa.

A todos os meus colegas de curso, pela inspiração para ser sempre um estudante melhor.

Aos meus colegas e amigos a quem tenho o prazer de chamar família, pela motivação incansável e pelo apoio em todos os momentos no decorrer da nossa formação.

Aos meus amigos que, não sendo meus colegas, contribuíram direta ou indiretamente para a realização e finalização deste trabalho.

Bibliografia

- Abbott, G. W. (2017). *HHS Public Access*. 593(2), 249–260.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.069.KCNE4>
- Aizawa, Y., & Tamura, M. (1990). *Idiopathic ventricular fibrillation and intraventricular block Ablation and coagulation of myocardial tissue by means of a pulsed lithium : YAG laser. 1.*
- Akai, J., Y. N. M., Sakurada, H., Shirai, N., Ueda, K., Kitabatake, A., Nakazawa, K., Kimura, A., & Hiraoka, M. (2000). *A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome.* 479, 29–34.
- Amin, A. S., Verkerk, A. O., Bhuiyan, Z. A., Wilde, A. A. M., & Tan, H. L. (2005). *Novel Brugada syndrome-causing mutation in ion-conducting pore of cardiac Na⁺ channel does not affect ion selectivity properties.* 291–301.
- Antzelevitch, C. (2001a). *FOCUSSED ISSUE : Cardiac heterogeneity Electrical heterogeneity within the ventricular wall.* 527, 517–527.
- Antzelevitch, C. (2001b). *The Brugada Syndrome : Ionic Basis and Arrhythmia Mechanisms.* 12(2), 268–272.
- Antzelevitch, C., Brugada, P., Brugada, J., & Brugada, R. (2005). *Brugada Syndrome : From Cell to Bedside.* January, 9–54.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2004.04.005>
- Antzelevitch, C., & Patocskai, B. (2016). *Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects.* *Current Problems in Cardiology*, 41(1), 7–57. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2015.06.002>
- Argenziano, M., & Antzelevitch, C. (2019). *HHS Public Access*. 16(6), 387–404.
<https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1475230.Recent>
- Bartelings, M. (1989). *The outflow tract of the heart - embryologic and morphologic*

correlations. 22, 289–300.

Batchvarov, V. N. (2014). The brugada syndrome - Diagnosis, clinical implications and risk stratification. *European Cardiology Review* , 9(2), 82–87.

<https://doi.org/10.15420/ecr.2014.9.2.82>

Behr, E. R., Savio-galimberti, E., Barc, J., Holst, A. G., Petropoulou, E., Prins, B. P., Jabbari, J., Torchio, M., Berthet, M., Mizusawa, Y., Yang, T., Nannenber, E. A., Dagradi, F., Weeke, P., Bastiaenan, R., Ackerman, M. J., Haunso, S., Leenhardt, A., Ka, S., ... Olesen, M. (2015). *Role of common and rare variants in SCN10A : results from the Brugada syndrome QRS locus gene discovery collaborative study*. 520–529. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv042>

Benson, D. W., Wang, D. W., Dymont, M., Knilans, T. K., Fish, F. A., Strieper, M. J., Rhodes, T. H., & George, A. L. (2003). *Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A)*. 112(7).

<https://doi.org/10.1172/JCI200318062.Introduction>

Berne, P., Brugada, J., & Characteristics, G. (2012). *Genetic Basis of BS*. 76(July).

<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0717>

Bezzina, C. R., Rook, M. B., Groenewegen, W. A., Herfst, L. J., Wal, A. C. Van Der, Lam, J., Jongasma, H. J., Wilde, A. A. M., & Mannens, M. M. A. M. (2015). *R225W) in SCN5A Associated With Severe Cardiac Conduction Disturbances and Degenerative Changes in the Conduction System*. 159–169.

<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000052672.97759.36>

Bezzina, C., Veldkamp, M. W., Berg, M. P. Van Den, Postma, A. V, Rook, M. B., Viersma, J., Langen, I. M. Van, Tan-sindhunata, G., Bink-boelkens, M. T. E., Hout, A. H. Van Der, Mannens, M. M. A. M., & Wilde, A. A. M. (1999). *A Single Na⁺ Channel Mutation Causing Both Long-QT and Brugada Syndromes*. 1206–1213.

Boczek, N. J. J., Ye, D., Johnson, E. K., Wang, W., Crotti, L., Tester, D. J., Schwartz, P. J., Nerbonne, J. M., Ackerman, M. J., Boczek, N. J., Ye, D., Johnson, E. K., Wang, W., Crotti, L., & Tester, D. J. (2014). *Characterization of SEMA3A -Encoded Semaphorin*

Abril' 2021

as a Naturally Occurring Kv4.3 Protein Inhibitor and its Contribution to Brugada Syndrome Dagradi, Yuka Mizusawa, Margherita Torchio, Mariëlle Alders, John R Giudicessi, Arthur M Wilde, *The online v.*

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303657>

Bolinder, J., Bolinder, J., & Medical, S. (1983). *Neural Crest Cells Contribute to Normal Aorticopulmonary Septation*. 8, 8–10.

Boukens, B. J., Sylva, M., Vries, C. D. G., Remme, C. A., Bezzina, C. R., Christoffels, V. M., & Coronel, R. (2013). *Residual Embryonic Slow Conduction in the Adult Right Ventricular Outflow Tract Short Communication*. 15, 137–141.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301565>

Brugada, J., Brugada, R., Antzelevitch, C., Towbin, J., Nademanee, K., & Brugada, P. (2015). *Long-Term Follow-Up of Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Right Bundle-Branch Block and ST-Segment Elevation in Precordial Leads V1 to V3*.

Brugada, J., Brugada, R., & Brugada, P. (2015). *Determinants of Sudden Cardiac Death in Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Brugada Syndrome and*. 3092–3097. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000104568.13957.4F>

Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P., & Corrado, D. (2002). *Mini-Review : Current Perspective Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome Consensus Report*. 2514–2519. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000034169.45752.4A>

Brugada, J., Pappone, C., Berruezo, A., Vicedomini, G., Manguso, F., Ciconte, G., Giannelli, L., & Santinelli, V. (2015). *Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation*. 39. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003220>

Brugada, P., & Brugada, J. (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(6), 1391–1396. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90253-J](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90253-J)

- Brugada, P., Brugada, J., & Roy, D. (2013). Brugada syndrome 1992-2012: 20 years of scientific excitement, and more. *European Heart Journal*, 34(47), 3610–3615. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh113>
- Brugada, R., Brugada, J., Antzelevitch, C., Kirsch, G. E., Potenza, D., Towbin, J. A., & Brugada, P. (2000). *Sodium Channel Blockers Identify Risk for Sudden Death in Patients With ST-Segment Elevation and Right Bundle Branch Block but Structurally Normal Hearts*. 510–515.
- Brugada, R., Brugada, J., Brugada, P., Ortiz-lopez, R., Wang, Z., Antzelevitch, C., Brien, R. E. O., Schulze-bahr, E., Keating, M. T., Jeffrey, A., & Wang, Q. (1998). *Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation*. 293–296.
- Burashnikov, E., Pfeiffer, R., Barajas-martinez, H., Delpón, E., Hu, D., Desai, M., Borggrefe, M., Häissaguerre, M., Kanter, R., Pollevick, G. D., Guerchicoff, A., Laiño, R., Marieb, M., Nademanee, K., Nam, G., Robles, R., Schimpf, R., Stapleton, D. D., Viskin, S., ... Antzelevitch, C. (2010). Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *HRTM*, 7(12), 1872–1882. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.08.026>
- Conte, G., Caputo, M. L., Regoli, F., Moccetti, T., Brugada, P., & Auricchio, A. (2016). *Arrhythmia Mechanisms Brugada Syndrome and Early Repolarisation : Distinct Clinical Entities or Different Phenotypes of the Same Genetic Disease ?* 84–89. <https://doi.org/10.15420/AER.2016.23.2>
- Corrado, D., Basso, C., Buja, G., & Nava, A. (2001). *Right Bundle Branch Block , Right Precordial ST-Segment*.
- Cortez-dias, N., Marta, L., & Bernardes, A. (2014). *Revista Portuguesa de*. 33(5). <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.01.010>
- Curcio, A., Santarpià, G., & Indolfi, C. (2017). The Brugada syndrome — From gene to therapy —. *Circulation Journal*, 81(3), 290–297. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0971>

- D, M., Brugada, J., Ph, D., Brugada, P., & Ph, D. (2014). *BRUGADA SYNDROME. 1*, 25–28.
- Delpo, E., Cordeiro, J. M., Erik, P., Thomsen, B., Guerchicoff, A., Pollevick, G. D., Wu, Y., Kanters, J. K., Larsen, C. T., Burashnikov, E., Christiansen, M., & Antzelevitch, C. (2015). *Functional Effects of KCNE3 Mutation and Its Role in the Development of Brugada Syndrome*. 209–219. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.748103>
- Diego, J. M. Di, & Antzelevitch, C. (n.d.). *Pinacidil-Induced Electrical Heterogeneity and Extrasystolic Activity in Canine Ventricular Tissues Does Activation of ATP-Regulated Potassium Current Promote Phase 2 Reentry ?*
- Diego, J. M. Di, & Antzelevitch, C. (1839). *High [Ca²⁺] O-Induced Electrical Heterogeneity and Extrasystolic Activity in Isolated Canine Ventricular Epicardium Phase 2 Reentry*. 1839–1851.
- Dumaine, R., Towbin, J. A., Brugada, P., Vatta, M., Nesterenko, D. V, Nesterenko, V. V, Brugada, J., Brugada, R., & Antzelevitch, C. (2015). *Ionic Mechanisms Responsible for the Electrocardiographic Phenotype of the Brugada Syndrome Are Temperature Dependent*.
- Elevation, S. (2015). *Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With*. 1660–1667.
- Fish, J. M., & Antzelevitch, C. (2003). *Cellular and Ionic Basis for the Sex- related Difference in the Manifestation of the Brugada Syndrome and Progressive Conduction Disease Phenotypes*. 36(2), 173–179.
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2003.09.054>
- Franco, A. Del, Pugliese, N. R., Gabutti, A., Meini, M., & Passino, C. (n.d.). *Relation between myocardial oedema and cocaine assumption in heavy-user asymptomatic cocaine addicts Generation and characterization of SCN5A loss-of-function mutant TOWARDS BETTER UNDERSTANDING AND TREATMENT OF ARRHYTHMIAS : LESSONS FROM GENETICS ? 2200733*.

- Frustaci, A., Priori, S. G., Pieroni, M., Chimenti, C., Napolitano, C., Rivolta, I., Sanna, T., Bellocci, F., & Russo, M. A. (2015). *Cardiac Histological Substrate in Patients With Clinical Phenotype of Brugada Syndrome*.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.520999>
- Ghouse, J., Have, C. T., Skov, M. W., Andreasen, L., Ahlberg, G., Nielsen, J. B., Skaaby, T., Olesen, S., Grarup, N., Linneberg, A., Pedersen, O., Vestergaard, H., Haunsø, S., Svendsen, J. H., Hansen, T., Kanters, J. K., & Olesen, M. S. (2016). *Original Research Article Numerous Brugada syndrome – associated genetic variants have no effect on J-point elevation , syncope susceptibility , malignant cardiac arrhythmia , and all-cause mortality*. August, 1–8.
<https://doi.org/10.1038/gim.2016.151>
- Giudicessi, J. R., Ye, D., Tester, D. J., Crotti, L., Mugione, A., Nesterenko, V. V., Albertson, R. M., Antzelevitch, C., Schwartz, P. J., & Ackerman, M. J. (2011). *Transient outward current (I to) gain-of-function mutations in the KCND3 -encoded Kv4 . 3 potassium channel and Brugada syndrome*.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.021>
- Groot, A. C. G., Bartelings, M. M., Deruiter, M. C., & Poelmann, R. E. (2005). *Basics of Cardiac Development for the Understanding of Congenital Heart Malformations*. 57(2), 169–176. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000148710.69159.61>
- Heart, I. J. C., Hou, K., Li, C., Lee, S., Yin, C., Liu, T., Ngarmukos, T., Conte, G., Yan, G., Sy, R. W., Letsas, K. P., & Tse, G. (2020). Brugada syndrome : A comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies. *IJC Heart & Vasculature*, 26, 100468. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100468>
- Heart, P., Society, R., Borggrefe, M., Corrado, D., Guo, J., Sacher, F., Shimizu, W., Viskin, S., & Wilde, A. A. M. (2016). *J-Wave syndromes expert consensus conference report : Emerging concepts and gaps in knowledge*.
<https://doi.org/10.1093/europace/euw235>
- Ikeda, T., Takami, M., Sugi, K., Mizusawa, Y., Sakurada, H., & Yoshino, H. (n.d.).

Noninvasive Risk Stratification of Subjects with a Brugada-Type Electrocardiogram and No History of Cardiac Arrest. 12670698, 396–403.

Kawada, S., Morita, H., Antzelevitch, C., Morimoto, Y., Nakagawa, K., Watanabe, A., Nishii, N., Nakamura, K., & Ito, H. (2018). Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(6), 724–730. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.02.009>

Krishnan, S. C., & Antzelevitch, C. (n.d.). *Flecainide-Induced Arrhythmia in Canine Ventricular Epicardium*. 562–573.

Kurita, T., Shimizu, W., Inagaki, M., & Suyama, K. (2002). *The Electrophysiologic Mechanism of ST-Segment Elevation in Brugada Syndrome*. 40(2), 0–4.

Kyndt, F., Probst, V., Potet, F., Demolombe, S., Chevallier, J., Baro, I., & Moisan, J. (2001). *Novel SCN5A Mutation Leading Either to Isolated Cardiac Conduction Defect or Brugada Syndrome in a Large French Family*. 3081–3087.

Leoni, A., Gavillet, B., Scouarnec, S. Le, Schott, J., Demolombe, S., Marec, L., Huang, C. L. H., Colledge, W. H., Grace, A. A., Wilde, A. A., Mohler, P. J., Escande, D., Abriel, H., & Charpentier, F. (2010). *Variable Na^v1.5 Protein Expression from the Wild-Type Allele Correlates with the Penetrance of Cardiac Conduction Disease in the Scn5a + / 2 Mouse Model*. 5(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009298>

Loussouarn, G., Hara, T. O., Mabo, P., & Dina, C. (2016). *Dysfunction of the Voltage-Gated K⁺ Channel β 2 Subunit in a Familial Case of Brugada Syndrome*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003122>

Malik, B. R., Hospital, H., & Corporation, H. M. (2020). *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association Brugada Syndrome : Clinical Features , Risk Stratification , and Management*. 21(2), 88–96. <https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS>

Manuscript, A. (2007). *NIH Public Access*. 113(11), 1393–1400.

Abril' 2021

- Manuscript, A. (2012). *NIH Public Access*. 3(1), 23–45.
<https://doi.org/10.1016/j.ccep.2010.10.012.Overview>
- Manuscript, A., Link, T., & Hypothermia, B. (2006). *NIH Public Access*. 15(8), 942–944.
- Manuscript, A., & Syndrome, B. (2006). *NIH Public Access*. 1(2), 210–217.
- Manuscript, A., & Syndrome, B. (2007). *NIH Public Access*. 29(10), 1130–1159.
- Morita, H., Zipes, D. P., Morita, S. T., & Wu, J. (2007). *Differences in arrhythmogenicity between the canine right ventricular outflow tract and anteroinferior right ventricle in a model of Brugada syndrome*.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.08.030>
- Nagase, S., Kusano, K. F., & Morita, H. (2002). *Epicardial Electrogram of the Right Ventricular Outflow Tract in Patients With the Brugada Syndrome Using the Epicardial Lead*. 39(12).
- Nogami, A., Sheppard, M. N., Veerakul, G., & Behr, E. R. (2015). *Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome*. 66(18).
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.862>
- Ohno, S., Zankov, D. P., & Ding, W. (2011). *KCNE5 (KCNE1L) Variants Are Novel Modulators of Brugada Syndrome and Idiopathic Ventricular Fibrillation*. 5.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.959619>
- Pappone, C., Brugada, J., Vicedomini, G., Ciconte, G., Manguso, F., Saviano, M., Vitale, R., Cuko, A., Giannelli, L., Calovic, Z., Conti, M., Pozzi, P., Natalizia, A., Crisà, S., Borrelli, V., Brugada, R., Sarquella-Brugada, G., Guazzi, M., Frigiola, A., ... Santinelli, V. (2017). Electrical Substrate Elimination in 135 Consecutive Patients with Brugada Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(5), 1–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005053>
- Parreira, L. (2020). *Idiopathic Premature Ventricular Contractions From the Outflow Tract Display an Underlying Substrate That Can Be Unmasked by a Type 2 Brugada Electrocardiographic Pattern at High Right Precordial Leads*. 11(August), 1–11.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00969>

Ponnusamy, M., Liu, F., Zhang, Y., Li, R., Zhai, M., Liu, F., Zhou, L., Liu, C., Yan, K., Dong, Y., Wang, M., Qian, L., Shan, C., Xu, S., Wang, Q., Zhang, Y., Li, P., Zhang, J., Wang, K., ... Hospital, F. (n.d.). *The Long Non-Coding RNA CPR Regulates Cardiomyocyte Proliferation and Cardiac Repair*.

Priori, S. G., Chairperson, H. R. S., Wilde, A. A., Chairperson, E., Horie, M., Chairperson, A., Cho, Y., Chairperson, A., Brugada, J., Chiang, C., Huikuri, H., Kannankeril, P., Shimizu, W., Tomaselli, G., & Tracy, C. (2013). Executive Summary : HRS / EHRA / APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*, *10*(12), e85–e108. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.021>

Romero, J., Li, D. L., Avendano, R., Diaz, J. C., Tung, R., & Biase, L. Di. (2019). *Clinical Arrhythmias Brugada Syndrome : Progress in Genetics , Risk Stratification and Management Clinical Arrhythmias*. 19–27.

Sande, J. N., Coronel, R., Conrath, C. E., Driessen, A. H. G., Groot, J. R. De, Tan, H. L., Nademanee, K., Wilde, A. A. M., Bakker, J. M. T. De, & Dessel, P. F. H. M. Van. (2015). *ST-Segment Elevation and Fractionated Electrograms in Brugada Syndrome Patients Arise from the Same Structurally Abnormal Subepicardial RVOT Area but Have a Different Mechanism*. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003366>

Sendfeld, F., Selga, E., Scornik, F. S., Pérez, G. J., Mills, N. L., & Brugada, R. (2019). Experimental models of brugada syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092123>

Sheikh, A. S., & Ranjan, K. (2014). *Brugada syndrome : a review of the literature*. *14*(5), 482–489.

Shimizu, W., Schulze-bahr, E., Tan, H., & Wilde, A. (2014). *Special Report*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51>

- Shu, J., Zhu, T., Yang, L., Cui, C., & Yan, G. (2005). *ST-segment elevation in the early repolarization syndrome , idiopathic ventricular fibrillation , and the Brugada syndrome : cellular and clinical linkage B. 38, 26–32.*
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2005.06.006>
- Simard, C., Syam, N., Salle, L., Liu, H., Probst, V., Morel, J., Millat, G., Lopez, M., Abriel, H., Schott, J., Guinamard, R., & Bouvagnet, P. (2013). *Molecular Genetics and Functional Anomalies in a Series of 248 Brugada Cases with 11 Mutations in the TRPM4 Channel. 8(1).* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054131>
- Skinner, J. R., Chung, S., Montgomery, D., Mcculley, C. H., Crawford, J., French, J., & Rees, M. I. (2005). *Near-miss SIDS due to Brugada syndrome. 528–530.*
<https://doi.org/10.1136/adc.2004.058115>
- Snir, A. D., & Raju, H. (2019). Current Controversies and Challenges in Brugada Syndrome. *European Cardiology Review , 14(3), 169–174.*
<https://doi.org/10.15420/ecr.2019.12.2>
- Steinfurt, J., Biermann, J., Bode, C., & Odening, K. E. (2015). *The Diagnosis , Risk Stratification , and Treatment of Brugada Syndrome. 394–401.*
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0394>
- Tse, G., Liu, T., Li, K. H. C., Laxton, V., Chan, Y. W. F., Keung, W., Li, R. A., Yan, B. P., & Walton, R. D. (2016). *Electrophysiological Mechanisms of Brugada Syndrome : Insights from Pre-clinical and Clinical Studies. 7(October).*
<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00467>
- Valdivia, C. R., Tester, D. J., Rok, B. A., Porter, C. J., Munger, T. M., Jahangir, A., Makielski, J. C., & Ackerman, M. J. (2004). *A trafficking defective , Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. 62, 53–62.*
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.01.022>
- Wang, Q. I., Sc, B., Ohno, S., Ph, D., Ding, W., Ph, D., Fukuyama, M., Miyamoto, A., Ph, D., Itoh, H., Ph, D., Makiyama, T., Ph, D., Wu, J. I. E., Ph, D., Bai, J., Sc, B., Hasegawa, K., Shinohara, T., ... Ph, D. (2009). *Gain-of-Function KCNH2 Mutations*

in Patients with Brugada Syndrome. 522–530. <https://doi.org/10.1111/jce.12361>

Yan, G., & Antzelevitch, C. (1996). *Cellular Basis for the Electrocardiographic J Wave*. 93(2), 372–379.

Yan, G., Lankipalli, R. S., Burke, J. F., Musco, S., & Kowey, P. R. (2003). *Ventricular Repolarization Components on the Electrocardiogram Cellular Basis and Clinical Significance*. 42(3). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00713-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00713-7)

Yan, G., Shimizu, W., & Antzelevitch, C. (2015). *Characteristics and Distribution of M Cells in Arterially Perfused Canine Left Ventricular Wedge Preparations*. 1921–1928.

Zhang, J., Sacher, F., Hoffmayer, K., Hara, T. O., Strom, M., Cuculich, P., Silva, J., Cooper, D., Faddis, M., Hocini, M., Haïssaguerre, M., Scheinman, M., & Rudy, Y. (2015). *Cardiac Electrophysiological Substrate Underlying the ECG Phenotype and Electrogram Abnormalities in Brugada Syndrome Patients*. 1950–1959. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013698>