

Desfibrilador na Síndrome de Brugada

José Carlos Pachón Mateos
Enrique Indalecio Pachón Mateos
Juán Carlos Pachón Mateos

A síndrome de Brugada é caracterizada por eletrocardiograma com morfologia de bloqueio de ramo direito associado a supradesnivelamento do segmento ST, de V1 a V3 e arritmias ventriculares malignas. Frequentemente é a responsável por síncope e mesmo por morte súbita inesperada em portadores de coração aparentemente normal. Foi descrita em 1992 pelos irmãos Brugada. Trata-se de uma patologia de origem genética relacionada à mutação do gene SCN5A.

FISIOPATOLOGIA

A Síndrome de Brugada é essencialmente uma doença eletrofisiológica. Do ponto de vista anatômico e histológico o coração é normal. As alterações estruturais ou são inexistentes ou são inespecíficas, raras e pouco significativas. O problema principal é a “instabilidade elétrica” do miocárdio ventricular, responsável pelas arritmias e “morte súbita”. Os estudos tem mostrado que se trata de uma anormalidade genética que resulta na má formação dos canais de sódio sendo portanto considerada uma “canalopatia”. Na ausência de cardiopatia associada não ocorre insuficiência cardíaca.

Um aspecto interessante na Síndrome de Brugada é que a anormalidade eletrofisiológica não é homogênea conduzindo a uma heterogeneidade da parede ventricular. Num corte transversal a parede ventricular normal é caracterizada por 3 camadas:

1. subendocárdica (interna);
2. central, constituída pelas células “M” e,
3. subepicárdica (externa).

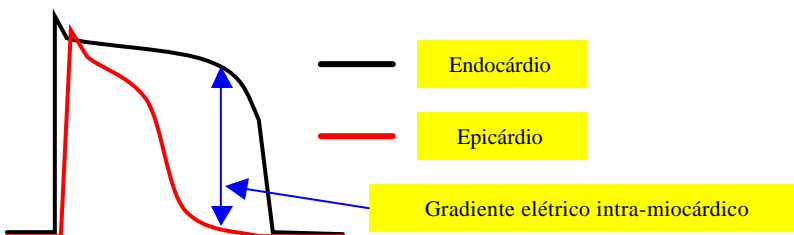


Figura 0 – Esquema dos potenciais de ação transmembrana. A recuperação mais rápida do potencial de ação das células sub-epicárdicas promove o aparecimento de uma diferença de potencial elétrico trans-mural.

O bloqueio dos canais de sódio na camada subepicárdica promove a recuperação mais rápida do potencial de ação nestas células, interrompendo a fase 2 (“plateau”). Desta forma, logo após a despolarização passam a existir áreas do miocárdio “despolarizadas” (fase 2) ao lado de áreas precocemente repolarizadas (fases 3 e 4). Como na fase 2 (“plateau”) o potencial transmembrana é próximo de 0mV e nas fases 3 e 4 o potencial transmembrana tende a -90mV, surge uma diferença de potencial entre estas áreas, responsável pelo supradesnivelamento de ST em V1 a V3 (“onda J”) e tendência à inversão da onda T^{i,ii}.

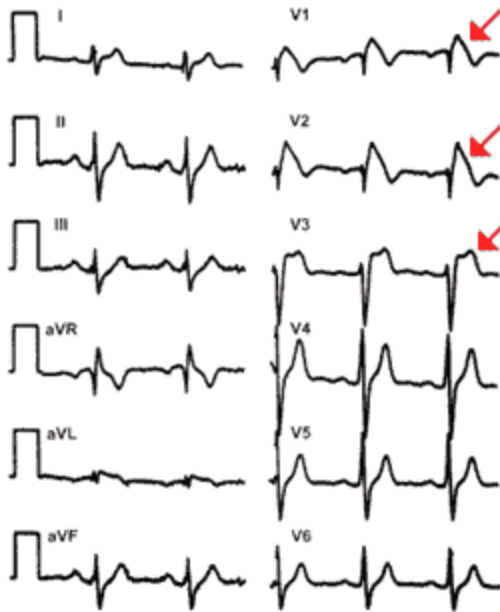


Figura 1 - Eletrocardiograma típico da Síndrome de Brugada mostrando o padrão sugestivo de bloqueio completo do ramo direito, supradesnivelamento de ST de V1 a V3 e tendência a bloqueio AV de primeiro grau. Ramon Brugada Sênior Foundation, www.brugada.org.

Além da alteração eletrocardiográfica, este gradiente de potencial elétrico intramiocárdico favorece o aparecimento de extrasístoles precoces e de taquicardia polimórfica muito rápida (reentrada de fase 2) que poderá evoluir para fibrilação ventricular ocasionando a morte súbita, Figura 2e Figura 4.

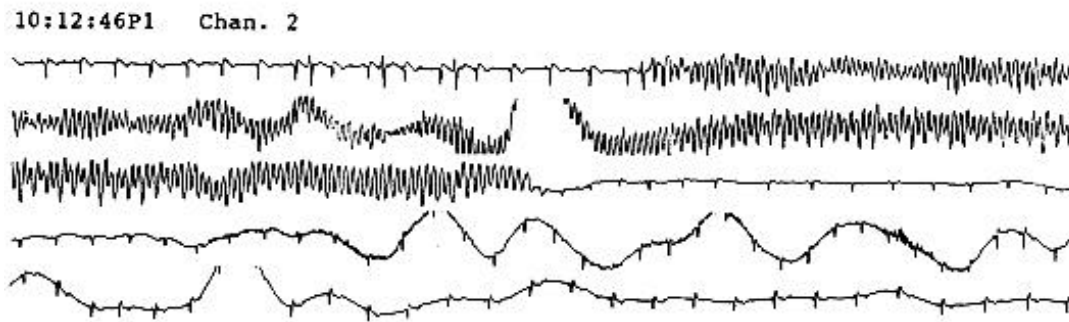


Figura 2 – Caso de taquicardia ventricular polimórfica publicado por Gussakⁱⁱⁱ et al., em portador da Síndrome de Brugada. Observa-se uma extrasístole ventricular precoce (R/T) e repetitiva que inicia a taquicardia. A arritmia reverte espontaneamente para ritmo sinusal. Antes da taquiarritmia era facilmente observado o “Padrão de Brugada” no ECG (distúrbio de condução no ramo direito mais supradesnivelamento de ST). Estas anormalidades desaparecem após a reversão.

Prognóstico

A síndrome de Brugada é uma doença grave pelo risco de morte súbita provocada por fibrilação ventricular geralmente precedida por taquicardia ventricular polimórfica rápida. A literatura tem mostrado, de forma mais ou menos constante que, tanto os pacientes sintomáticos como os assintomáticos apresentam elevada taxa de mortalidade.

Num trabalho recentemente publicado^{iv} foi analisado o seguimento de 334 pacientes portadores do fenótipo de Brugada com as seguintes características: 71 casos haviam sido recuperados de morte súbita (grupo A), 73 apresentavam história de episódios sincopais (grupo B) e 190 eram assintomáticos (grupo C). Foram observados

novos eventos arrítmicos potencialmente fatais em 62%, 19% e 8%, num seguimento médio de 54 ± 54 meses, 26 ± 36 meses e 27 ± 29 meses, respectivamente nos 3 grupos. As curvas atuariais de sobrevivência referentes a estes seguimentos estão mostradas na Figura 3. A recorrência de episódios arrítmicos potencialmente fatais é de aproximadamente 11% ao ano no grupo de pacientes sintomáticos (13,7% nos recuperados de morte súbita e 8,8% nos pacientes com história de síncope). Nos pacientes assintomáticos esta probabilidade é de 5% ao ano.

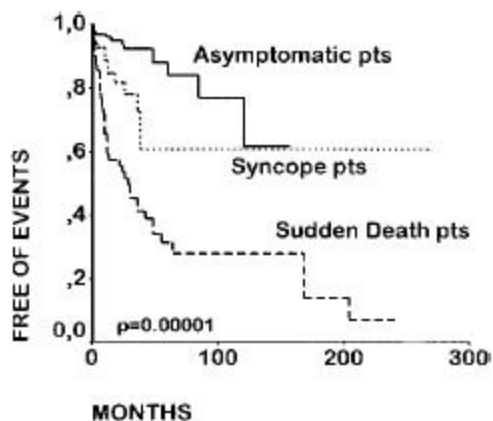


Figura 3 – Análise de eventos arrítmicos (morte súbita ou fibrilação ventricular documentada) na presença de eletrocardiograma com padrão Brugada em indivíduos recuperados de morte súbita, com história de síncope de origem desconhecida e assintomáticos^{iv}.

TRATAMENTO

A síndrome de Brugada é uma condição grave que pode levar a morte súbita mesmo em pacientes assintomáticos. A ausência de um foco definido para a origem das arritmias impossibilita qualquer tentativa de tratamento através de ablação por radiofrequência. Por outro lado a ausência de alterações estruturais miocárdicas consistentes^v, valvulares, coronarianas ou no sistema de condução, tornam inexecutável o tratamento cirúrgico.

Os episódios de fibrilação ventricular são geralmente desencadeados por um tipo específico de extrassístole ventricular com acoplamento curto^{vi}. Em patologias semelhantes, como a fibrilação ventricular idiopática, tem sido possível mapear o foco destas extrassístoles e eliminá-los com ablação por radiofrequência^{vii}, reduzindo significativamente a deflagração de novos episódios. Na síndrome de Brugada entretanto, a supressão de um foco de extrassístole não eliminaria o verdadeiro substrato da doença. Neste caso, a dispersão de refratariedade intramiocárdica permanece, permitindo o nascimento de outras extrassístoles ou favorecendo a instabilidade elétrica a partir de extrassístoles advindas de outras regiões. Não obstante, é muito provável que na Síndrome de Brugada, assim como na fibrilação ventricular idiopática, a eliminação de uma extrassístole repetitiva, comprovadamente deflagradora de fibrilação ventricular, poderá reduzir o número de episódios, sendo uma alternativa terapêutica coadjuvante.

O marcapasso cardíaco isolado também não está indicado no tratamento desta condição. Apesar de alguns trabalhos terem mostrado que pode reduzir eventuais crises de taquiarritmias^{viii,ix} eliminando os períodos de bradiarritmia, o marcapasso não tem a capacidade de corrigir com segurança a instabilidade elétrica ventricular e impedir novos episódios de taquiarritmia. Além disto, após o início de um evento o marcapasso não tem capacidade de revertê-lo.

O tratamento farmacológico também não tem se mostrado confiável. Antiarrítmicos potentes no tratamento das arritmias ventriculares como a flecainida e a procainamida podem inclusive agravar a disfunção eletrofisiológica e ocasionar pró-arritmia^{x,x}. Paradoxalmente, o único antiarrítmico clinicamente disponível, que tem demonstrado propriedades eletrofisiológicas favoráveis na síndrome de Brugada é a quinidina^{xii,xiii} (grupo IA). O efeito desta droga, bloqueando a corrente Ito, compensa parte da anormalidade eletrofisiológica recuperando o potencial de ação sub-epicárdico. Além disto, tem sido demonstrado que a acetilcolina agrava o distúrbio eletrofisiológico na Síndrome de Brugada^{xiv} e a quinidina tem importante efeito anti-colinérgico. O resultado é uma redução do gradiente elétrico trans-mural com tendência a desaparecimento da onda “J” de V1 a V3 e redução da instabilidade elétrica. Apesar deste efeito favorável, não existem dados clínicos seguros que permitam utilizar a quinidina como alternativa terapêutica na prevenção da morte súbita.

Recentemente foi descrita a prevenção da fibrilação ventricular nesta síndrome com o uso do cilostazol^{xv}, um vasodilatador com efeito bloqueador da fosfodiesterase. Também pelo fato de provocar importante vasodilatação periférica acaba produzindo efeito anticolinérgico, de forma semelhante à quinidina. A utilidade clínica deste achado ainda precisa ser definida.

A estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos agrava o distúrbio eletrofisiológico na Síndrome de Brugada^{xiv} ao passo que a estimulação beta-adrenérgica tem efeito favorável. Desta forma, o isoproterenol pode ter efeito supressor das arritmias. Sua utilidade tem sido demonstrada em condições de emergência, principalmente nos casos de extrema gravidade conhecidos como “tormenta elétrica”^{xvi}.

Desfibrilador Cardíaco Implantável

Sem dúvida o desfibrilador cardíaco automático implantável é o tratamento mais seguro para a Síndrome de Brugada. Existe concordância na literatura no sentido de que este deve ser o tratamento indicado para todos os portadores desta síndrome considerados de alto risco. A realização de estudos controlados entre o desfibrilador e alternativas farmacológicas deverão ser, nos próximos anos, de fundamental importância para estabelecer o verdadeiro papel desta modalidade terapêutica. Entretanto, devido ao alto risco desta síndrome, a randomização entre tratamento farmacológico e desfibrilador torna-se impraticável. Isto parece ter sido bem demonstrado pelo estudo DEBUT no qual foi confirmada a superioridade do desfibrilador em relação ao tratamento farmacológico, neste caso os betabloqueadores.

Estudo DEBUT – (Defibrillator versus beta-blockers from Unexplained death in Thailand) Este estudo foi patrocinado pela multinacional Guidant, um dos maiores fabricantes mundiais de desfibriladores. Na Tailândia a causa mais freqüente de mortalidade entre jovens é a temível e misteriosa morte súbita noturna – SUNDS – Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome ou SUDS - Sudden Unexplained Death Syndrome - também chamada de “*lai-tai*” (morte durante o sono). Nas Filipinas uma condição muito semelhante é chamada de “*bangungut*”^{xvii} (grito seguido de morte durante o sono) e no Japão “*pokkuri*”^{xviii} (morte inesperada durante o sono). Acredita-se que estas entidades sejam na realidade formas regionais da síndrome de Brugada. Recentemente foi demonstrado que “*lai-tai*” também apresenta mutação do gene SCN5A resultando em mal-função do canal de sódio^{xix,xx} e no mesmo padrão eletrocardiográfico da Síndrome de Brugada. Este tipo de morte súbita tem sido prevalente no noroeste da Tailândia nas últimas décadas, porém somente passou a chamar a atenção após a morte inexplicada de 230 trabalhadores tailandeses, ocorridas em Singapura no período de 1982 a 1990.

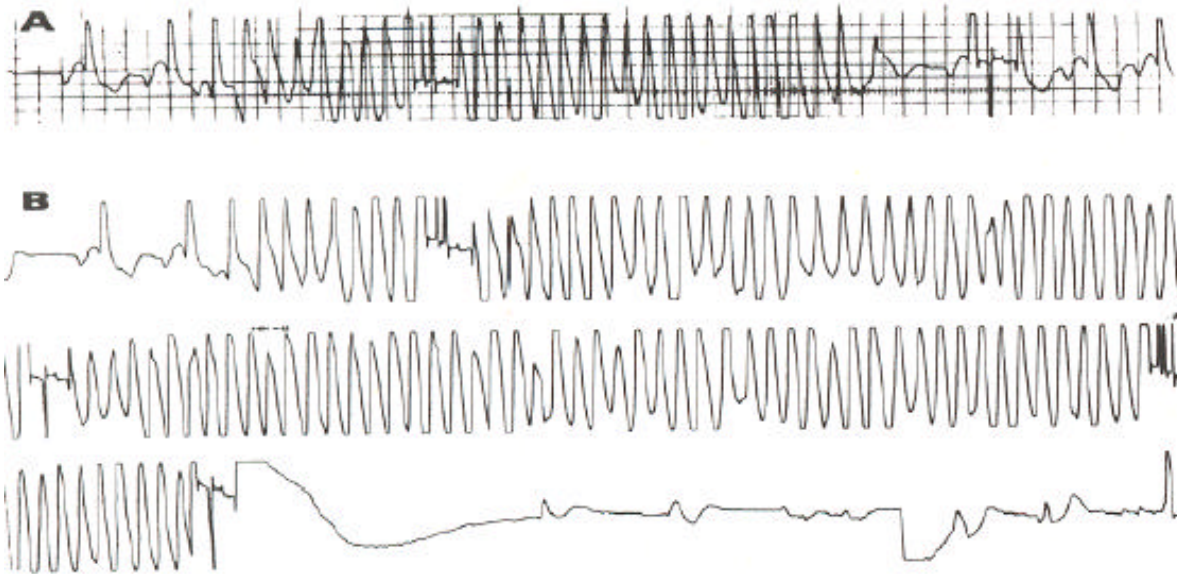


Figura 4 – Exemplo mostrando a gravidade da síndrome de Brugada e a importância do tratamento dos casos graves com o desfibrilador implantável. No traçado superior observa-se um episódio não sustentado de uma taquicardia ventricular polimórfica muito rápida. No traçado inferior a mesma taquicardia foi sustentada sendo necessária cardioversão pelo desfibrilador. Nos dois episódios observa-se que a taquiarritmia começa com uma extrasístole ventricular muito precoce, típico da reentrada de fase 2, caracterizando o fenômeno R/T. Bjerregaard et al. Am Heart Journal, 1994.

No estudo DEBUT foi estudado o tipo de morte súbita ocorrendo em pacientes jovens (28 a 34 anos), tipicamente durante a noite (entre 21:00h e 4:00h), com comportamento hereditário de transmissão familiar, ausência de cardiopatia estrutural e com padrão eletrocardiográfico de Brugada, especificamente na população da Tailândia. O “endpoint” primário foi a mortalidade total e os secundários foram taquicardia ou fibrilação ventricular recorrentes ou parada cardíaca e qualidade de vida. A avaliação dos eventos foi realizada pela análise clínica e dos eletrogramas armazenados pelos desfibriladores. Como critérios de inclusão foram considerados os sobreviventes de provável SUDS que apresentavam eletrocardiograma com bloqueio de ramo direito e supradesnivelamento de ST de V1 a V3, sem cardiopatia estrutural aparente e com taquicardia induzida no estudo eletrofisiológico. Foram recrutados 61 pacientes em quatro grandes hospitais da Tailândia. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para desfibrilador ou terapia farmacológica, neste caso betabloqueador, Figura 5. A inclusão começou em maio de 1997. O estudo foi suspenso em dezembro de 2000 porque os pacientes pertencentes ao braço tratado com betabloqueadores apresentaram taxa de mortalidade muito elevada (14%) em relação ao braço tratado com desfibriladores (0%) apesar de que neste foram observados múltiplos episódios de fibrilação ventricular em 7 pacientes. Desta forma, este estudo concluiu que os betabloqueadores não são adequados e não devem ser utilizados isoladamente no tratamento da síndrome de Brugada e que os desfibriladores são a terapia mais indicada nos pacientes que exibem o perfil clínico-eletrocardiográfico deste grupo, Figura 4.

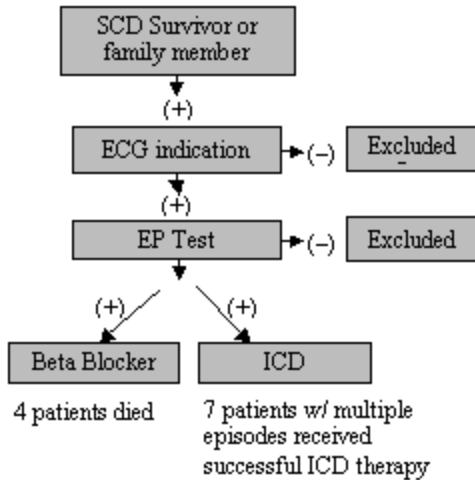


Figura 5 - Protocolo do estudo DEBUT.

A literatura tem mostrado controvérsias a respeito do prognóstico dos diversos grupos de portadores da síndrome de Brugada e, por conseguinte, a respeito do tratamento. Basicamente podem ser identificados 3 grupos: 1. pacientes recuperados de morte súbita; 2. pacientes com padrão eletrocardiográfico de Brugada, Figura 1 com história de síncope e 3. pacientes assintomáticos. Considerando a ineficácia do arsenal farmacológico atualmente disponível não há dúvida que o grupo 1 (sintomáticos recuperados de morte súbita) necessitam implante de desfibrilador.

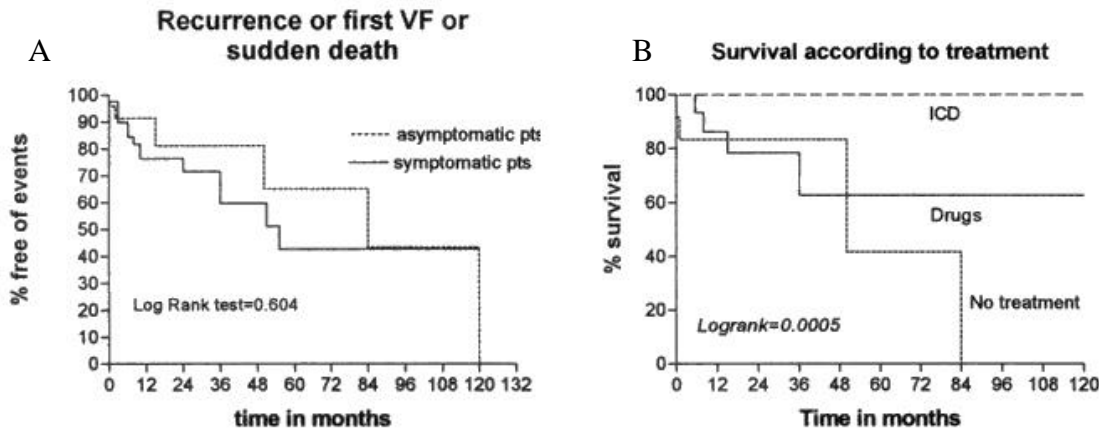


Figura 6 - Sobrevida na Síndrome de Brugada em pacientes sintomáticos e assintomáticos conforme o tratamento. Observa-se que o único tratamento eficaz foi o implante de desfibrilador.

O grupo 2, sintomáticos por síncope, também devem ser tratados com desfibrilador a não ser que haja dúvida em relação à origem da síncope. Neste caso, se o estudo eletrofisiológico é positivo quanto à indução de taquiarritmias ventriculares potencialmente fatais recomenda-se o implante de desfibrilador.

O maior problema entretanto, é o grupo dos pacientes assintomáticos que apresentam manifestação eletrocardiográfica. Estes podem ser casos de eletrocardiograma com padrão Brugada observado num exame de rotina, casos pertencentes a uma família com história de morte súbita, casos que apresentaram alterações eletrocardiográficas típicas após uso de antiarrítmicos do grupo I para tratamento de arritmias secundárias, por exemplo a fibrilação atrial ou, finalmente, casos que apresentaram teste farmacológico positivo para síndrome de Brugada como parte de uma investigação familiar. Tendo em vista que o padrão eletrocardiográfico típico de

síndrome de Brugada é um fator de risco para morte súbita e, que o primeiro episódio pode ocorrer até 10 anos após o registro do primeiro eletrocardiograma alterado, recomenda-se realizar estudo eletrofisiológico invasivo. Caso sejam induzidas taquicardias sustentadas o desfibrilador deve ser recomendado^{iv}.

Diversos trabalhos tem sido realizados à respeito da história natural da síndrome de Brugada^{xxi} havendo unanimidade quanto à necessidade de implante de desfibrilador nos casos de alto risco (Figura 9). Existe, entretanto, alguma divergência quanto a identificação dos pacientes de alto risco (Figura 8) e quanto ao valor do estudo eletrofisiológico invasivo na avaliação prognostica na síndrome de Brugada^{xxii, xxiii}. Alguns autores consideram que o padrão eletrocardiográfico espontâneo isolado é uma condição de risco intermediário e o tratamento ainda não está definido, enquanto que os casos que somente apresentam alterações eletrocardiográficas em teste farmacológico seriam de baixo risco^{xxi}, Figura 7.

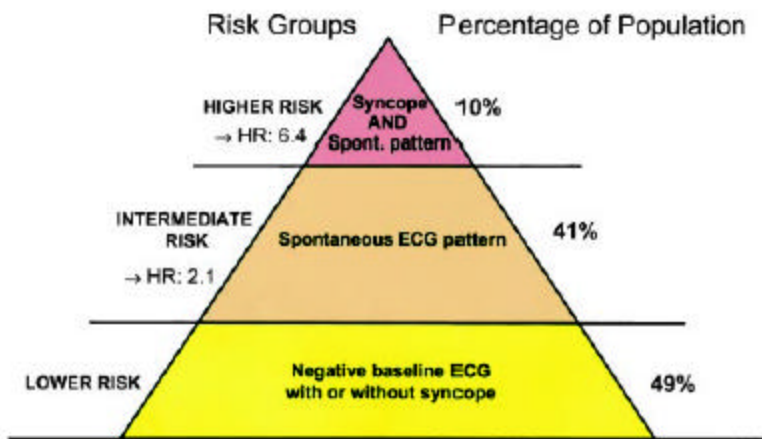


Figura 7 – Estratificação de risco conforme variáveis clínicas^{xxi}.

| | Recommendations | Level of evidence |
|------------------------|-----------------|-------------------|
| Family history for SCD | Class IIa | C |
| Syncope | Class IIa | C |
| VT/VF inducibility | Class IIb | C |

Figura 8 – Recomendações para estratificação de risco na Síndrome de Brugada conforme a força-tarefa em Morte Súbita da Sociedade Europeia de Cardiologia.

| | Recommendations | Level of evidence |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------|
| Primary prevention | | |
| ICD | | |
| Symptomatic for syncope/VT | Class I | B |
| Asymptomatic with inducible VT/VF | Class IIb | C |
| Asymptomatic with non-inducible VT/VF | Class III | C |
| AA drugs | Class III | C |
| Secondary prevention | | |
| ICD | Class I | B |
| AA drugs | Class III | C |

Figura 9 – Recomendações para implante de desfibrilador na Síndrome de Brugada na prevenção primária e secundária da morte súbita, conforme a força-tarefa da Sociedade Européia de Cardiologia.

Tipo de Desfibrilador na Síndrome de Brugada – Frequentemente os pacientes que necessitam de desfibrilador nesta entidade são jovens e portanto deverão utilizar o dispositivo por muitos anos. Neste caso é ideal utilizar os modelos e a programação que permita a maior longevidade. Frequentemente o desfibrilador pode ser programado somente como “shock-box”, evitando-se a função contínua do modo anti-bradicardia de forma a reduzir o consumo de energia da bateria. Não obstante é importante considerar as características do estudo eletrofisiológico basal, pois se o paciente tem lesões associadas do sistema de condução (nó sinusal ou His-Purkinje) a função anti-bradicardia pode ser altamente necessária. Além disto, eventualmente, episódios de bradicardia noturnos predisõem a eventos de taquiarritmias graves que poderão ser evitados pela estimulação cardíaca com uma frequência mínima^{viii}. Caso seja presuposto que a função anti-bradicardia deverá ser utilizada com frequência o desfibrilador deverá ser bicameral para evitar o desenvolvimento de eventual “síndrome do marcapasso”.

Outro aspecto interessante é que, considerando a fisiopatologia das arritmias nesta síndrome, o desfibrilador deverá ser programado com alta energia e desfibrilação já na primeira terapia, pois tipicamente, as taquicardias são polimórficas, portanto não susceptíveis a tratamento com baixa energia por “overdrive”. Também não se devem programar critérios inibitórios pela irregularidade do QRS. Este recurso é útil para evitar eventuais choques em fibrilação atrial, entretanto poderia impedir uma terapia apropriada numa taquicardia ventricular polimórfica típica da síndrome de Brugada.

Finalmente, deve se considerar no implante e na programação do desfibrilador que estes pacientes comumente são jovens, têm coração estruturalmente normal e portanto não têm limitação física. Desta forma a programação precisa ser bem ajustada para permitir uma boa resposta cronotrópica sem risco de choques inapropriados aplicados em taquicardias fisiológicas.

Conclusão – A síndrome de Brugada é uma doença eletrofisiológica grave que pode provocar morte súbita por fibrilação ventricular numa taxa de até 10% ao ano. No momento não há nenhum tratamento farmacológico seguro. Todos os pacientes que sejam caracterizados dentro do grupo de alto risco - recuperados de morte súbita ou portadores do fenótipo com arritmias sustentadas no estudo eletrofisiológico invasivo - devem ser submetidos a implante de desfibrilador cardíaco.

- ⁱ Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Kobayashi J, Kosakai Y. : The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul 17;40(2):330-4
- ⁱⁱ Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996, 93:372–379.
- ⁱⁱⁱ Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):5-15. Review.
- ^{iv} Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P.: Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):73-8
- ^v Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Hamada S, Takamiya M. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2001 Jun;22(12):982-4.
- ^{vi} Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):765-70.
- ^{vii} Haissaguerre M, Shoda M, Jais P et al.: Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):962-7.
- ^{viii} Lee KL, Lau CP, Tse HF, et al. Prevention of ventricular fibrillation in a man with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:935-7.
- ^{ix} van den Berg MP, Wilde AA, Viersma TJW, Brouwer J, Haaksma J, van der Hout AH, Stolte-Dijkstra I, Bezzina TCR, Van Langen IM, Beaufort-Krol GC, Cornel JH 2nd, Crijns HJ. Possible bradycardic mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Jun;12(6):630-6
- ^x Pinar Bermudez E, Garcia-Alberola A, Martinez Sanchez J, Sanchez Munoz JJ, Valdes Chavarri M. Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Mar;23(3):407-9.
- ^{xi} Chinushi M, Aizawa Y, Ogawa Y, Shiba M, Takahashi K. Discrepant drug action of disopyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 1997 Apr;30(2):133-6.
- ^{xii} Yan GX, Antzelevitch C.: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1660-6
- ^{xiii} Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Sep;24(9 Pt 1):1420-2.
- ^{xiv} Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Apr;27(5):1061-70.
- ^{xv} Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Jul;13(7):698-701
- ^{xvi} Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S, Kasai H, Nakamura M, Izawa A, Yokoseki O, Kitabayashi H, Takahashi W, Yazaki Y, Watanabe N, Imamura H, Kubo K. Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Aug;24(8 Pt 1):1293-4.

- ^{xvii} Munger RG, Booton EA. Bangungut in Manila: sudden and unexplained death in sleep of adult Filipinos. *Int J Epidemiol.* 1998 Aug;27(4):677-84.
- ^{xviii} Hayashi M, Murata M, Satoh M, Aizawa Y, Oda E, Oda Y, Watanabe T, Shibata A. Sudden nocturnal death in young males from ventricular flutter. *Jpn Heart J.* 1985 Jul;26(4):585-91.
- ^{xix} Sangwatanaroj S, Yanatasneejit P, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S. Linkage analyses and SCN5A mutations screening in five sudden unexplained death syndrome (Lai-tai) families. *J Med Assoc Thai.* 2002 Jun;85 Suppl 1:S54-61.
- ^{xx} Sangwatanaroj S, Ngamchareon C, Prechawat S. Pattern of inheritance in three sudden unexplained death syndrome ("Lai-tai") families. *J Med Assoc Thai.* 2001 Jun;84 Suppl 1:S443-51.
- ^{xxi} Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002 Mar 19;105(11):1342-7.
- ^{xxii} Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P, Bruns H, Witte A, Milberg P, Borggrefe M, Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome. Yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J.* 2002 Sep;23(17):1394.
- ^{xxiii} Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation.* 2000 Nov 14;102(20):2509-15.