

Versão em português

IMPORTÂNCIA DO ELETROCARDIAGRAMA NA SÍNDROME DE BRUGADA E EM OUTRAS ENTIDADES ARRITMOGÊNICAS. ORIENTAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA CARDÍACA

Andrés R Pérez Riera*; Silvia Fortunato de Cano*; Manuel Nicolás Cano*; Edgardo Schapachnik°

* Hospital Neomater. Serviço de Cardiologia. Laboratório de Hemodinâmica. São Paulo. Brasil.

° Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. División Cardiología. Buenos Aires. Argentina.

Andrés Ricardo Pérez Riera.

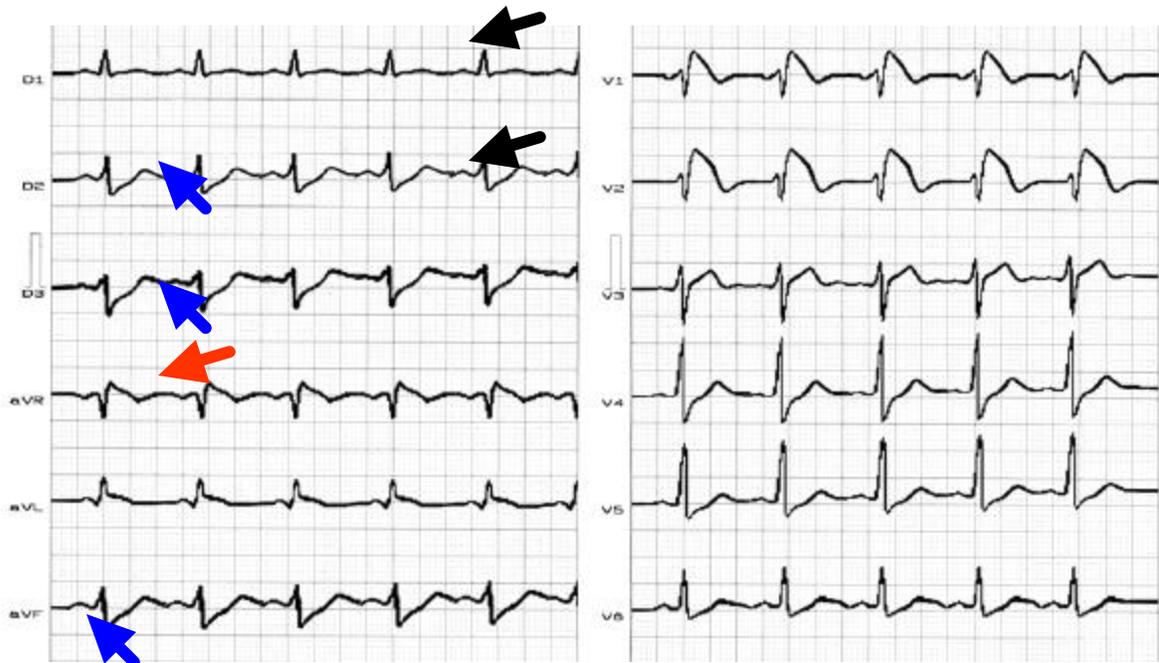
Rua Grapecica, 105 Brooklin CEP: 04562-040

São Paulo Capital. Brasil. Fone: (011) 5506-5925 Fax: 5506-0398. E-mail: riera@uol.com.br

A síndrome de Brugada constitui um subgrupo dentro da fibrilação ventricular idiopática (FVI), cujos critérios diagnósticos ainda claramente definidos **(1)**.

Constitui uma das denominadas doenças elétricas primárias e é consequência principalmente de atividade eletrofisiológica anormal no epicárdio do ventrículo direito **(2)**. Está caracterizada por um padrão eletrocardiográfico constituído de bloqueio de ramo direito (BRD) atípico, distúrbio de condução por este ramo (DCRD) ou bloqueio incompleto de ramo direito (morfologia de BIRD) associado a supradesnivelamento persistente, eventualmente transitório (ou flutuante) do ponto J e do segmento ST que pode variar substancialmente. O segmento ST típico é convexo para cima ("coved type") e se observa nas derivações precordias V₁ a V₂ ou V₃ correspondentes ao território ântero-septal **(3)**. Esta associação eletrocardiográfica (BRD + ST supradesnivelado) chave para o diagnóstico se conhece como sinal de Brugada (Onda J idiopática); mais raramente pode ser observada na parede inferior.

TÍPICO ECG DA SÍNDROME DE BRUGADA (FIGURA 1)



Supradesnivelamento do ponto J e segmento ST convexo para cima de V₁ à V₂ (setas negras) : Sinal de Brugada ou onda J idiopática.

A derivação unipolar aVR enfrenta o epicárdio do VD na via de saída justamente onde ocorre a alteração eletrofisiológica o que justifica o discreto supradesnivelamento do segmento ST (seta vermelha).
As derivações inferiores registram a imagem recíproca (setas azuis).

Existe grande tendência ao aparecimento de taquicardia ventricular polimórfica idiopática muito rápida (TVPI) e/ou FVI com elevada taxa anual de morte cardíaca súbita (MCS) (4).

Das fibrilações ventriculares (FV) 80% a 90% apresentam cardiopatia estrutural e 10-20% não possuem cardiopatia demonstrável. Frequentemente ocorrem em jovens e em alguns casos a MCS é o primeiro e único episódio. As causas possíveis são: a FVI, as síndromes do QT longo congênitas e a síndrome de Brugada (5). A instabilidade elétrica existente não possui substrato orgânico subjacente demonstrável, coronariopatia aterosclerótica ou vaso-espástica (mesmo que possa coexistir com angina vasoespástica ou de Prinzmetal), distúrbio eletrolítico, miocardiopatia ou qualquer outro. A apresentação clínica inclui parada circulatória secundária a TVPI/FVI de frequência muito rápida que ocorre em forma predominante durante sono noturno ou no repouso (85% das instâncias), se observando porém, (15% dos pacientes) também durante a atividade física (6). Este predomínio noturno dos eventos sugere que o aumento da atividade vagal e a diminuição do tono simpático ocorrida durante a noite pode ter um papel importante na arritmogênese (7).

A associação de BRD atípico com elevação persistente ou flutuante do ponto J e segmento ST convexo para cima ("coved type") ou em sela de montar (convexo para baixo) nas derivações precordiais V₁ a V₂ ou V₃ com QTc normal em pacientes do sexo masculino da raça amarela (frequentemente procedentes de alguns países asiáticos principalmente Tailândia, Filipinas e Japão) ou caucasiana, sobreviventes de MCS, caracterizam a síndrome clínica e eletrocardiograficamente.

A prevalência, incidência e o valor prognóstico do ECG tipo Brugada foi analisado na população geral do Japão baseado num estudo de quatro décadas. Assim, de um universo de 4788 indivíduos detectaram-se 32 ECG tipo Brugada sendo a prevalência e incidência de 146.2 em 100,000 pessoas e 14.2 por 100,000 pessoas/ano, respectivamente. Esta incidência foi nove vezes maior entre homens do que entre mulheres, e a intermitência do ECG tipo Brugada foi encontrada em 26% dos casos dos que faleceram subitamente, sendo

que e a análise de sobrevida Cox revelou que a mortalidade inesperada foi significativamente mais elevada nos indivíduos com ECG tipo Brugada do que nos controles **(8)**.

A entidade ocasiona entre 4 a 10 MCS por 10000 habitantes/ano na Tailândia e Laos, onde a doença representa a causa mais frequente de morte entre homens adultos jovens **(9)**.

De aproximadamente 12000 pacientes não selecionados e não cardíacos procedentes de uma única instituição hospitalar de ensino coletados em forma prospectiva por um período de dois anos foram encontrados 52 casos com o padrão eletrocardiográfico típico, isto é, com o sinal de Brugada **(10)**.

O ECG constitui portanto um método, simples, barato e de grande utilidade na identificação dos casos com risco pois recente publicação assinala que a presença dos padrões eletrocardiográficos sugestivos da entidade está associada a elevado risco de MCS **(11)**.

Essas manifestações eletrocardiográficas podem mostrar normalização transitória em muitos pacientes e eventualmente podem ser desmascaradas pelos antiarrítmicos bloqueadores do canal rápido de sódio como alguns da classe IA (ajmalina e procainamida) e IC (flecainide). **(12)**.

Em cinco crianças de uma mesma família que faleceram inexplicavelmente por parada cardíaca foi suspeitada a presença da síndrome de Brugada baseados nos aspectos típicos do ECG de uma delas. Foi confirmada a mutação genética no canal de sódio o que indica que o óbito pode ocorrer em forma precoce nesta entidade **(13)**.

Postula-se que o a mutação no canal de sódio poderia ser responsável por certos casos de síndromes da morte súbita em infantes ou SIDS “sudden infant death syndrome” **(14)**.

As MCS constituem 19% das MS nas crianças entre 1 e 13 anos e 30% das MS que ocorrem entre 14 e 21 anos. A incidência da MCS mostra dois picos: um entre 45 e 75 anos de idade que é resultante de coronariopatia, e outro entre o nascimento e os 6 meses causado por SIDS. Recentes trabalhos assinalam que as doenças elétricas primárias como a síndrome de Brugada e o QT longo são responsáveis por MCS em infantes e crianças **(15)**.

A entidade, com 25% de incidência familiar **(16)**, possui transmissão autossômica dominante e tem sido mapeada no cromossomo 3, na subunidade alfa do gene SCN5A onde se verificaram mutações no canal rápido de sódio que ocasiona mau funcionamento do mesmo além de incremento na piora da função perante o efeito de fármacos bloqueantes do mesmo tais como os antiarrítmicos da classe IA (ajmalina e procainamida) e o da classe IC (flecainide). Essa disfunção no canal rápido de I_{Na} condiciona aumento na profundidade da fase 1 mediada pelo canal I_o nas células do epicárdio mas não nas do endocárdio do VD, ocasionando um padrão eletrocardiográfico que lembra a repolarização precoce nas derivações precordiais direitas.

Os canais afetados na síndrome de Brugada são primariamente o rápido de sódio e em forma secundária o canal I_{to} , “de saída inicial de potássio (“transient outward current”), ou canal sensível a 4 amino piridina (“4 aminopyridine sensitive outward current”) e o canal de cálcio lento de fase 2 ou L-type (slow or long-lasting) $I_{Ca-L\ type} I_{Ca^{++} - L}$ **(17)**.

O termo “padrão Brugada” é utilizado para denominar as manifestações eletrocardiográficas em assintomáticos, sem estória familiar positiva e sem a tendência ao desenvolvimento surtos rápidos de TPV/FV com síncope ou MCS.

É possível que pacientes apenas com o “padrão Brugada” de ECG, tenham evolução clínica benigna como demonstraram Takenaka e col. em 11 pacientes acompanhados por um tempo médio de 43 meses **(18)**.

Desses 11 pacientes em 8 realizou-se estudo eletrofisiológico sendo que 7 não apresentaram arritmias indutíveis. Contrariamente, publicação recente relata um paciente assintomático, sem estória familiar de MCS e apenas com “padrão Brugada” de ECG que recebeu o implante de um cardiodesfibrilador com base no estudo eletrofisiológico que revelou indutibilidade da arritmia. No seguimento, o aparelho foi acionado em três oportunidades confirmando em forma retrospectiva o acerto da conduta adotada **(19)**.

Na síndrome de Brugada a taxa de recorrência de TV/FV é muito elevada sendo estimada em 40% num seguimento de três anos. Indivíduos assintomáticos com o padrão eletrocardiográfico típico possuem também elevado risco de desenvolver o primeiro evento. Todo médico deveria então identificar sem titubeio esse característico padrão eletrocardiográfico.

Em pacientes com ECG sugestivo deverá realizar-se estudo com métodos mais sofisticados com o intuito de afastar uma doença cardíaca orgânica, a displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) na sua formas menor ou inicial (“concealed form”) uma vez que esta entidade pode apresentar um padrão

eletrocardiográfico semelhante(20) ou até indistinguível (21-22). Os métodos a serem empregados para diferenciar as duas entidades são:

- 1) Ecocardiograma uni e bidimensional com Doppler e até o transesofágico;
- 2) Tomografia computadorizada ultra-rápida ("Electrom Beam Computed Tomography": EBCT)
- 3) Ressonância nuclear magnética helicoidal, cine-ressonância nuclear magnética ("cine magnetic resonance imaging") Cine IRM (Cine RNM) ou com a RMN pulsada com campo zero (eco de spin) ("ECG-Gated Spin-Echo Imaging");
- 4) Cine-ventrículo-coronariografia esquerda e direita, eventualmente com prova de ergonovina para afastar angina vasoespástica;
- 5) biopsia endomiocárdica.

Observação:

O ECG de longa duração (Holter) ou, o ainda melhor, o loop de 15 dias oferecem maior chance de detectar os eventos taquiarrítmicos além de registrarem o eventual aumento do supradesnivelamento do ponto J e do segmento ST durante o sono (piora noturna vagal).

O teste ergométrico, por sua vez, pode revelar melhora da repolarização durante o esforço como consequência do aumento do tono adrenérgico, porque o canal I_{to} da fase 1 se faz menos proeminente durante as frequências elevadas conduzindo à diminuição do supradesnivelamento do segmento ST e provavelmente diminuindo a incidência de arritmias ventriculares (23). Mudanças na amplitude do supradesnivelamento do ponto J e segmento ST dependentes da frequência cardíaca podem servir como importante indicador na detecção dos pacientes de alto risco para MCS.

O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) não permite uma diferenciação entre a síndrome de Brugada e a DAVD uma vez que em ambas são registrados com elevada frequência potenciais tardios.

Características do Eletrocardiograma

1) Ritmo:

O sinusal é a regra, porém, arritmias atriais são referidas em 10% a 25% dos casos uma vez que o substrato arritmogênico não está circunscrito apenas aos ventrículos. A fibrilação atrial (FA) foi referida na publicação inicial dos irmãos Brugada, (24) assim também como por autores brasileiros (25) e japoneses (26). Estes últimos referiram que a forma paroxística de FA foi observada em 30% dos casos.

Recente publicação de Eckardt L, e col. (27) assinala uma frequência para arritmias supraventriculares de 29%, descrevendo episódios de taquicardia supraventricular AV reentrante.

2) Frequência cardíaca:

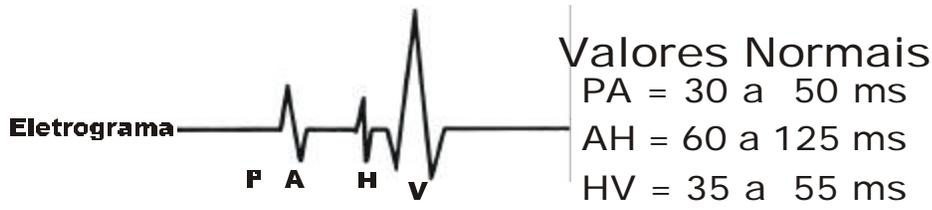
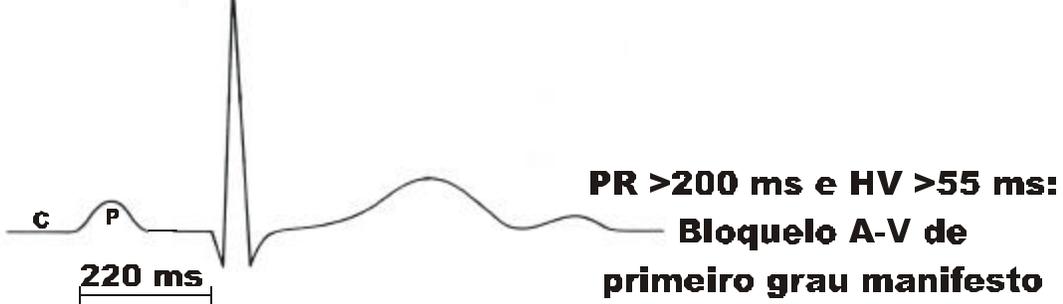
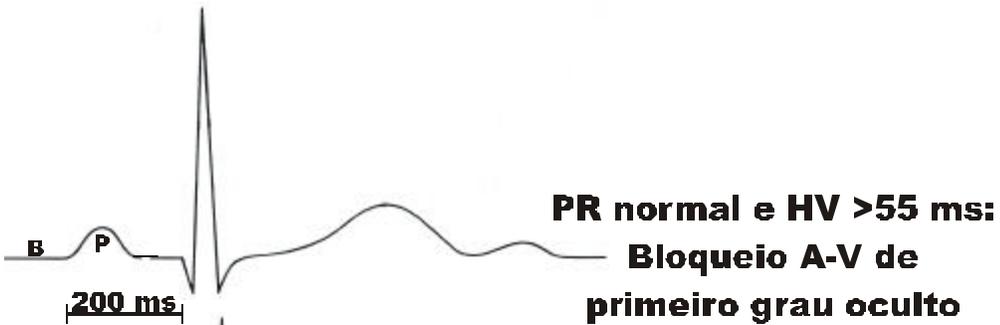
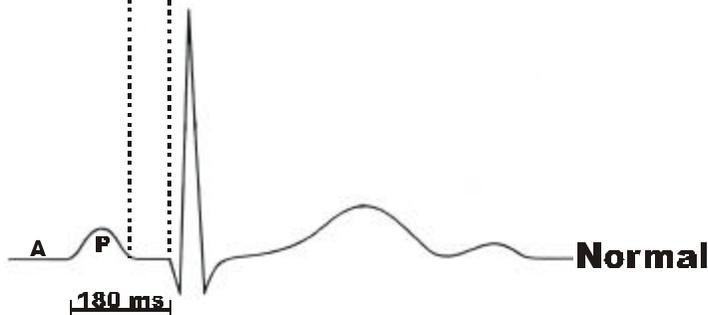
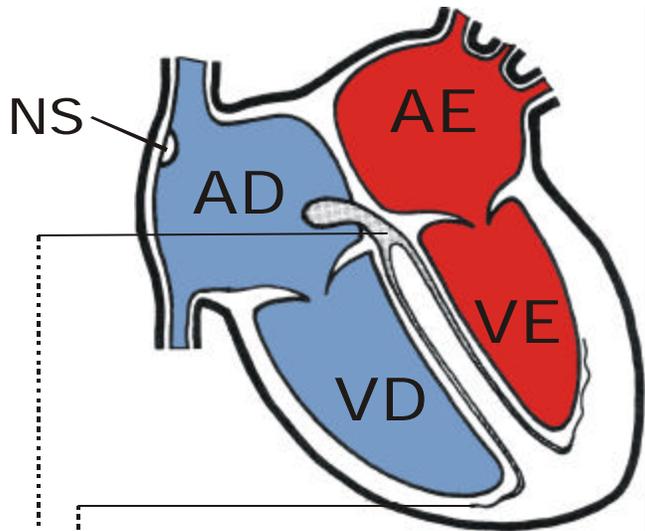
Sem características especiais

3) Intervalo PR:

O intervalo PR do eletrocardiograma de superfície cujo valor normal máximo no adulto é de 200ms para frequências entre 70bpm e 90bpm correspondente à soma dos intervalos P-A (30 a 50ms); A-H (60 a 125ms) e H-V (35 a 55ms) do eletrograma Hissiano.

Na síndrome de Brugada o Intervalo PR do ECG e o HV do eletrograma estão prolongados em aproximadamente 50% dos casos, podendo atingir cifras de 100ms. (28) É possível encontrar um intervalo H-V prolongado no eletrograma pela existência de bloqueio intra ou infrahissiano permanecendo o intervalo PR do ECG em valor normal (menor do que 200ms) Isso é possível porque a despolarização do feixe de His (deflexão H) é curta e representa apenas 10% da totalidade da duração do intervalo PR (15 a 20 ou 30 ms.). Nestes casos – denominados bloqueios AV de primeiro grau ocultos – o eletrograma pode mostrar "split His". Veja (FIGURA 2) abaixo:

PR na Síndrome de Brugada



O gene SCN5A que codifica a subunidade alfa do canal de sódio pode conduzir a um outro fenótipo que ocasiona distúrbio dromótro fibrótico progressivo do sistema His-Purkinje sem o padrão ECG tipo Brugada: a doença de Lenègre(29). Até muito pouco tempo, esta entidade era classificada dentro das anormalidades eletrofisiológicas primárias do sistema de condução intraventricular com potencial para ocasionar MCS junto com a fibrose e calcificação do “esqueleto cardíaco” conhecida como doença de Lev (30).

A doença de Lenegre-Lev ou distúrbio de condução progressivo (DCP) do sistema His-Purkinje constitui uns dos mais comuns defeitos de condução ocasionando bloqueio de ramo direito(BRD) o esquerdo (BRE) que podem progredir para o bloqueio AV completo com síncope e morte súbita. No primeiro mundo representa a causa mais freqüente de indicação de implante de marcapasso definitivo (0,15 implantes por 1000 habitantes por ano nos países desenvolvidos).

O DCP é considerado uma doença degenerativa ou apenas um incremento do processo de envelhecimento por esclerose do sistema de condução intraventricular. Caso familiares com BRD tem sido reportados com afetação do cromossomo **19q13.3** no locus **HB1**. As doenças de Lev's e Lenegre's são diagnósticos anatomopatológicos que ocasionam fibrose no sistema de condução intraventricular. Por isso, não é possível a diferenciação entre ambas apenas pelos aspectos clínicos apesar de que a doença de Lenègre afeta pacientes mais jovens (antes dos 40 anos) e a de Lev's a indivíduos mais idosos.

O DCP conduz a BRE ou a BRD associados ou não com bloqueios divisionais ântero-superior, pósteroinferior e até ântero-medial.

O ramo esquerdo do feixe de His é um ramo de grosso calibre localizado do lado esquerdo do septo que se precocemente se trifurca num ramo anterior e superior, ântero-médial e pósteroinferior. A origem do ramo ântero-médio é variável na sua anatomia.

O BRE pode ser ocasionado por isquemia ou infarto, freqüentemente associado a sobrecarga ventricular esquerda do tipo dilatado ou hipertrófica principalmente por hipertensão arterial , valvopatia mitro-aórtica e outras entidades menos freqüentes.

O Quadro 1 mostra as possíveis causas do BRE.

Quadro 1.

Possíveis etiologias do bloqueio do ramo esquerdo(BRE)

Relação das causas citadas na literatura:

- 1- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Principal causa isolada ou associada.
- 2- Insuficiência coronariana (ICo): controvertido: 20 a 70% dos casos.
- 3- Associação de HAS e ICo: 70% dos casos
- 4- Miocardiopatias
- 5- Pós-cirurgia de miotomia/miectomia (septectomia) na miocardiopatia hipertrófica
- 6- Doença valvar aórtica
- 7- Valvulopatia mitral
- 8- **Esclerose do lado esquerdo do esqueleto cardíaco: doença de Lev**
- 9- **Esclerose “idiopática” progressiva do sistema de condução His-Purkinje: doença de Lenègre**
- 10- Miscelâneas secundárias a:
 - cardiopatias congênitas
 - Cardioplegia com sangue ou cristalóide
 - uso do taxol, citotóxico anti-neoplásico
 - Amiloidose primária
 - Sarcoidose
 - Hipercalemia
 - Sem causa aparente

Nestes pacientes com doença de **Lenègre** a sobrevida depende mais da extensão da lesão, podendo os casos necessitar de marcapasso nos casos sintomáticos para evitar a MCS por progressão do BCRE.

Recente publicação (31) assinala a descoberta de duas novas mutações alélicas heterocigotas com a síndrome de Brugada localizadas na subunidade alfa do canal de sódio no gen SCN5A que clinicamente se traduzem por bloqueio AV. Estas duas mutações são resultado de substituição do amino ácido serina por glicina (G298S) no domínio da alça I S5-S6 e de asparagina por ácido aspártico dentro do S3 do domínio IV

(D1595N). Ambas mutações ocasionam: impedimento da inativação rápida, redução na densidade e acentuação do componente lento de inativação dos canais de sódio, combinação que alentece a condução e leva ao bloqueio AV.

4) ÂQRS:

O eixo do QRS (**ÂQRS**) eventualmente está desviado para a esquerda. Esse desvio ocorreu em em 9,5% dos casos dos ECG com padrão Brugada de um estudo prospectivo de três anos de seguimento entre a população de trabalhadores da área de Tokyo **(32)**.

5) Morfologia e duração do QRS:

É característico o padrão atípico de bloqueio de ramo direito ou distúrbio de condução pelo ramo. Esta atipia, traduzida pela ausência de onda S empastada ou larga nas derivações esquerdas V_5 e V_6 e duração normal do QRS tem suscitado as denominações de “pseudo BRD e “BRD like” **(33)**. O diagnóstico de BRD não deve ser feito na ausência de S empastada e de alargamento na duração do QRS; cuja duração média na síndrome de Brugada é de $110\text{ms} + - 2\text{ms}$. Sem estes dois elementos essenciais para o diagnóstico de BRD aceita-se que, em alguns casos, possa não existir um verdadeiro BRD. Nesses casos atípicos o vetorcardiograma poderia facilmente esclarecer a dúvida.

A presença de verdadeiro BRD poderá interferir nos resultados do eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR), uma vez que, pelos critérios habituais o registro de potenciais posteriores não pode ser aplicado na presença de bloqueio de ramo; mesmo assim, estudo recente assinala que o ECGAR é um método de elevada acurácia como marcador não invasivo de arritmias ventriculares fatais na síndrome. O ECGAR é o único marcador não invasivo com significância para MCS.

6) Ponto J e ST/T:

As alterações da repolarização ventricular são responsáveis por arritmias. O bloqueio incompleto de ramo direito está associado a supradesnivelamento do ponto J e segmento ST habitualmente convexo para cima (“coved type”) nas derivações da parede septal ou ântero-septal V_1 e V_2 ou V_3 (sinal de Brugada) e raramente na parede inferior. O grau de supradesnivelamento do ST ainda não está convencionalmente estabelecido, porém, muitos autores consideram elevações do segmento ST $>$ ou $= 0.1 \text{ mV} = 1 \text{ mm}$. nas derivações V_1 e V_2 ou V_3 como suficientes para considerar presente o sinal de Brugada **(34)**. Outros consideram presente o sinal de Brugada apenas quando a elevação do segmento ST for $>$ ou $= 0.2 \text{ mV}$ nas derivações V_1 e V_2 ou V_3 .

Além da síndrome de Brugada outras causas de supradesnivelamento do segmento ST são:

- 1) síndrome da repolarização precoce: Considera-se presente quando pelo menos duas precordiais adjacentes mostram supradesnivelamento do segmento ST igual ou maior do que 1 mm.). A síndrome está caracterizada por difuso supradesnivelamento do segmento ST de concavidade superior terminando numa onda T positiva de V_2 a V_4 ou V_5 **(35)**. O fenômeno constitui uma variante normal, e quase uma regra em atletas (89% dos casos), porém, é encontrada também em 36% dos homens sedentários. A duração média do QRS na síndrome de Brugada ($110\text{ms} + - 2\text{ms}$) é maior do que nos indivíduos com a síndrome de repolarização precoce ($90\text{ms} + - 10 \text{ms}$). Apenas 8% dos traçados de atletas com repolarização precoce simulam a síndrome de Brugada, Mas não se apresentam história familiar positiva para síncope ou SCD. Em conclusão, existem significativas diferenças entre o ECG da síndrome de Brugada e o da repolarização precoce no que se refere à duração do QRS e às características e localização do supradesnivelamento do ponto J e segmento ST **(36)**. Na síndrome de Brugada há descrição de múltiplas mudanças na morfologia do ST **(37)**.
- 2) padrão juvenil;
- 3) hábito astênico;
- 4) problema técnico de inércia com o aparelho registrador;
- 5) DAVD;
- 6) Fase aguda do infarto de miocárdio;
- 7) Angina variante vasoespática de Prinzmetal: As manifestações eletrocardiográficas da síndrome de Brugada podem ser semelhantes as encontradas durante a angina variante **(38)**. Nas duas verifica-se supradesnivelamento do segmento ST mesmo que de causa diferente, em quanto na angina variante obedece a vasoespasm transitório dos vasos subepicárdicos, na síndrome de Brugada por determinantes

genéticas se verifica aumento da heterogeneidade na espessura da parede ventricular em especial no epicárdio do VD. Há referências na literatura da coexistência de ambas entidades num mesmo paciente(39). Nestes, a coronariografia não revelou estenose orgânica. Os pacientes apresentavam supradesnivelamento do ST coincidente com os episódios de dor anginosa ou após a injeção intracoronária de acetilcolina que induzia intenso vasoespasmos. O ECG de base fora da crise dolorosa era do típico padrão Brugada com BRD e supradesnivelamento do segmento ST nas precordiais direitas, com piora da repolarização com antiarrítmicos classe I e indutibilidade no estudo eletrofisiológico. Os autores concluem que a susceptibilidade para desenvolver FV pode ser modulada por uma interação do vasoespasmos coronariano com a síndrome de Brugada e vice-versa o que explicaria a coexistência das duas entidades em tais pacientes.

Na tabela 1 estão resumidos as principais características diferenciais destas duas entidades:

Tabela 1

Características diferenciais entre a síndrome de Brugada e a Angina variante de Prinzmetal

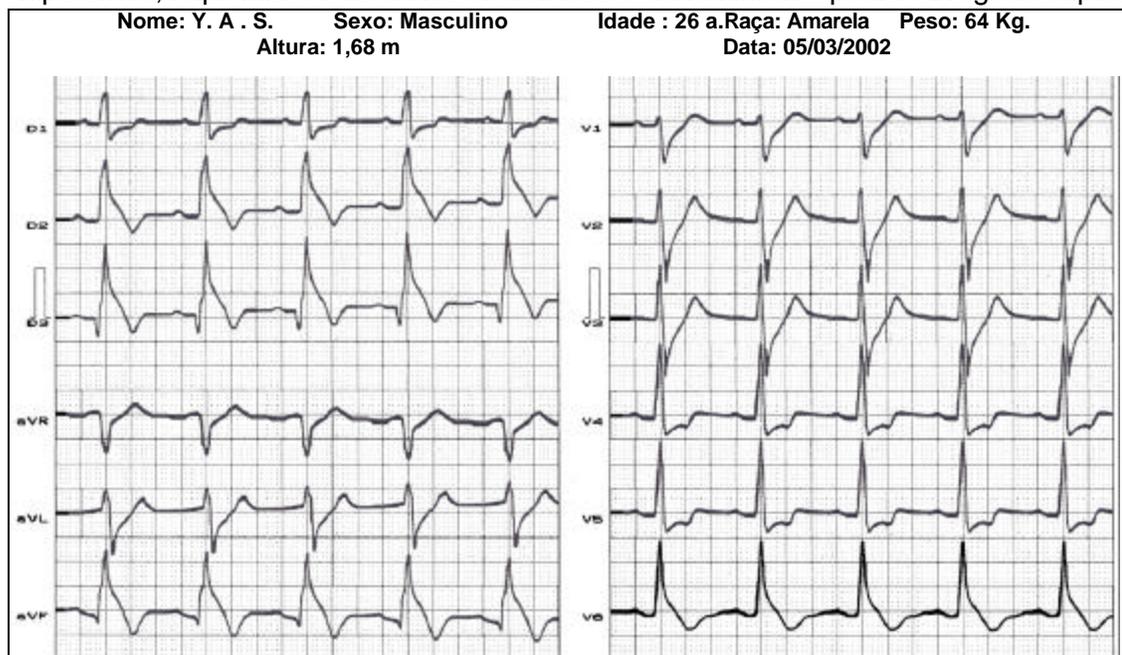
	Síndrome de Brugada	Angina variante de Prinzmetal
Dor precordial:	Não.	Sim.
Tendência a TV/FV	Elevada.	Elevada.
Cardiopatia estrutural	Ausente.	Pode existir.
Resposta aos nitratos e nitroglicerina	Nula.	Melhora ou abole as manifestações clínico/eletrocardiográficas.
Permanência do supradesnivelamento do segmento ST	persistente (ou flutuante) e sem dor.	Fugaz, transitório e acompanhado de dor.
Causa	Alteração genética do canal de sódio	Possível alteração na produção do óxido nítrico na parede vascular.
Presença de imagem em espelho ou recíproca no ECG	Ausente.	Presente.
Topografia do supradesnivelamento do ST	Precordiais direitas de V ₁ a V ₃ . Raramente pode ser observado em parede inferior É desencadeado ou aumentado pelos antiarrítmicos da classe IC (40) e IA	Variável. Pode alternar entre as precordiais e as inferiores. Pode ser desencadeado pela hiperventilação.
Transtornos dromótopos	Bloqueio AV de primeiro grau por prolongamento do H-V em 50% dos casos.	Podem ocorrer em forma transitória até alto grau de bloqueio AV durante o episódio e está associada a maior risco de arritmia e MCS.
Inversão de T persistente	Onda T negativa nas precordiais de V ₁ a V ₃ não são observadas.	Ondas T invertidas e profundas de V ₁ a V ₄ associada a hipocinesia anterior sugerindo "Stunnig" miocárdico indica lesão crítica da artéria descendente anterior: "LAD-T wave

		patten”.
Onda Q transitória	Não.	Pode ocorrer.
Prova de esforço	Pode normalizar o supradesnivelamento durante o esforço.	Resposta variável.
Cintilografia miocárdica com tâlio 201	Normal.	Hipocaptação transitória transmural.
Resposta ao teste do maleato de ergonovina EV na dose de 0.05 a 0.40mg: (estimulante do receptor alfa adrenérgico e serotoninérgico)	Pode existir leve e difusa redução do calibre sem espasmo quando usadas doses = ou > do que 0.40mg	Intenso espasmo coronariano acompanhado de dor e supradesnivelamento do ST. Eventual bloqueio cardíaco, assitolia e TV.
Resposta a hiperventilação	Não modifica	Severo espasmo e reprodução das manifestações clínico-eletrocardiográficas.
Resposta a acetilcolina Intracoronária administrada cada dose num tempo superior a 1 minuto em dose de 10, 25, 50 e 100 microgramas separadas por intervalos de 5 minutos.	Pode piorar o supradesnivelamento do ST com paradóxica dilatação dos vasos coronários.	Severo espasmo e reprodução das manifestações clínico-eletrocardiográficas.
Resposta ao sulfato de magnésio	Não referida.	Suprime os ataques induzidos pela hiperventilação e o exercício.
Tratamento	Cardiodesfibrilador automático implantável em associação com amiodarona droga que contribui para diminuir o número de choques. Isoproterenol indicado na tormenta elétrica associado a anestesia geral e “bypass” cardiopulmonar ou amiodarona.	Antagonistas do cálcio como nifedipina, diltiazem, verapamil e felodipina associado a nitratos. Há referência de benefício com prazosin.

- 8) Aneurisma ventricular;
- 9) Pericardite aguda;
- 10) Invasão tumoral do ventrículo esquerdo. Há referência na literatura de padrão Brugada por tumor de mediastino **(41)**;
- 11) Bloqueio de ramo esquerdo;
- 12) Sobrecarga ventricular esquerda;
- 13) Cor pulmonale agudo;
- 14) lesão miocárdica;
- 15) trauma ventricular;
- 16) hipotermia (onda J, de Osborn, delta (δ) tardia, “camel-hump sign”, deflexão semelhante a uma corcova (“hump like deflection”) ou potencial de lesão);

- 17) hipocalcemia;
- 18) pós-cardioversão;
- 19) hemorragia cerebral;
- 20) hipopotassemia;
- 21) antiarrítmicos da classe I A e IC;
- 22) psicotrópicos: elevação transitória do ST nas precordiais direitas originando o denominando padrão tipo “Brugada like” com os antidepressivos tricíclicos tanto em dose terapêutica(42) como em tóxica (43).
- 23) abuso de cocaína. Recentemente tem se relatado um caso de paciente que fizera uso maciço da droga e no qual se observava episódio disrítmico com QRS largo, parada cardíaca abortada e padrão Brugada transitório (44).

O supradesnivelamento do ponto J e segmento ST nas derivações inferiores em pacientes com ausência de hipotermia, isquemia ou distúrbios eletrolíticos é denominado “padrão Brugada atípico” (45).



Presença de onda J idiopática (Onda de Osborn) nas derivações inferiores e imagem recíproca na parede inferior. (FIGURA 3)

Mudanças no grau de supradesnivelamento do ponto J e segmento ST podem ser desencadeadas por fatores denominados gatilhos:

- 1) febre: O canal de Na^+ e outros canais modificam seu estado funcional na dependência da temperatura que altera a sua permeabilidade. Assim, um aumento de 10°C incrementa a voltagem ou amplitude 1.3 a 1.6 vezes e aumenta três vezes o tempo de abertura e o número de vezes que o canal se abre. Na síndrome de Brugada a febre associa-se a maior possibilidade de eventos taquiarrítmicos o que sugere que o aumento da temperatura tenha efeito sobre a condutância do canal de Na^+ (46-47);
- 2) antimaláricos;
- 3) antidepressivos: em particular doses excessivas de tricíclicos (48);
- 4) antiarrítmicos classe I A (ajmalina e procainamida) e IC (flecainide, propafenona e pilsicainide) e recentemente prajmaliumbitrato(49). Flecainida (Classe IC) (50) e disopiramida (Classe IA) acentuam a elevação do ST e prolongam a duração do QRS tanto na síndrome de Brugada quanto em pessoas normais, porém, de maneira muito mais intensa nos pacientes portadores da síndrome. O efeito é muito maior com flecainida do que com disopiramida e o aparecimento de extra-sístoles só ocorre com flecainida na síndrome de Brugada (51). As drogas bloqueantes do canal rápido de sódio são usadas para desmascarar as formas ocultas da síndrome (“concealed forms”) (52-53). Estas drogas, identificam os

pacientes com risco de MCS que apresentem elevação do segmento ST e BRD sem cardiopatia estrutural (54). São utilizadas para avaliar a indutibilidade durante a estimulação programada tanto nas formas aparentes quanto nas ocultas da síndrome de Brugada. Como a ajmalina não está disponível nos USA, procainamida e flecainide são as drogas lá utilizadas.

- 5) Hiperglicemia.
- 6) Bradicardia.
- 7) Alcool.

Com efeito inverso, as catecolaminas diminuem a elevação do supradesnivelamento do ST em alguns pacientes com a síndrome de Brugada (55). Assim, os adrenérgicos tais como a **dobutamina**, **isoprenalina** e o **isoproterenol** melhoram a repolarização ventricular (diminuem o supradesnivelamento do ponto J e segmento ST e até podem normaliza-lo tanto que a última droga, é empregada no tratamento da chamada “tormenta elétrica” ou ES (do inglês “electrical storm”) (56). Este evento, de grave significado, consiste no aparecimento incessante de episódios recorrentes e múltiplos de FV ou TV: 20 ou mais por dia ou 4 ou mais por hora observado eventualmente na síndrome de Brugada. A infusão de isoproterenol associada à anestesia geral e “by pass” cardiopulmonar é efetiva para diminuir o supradesnivelamento do ST nas precordiais direitas e eliminar as crises de tormenta elétrica de FV(57). Há referência da eficácia de amiodarona endovenosa neste tipo de evento(58).

A **Dobutamina**, tem sido empregada como prova farmacológica na identificação de pacientes com risco, portadores assintomáticos e familiares dos doentes com a síndrome de Brugada. O Teste, denominado “Teste da Ajmalina e Dobutamina” consiste na infusão inicial de ajmalina e caso o paciente desenvolva o típico padrão eletrocardiográfico a infusão em seguida de dobutamina O desaparecimento das alterações eletrocardiográficas dá positividade ao teste, sendo indicação para estudo eletrofisiológico (59).

Na síndrome de Brugada é freqüente normalização do supradesnivelamento do segmento ST durante teste ergométrico indicando seguramente ser ocasionada pela liberação adrenérgica induzida pelo esforço. Em outras palavras, a síndrome fica mascarada durante o exercício e se torna aparente na fase pós esforço (60). O canal I_o durante as frequências cardíacas elevadas se torna menos proeminente o que explica a diminuição do supradesnivelamento do segmento ST e da incidência das arritmias ventriculares em frequências mais elevadas. Este fato fundamenta a indicação do overdrive pacing de na prevenção da FV na síndrome de Brugada (61).

A tabela 2 relaciona os fatores que modificam a repolarização ventricular na síndrome de Brugada

Tabela 2

Fatores modificadores da repolarização ventricular na síndrome de Brugada

	Acentuam o supradesnivelamento do ponto J e segmento ST: “triggers” de PTV/FV via reentrada em fase 2	Diminuem o supradesnivelamento do ponto J e segmento ST: Melhoram a repolarização
Adrenérgicos/catecolaminas/ beta agonistas (62). Aumentam a entrada de cálcio em fase 2.		+
Isoproterenol		+
Dobutamina		+
exercício físico		+
cocaína	+	
Vagotonia/Acetilcolina Estímulo muscarínico	+	

(63).		
Manobras vagais	+	
Febre	+	
Antimaláricos	+	
hiperglicemia	+	
Antidepressivos tricíclicos:	+	
4-aminopiridina (4-AP) Bloqueante do canal I_{to} ou transient outward current. (64-65).		+ Inibe a abertura do canal I_{to} diminuindo a heterogeneidade na espessura da parede ventricular.
Quinidina: bloqueante do canal I_{to} (66-67).		+ A droga reduz a magnitude do canal I_{to} -mediador da fase 1 e conseqüentemente normaliza o supradesnivelamento do segmento ST na síndrome de Brugada. Adicionalmente, pelo seu efeito vagolítico (bloqueio do receptor muscarínico M_2) e à exacerbação do tônus simpático reflexo pode melhorar a repolarização.
Disopiramida inibe o canal I_{to}	controvertido.	controvertido.
Antiarrítmicos classe I A 1) ajmalina ampolas de 50 mg EV em 5'. A dose é de 1mg/Kg administrada em 5' seguida de infusão contínua de 0,25mg/Kg em 15'. 2) procainamida Dose até 10mg/Kg em 10'. (0,5mg/kg/min ou total de 450mg)	+	
Antiarrítmicos classe I C 1) Flecainide na dose de 2 mg/kg em 10 minutos de infusão 2) Propafenona 3) Pilsicainide (68).	+	
Prajmalium bitartrato	+	
Dimenhidrinato (Antihistamínico de primeira geração) (69).	+	
Antagonistas do cálcio orgânicos e inorgânicos.	+	

Pinacidil(Abridor do canal de potássio)	+	
Cilostazol inibidor da Fosfodiesterase III bloqueante do canal I_{to}		+ A droga reduz a magnitude do canal I_{to} -mediador da fase 1 e conseqüentemente normaliza o supradesnivelamento do segmento ST na síndrome de Brugada.

Um estudo realizado em pacientes com portadores da síndrome da morte noturna não esperada conhecida como SUNDS (“ Sudden Unexpected Nocturnal Death Syndrome”) pós-resuscitação e nos familiares concluiu que se aumentava a sensibilidade do ECG de 12 derivações clássicas adicionando às precordiais direitas altas um espaço intercostal acima de V_1 a V_3 . Assim, em alguns casos, apareceu o sinal de Brugada que permanecia oculto apenas com as 12 derivações **(70)**. Este procedimento, parece-nos coerente uma vez que as precordiais direitas altas registram o epicárdio do ventrículo direito, justamente o local referido como apresentando as alterações eletrofisiológicas.

7) Onda T:

A onda T pode ter configuração variável: bífida, de polaridade alternante ou enigmática,**(71)** de negatividade na porção terminal de V_1 a V_3 e com intermitente normalização.

Onda T negativa nas precordiais direitas de V_1 a V_3 é considerado típico da displasia arritmogênica do VD e não da síndrome de Brugada.

A procainamida droga antiarrítmica da classe IA administrada em bolo EV na dose de 450mg (10mg/Kg em 10') pode ocasionar microalternância ou alternância visível da onda T nas derivações V_2 e V_3 (do inglês: TWA: microvolt level T-wave alternans ou TWA) além de acentuar a elevação do ST. A interrupção da administração da droga faz desaparecer a microalternância da onda T antes que o supradesnivelamento do segmento ST retorne ao nível. O aparecimento da microalternância de T não está associado com mudanças do comprimento do ciclo ou com extra-sístoles**(72)**.

Para a detecção da microalternância da onda T (útil como marcador não invasivo de MCS) é necessário o emprego de uma tecnologia liberada pelo FDA que utiliza:

- 1) eletrodos especiais multissegmentados com poder de alta resolução (“high-resolution electrodes”) munidos de sensores multicontato desenvolvidos pela empresa Cambridge Heart Inc. Bedford, Massachusetts USA. Estes eletrodos permitem registrar a flutuação da amplitude ou microalternância da onda T (Microvolt T-wave Alternans or TWA) virtualmente invisível na sua variação de amplitude batimento a batimento no ECG convencional.
- 2) um gel condutor especial.
- 3) um sistema de processamento de sinal elétrico computadorizado baseado no método da análise espectral com redução de ruído que envolve o estudo das variações da amplitude da onda T em microvolts de um grande número de batimentos em seqüência (habitualmente 128). Esta análise espectral constroi um gráfico do domínio da freqüência registrado num sistema de ordenadas cartesianas.

Os critérios de positividade de microalternância da onda T são:

- 1) Presença de alternância sustentada* da onda T com início documentado numa freqüência cardíaca inferior a 110bpm ou que em repouso a apresentam quando a FC é superior a 110bpm. Pacientes nos quais se registra microalternância em freqüências inferiores a 110bpm são os de maior risco: Positivos. Se a microalternância ocorre apenas em faixas superiores a 140bp não existe risco de arritmias fatais **(73)**:
Negativos.
- 2) magnitude superior a 1,9mV;
- 3) taxa ou proporção de alternância (**k**) superior a 3.

Conceitos importantes em microalternância

*Alternância sustentada: define-se assim aquela que em forma constante e pelo menos por um minuto está presente em uma frequência cardíaca específica de limiar na ausência de ruído, extra-sístoles ou quedas de FC, com $V_{alt} > 1.9$ microvoltios e com taxa de alternância igual ou superior a 3.

Início da Frequência Cardíaca ou OHR(Onset Heart Rate). É o valor de frequência cardíaca quando do início da alternância sustentada, tendo sido excluídos ruídos, extra-sístoles ou quedas da frequência cardíaca, isto é, inexistam artefatos. Essa certeza está presente em casos que:

- 1) A percentagem de extra-sístoles for igual ou menor do que 10% da totalidade dos batimentos considerados (habitualmente 128);
- 2) O paciente não estiver pedalando 50% da FC;
- 3) A variação da FC instantânea for menor do que 30 bpm na totalidade do segmento considerado (habitualmente 128 batimentos).

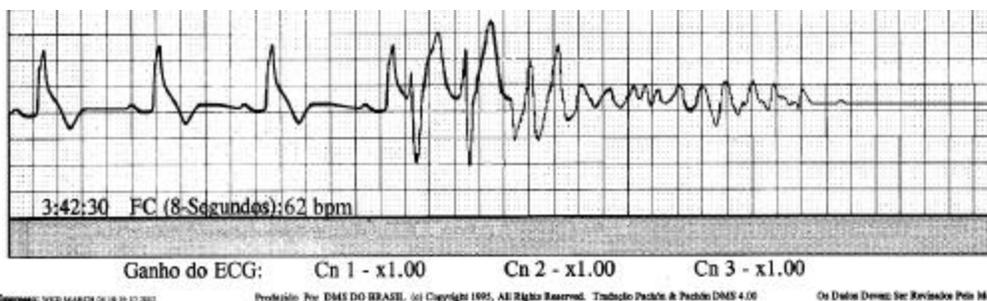
Resultado positivo para microalternância da onda T indica necessidade de estudo eletrofisiológico dos quais aproximadamente 50% terão indicação de implante de cardio-desfibrilador automático e o restante tratamento com fármacos (74).

A incidência de microalternância da onda T nos pacientes com a síndrome de Brugada não foi significativamente diferente da dos indivíduos normais, diferentemente de quase todas as outras entidades - não constituindo portanto um marcador de significância de risco de MCS para a síndrome (75).

8) Características da taquicardia ventricular.

E frequente a taquicardia ventricular polimórfica (TVP) muito rápida (de 260 a 352bpm) com acoplamento curto (em média 388 +/- 28 ms.), habitualmente precedida de extra-sístoles ventriculares que são idênticas ao batimento que inicia a TVP(76) que degenera em FV com síncope ou MCS. Os eventos arrítmicos ocorrem em 93% dos casos durante a noite ou de madrugada em 92% dos casos quando os pacientes apresentam importante supradesnivelamento do segmento ST. Está bem estabelecido que o grau de supradesnivelamento do segmento ST é o responsável pelas arritmias. Uma perda da fase 2 ou dome do PAT no epicárdio do VD (onde o canal I_{to} de saída inicial de potássio é mais proeminente) e não no endocárdio ocasiona a elevação do ST na síndrome de Brugada. A normal heterogeneidade existente entre epicárdio e endocárdio encontra-se aumentada nesta entidade conduzindo às anormalidades de repolarização no ECG e à maior possibilidade de arritmia por reentrada em fase 2. Estas formas lembram as torsades de pointes (TdP) muito rápidas observadas em pacientes com QTc normal com morfologia de ondas em espiral.

Nome: Y. A . S. Sexo: Masculino Idade : 26 anos Raça: Amarela Peso: 64 Kg. Altura: 1,68 m
 Data: 05/03/2002 Hora: 3:42:30 AM
 Data: 06/03/2002
 Paciente dormindo.



Morte cardíaca súbita por surto de FVI/TVP nota-se a extrasístole inicial de acoplamento curto. O evento termina em asistolia. (FIGURA 4)

Excepcionalmente, surtos de taquicardia ventricular monomórfica espontânea (TVM) podem ocorrer (77), porém, a forma monomórfica se observa apenas quando induzida por fármacos. Há referências do aparecimento de TVM sustentada (TVM-S) após a administração da ajmalina, porque a droga aumenta ainda mais a heterogeneidade na repolarização na espessura ventricular (78).

Um mecanismo automático mediado pelo receptor beta parece ter um papel importante nas TVM-S originadas na via de saída do VD. O local de origem do evento poderia encontrar-se muito próximo da lesão que causa elevação do ST (79). Nestes casos onde a TVM é indutível por fármacos tem apontado como substrato eletrofisiológico um mecanismo automático originado num foco de atividade gatilhada por pós-despolarização tardia localizado na via de saída do VD (80).

9) QTc:

O QTc é normal na síndrome de Brugada, porém, logo após um evento de TVPI é possível que o ECG mostre um prolongamento do QTc da ordem de 500ms (81). Esta verificação assinala uma relação entre as síndromes de Brugada e sua imagem em espelho alélica: a variante LQT3 da síndrome do QT longo. Numa grande família de pacientes portadores de manifestações mistas, verificou-se disfunção intrínseca do nó SA e alterações dromotrópicas. O implante de marcapasso resultou em efetiva prevenção da MCS, evidenciando a possibilidade de que o mecanismo das taquiarritmias letais na síndrome de Brugada esteja eventualmente associado a bradicardia (82).

10) Dispersão do QTc

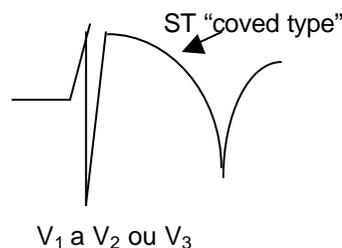
Define-se como a diferença entre a duração do QT máximo e o mínimo encontrado nas 12 derivações convencionais. A medição deve ser feita à velocidade dupla de 50mm/s e com alinhamento das 12 derivações na vertical, com o intuito que um mesmo batimento possa ser analisado simultaneamente. A medição deve realizar-se desde a primeira deflexão do complexo QRS até o ponto de retorno da onda T à linha de base ou no ponto mais baixo entre as ondas T e U (83). O valor normal da dispersão do QT é de 32 ± 8 ms (84). A dispersão do QT parece ser maior no homem do que na mulher (85), e constitui um marcador não invasivo da instabilidade elétrica miocárdica e conseqüentemente o risco de MCS. Assim, quanto maior a dispersão, maior o risco por taquicardia ventricular grave que possui como substrato mecanismo de reentrada funcional em fase 2 como substrato. A dispersão do QT é um sensível indicador de taquiarritmias ventriculares espontâneas ou induzidas: sensibilidade de 88% e especificidade de 57%, revelando ser um preditor independente de mortalidade cardíaca e cardiovascular (86). A dispersão do QTc mostra variações diurnas, sendo maior nas primeiras horas da manhã e muito menor a noite, como em indivíduos normais e coronarianos não se mostrando um marcador significativo de mortalidade na síndrome de Brugada em recente estudo (75).

Resumo dos diferentes aspectos eletrocardiográficos na síndrome de Brugada e variantes

- Tendência a arritmias atriais: FA e outras;
- Bloqueio AV de primeiro grau por aumento do H-V intra ou infra His;
- Supradesnivelamento do segmento ST em DII, DIII e aVF;

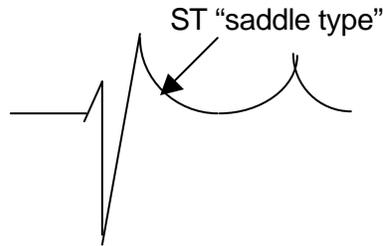
Supradesnivelamento do ponto J segmento ST convexo para cima ST nas precordiais direitas de V_1 a V_2 ou V_3 . **Figura 5**

Supradesnivelamento do segmento ST com aspecto convexo para cima



- Elevação exclusiva do ponto J condicionante de convexidade inferior do Segmento ST dando o aspecto em sela de montar: "saddle type" . **Figura 6**

Elevação do ponto J com aspecto do ST em sela de montar



- Variações do nível do segmento ST dependentes da temperatura corporal. A febre pode disparar um episódio de TVP/FV;
- Modificação do ECG com a administração dos antidepressivos tricíclicos tanto em dose terapêutica como em dose excessiva;
- Aumento do supradesnivelamento do ST ou seu aparecimento com a administração antimaláricos;
- Variabilidade do nivelamento do segmento ST com as variações circadianas do tono autonômico: aumento com a hipertonia vagal muscarínica e diminuição com a hipersimpaticotonia. Esta variação cíclica explica o maior número de eventos noturnos quando predomina o tono vagal o qual encurtamento da fase 2 no subepicárdio mas não no endocárdio, aumentando tanto a saída inicial de potássio via canal I_{to} e diminuindo a entrada de cálcio pelo canal lento ICa_L ;
- Diminuição ou abolição do supradesnivelamento do segmento ST com o estímulo beta adrenérgico tal como com a administração endovenosa de isoprenalina, isoproterenol, dobutamina, exercício ou hipersimpaticotonia.
- Aumento do supradesnivelamento do ST ou seu aparecimento com a administração dos antiarrítmicos da classe IA (ajmalina e procainamida);
- Aumento do supradesnivelamento do ST ou seu aparecimento nas precordiais direitas e ou na parede inferior com a administração dos antiarrítmicos da classe IC, flecainida, propafenona e pilsicainida;
- Diminuição do supradesnivelamento do ST ou seu desaparecimento nas precordiais direitas com a administração de quinidina por diminuição na saída inicial de potássio via canal I_{to} ;
- Associação com a angina variante de Prinzmetal;
- Aparecimento de ondas T bífidas;
- Ondas T de polaridade alternate ou enigmáticas;
- QTc normal: menor do que 460ms no homem e 440ms na mulher;
- Eventual registro de prolongamento do QTc logo após os eventos taquiarrítmicos;
- Surtos de TVP ou TVM sustentada ou não sustentada;
- Negatividade da porção terminal da onda T de V_1 a V_3 .

O Eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR)

Potenciais tardios (PT), são aqueles de baixa amplitude (faixa de microvolts: μV) e altíssima frequência ocorridos ao fim do QRS (no ST) e relacionados com a presença de atividade elétrica retardada e condução fragmentada dos ventrículos. O valor destes PT como marcador não invasivo de MCS tem sido demonstrado em numerosos estudos de pacientes com cardiopatia estrutural. Publicação recente assinala que o método, constitui um marcador não invasivo de significância na identificação dos pacientes de alto risco de MCS na síndrome de Brugada (75). Estes autores encontraram que o ECGAR tinha sensibilidade de 89%, especificidade de 50% valor preditivo positivo de 70% e negativo de 77% para a presença de PT, não encontrando correlação com o supradesnivelamento do segmento ST e a duração do HV.

A limitação do ECGAR é seu comprometimento de sensibilidade na presença de bloqueio de ramo que prolonga a duração do QRS e pode mascarar o teste. Não existem criterios padronizados para o diagnóstico de PT na presença de bloqueio de ramo (esquerdo ou direito), porém, em pacientes com bloqueio de ramo a análise do domínio da frequência permite detectar os PT (87).

ECGAR positivo indica a presença de PT anormais no final do QRS filtrado, presentes em 0% a 6% dentre voluntários normais (88)

Os critérios de positividade do ECGAR são:

- 1) Raiz quadrada da voltagem média dos 40ms. finais do QRS filtrado inferior a 20microvoltios (μV). Valor normal: superior a 20microvoltios ou microvolts (μV). Os países de lingua inglesa denominam RMS (Root Mean Square).
- 2) Duração total dos sinais elétricos de baixa amplitude superiores a $40\mu\text{V}$ no final do QRS filtrado. Conhecido como LAS(do inglês: Low Amplitude Signal). Normal: inferior a $40\mu\text{V}$ se usados filtros de 25 a 250Hz e menor do que 35 se usados filtros de 40 a 250Hz.
- 3) Duração total do complexo QRS filtrado na ausência de bloqueio de ramo(QRSD) superior a 114ms. Valor normal inferior a 114ms. Alguns autores consideram este limite como sendo de 110ms(89).

A presença de duas ou mais variáveis alteradas torna o ECGAR positivo.

O método é útil na estratificação do risco de aparecimento de taquiarritmias severas com potencial letal; a detecção de potenciais tardios (PT) de baixa amplitude e altíssima frequência registrados no fim do QRS e no início do ST, são marcadores não invasivos de um circuito arritmogênico. Esta técnica especial de promediação, filtragem e alto ganho resulta da captação do sinal eletrocardiográfico e usa o tempo como variável (domínio do tempo) ou a resposta de frequência do sinal (domínio da frequência) sendo os resultados da primeira melhor estabelecidos.

A presença de bloqueio de ramo predica as conclusões referentes a PT com o ECGAR (90).

A presença de PT no ECGAR está presente em 70% dos casos de síndrome de Brugada.

Critérios maiores e menores para o diagnóstico da síndrome de Brugada: “Critérios de Gussak” (91)

Recentemente Gussak e col. propuseram critérios maiores e menores para o diagnóstico da síndrome de Brugada motivados pelo grande número de falsos positivos (“waxing ECG signature”) e falsos negativos (“waning ECG signature”) verificados. Os autores postulam que a presença de um critério maior e um menor constitui um forte indicador da presença da síndrome.

Critérios Maiores:

1. Presença do padrão eletrocardiográfico “tipo Brugada” em paciente sem cardiopatia estrutural demonstrável.
2. Aparecimento do padrão eletrocardiográfico “tipo Brugada” após a administração de bloqueantes do canal de sódio.

Critérios Menores:

1. História familiar de MCS
2. Síncope de origem desconhecida
3. Episódio de TV/FV documentado
4. Indutibilidade de FV/VF no estudo eletrofisiológico
5. Demonstração do defeito genético (a ser definido).

O grau do supradesnivelamento do segmento ST e a indutibilidade de TV/FV no estudo eletrofisiológico são os mais apropriados marcadores para confirmar o diagnóstico e estratificar o risco em pacientes com a síndrome.

Pedro Brugada e Peter Geelen, do Cardiovascular Research and Teaching Institute Aalst. Cardiovascular Center, Aalst, da Belgica referem seis entidades com padrões eletrocardiográficos preditores de MCS que todo médico deveria reconhecer:

1. – As variantes dos síndromes do QT longo heredo-familiares
2. – A síndrome de Brugada
3. – A displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD)
4. - O infarto anterior complicado com BRD
5. - A cardiomiopatia dilatada
6. – A cardiomiopatia hipertrófica.

Na América Latina devemos adicionar mais uma condição:

- 7.- A doença de Chagas.

1. - As variantes dos síndromes do QT longo heredo-familiares.

As síndromes do QT longo (SQTL) podem ser heredo-familiares ou secundárias a ação de fármacos e outras causas. Dentre as primeiras, mencionamos a síndrome de Romano-Ward autossômica dominante sem surdez e a de Jervell e Lange-Nielsen cardio-auditiva com surdez senso-neural autossômica recessiva e casos esporádicos idiopáticos.

Características Eletrocardiográficas das síndromes do QT longo heredo-familiares

Frequencia cardíaca (FC): pode se observar tendência a bradicardia referida a idade e em alguns casos diminuição perante os esforços. Se tem inferido que esta bradicardia relativa pode obedecer à menor tônus simpático do ganglio estrelado direito.

Com o aumento da FC a variante LQT3 mostra maior encurtamento do QTc quando comparada às variantes LQT1 e LQT2 (92).

PR : usualmente normal, porém, já descrevemos uma família com PR curto há mais de duas décadas (93).

Onda T: Onda T de començo tardio constitui a característica típica da variante LQT3. Em qualquer dos tipos das SQTL heredo-familiares as ondas T de V_2 a V_5 ou de V_3 to V_4 podem ser bifásicas ou com entalhe fato atribuído à pós-despolarização subliminal (94).

As alterações da onda T nas SQTL heredo-familiares descritas são:

- Onda T de aparecimento tardio, própria da variante LQT3;
- Frequente registro de micro ou macroalternância, isto é, voltagem menor e maior da onda T alternando com uma seqüência do tipo 1:1 num padrão denominada A-B, A-B muito mais frequentes durante emoções e atividade física.
- Ondas T “enigmáticas” caracterizadas por concomitância de ondas T invertidas, alternantes, bifásicas, com entalhes, de aparecimento tardio e largas.
- As ondas T entalhadas e bífidas quando encontradas em indivíduos normais só são registradas em V_2 e V_3 ao passo que nas SQTL heredo-familiares são observadas de V_2 a V_5 e com uma frequência significativamente maior: 65% contra 15% (95).
- A presença de onda T entalhada é observada em mais de 80% na fase de recuperação no teste ergométrico nos pacientes com SQTL heredo-familiares ao passo que apenas em 3% nos indivíduos normais.
- Ondas T com entalhes registradas após longas pausas sinusais que podem ultrapassar os 1.2s. e que frequentemente precedem surtos de TV.

Onda U:

Última, inconstante e menor deflexão do ECG que inscreve-se logo após a onda T e antes da P do ciclo seguinte corresponde à fase 4 do potencial de ação transmembrana que ocorre concomitante com a segunda bulha e durante o enchimento rápido na protodiástole (96).

Nas SQTL heredo-familiares a voltagem da onda U costuma ser de grande voltagem. Sua eletrogênese é atribuída à repolarização tardia das células M (97-98-99-100). A voltagem da onda U sempre é menor do que 50% da amplitude da T precedente e geralmente entre 5% e 25% da mesma. Usualmente não excede 1mm, sendo em média de 0,33mm. Se atinge 1,5mm ou mais é considerada alta, porém, podem existir ondas U normais de até 2mm (0,2mV) em DII e de V_2 a V_4 . A voltagem da U é inversamente proporcional ao R-R, assim, quando a frequência cardíaca atinge 100bpm a onda U se torna imperceptível.

Normalmente, a voltagem da onda T é acompanhada de uma voltagem proporcional da onda U. Assim, quanto maior a voltagem da onda T maior será a amplitude da onda U.

As ondas U de voltagem aumentada podem apresentar polaridade alternante durante a bradicardia e com as pausas.

A onda U normal, em pessoas sem QT prolongado parece obedecer à repolarização dos potenciais do sistema His-Purkinje (101). Esta hipótese é fundamentada no fato das fibras de Purkinje possuírem um

potencial de ação transmembrana mais longo do que o das células contráteis banais, tanto quanto as células M.

São Argumentos contra esta hipótese, os seguintes fatos:

- a) O registro de ondas U em corações de batráquios, sabidamente carentes de fibras de Purkinje;
- b) Discordância entre o perfil da onda U e o potencial das fibras de Purkinje;
- c) Evidente dependência da onda U à fenômenos mecânicos: bradicardia, pausa pós-extrasistólica, exercícios físicos, e ao uso de digital e catecolaminas, o que não seria esperado se sua origem fosse nos potenciais de Purkinje.

QTc

Nas SQTl heredo-familiares o QTc usualmente encontra-se prolongado, acima dos 500ms (2,5 divisões grandes do papel do ECG).

Na variante LQT3 alélica com a síndrome de Brugada, o QTc é muito longo, maior do que nas variantes LQT1 e LQT2 e nesta variante, a droga da classe IB mexiletine encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento das TdP. Curiosamente, a droga não encurta o QT longo das variantes LQT1 e LQT2 que dependem da afetação do canal de K^+ : defeitos KVLQT1 e HERG do canal de $I_{ks} K^+$ e $I_{kr} K^+$ respectivamente **(102)**.

O valor máximo normal do QTc no homem é de 446ms. e na mulher 447ms + - 15% (O QT é 10ms. mais longo no sexo feminino), porém, o QTc pode ser normal no sexo feminino e aproximadamente 6% das SQTl heredo-familiares apresentam QTc de duração normal e 10% desenvolvem parada cardíaca **(103)**.

As arritmias malignas são mais frequentes naqueles pacientes com QT muito prolongado, isto é, maiores de 600ms.

A TV polimórfica ocorre em pacientes com QT normal ao passo que asTdP requerem associação com QTc longo, porém, recentemente se descreveu uma variante de TdP com QT de duração normal e desencadeada por uma extra-sístole de acoplamento curto **(104)**.

Dispersão do QT:

É definida como a diferença entre a duração do QT máximo e o mínimo encontrado nas 12 derivações convencionais. A medição deve ser feita à velocidade dupla de 50mm/s, com alinhamento das 12 derivações na vertical com o intuito que um mesmo batimento possa ser analisado simultaneamente e desde a primeira deflexão do complexo QRS até o ponto de retorno da onda T à linha de base ou ao ponto mais baixo entre as ondas T e U **(105)**. O valor normal da dispersão do QT é de 32 + - 8ms **(106)**.

A dispersão do QT ou heterogeneidade da repolarização constitui um marcador da instabilidade elétrica miocárdica e conseqüentemente de risco de MCS. Assim, quanto maior a dispersão, maior o risco de MSC por TV graves que possuem mecanismo de reentrada como substrato. É um sensível indicador de TV espontâneas ou induzidas: sensibilidade: 88%; especificidade de 57% e revelou ser um preditor independente de mortalidade cardíaca e cardiovascular **(107)**. Mostra variações diurnas sendo maior nas primeiras horas da manhã.

As causas que prolongam o QT fazem o mesmo com a dispersão, assim, esta é observada nas síndromes do QT longo heredo-familiares, nas formas esporádicas e nas secundárias ao uso de certas drogas. Parece que a instabilidade elétrica observada nos pacientes portadores de QT longo obedece a dispersão e ao próprio prolongamento. A medição da dispersão do QT nas formas heredo-familiares de SQTl revela um grau de dispersão 20 vezes maior do que os valores normais **(108)**. O uso de beta-bloqueadores e/ou a simpatectomia esquerda diminuem nas SLTL. A persistência da dispersão nos pacientes tratados pode identificar os pacientes de maior risco.

Características da TV nas SQTl

As TV observadas nas SQTl tanto heredo-familiares quanto adquiridas são conhecidas com TdP e estão caracterizadas por:

- 1) Possuem acoplamento longo ou tele-diafólico, mesmo assim, é observado o fenômeno "R on T" pela existência do QT longo;
- 2) Frequência entre 200 bpm e 250bpm;

- 3) Complexos QRS de amplitude variável caracterizados por redução gradual seguido de um novo aumento (“spindle-shaped pattern”);
- 4) Característica rotação dos ápices ao longo da linha de base: “corkscrew effect”, balancing, “swinging pattern” ou “twisting appearance”. As mudanças no eixo das TdP podem atingir os 180°;
- 5) Características sequencias de ciclos longos e curtos com variações do R-R precedendo os episódios de TdP (“long-short sequences”). A presença de pelo menos três sequencias de ciclos longos e curtos é denominada fenômeno da cascada;
- 6) Os eventos taquiarrítmicos podem ocorrer após longas pausas sinusais que podem ultrapassar os 1.2s: TV dependentes de pausas ou bradicardia.
- 7) O mecanismo eletrofisiológico das TdP responde inicialmente a despolarização diastólica precoce (EADs) num foco subendocárdico. Esta arritmia automática ocasiona disparadores ou “triggers” na fase final do “plateau” e no início da fase 3 via canal lento de cálcio ICa^{++}_L , porém, nos batimentos subsequentes são dependentes de reentrada ocasionada pela dispersão da repolarização das células M e das de Purkinje (109-110). Resumindo o mecanismo inicial das TdP é automático e a sua manutenção depende da reentrada.
- 8) As TdP podem ser desencadeadas pelo aparecimento de microalternância (111).

A tabela 3 mostra as principais diferenças entre as TdP e as verdadeiras TVP observadas na síndrome de Brugada.

Tabela 3

Principais diferenças entre as torsades de pointes e as verdadeira taquicardia ventricular polimórfica

	TdP	Verdadeira TVP
Referida na bradicardia	Sim.	Não
Início dependente de pausa:	Sim.	Não
Frequencia cardíaca :	200bpm a 250bpm.	Muito rápida de 260 bpm a 352bpm.
Acoplamento :	Longo.	Curto.
QTc:	Longo.	Normal.
Onda U:	Proeminente.	Normal.
Tratamento:	1) Fármacos; 2) Marcapasso permanente; 3) Simpatectomia esquerda da metade inferior do ganglio estrelado e dos três ou quatro primeiros torácicos. 4) Cardiodesfibrilador automático implantável. 5) Associações.	Cardio-desfibrilador automático implantável. Eventuais surtos de tormenta elétrica deverão incluir infusão de isoproterenol, anestesia geral, “bypass” cardiopulmonar e amiodarona endovenosa.

3. – Displasia Arritmogênica do ventrículo direito (DAVD)

A tabela 4 mostra as principais diferenças entre a síndrome de Brugada e a DAVD

Tabela 4

Principais diferenças entre a síndrome de Brugada e a DAVD

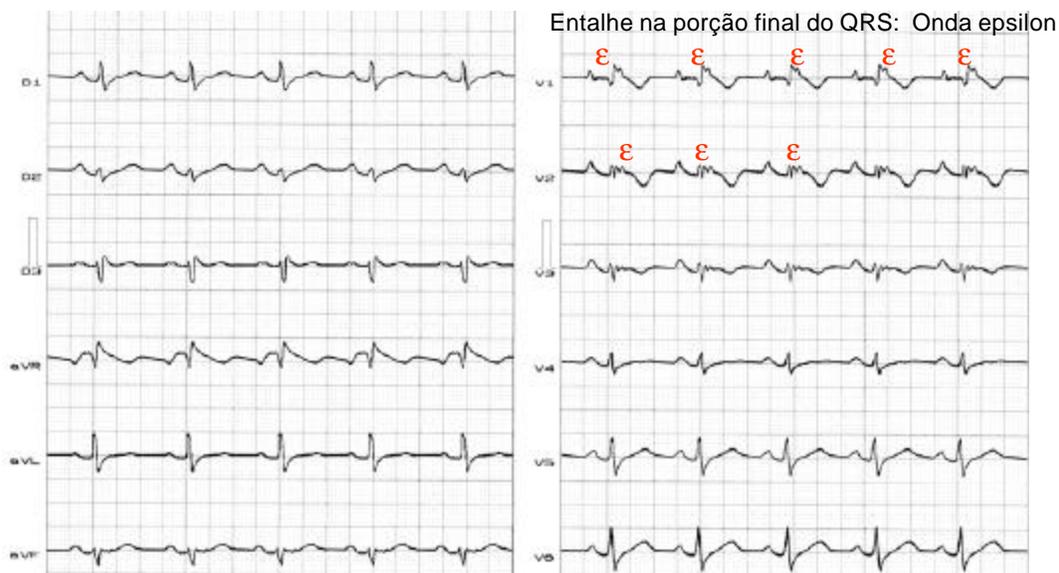
Caracterização do ECG	Síndrome de Brugada	DAVD
Onda Epsilon (ε). São potenciais tardios de baixa voltagem e curta duração, localizados ao final do QRS e início do ST (ponto J) observados de V ₁ -V ₃ e no plano frontal que traduz demora na ativação do VD (*).	Ausente.	Presente em 30% dos casos.
Onda T negativa de V₁ a V₄	Ausentes. Se descrevem ondas lábeis: bífidas, bifásicas, com entalhes e alternantes e invertidas: ondas T enigmáticas.	Muito características quando presentes em menores de dois anos e sem BRD.
Características da TV	Polimórficas, muito rápidas, de acoplamento curto, e morfologia de BRE que frequentemente degeneram e FV e MCS.	TV-S ou TV-NS com morfologia de BRE assinalando a sua origem no VD(**). Se o ÂQRS apresenta-se normal ou desviado para a direita por drogas. Raramente indica que se origina na via de saída do VD.
ECG de alta resolução ou ECGAR	Sensibilidade de 89%, especificidade de 50%, valor preditivo positivo de 70% e negativo de 77% para presença de PT.	Quase sempre anormal.

(*) Curiosamente elas são ondas similares - em localização e características a onda de Osborn, onda J ou sinal da corcova de camelo observadas na hipotermia e na hipercalcemia. Estas onda épsilon não são observadas na síndrome de Brugada e estão presentes em 30% na DAVD.

ε

TÍPICO ECG NA DISPLASIA ARRITMOGÊNICA DO VD (FIGURA 7)

ε



(**) Na DAVD a TV é comumente sustentada, monomórfica, com padrão de BRE por ter origem no VD. Quando nascem da via de saída do VD o ÂQRS encontra-se normal ou desviado para a direita entre $+90^{\circ}$ e $+120^{\circ}$ (QRS tipo "qR" ou "QS" em DI). Nos raros casos com ÂQRS desviado para a esquerda, o foco de origem está no trato de entrada, ápice ou parede inferior do VD. Uma TV com morfologia de BRE e ÂQRS desviado para esquerda quase sempre indica doença cardíaca orgânica subjacente.

4. - Infarto de parede anterior com BRD

O aparecimento de BRD no curso do infarto agudo do miocárdio ocorre em 2% dos casos. Esta complicação dromótrópica aumenta as chances de MCS por TV/FV pós evento particularmente se associada à diminuição da FE a valores inferiores a 40% (112).

A incidência de taquiarritmias ventriculares malignas associadas a fase aguda do infarto de miocárdio está em relação direta com a extensão do mesmo (113).

Quando o infarto agudo complica com o aparecimento de bloqueio de ramo direito, assinala a possibilidade de obstrução proximal da artéria descendente anterior e conseqüentemente um infarto extenso com elevado risco de MCS arritmica. Nestes casos, está indicado o implante de um cardiodesfibrilador profilático (114).

No caso de infarto agudo de miocárdio complicado com BRD o mesmo poderá ser identificado no ECG uma vez que a necrose modifica as porções iniciais (40ms iniciais do QRS) e o BRD ao final da despolarização ventricular. Assim, a sensibilidade do ECG para o diagnóstico de infarto agudo de miocárdio associado a BRD é a mesma que sem o distúrbio dromotrópico (115).

Os critérios eletrocardiográficos do BRD associado a infarto ântero-septal são:

1) V_3R , V_1 e V_2 : QR ou qR.

2) V_5 - V_6 , RS

4) derivações transicionais V_3 e V_4 : QS.

BRD associado a infarto ântero-lateral mostra QS em V_5 e V_6 ou de V_4 a V_6 associado a supradesnívelamento do segmento ST convexo para cima e ondas T simétricas e negativas de base larga.

Sobreviventes de infarto agudo com fração de ejeção menor do que 35 que apresentem TV sustentada (TV-S) durante o estudo eletrofisiológico não revertida com procinamida endovenosa se constituem nos pacientes de escolha para o implante do cardiodesfibrilador profilático (116).

Pacientes com TV-S mal toleradas ou bem toleradas mas nos quais as drogas se mostram ineficazes devem receber o cardiodesfibrilador automático profilático associado a amiodraron ou betabloqueador.

5.- Cardiomiopatia dilatada

Baixa voltagem nas derivações dos membros e preservação da voltagem nas precordiais habitualmente é um indicativo de severa dilatação ventricular esquerda na ausência de doença coronariana. Estes pacientes tem elevado risco de MCS. Em alguns casos a baixa voltagem pode ser secundária a derrame pericárdico.

No Holter de 24h em 50% das instâncias podem ser registrados surtos de TV-NS ou TV-S e eventual episódio de FV com MCS. As causas desta maior tendência a taquiarritmias ventriculares são **(117)**:

- 1) Depressão da atividade parasimpática cardíaca e predominância simpática;
- 2) Tendência a originar potenciais tardios no ECGAR;
- 3) Tendência a originar maior dispersão temporal do QT **(118-119)**. Nos pacientes na fila de transplantes verificou-se que a dispersão do QT constitui o principal preditor de morte súbita. Assim, pacientes com dispersão do QT > 140ms apresentam aproximadamente o dobro de mortalidade do que aqueles com QT menor do que esta cifra.

6.- Cardiomiopatia hipertrófica (CH)

Esta é uma entidade polimórfica desde o ponto de vista genético. Na prática clínica o diagnóstico é sugerido pela anamnese, exame físico e pelo ECG, sendo que a confirmação é feita pelo ecocardiograma.

Os fatores relacionados na literatura associados a MCS e pobre prognóstico na CH são:

- 1) Espessura septal com importante aumento: superior a 30mm;
 - 2) Cálculo da massa grandemente incrementado;
 - 3) História familiar positiva para MCS;
 - 4) Resposta anormal da pressão arterial(hipotensão) com ou sem síncope na prova de esforço, particularmente em jovens(< de30 anos);
 - 5) Progresão para o afinamento da parede ventricular esquerda associada a aumento significativo do tamanho da cavidade e comprometimento da função sistólica;
 - 6) História de MCS recuperada;
 - 7) Síncope recorrente em crianças;
 - 8) Presença de TV-NS no registro do Holter;
 - 9) Presença de TV-NS na monitorização do Holter em pacientes com perda de consciência;
 - 10) Importante bradiarritmia e condução oclta;
 - 11) Confirmação de certas mutações genéticas sabidamente malignas Ex. Tipo I localizada no locus1q do braço longo do cromossomo 14. Esta variante afeta a cadeia pesada de beta-miosina (β -MyHC). Possui elevada penetrância, severa hipertrofia e MCS em 50% dos afetados. São consideradas malignas as formas tipo I: 1) mutação Arg403Gln que apresenta 50% de taxa de MCS antes dos 40anos; 2) Arg453Cys, (substituição do aminoácido arginina por cisteína na posição 453) e Arg719Trp (substituição do aminoácido arginina por triptofano na posição 719). Tipo II: (15%) afeta o cromossomo 1 no locus 1q3. Esta variante ocasiona modificação na troponina T cardíaca (cTnT) e os pacientes não tem hipertrofia significativa porém, elevada taxa de mortalidade em jovens. **Observações:** em pacientes com identificação genética de formas malignas ou sobreviventes de MCS o implante profilático do cardiodesfibrilador está indicado, **(120)**.
 - 12) Fibrilação atrial aguda com rápida piora da classe funcional até a classe IV;
 - 13) Indução de TV-S no estudo eletrofisiológico;
- Na arritmias supraventriculares que ocasionem MCS está indicada a abordagem ablativa.

7. – Doença de Chagas

As alterações do ECG são a regra no curso desta entidade. BCRD associado a BDAS e a extra-sístoles ventriculares polimórficas constituem os mas frequentes aspectos da forma crônica da doença.

Síncope e MCS são ameaças contantes em pessoas na idade produtiva e podem ocorrer na ausência de cardiomegalia(formas arrítmicas).

São indicadores de pobre prognóstico ou reveladores de MCS os seguintes fatos:

- 1) Presença de TV indicida pelo estudo eletrofisiológico. Este tipo de arritmia é mais frequente em pacientes com distúrbios dromótopos, FE baixa, aneurisma de ponta, fibrilação atrial e acentuada cardiomegalia **(121)**;
- 2) Bradicardia não sensível ao sulfato de atropina na dose de 0,004mg/kg associada a bloqueio trifascicular (BRD+ BDAS+ Bloqueio AV de primeiro grau);
- 3) Presença de bloqueio alternante;
- 4) Presença de bloqueio AV total com ou sem episódio de Stokes-Adams;
- 5) Aneurisma apical associado a dilatação do ventrículo esquerdo **(122)**.

Conclusões

O ECG clássico de 12 derivações empregado há mais de um século se constitui num recurso diagnóstico de rastreamento de grande utilidade pela simplicidade de sua realização, pelo baixo custo, e por sua enorme capacidade de permitir levantar a suspeita da presença de uma entidade com elevado risco de MCS em especial na síndrome de Brugada, nos SQTl longo heredo-familiares em outras aqui relacionados. Acreditamos que o conhecimento destas simples particularidades eletrocardiográficas pelos clínicos gerais, médicos de família, pediatras e até pelos cardiologistas poderão seguramente salvar muitas vidas.

Associação de BRD e supradesnivelamento do ponto J e segmento ST de V_1 a V_2 ou V_3 correspondente a parede ântero-septal, ocorrida em paciente masculino na idade produtiva da raça amarela ou branca com QTc normal na ausência de cardiopatia orgânica demonstrável constitui o elemento fundamental de suspeita.

Temos a convicção de que a entidade representa um universo muito maior do que atualmente se lhe atribui. Na Tailândia a doença é a causa mais frequente de morte entre homens adultos jovens.

Nos Estados Unidos da América do Norte registram-se 300.000 novos casos de MCS por ano (1 morte por 1000 habitantes/ano). A MCS ocorre em pacientes com cardiopatia estrutural em 85% das instâncias (265.000 casos/ano) e o restante 15% (45.000 casos/ano) em pacientes sem cardiopatia estrutural. Deste último contingente as causas possíveis são: as fibrilações ventriculares idiopáticas (FVI), as síndromes do QT longo heredo-familiares e a síndrome de Brugada. Por sua vez, dos 45.00 casos/ano das MCS ocorridas em pacientes sem cardiopatia estrutural, aproximadamente 24.000 casos/ano são secundários a FVI. Se acreditamos que 20% a 40% das FVI correspondem a síndromes de Brugada se deduz que nesse grande país do Norte ocorrem 4800 a 8.800/MCS/ano como consequência da síndrome de Brugada.

Referências

- 1) Remme CA, Wever EF, Wilde AA, et al. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22:400-409
- 2) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, and Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:5-15
- 3) Cau C. The Brugada syndrome. A predicted sudden juvenile death. *Minerva Med* 1999 Sep;90(9):359-64
- 4) Hari P, Chemiti GK, Joshi A. Brugada syndrome also linked to sudden cardiac death. *Postgrad Med* 2001; 109:18
- 5) Butler JM. Brugada . syndrome--the missed epidemic. *J Accid Emerg Med* 2000; 17:426-8
- 6) Futterman LG, Lemberg L. Brugada. *Am J Crit Care* 2001; 10:360-364
- 7) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999;20:465-70
- 8) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:765-70
- 9) Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V_1 to V_3 and sudden death--the Brugada syndrome. *Europace* 1999 Jul;1(3):156-66
- 10) Monroe MH, Littmann L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin Cardiol*. 2000;23:849-51
- 11) MacKenzie R.: The Brugada syndrome--an electrocardiogram with important mortality implications. *J Insur Med* 2001; 33:106-9
- 12) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:5-15

- 13) Priori SG, Napolitano C, Giordano U, et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355(9206):808-9
- 14) Towbin JA, Ackerman MJ. Cardiac sodium channel gene mutations and sudden infant death syndrome: confirmation of proof of concept? *Circulation* 2001;104:1092-3
- 15) Antzelevitch C. Molecular biology and cellular mechanisms of brugada and long QT syndromes in infants and young children. *J Electrocardiol* 2001;34:177-81
- 16) Naccarelli GV, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001; 110:573-81
- 17) Balser JR. Sodium "channelopathies" and sudden death: Must you be so sensitive? *Circ Res* 1999; 85:872-874
- 18) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, et al. Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:2-6
- 19) Boveda S, Albenque JP, Baccar H, et. al. Prophylactic value of automatic implantable defibrillators: a case report of a patient with asymptomatic Brugada syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94:79-84
- 20) Corrado D, Buja G, Basso C, et al. What is the Brugada syndrome? *Cardiol Rev* 1999; 7:191-5
- 21) Izumi T, Ajiki K, Nozaki A, et. al. Right ventricular cardiomyopathy showing right bundle branch block and right precordial ST segment elevation. *Intern Med* 2000;39:28-33).
- 22) Scheinman MM. Is the Brugada syndrome a distinct clinical entity? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:332-336
- 23) Lee KL, Lau CP, Tse HF, et al. Prevention of ventricular fibrillation by pacing in a man with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;1: 935-7
- 24) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20: 1391-1396
- 25) Villacorta H, Faig Torres RA, Simões de Castro IR, Lambert H. de Araujo Gonzáles Alonso R.: Morte súbita em paciente com bloqueio de ramo direito e elevação persistente do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 1996; 66:(N^o4) 229-231
- 26) Itoh H, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Fujino N, Mabuchi H; Hokuriku Brugada Study Group. Arrhythmias in-patients with Brugada-type electrocardiograph findings. *Jpn Circ J* 2001; 65:483-6
- 27) Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al. Brugada Syndrome and Supraventricular Tachyarrhythmias: A Novel Association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:680-685
- 28) Kobayashi T, Shintani U, Yamamoto T, et al. Familial occurrence of electrocardiographic abnormalities of the Brugada-type. *Intern Med* 1996;35:637-640
- 29) Kyndt F, Probst V, Potet F, et. al. Novel SCN5A Mutation Leading Either to Isolated Cardiac Conduction Defect or Brugada Syndrome in a Large French Family. *Circulation* 2001; 104:3081-3086
- 30) Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death In. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Editors: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. 6th 2001; Chapter 26 p: 890-931
- 31) Wang DW, Viswanathan PC, Balser JR, et al. Clinical, Genetic, and Biophysical Characterization of SCN5A Mutations Associated With Atrioventricular Conduction Block. *Circulation* 2002 ;105:341-346
- 32) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1916-20
- 33) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:5-15
- 34) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:765-70
- 35) Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol.* 2000;33:299-309
- 36) Bianco M, Bria S, Gianfelici A, et. al. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J* 2001; 22:504-510
- 37) Preito Solis JA, Martin Duran R.: Multiples changes of the morphology of ST segment in a patient with Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 136-138

- 38) Antzelevitch Ch, Yan GX, Shimizu W, Burashnicov A. Electrical Heterogeneity, the ECG, and Cardiac Arrhythmia. In. Cardiac Electrophysiology From Cell to bedside. Zipes DP & Jalife J. Third Edition 2000, Chapter 26, p:222-238
- 39) Chinushi M, Kuroe Y, Ito E, et. al: Vasospastic angina accompanied by Brugada-type electrocardiographic abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:108-111
- 40) Nakamura W, Segawa K, Ito H, et al. Class IC antiarrhythmic drugs: flecainide and pilsicainide, produce ST segment elevation simulating inferior myocardial ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 855-85
- 41) Tarin N, Farre J, Rubio JM, et al. Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. *PACE* 1999; 22:1264-12660
- 42) Rouleau F, Asfar P, Boulet S, et al. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: relationship to the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:61-5
- 43) Tada H, Sticherling C, Oral H, et. al.: Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:275
- 44) Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutierrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrhythmias after massive cocaine ingestion. *J Electrocardiol* 2001; 34:345-9
- 45) Kalla H, Yan GX, Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:95-8
- 46) Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85:803-9
- 47) Gonzalez Rebollo JM, Hernandez Madrid A, et al. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:755-7
- 48) Scheinman MM. Is the Brugada syndrome a distinct clinical entity? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:332-336
- 49) Fischer S, Reinhold S, Kettner W. Kardiologische Abteilung der Medizinischen Klinik, Städtisches Klinikum Magdeburg, Krankenhaus Altstadt Med Klin 2001; 96:485-8
- 50) Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, et al.: ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:214-218
- 51) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:1320-9
- 52) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C. et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101:510-515
- 53) Brugada R. Use of intravenous antiarrhythmics to identify concealed Brugada syndrome. *Curr Control Trials Cardiovasc med* 2000; 1:45-47
- 54) Brugada J, Brugada P, Brugada R. Ajmaline unmasks right bundle branch block-like and ST segment elevation in V1-V3 in-patients with idiopathic ventricular fibrillation. *PACE (abstract)* 1996; 19:599
- 55) Shimizu W, Kamakura S. Catecholamines in children with congenital long QT syndrome and Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2001; 34:173-5
- 56) Asenjo R, Madariaga R, Morris R, et al. Sudden death due to recuperated ventricular fibrillation: Brugada syndrome? *Rev Med Chil* 1998; 126:814-821
- 57) Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S, et al. Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1293-4
- 58) Chalvidan T, Deharo JC, Dieuzaide P, et al. Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:410-2
- 59) Araújo N, Godinho F, Maciel W, et al. Pesquisa de Portadores Assintomáticos da Síndrome de Brugada Através do Teste da Ajmalina e Dobutamina. LIV Congresso Brasileiro de Cardiologia Tema Livre 084 Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ; Clínica São Vicente Rio de Janeiro-RJ Brasil).
- 60) Guevara-Valdivia ME, Iturralde Torres P, de Micheli A, et al. 'Brugada syndrome' *Arch Cardiol Mex* 2001;71:66-72
- 61) Lee KL, Lau CP, Tse HF, et al. Prevention of ventricular fibrillation by pacing in a man with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:935-7

- 62) Butler JM. Brugada syndrome--the missed epidemic. *J Accid Emerg Med* 2000 Nov;17(6):426-8
- 63) Litovsky SH, Antzelevitch C.: Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res* 1990; 67:615-627
- 64) Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. The antiarrhythmic effect of 4-aminopyridine. *Cardiovasc Res* 1996; 32:593-603
- 65) Zygmunt AC, Goodrow RJ, Antzelevitch C. Sodium effects on 4-aminopyridine-sensitive transient outward current in ventricular cells. *Am J Physiol*.272: H1-H11, 1997
- 66) Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:1420-2).
- 67) Imaizumi Y, Giles WR: Quinidine-induced inhibition of transient outward current in cardiac muscle. *Am J Physiol* 1987; 25:H704-H708
- 68) Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H. ST segment elevation in the right precordial leads induced with class Ic antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:214-218
- 69) Pastor A, Nunez A, Cantale C, et al. Asymptomatic brugada syndrome case unmasked during dimenhydrinate infusion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1192-4
- 70) Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, et al. Right ventricular electrocardiographic leads for detection of Brugada syndrome in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Clin Cardiol* 2001; 24:776-81
- 71) Bjerregaard P, Gussak I, Antzelevitch C. The enigmatic ECG of the Brugada Syndrome. Letter to the Editor. *J Cardiovasc. Electrophys.* 9: 109-111, (1998)
- 72) Chinushi M, Washizuka T, Okumura H, Aizawa Y.: Intravenous administration of class I antiarrhythmic drugs induced T wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:493-5
- 73) Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel N et al. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:987-93
- 74) MTG Newsletter. Special Report: T-Wave Alternants Test, October 1999/Vol.6, N.10
- 75) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1628-34
- 76) Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1646-53
- 77) Sastry BK, Narasimhan C, Soma Raju B. Brugada syndrome with monomorphic ventricular tachycardia in a one-year-old child. *Indian Heart J* 2001; 53:203-5
- 78) Pinar Bermudez E, Garcia-Alberola A, Martinez Sanchez J, et. al.: Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:407-9
- 79) Shimada M, Miyazaki T, Miyoshi S, et al. Sustained monomorphic ventricular tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *Jpn Circ J* 1996; 60: 364-70
- 80) Ogawa M, Kumagai K, Saku K. Spontaneous right ventricular outflow tract tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:838-40
- 81) Martinez Sanchez J, Garcia Alberola A, Jose Sanchez Munoz J, et al. Concurrent Long QT and Brugada Syndrome in a Single Patient. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:645-648
- 82) Maarten P, van den Berg MD; Arthur AM. et al. 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 Cardiovac Electrophysiol* 2001; 12: 630-636)
- 83) Lepesckin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram, *Circulation* 1952; 6:378-88
- 84) Pye M, Qinn AC, Cobbe SM,: QT-interval dispersion: a non-invasive marker fo susceptibility to arrhythmias in patients with sustained ventricular arrhythmias?. *Br Heart J* 1994; 71:511-14
- 85) Fei L, Statters DJ, Camm AJ. QT-interval dispersion on 12-lead electrocardiogram in normal subjects: its reproducibility and relation to the T wave. *Am. Heart J.* 1994; 127:1654-55
- 86) Battur MK, Aloseyed S, Oto A, et al. Circadian variations of QTc dispersion: is it a clue to morning increase in sudden cardiac death? *Clin. Cardiol* 1999;22:103-6

- 87) Ruskin JN. Role of invasive electrophysiology testing in the evaluation and treatment of patients at high risk of sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85(suppl I):1152-1159
- 88) Zipes DP. *Genesis of cardiac arrhythmias electrophysiological considerations. In: Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1997*
- 89) Simson MB, and MacFarlane PW. In *Comprehensive Electrocardiology. Theory and Practice in Health and Disease. Volume 2. The Signal-Averaged Electrocardiogram. Chapter 33 p:1204. Pergamon Press, 1989*
- 90) Buckingham TA, Thessen CC, Stevens LL, et al. Effect of conduction defects on the signal-averaged electrocardiographic determination of late potentials. *Am J Cardiol* 1988; 61:1265-71
- 91) Gussak I, Hammill SC.: Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome * *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1635-1638
- 92) Priori SG, Napolitano C, Cantu F, et al: Differential response to Na⁺ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78:1009-1015
- 93) Pérez Riera AR, et al. "SÍNDROME DO QT LONGO FAMILIAR SEM SURDEZ (ROMANO WARD) COM PR CURTO, VARIANTE DA SÍNDROME. 36 Congresso Brasileiro de Cardiologia Recife 1980
- 94) Lehmann MH, Suzuki F, Fromm BS, et al: T waves "humps" as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:746-754
- 95) Malfatto G, Beria G, Sala S, et al: Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:296-301
- 96) Lipesckin, E.: Physiologic basic of the U Wave, in Schlant, R. C.; and Hurst, J.W. (eds.): *Advances in Electrocardiography* (New York: Grune&Stratton, Inc.,1972
- 97) Antzelevitch C and Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and Torsade de Pointes. *J Am College Cardiol* 1994; 23:259-277
- 98) Antzelevitch C, Zipes DP. What causes the U wave. *NASPETAPES* 5 (2), 1996
- 99) Antzelevitch C, Nesterenko VV, Yan G-X. The role of M cells in acquired LQTS, U waves and Torsade de Pointes. (Invited) *J Electrocardiol* 1996; 28: 131-138
- 100) Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular Basis for the T Wave. The Role of M cells. *Jpn J Electrocardiology* 2001; 21:101-108
- 101) Watanabe Y: Purkinje repolarization as a possible cause of the U wave in the electrocardiogram. *Circulation* 1975; 51:1030-1037
- 102) Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of QT long syndrome; Impact on management *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2052-2057
- 103) Schwartz PJ, Moss AJ, Locati E, et al: The long QT syndrome international prospective registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(Suppl A):20^A
- 104) Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nurnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994; 89:206-215
- 105) Lipesckin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram, *Circulation* 1952; 6:378-88
- 106) Pye M, Qinn AC, Cobbe SM. QT-interval dispersion: a non-invasive marker for susceptibility to arrhythmias in patients with sustained ventricular arrhythmias?. *Br. Heart J* 1994; 71:511-14
- 107) Battur MK, Aloseyed S, Oto A, et al. Circadian variations of QTc dispersion: is it a clue to morning increase in sudden cardiac death? *Clin. Cardiol* 1999;22:103-6
- 108) Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342-44
- 109) January CT, Riddle JM, Salata JJ: A model for early afterdepolarizations: induction with the Ca²⁺ channel agonist BAY K 8644, *Circ Res* 1988; 62:563-71
- 110) Burashnikow A, Antzelevitch C: Acceleration-induced early depolarizations and triggered activity [abstract]. *Circulation* 1995; 92:5-432
- 111) Zareba W, Modd SJ, Le Cessie S, et al. T-wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1541-6

- 112) Lamas GA, Mueller JE, Turi AG, et al. A simplified method to predict occurrence of complete heart block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 1986 57: 1213-18
- 113) Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK, et al.: The influence of location and extent of myocardial infarction on long-term ventricular dysrhythmia and mortality. *Circulation* 1979; 60:805-10
- 114) Brugada P, Wellens F, Andries E. A prophylactic implantable cardioverter-defibrillator? *Am J Cardiol* 1996; 78 (suppl 5A):128-133
- 115) Rosebaum MB, Girotti LA, Lazzari JO, et al.: Abnormal Q waves in right side chest leads, provoked by onset of right bundle branch block in patients with anteroseptal infarction. *Br Heart J* 1982; 47:227-31
- 116) Moss AJ, Hall J, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40 (MADIT study)
- 117) Grimm W, Winzenburg J, Knop V, et al. Incidence and clinical significance of ventricular late potentials in idiopathic dilated cardiomyopathy compared to coronary artery disease. 1997; *ANE2*: 20-26
- 118) Maia IG, Drumond Neto C, Montera M, et al. Avaliação do perfil arritmogênico ventricular de pacientes com miocardiopatia dilatada e fração de ejeção diminuída. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70:237-241
- 119) Korhonen P, Vaananen H, Makijarvi M, Katila T, Toivonen L. Repolarization abnormalities detected by magnetocardiography in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:772-7
- 120) Bart BA, Shaw LK, McCants CB, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosis ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1002-1008
- 121) Primo J, Geelen P, Lorga F° A, Wellens F, Brugada P. Hypertrophic cardiomyopathy: Role of the implantable defibrillator in the prevention of sudden death. *Eur Heart J* 1997;18:467(abstract)
- 122) Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, et al. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: A hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996;87:481
- 123) Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, et al. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: A hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996;87:481-6