

Síndrome de Brugada

José Hallake

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Arritmias, Morte súbita, Supradesnível de ST, Fibrilação ventricular, Hiperpotassemia, Genética

Resumo

Em 1992, foi descrita pelos irmãos Brugada uma nova síndrome, caracterizada por episódios de síncope ou morte súbita, em indivíduos com coração estruturalmente normal e um eletrocardiograma exibindo um padrão de bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST em precordiais direitas, sem aumento do intervalo QTc. Foram depois descritos três padrões eletrocardiográficos baseados nas morfologias das derivações precordiais direitas. O diagnóstico diferencial baseado no eletrocardiograma deve incluir a displasia arritmogênica do ventrículo direito, o tromboembolismo pulmonar, a hiperpotassemia e o infarto agudo do miocárdio. Esta síndrome é determinada geneticamente, sendo aconselhados testes provocativos em casos suspeitos.

Introdução

Em 1992, os irmãos Brugada descreveram oito pacientes com história de parada cardíaca e alterações eletrocardiográficas caracterizadas por bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST em precordiais direitas, sem aumento do intervalo QT ou qualquer doença cardíaca estrutural; em quatro destes pacientes, havia uma suspeita de história familiar^{1,2}. Esta entidade, denominada Síndrome de Brugada,

seria responsável por 40% a 60 % de todos os casos de fibrilação ventricular idiopática³.

Na realidade, já em 1953, Osher et al.⁴ haviam descrito uma síndrome caracterizada por elevação do segmento ST em precordiais direitas, de V1 a V3, não relacionada à isquemia, a alterações eletrolíticas ou estruturais cardíacas evidentes. No entanto, a associação destas alterações eletrocardiográficas com o elevado risco de morte súbita só foi feita com a descrição de Brugada e Brugada em 1992¹.

Pacientes com essas alterações eletrocardiográficas que evoluíram para a morte súbita por fibrilação ventricular foram descritos na Tailândia, onde esta síndrome é endêmica, com predomínio do sexo masculino (8:1). Naquele país, os eventos arritmicos são mais comuns em torno dos 40 anos de idade, tendo sido relatados em indivíduos de 1 a 77 anos^{1,5,6}. Na região nordeste daquele país, é a principal causa de morte súbita em jovens, ocorrendo sobretudo durante o sono e, em 40% dos casos, há uma história familiar semelhante⁷.

A Síndrome de Brugada tem um modo de transmissão autossômica dominante, com penetração incompleta^{8,9}. É difícil estimar sua incidência, mas em regiões como a Tailândia, seria responsável por 4 a 10 mortes súbitas/10000 habitantes⁶.

Esta síndrome foi relacionada a mutações no gene SCN5A⁹, que seria o responsável pela subunidade dos canais de sódio^{3,10}. Em consequência, há uma depressão ou mesmo perda do potencial de ação no epicárdio do ventrículo direito, mas não no endocárdio, gerando um gradiente transmural de

voltagem, responsável pela elevação do segmento ST em precordiais direitas e pela eventual fibrilação ventricular⁸.

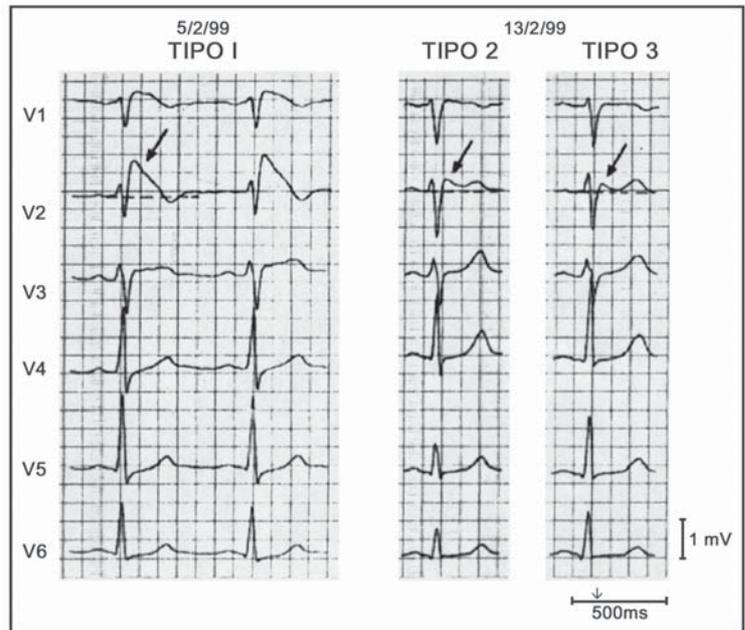
A fibrilação ventricular é responsável anualmente por mais de 300000 mortes súbitas nos Estados Unidos da América do Norte. Em 5% a 12% destes casos não se detecta nenhuma causa e então estes episódios são classificados como fibrilação ventricular idiopática³. Esta preocupação tem estimulado as pesquisas com o gene SCN5A.

Características eletrocardiográficas

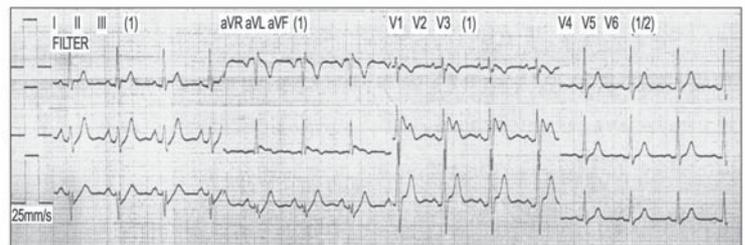
As alterações eletrocardiográficas constituem a base para o diagnóstico da Síndrome de Brugada. São alterações na despolarização e na repolarização ventricular, na ausência de alterações estruturais cardíacas ou outra condição que conhecidamente possa supradesnivelar o segmento ST em precordiais direitas. Estas alterações são classificadas em 3 tipos (Quadro 1 e Figura 1)^{2,11,12}:

- Tipo 1: É o padrão descrito na publicação original de Brugada¹. Caracteriza-se por um supradesnível do ponto J e do segmento ST, igual ou superior a 2mm, com concavidade superior, seguido de onda T negativa. O segmento ST em nenhum momento torna-se isoeletrico.
- Tipo 2: Caracteriza-se por um supradesnível do ponto J, igual ou maior que 2mm, logo seguido de um segmento ST gradualmente descendente, mas que também se mantém ao menos 1mm acima da linha de base. A onda T que se segue é positiva ou difásica, dando a este conjunto o formato de “sela” (Figura 2).
- Tipo 3: A morfologia do segmento ST é semelhante a do Tipo 2, mas seu supradesnível é menor que 1mm.

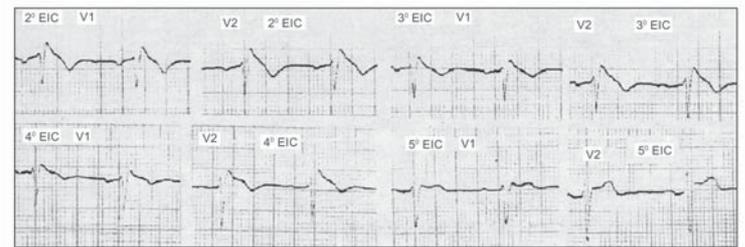
É claro que o registro dessas morfologias é baseado na colocação correta dos eletrodos, mas em casos suspeitos, sua colocação em um espaço intercostal acima poderá ajudar no diagnóstico (Figura 3). Em alguns casos, estas alterações de repolarização podem ser vistas em derivações



1



2



3

Quadro 1
Alterações eletrocardiográficas em V1, V2 e V3.

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Supradesnível do ponto J	≥ 2mm	≥ 2mm	≥ 2mm
Onda T	Negativa	Positiva ou bifásica	Positiva
Morfologia ST-T	Côncavo para cima	Em forma de sela	Em forma de sela
Segmento ST (porção terminal)	Gradualmente descendente	Elevado ≥ 1mm	Elevado < 1mm

precordiais direitas, V3R, V4R, mas devem ser interpretadas com cautela.

É importante enfatizar que estas alterações do ponto J/segmento ST são dinâmicas, podendo variar em um mesmo indivíduo. Assim, estes padrões registrados nas primeiras horas após ressuscitação ou imediatamente após cardioversão elétrica não devem ser interpretados definitivamente como Síndrome de Brugada.

O intervalo QT, na ausência de terapêutica antiarrítmica, habitualmente é normal, podendo em raros casos estar aumentado. Na série inicial descrita por Brugada e Brugada¹, três dos seis indivíduos do sexo masculino, apresentavam $QT \geq 0,44s$. Na série de Thai⁶, que analisou 27 indivíduos do sexo masculino com idade média de 39,7 anos, o QTc médio era discretamente superior ao normal, não caracterizando a Síndrome do QT longo.

Podem ocorrer distúrbios de condução em qualquer nível. A morfologia de bloqueio de ramo direito com supradesnível do segmento ST em precordiais direitas na ausência de ondas S em precordiais esquerdas afasta o diagnóstico deste bloqueio. O importante desvio do ÂQRS para a esquerda pode indicar o bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo¹². O intervalo PR está freqüentemente aumentado ($\geq 0,20s$), provavelmente pelo atraso na condução HV ($> 0,55s$). Recentemente, Alings e Wilde encontraram aumento do intervalo PR em 20 dos 21 pacientes analisados, portadores desta Síndrome⁸.

Testes provocativos para auxiliar no diagnóstico em casos suspeitos, sem alterações eletrocardiográficas evidentes.

A administração intravenosa de algumas drogas, como Ajmalina (1mg/kg sob infusão de 10mg/min), Flecainide (2mg/kg na dose máxima de 150mg durante 10 minutos) ou Procainamida (10mg/kg sob infusão de 100mg/min) exagera a elevação do segmento ST ou promove o seu aparecimento. Em relação à Procainamida, a sensibilidade do teste é relativamente baixa.

Esse teste deve ser realizado com o paciente monitorizado (ECG com 12 derivações e pressão arterial), com desfibrilador preparado em ambiente de Unidade Coronariana. Deve existir um acesso venoso. O teste deve ser interrompido se positivo e/ou ocorrerem arritmias ventriculares, mesmo que sejam extra-sístoles ou ainda se houver alargamento do complexo QRS ($\geq 30\%$). O teste é considerado positivo se a linha de base do ECG se tornar negativa, ou o ponto J supradesnivelado além de

2mm em V1 e/ou V2 e/ou V3, com ou sem bloqueio de ramo direito. A mudança de padrão, do tipo 2 para o tipo 1, é considerado um teste positivo (teste realizado pelo Dr. Eduardo Barbosa, UERJ, Figuras 4 a 8). Também é considerado teste positivo, embora raro, um supradesnível do ponto J, mesmo sem as alterações clássicas do segmento ST. A mudança do tipo 3 para o tipo 2 é considerada um teste inconclusivo.

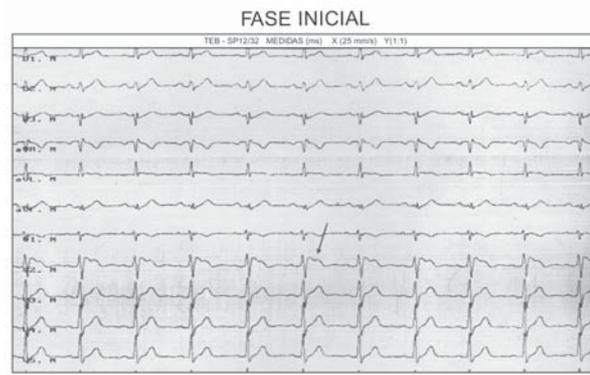
É necessário continuar a monitorização do paciente até a normalização do ECG. A meia vida plasmática da Flecainide é de 20 horas, a da Procainamida de 3 a 4 horas e a Ajmalina fica inativa em poucos minutos. Durante o teste, podem ocorrer arritmias ventriculares graves, inclusive fibrilação ventricular. Nestes casos, a droga deve ser imediatamente descontinuada e pode ser necessária a infusão de Isoproterenol para controle da arritmia (1a $3\mu g/min$). Recentemente, Brugada et al. demonstraram que indivíduos assintomáticos com anormalidades eletrocardiográficas demonstradas apenas com testes provocativos, apresentaram um prognóstico benigno.

Diagnóstico diferencial

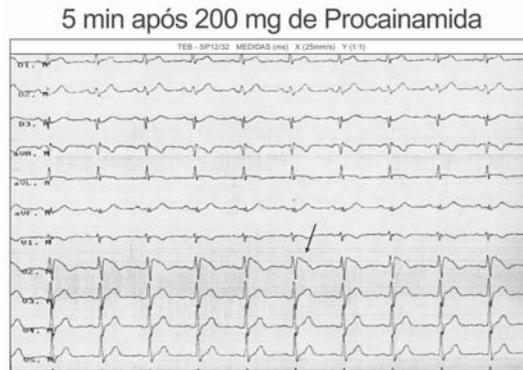
Um padrão eletrocardiográfico semelhante ao da Síndrome de Brugada tem sido observado em alguns pacientes com displasia arritmogênica do ventrículo direito^{13,14}, que é uma outra condição que eventualmente pode determinar arritmias ventriculares e morte súbita, sobretudo em jovens. Nem sempre é fácil este diagnóstico diferencial, já que nesta displasia, a substituição do miocárdio do ventrículo direito por tecido fibrogorduroso, eventualmente só pode ser detectada por necropsia. A ressonância nuclear magnética tem sido um método de valor para este diagnóstico.

A ocorrência de taquicardia ventricular em adulto jovem, com padrão de bloqueio de ramo esquerdo, indicando assim a origem no ventrículo direito, levanta a suspeita desta entidade. Se o ÂQRS situa-se entre -30° e -60° , a origem da arritmia está no trato de entrada ou na ponta desta cavidade; se entre $+30^\circ$ e $+120^\circ$, a origem está na câmara de saída⁵ (Figura 9).

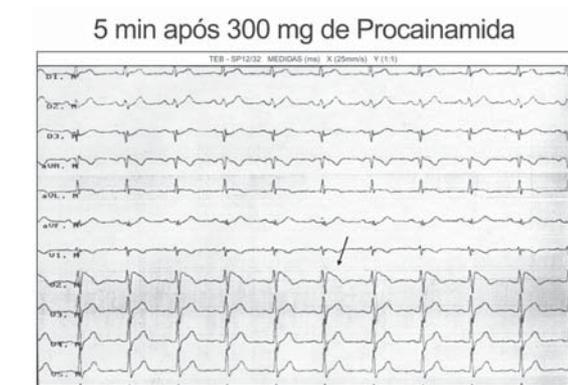
Na série de 273 jovens (≤ 35 anos) que tiveram morte súbita cardiovascular e foram estudados retrospectivamente de 1979 a 1998 na região de Veneto, na Itália, 96 tinham um eletrocardiograma basal. Destes, treze (14%), sendo 12 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, apresentavam segmento ST supradesnivelado em precordiais direitas isolado (9 casos) ou associado a bloqueio



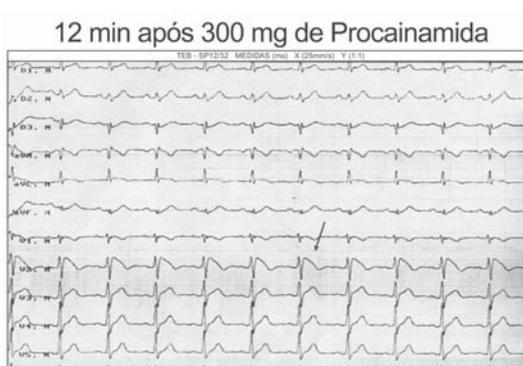
4



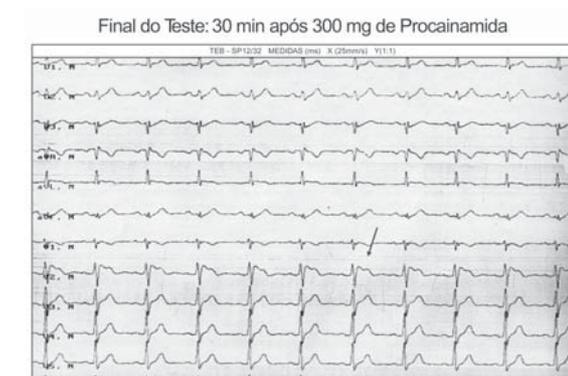
5



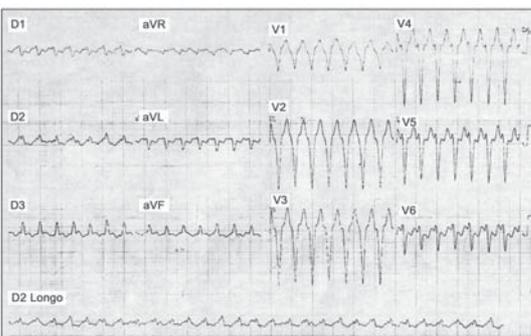
6



7



8



9

de ramo direito (4 casos). À autópsia, todos, exceto um, apresentavam displasia arritmogênica do ventrículo direito^{12,16}.

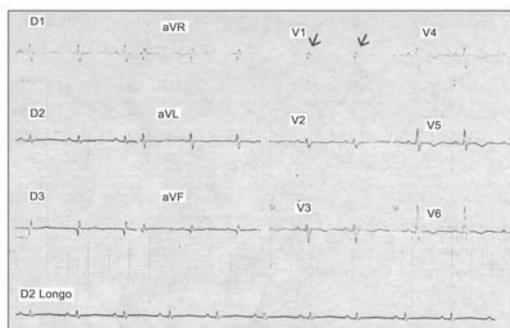
São também critérios para este diagnóstico, a ocorrência de:

- Ondas Epsilon, descritas por Fontaine et al.¹⁷, que são empastamentos / entalhes ao nível dos pontos J em precordiais direitas (V1 a V3), que expressam a condução intramiocárdica lenta, com inscrição além do final da despolarização ventricular (Figuras 10 e 11);
- Ondas T negativas em indivíduos com mais de 12 anos de idade, em V2 e V3, na ausência de bloqueio de ramo direito. São devidas ao comprometimento do ventrículo direito^{15,18}

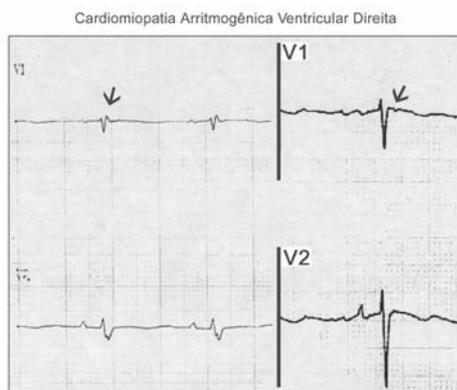
(Figuras 10 e 11);

- Crescimento do ventrículo direito com redução de sua fração de ejeção, sendo esta normal ou apenas levemente deprimida no ventrículo esquerdo;
- Potenciais tardios no ECG de Alta Resolução.

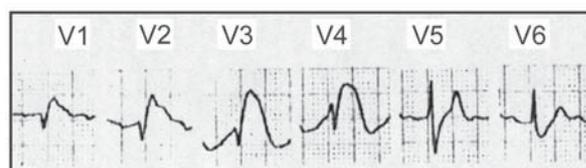
Essa doença tem sido diagnosticada em 30% a 50% de membros das famílias quando são estudados não invasivamente; tem sido apontada como responsável por 3% a 5% das mortes súbitas não explicadas e tem transmissão autossômica dominante. Já foram identificados três genes responsáveis por ela: receptor ryanodine (RyR2)¹⁹, plakoglobin (JUP)²⁰ e desmoplakin (DSM)²¹.



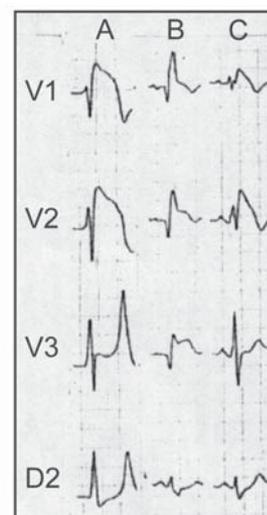
10



12



11



13

No tromboembolismo pulmonar, pode-se observar, em precordiais direitas (Figura 12) e derivações inferiores, uma elevação do segmento ST com inversão de ondas T, associadas a um padrão de bloqueio de ramo direito, de qualquer grau. Observa-se também, além da taquicardia, uma rotação horária da alça de QRS no plano frontal (padrão S1, Q3)^{12,22}. Nem sempre é fácil o diagnóstico diferencial desta condição com infarto agudo do miocárdio ântero-septal.

Eventualmente, como mostra a Figura 13A, a hiperpotassemia pode exibir um padrão eletrocardiográfico em precordiais direitas com supradesnível do segmento ST, que até simula um infarto agudo²³. Mas, neste caso, a morfologia de V3 com ondas T altas e apiculadas e a de D2 com ondas S espessadas e ondas T também apiculadas, indicam o diagnóstico do distúrbio eletrolítico¹².

Também se deve atentar para os casos de infarto agudo ântero-septal associados a bloqueio de ramo direito de 2º ou 3º graus. Nestas condições, como mostra a Figura 13B, existe uma nítida transição entre a porção descendente da onda R' e o início do segmento ST. Já na síndrome de Brugada, em precordiais direitas, onde é nítido o padrão de bloqueio de ramo direito, o segmento ST começa no ápice da onda R' e dirige-se para baixo (Figura 13C)¹².

Referências bibliográficas

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-396.
2. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-519.
3. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-96.
4. Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 1953;226:541-45.
5. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-809.
6. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600.
7. Tatsanavivat P, Chiravatkul A, Klungboonkrong V, Chaisiri S, Jarentanyaruk L, Munger RG, et al. Sudden and unexplained deaths in sleep (Laitai) of young men in rural northeastern Thailand. *Int J Epidemiol* 1992;21:904-10.

8. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73.
9. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:5-15.
10. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510-15.
11. Littmann L, Monroe MH, Svenson RH. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. *Mayo Clin Proc* 2000;75:845-49.
12. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128-135.
13. Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001;103:710-17.
14. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384-98.
15. Maia IG, Cruz Filho FES. Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito. In: Porto CC. Doenças do Coração. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998.
16. Tada H, Aihara N, Ohe T, Yutani C, Hamada S, Miyanuma H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST-segment elevation, and sudden death. *Am J Cardiol* 1998;81:519-22.
17. Fontaine G, Frank R, Tonet JL, Guiraudon G, Cabrol C, Chomette G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 1984;48:515-38.
18. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation* 2003;107:2975-978.
19. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001;10:189-94.
20. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-124.
21. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Baucé B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002;71:1200-206.
22. Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JL, Gorgels AP, Wellens HJ. Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;73:298-303.
23. Levine HD, Wanzer SH, Merrill JP. Dialyzable currents of injury in potassium intoxication resembling acute myocardial infarction or pericarditis. *Circulation* 1956;13:29-36.