

Prevalência Familiar da Síndrome de Brugada

Family Prevalence of Brugada Syndrome

Artigo
Original

3

Edison Migowski, Nilson Araújo, Leonardo Siqueira, Luiz Belo, Washington Maciel,
Hecio Carvalho, Claudio Munhoz, Jacob Atié*

Resumo

Objetivo: Avaliar os familiares de primeiro grau de oito pacientes com diagnóstico confirmado da doença, estimando a prevalência familiar da síndrome na série de casos estudados, e identificando aqueles portadores assintomáticos o que propiciaria uma terapia específica antes do aparecimento de eventos graves como síncope e/ou morte súbita.

Métodos: Os familiares de primeiro grau foram avaliados clínica e eletrocardiograficamente. Aqueles sem alterações definitivas da síndrome foram submetidos a teste provocativo com ajmalina ou procainamida, na tentativa de desmascarar possíveis formas ocultas da doença, resultando em mais 41 indivíduos incluídos no estudo.

Resultados: São apresentadas tabelas com a relação de todos os familiares estudados, sendo destacados aqueles com diagnóstico final da doença. São disponibilizados ainda os mapas genéticos onde os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença). O diagnóstico foi firmado em mais 12 pacientes com uma prevalência média de 39,5%, chegando até a 55% na família mais afetada pela doença.

Conclusão: A prevalência extremamente alta da doença nas famílias estudadas associada à implicação clínica e social imposta pela condição de portador da síndrome, justifica uma busca ativa em todos os familiares com o intuito de definir estratégias de tratamento antes mesmo do aparecimento de sintomas, muitas vezes graves ou fatais.

Palavras-chave: Síndrome de Brugada, Morte súbita, Taquicardia ventricular

Abstract

Objective: To assess the immediate relatives of eight patients with confirmed diagnoses of this disease, estimating the prevalence of this syndrome in the families studied and identifying asymptomatic bearers in order to provide specific treatment before the appearance of serious events such as syncope and / or sudden death.

Methods: The immediate family members were assessed clinically and through electrocardiographs. Those with no definitive alterations indicating the syndrome underwent an ajmaline challenge or procainamide test, in an attempt to discover possible hidden forms of the disease, resulting in a further 41 individuals being included in the study.

Results: Tables are presented of all family members studied, highlighting those with final diagnoses of Brugada syndrome, as well as genetic maps, representing men by squares and women by circles (dark: with Brugada syndrome / light without Brugada syndrome). Diagnoses were confirmed for twelve other patients, with an average prevalence of 39.5%, reaching 55% in the family most severely affected by this disease.

Conclusion: The extremely high prevalence of this disease in the families studied, associated with the clinical and social implications imposed by the condition of people suffering from this syndrome, justifies an active survey of all family members in order to define treatment strategies before the appearance of symptoms that are often serious or even fatal.

Keywords: Brugada syndrome, Sudden death, Ventricular tachycardia

* Serviço de Cardiologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: migowski@terra.com.br

Edison Migowski | Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Serviço de Cardiologia - 8º andar
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco s/n, Cidade Universitária - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - 21941-617

Recebido em: 22/04/2007 | Aceito em: 08/06/2007

Introdução

Em 1991, foi apresentada no Congresso da Sociedade Norte-americana de Marca-passo e Eletrofisiologia uma série de quatro pacientes com morte súbita abortada e alterações eletrocardiográficas peculiares, reconhecida como uma nova entidade denominada Síndrome de Brugada (SB)¹. Esta síndrome pode ser definida pela presença de episódios sincopais e/ou morte súbita em pacientes com padrão de bloqueio de ramo direito (BRD) ao eletrocardiograma (ECG), associado a supradesnívelamento do segmento ST em derivações precordiais direitas² (Figura 1).

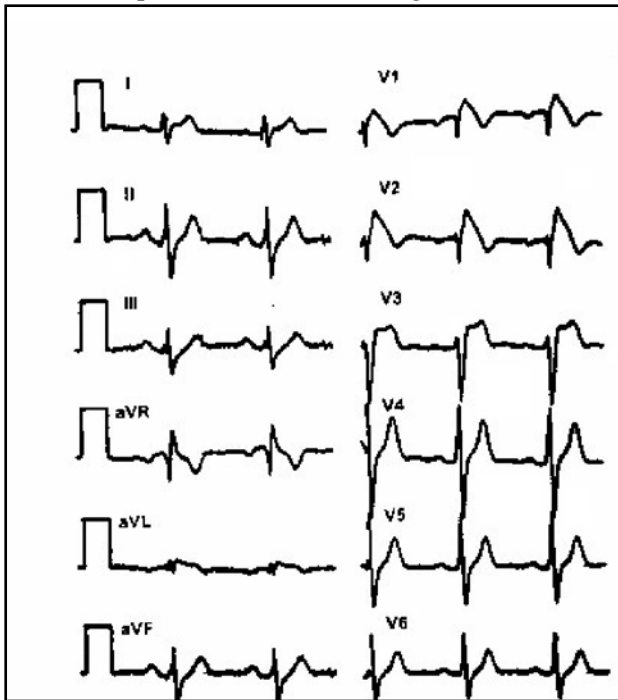


Figura 1
ECG na Síndrome de Brugada mostrando supradesnívelamento característico e onda R ampla em V1 sugerindo BRD³

Curiosamente, estes achados são observados em um coração anatômica e histologicamente normal, configurando uma síndrome eminentemente elétrica^{4,6}.

Os episódios de taquicardia ventricular (TV) polimórfica com frequência rápida (entre 260bpm e 352bpm) evoluem comumente para fibrilação ventricular (FV) e podem surgir sem pródromos evidentes. Não ocorre prolongamento do intervalo QT durante o ritmo sinusal e raramente são percebidas seqüências do tipo “ciclo longo-ciclo curto” precedendo a arritmia, achado comum em outras doenças, como *torsades de pointes* e síndrome do QT longo⁷. Além disso, não se observa aceleração prévia da frequência cardíaca como na TV polimórfica catecolamina-dependente³. É uma síndrome geneticamente determinada com padrão

de transmissão autossômica dominante⁸⁻¹¹. Mais de 60 mutações diferentes foram identificadas até o momento, todas afetando o gene SCN5A que responde pela estrutura e função dos canais de sódio¹². Algumas mutações resultam em perda total da sua função, enquanto outras provocam apenas uma aceleração da sua recuperação após inativação.

O diagnóstico pode ser feito facilmente pelo ECG de repouso, porém formas ocultas ou intermitentes podem dificultar sua identificação. O ECG pode ser modificado por variações no balanço autonômico¹³⁻¹⁵ ou com administração de drogas antiarrítmicas. Estimulação betaadrenérgica normaliza o segmento ST¹⁶, enquanto ajmalina^{17,18}, flecainida^{19,20} e procainamida acentuam a sua elevação, sendo capazes de desmascarar os casos ocultos da síndrome (Figura 2).

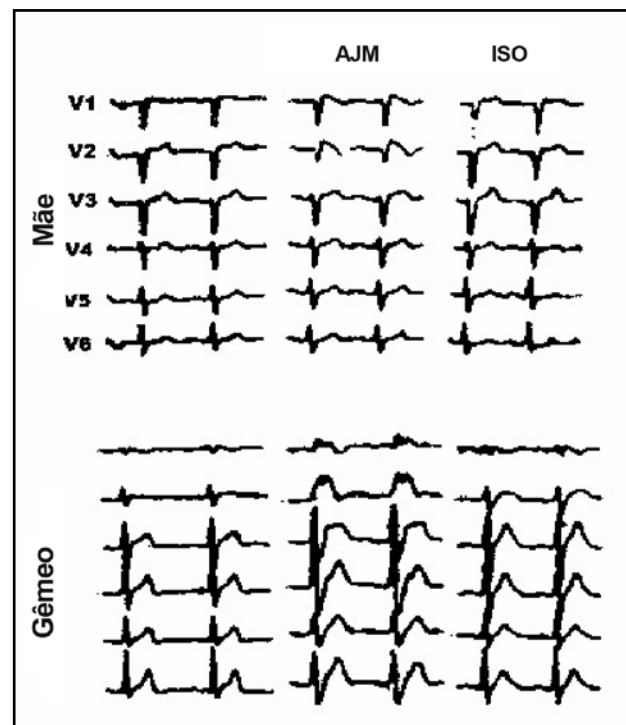


Figura 2
A primeira coluna representa dois pacientes com SB: na parte superior, a mãe; e na parte inferior, o filho. Na segunda coluna ocorre supradesnívelamento do segmento ST em precordiais direitas após uso de ajmalina, retornando ao padrão inicial com administração de isoproterenol (terceira coluna)³.

Racional

Não há informações precisas sobre a prevalência familiar da SB na literatura mundial. O diagnóstico de um familiar afetado acarreta conseqüências, inclusive emocionais, para os demais membros dessa família. A exclusão definitiva desse diagnóstico com os recursos atuais, possui implicações importantes, principalmente

no campo do aconselhamento genético. Já a condição de portador da doença permitirá o tratamento precoce antes da ocorrência de um evento maior.

Objetivo

O objetivo deste trabalho foi avaliar os familiares de oito pacientes, aqui denominados de casos-índice, identificando aqueles portadores assintomáticos e orientando terapia específica antes do aparecimento de eventos graves como síncope e/ou morte súbita.

Metodologia

Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo oito pacientes portadores da Síndrome de Brugada, acompanhados pelo Serviço de Arritmia da Clínica São Vicente (RJ) e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ), bem como 49 parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos).

O diagnóstico de SB foi firmado naqueles indivíduos sem doença estrutural cardíaca que apresentaram as alterações eletrocardiográficas características da síndrome, que serão descritas adiante, com ou sem a interferência de teste provocativo. Esses pacientes poderiam apresentar ou não sintomas relacionados, tais como: morte súbita, síncope, apnéia do sono além de TV/FV espontaneamente ou durante o estudo eletrofisiológico (EEF).

A inclusão de pacientes no estudo foi condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a realização do teste com antiarrítmico.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos do trabalho pacientes com alterações estruturais cardíacas, tais como: valvulopatias, miocardiopatias, cardiopatia hipertensiva ou isquêmica, além de outras doenças como síndrome do QT longo. O uso regular de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e cocaína, por simularem alterações eletrocardiográficas semelhantes à síndrome, também foi considerado como critérios de exclusão.

Avaliação Clínica

A partir de oito pacientes com diagnóstico confirmado da síndrome de Brugada, e agora chamados de casos-índice, foi realizada a avaliação dos parentes de primeiro grau resultando em mais 49 indivíduos incluídos no estudo. Uma anamnese rigorosa e a realização de eletrocardiograma basal tentaram

identificar a presença de sinais e sintomas sugestivos desta síndrome, segundo critérios apresentados a seguir. Naqueles familiares com ECG basal normal, foi indicado teste com ajmalina ou procainamida na tentativa de desmascarar possíveis formas ocultas da doença. Nos casos suspeitos, foi realizado ecocardiograma para afastar doenças que pudessem sugerir outro diagnóstico além da SB.

Sintomas

A anamnese buscou os sintomas e sinais clássicos da síndrome, particularmente a presença de morte súbita revertida, síncope, pré-síncope, TV e FV. Sintomas considerados “alternativos” como convulsões, respiração agônica, sono agitado, perda do controle vesical e perda de memória para fatos recentes também foram pesquisados. A história de morte súbita na família, acometendo adultos jovens sem doença reconhecida, foi considerada como diagnóstica de SB, mesmo ocorrendo anteriormente ao estudo.

ECG

Eletrocardiograma com padrão Brugada foi aquele que apresentou morfologia semelhante à BRD em V1, V2 e V3, com supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 2mm e com forma triangular (chamado de morfologia tipo 1).

Outras duas variações foram consideradas. O tipo 2 que exhibe aspecto em “sela de montar” onde ocorre quase exclusivamente elevação do ponto J com supradesnivelamento do segmento ST, com concavidade superior, cujo ponto inferior e mediano se mantém, pelo menos, 1mm acima da linha de base e a onda T permanece positiva ou bifásica; e o tipo 3, semelhante ao anterior, onde a ST frequentemente toca a linha de base (Figura 3).

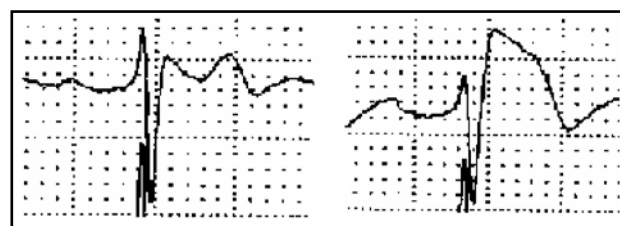


Figura 3
V2 de um mesmo paciente, exibindo ST com formato em “sela de montar”; à esquerda e à direita o tipo 1 após uso de ajmalina

Pacientes com segmento ST com formato em “sela de montar” somente foram considerados como portadores da SB caso houvesse mudança espontânea em exames seriados ou através de

teste provocativo com antiarrítmicos, assumindo a morfologia tipo 1.

Teste com Antiarrítmicos

Os testes foram realizados em ambiente de terapia intensiva, com material de ressuscitação cardiopulmonar disponível, sob monitorização eletrocardiográfica, usando-se aparelho da marca *Nihon Kohden Cardiofax – ECG932OK* com 12 canais simultâneos e com os pacientes em jejum de quatro horas. O registro do traçado foi feito de dois em dois minutos, e na presença de arritmia ou variação do segmento ST significativa. A pressão arterial foi medida de forma não-invasiva, também de dois em dois minutos, durante a infusão da droga e aproximadamente vinte minutos após o seu término, antes da liberação do paciente. O teste foi interrompido na presença de alteração do segmento ST do tipo 1, elevação do segmento ST em mais de 2mm com alteração do tipo 2, aparecimento de arritmia ventricular ou alargamento do QRS superior a 130% do basal.

A ajmalina foi usada na dose de 1mg/kg, administrada por via intravenosa, em injeção única, em aproximadamente cinco minutos. A procainamida foi administrada na dose de 10mg/kg sob a forma de infusão contínua, em dez minutos.

Em alguns casos foi indicado uso de hidrocloridrato de isoproterenol, solução 1:5000. Trata-se de uma amina sintética, estruturalmente relacionada à epinefrina e que age quase exclusivamente nos receptores β_2 . Ela foi usada na dose de 0,2mg, sob infusão contínua, em aproximadamente 10 minutos. Esta droga é capaz de reverter as alterações induzidas pela ajmalina ou procainamida, servindo como uma evidência a mais para o diagnóstico. Entretanto seu uso ocorreu principalmente nos pacientes iniciais, enquanto se acumulava experiência com o teste com antiarrítmico.

Morte Súbita

Considerou-se morte súbita, elétrica ou arrítmica, aquela ocorrida até 1 hora após o início dos sintomas e produzida por parada cardiopulmonar secundária, geralmente a TV/FV, além do *flutter* ventricular, bradicardia extrema, assistolia e dissociação eletromecânica²¹.

Resultados dos Familiares de Primeiro Grau

Avaliação Clínica

Todos os parentes de primeiro grau dos casos-índice foram convidados a participar do estudo, sendo avaliadas 47 possíveis inclusões, além de dois com morte súbita prévia ao estudo e considerados como portadores da SB, totalizando 49 familiares. Destes, três se recusaram a participar do estudo ou se encontravam fora do Estado e cinco já haviam falecido por outras causas, resultando em mais 39 familiares avaliados.

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese e a exame físico minuciosos, além da realização de ECG. Caso não fosse encontrada evidência de cardiopatia associada ou outra condição listada nos critérios de exclusão, eram encaminhados para teste provocativo com ajmalina ou procainamida se o ECG basal não mostrasse alterações suficientes para o diagnóstico da síndrome.

- **Família I** - Após a morte do caso-índice, os familiares perderam contato com o hospital não sendo possível nenhuma avaliação.
- **Família II** - Com média de acompanhamento de 12 anos e meio, esta é a família com maior tempo de observação. Outro fato marcante foi a alta incidência de morte súbita entre os seus membros. Foi possível, através de uma anamnese detalhada, detectar quatro casos de morte súbita, envolvendo a avó e três tios, além da mãe do caso-índice. Entretanto, apenas um irmão apresentou alterações típicas da SB no ECG o qual, por estar assintomático, recusou qualquer tratamento. Infelizmente, pouco antes da conclusão deste trabalho, este familiar também morreu subitamente (Tabela 1 e Figura 4).
- **Família III** - A avaliação dos membros familiares encontrou mais dois irmãos com teste provocativo positivo, que recusaram outra forma de tratamento por estarem assintomáticos. A média de acompanhamento foi de oito anos e sete meses (Tabela 2 e Figura 5).

Tabela 1
Relação dos parentes de primeiro grau da Família II com seu ECG basal e o resultado do teste provocativo

Nº	Parentesco	Nome	ST	BRD	Ajmalina
II	Índice	MS	Tipo 1	Sim	A(+)
	Avó		Morte Súbita		Não
	Tio		Morte Súbita		Não
	Tio		Morte Súbita		Não
	Tio		Morte Súbita		Não
	Tia		Vivo		Não
	Tio		Vivo		Não
IIA	Mãe	MS	Morte Súbita		Não
IIB	Pai	LMS	Normal		Não
IIC	Filha	TSSAL	Normal		Não
IID	Filha	MESCS	Normal		Não
IIE	Irmão	LGS	Tipo 1-Morte Súbita	Sim	A(+)
IIF	Irmão	FZS	Normal	Não	Não

Média de acompanhamento da Família II: 12 anos e seis meses
Prevalência de SB na família de 42,8%

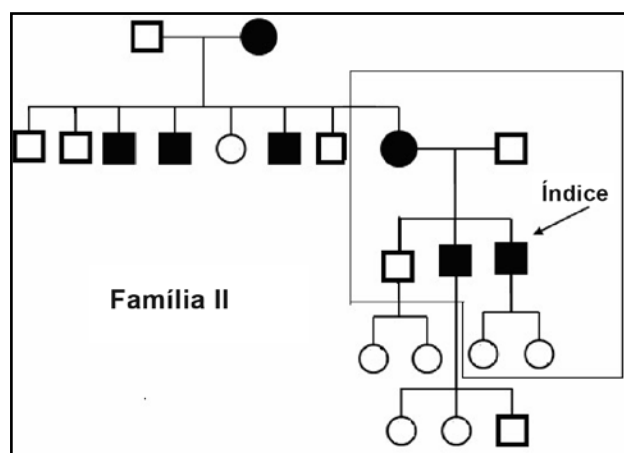


Figura 4
Mapa genético da Família II: os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença)

A área demarcada inclui somente os familiares do caso-índice que atendiam ao desenho original do estudo.

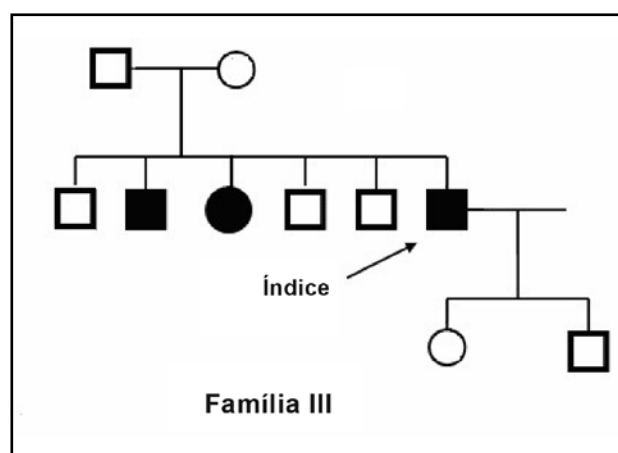


Figura 5
Mapa genético da Família III: os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença)

Tabela 2
Relação dos parentes de primeiro grau da Família III com seu ECG basal e o resultado do teste provocativo

Nº	Parentesco	Nome	ST	BRD	Teste
III	Índice	EAM	Tipo 2	Sim	Não
A	Filho	EAMJ	Normal	Normal	A (-)
B	Filha	AMM	Normal	Normal	A (-)
C	Irmão	EAM	Normal	Normal	A (-)
D	Irmão	EAM	Tipo 3	Tipo 3	A (+)
E	Irmão	PAM	Normal	Normal	A (-)
F	Irmã	AAMS	Tipo 3	Tipo 3	A (+)
G	Irmão	EAM	Normal	Normal	A (-)
H	Pai	EJRM	Normal	Normal	A (-)
I	Mãe	TAM	Normal	Normal	Cardiopata

Média de acompanhamento da Família III: oito anos e sete meses
Prevalência de SB na família de 30%

Família IV - Com média de acompanhamento de sete anos e dez meses esta família apresentou alta prevalência da síndrome, com 55,5% de seus membros afetados (Tabela 3 e Figura 6). Apenas um irmão se recusou a participar do teste e quatro foram levados a EEF. A evolução pode ser considerada satisfatória, sem nenhum relato de acidente arritmico até o presente momento.

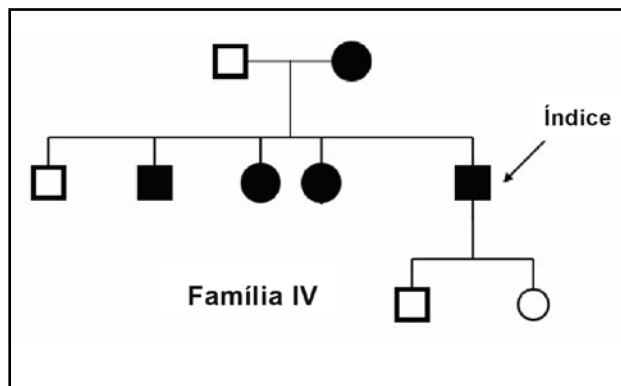
Família V - Acompanhada há cinco anos e cinco meses. Trata-se de família pouco numerosa, com muitos de seus membros morando fora do estado e com o pai já falecido por causa não-cardíaca. Além disso, houve pouco comprometimento com o estudo e apenas a mãe foi completamente avaliada (Tabela 4 e Figura 7).

Tabela 3**Relação dos parentes de primeiro grau da Família IV com seu ECG basal e o resultado do teste provocativo**

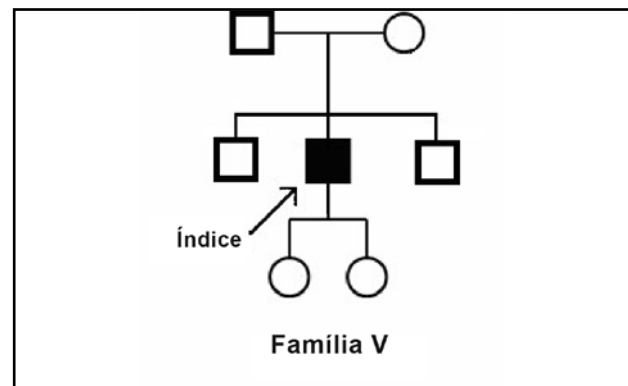
Nº	Parentesco	Nome	ST	BRD	Ajamlina
IV	Índice	JAFV	Tipo 1	Sim	N
A	Pai	JPV	Normal	Não	A (-)
B	Mãe	MCFV	Tipo 2	Sim	A (+)
C	Filho	JAFVF	Normal	Normal	A (-)
D	Filha	LFV	Normal	Normal	A (-)
E	Irmã	RCFV	Tipo 3	Sim	A (+)
F	Irmã	KFV	Normal	Não	A (+)
G	Irmão	AFV	Tipo 2	Sim	A (+)
H	Irmão	AFV	XXX	XXX	XXX

Média de acompanhamento da Família IV: sete anos e dez meses

Prevalência de SB na família de 55,5%

**Figura 6**

Mapa genético da Família IV: os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença)

**Figura 7**

Mapa genético da Família V: os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença)

Tabela 4**Relação dos parentes de primeiro grau da Família V com seu ECG basal e o resultado do teste provocativo**

Nº	Parentesco	Nome	ST	BRD	Ajamlina
IV	Índice	JAFV	Tipo 1	Sim	N
A	Pai	JPV	Normal	Não	A (-)
B	Mãe	MCFV	Tipo 2	Sim	A (+)
C	Filho	JAFVF	Normal	Normal	A (-)
D	Filha	LFV	Normal	Normal	A (-)
E	Irmã	RCFV	Tipo 3	Sim	A (+)
F	Irmã	KFV	Normal	Não	A (+)
G	Irmão	AFV	Tipo 2	Sim	A (+)
H	Irmão	AFV	XXX	XXX	XXX

Média de acompanhamento da Família V: cinco anos e cinco meses

Prevalência de SB na família de 14,3%

- Família VI** – Apenas o pai, que já havia falecido por doença não-cardíaca, não foi avaliado. Foi demonstrada uma prevalência de 37,5% de familiares portadores da síndrome. Em uma irmã, foi induzida TV monomórfica sustentada com alta frequência após teste de ajmalina, seguido do uso de amina. Esta paciente foi submetida à EEF com reprodução da mesma arritmia, porém recusou o implante de desfibrilador e cardioversor, permanecendo assintomática até o momento (Tabela 5 e Figura 8).
- Família VII** - Com média de acompanhamento de três anos e seis meses não se conseguiu identificar qualquer outro membro afetado pela doença. O caso-índice e seus familiares moram fora do estado, não tendo sido possível a realização de teste provocativo. Entretanto todos eram assintomáticos e apresentavam ECG normal (Tabela 6 e Figura 9).

Tabela 5
Relação dos parentes de primeiro grau da Família VI com seu ECG basal e o resultado do teste provocativo

Nº	Parentesco	Nome	ST	BRD	Ajmalina
VI	Índice	PFS	Tipo 1	Sim	Não
A	Mãe	CCS	Normal	Normal	A (-)
	Pai	Óbito	XXX	XXX	XXX
B	Irmão	RFS	Normal	Normal	A (-) Tipo 2
C	Irmã	MLSJ	Normal	Normal	Não
D	Irmã	ECS	Tipo 2	BRD	A(+) Tipo 1
G	Irmão	RFS	Normal	Normal	N
H	Irmã	NSFL	Normal	Normal	A(+) Tipo 1

Média de acompanhamento da Família VI: dois anos e nove meses
Prevalência de SB na família de 37,5%

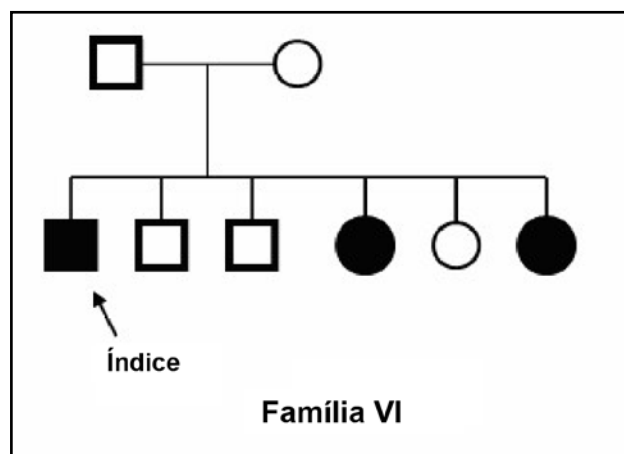


Figura 8
Mapa genético da Família VI: os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença)

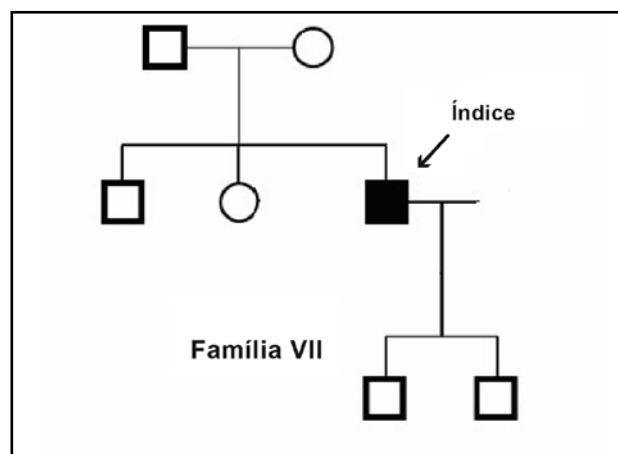


Figura 9
Mapa genético da Família VII: os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença)

Tabela 6
Relação dos parentes de primeiro grau da Família VII com seu ECG basal e o resultado do teste provocativo

Nº	Parentesco	Nome	ST	BRD	Ajmalina
VII	Índice	JGS	Tipo 1	Sim	A+
A	Mãe	MAMS	Normal	Não	Não
B	Pai	RFS	Normal	Não	Não
C	Irmã	MMMS	Normal	Não	Não
E	Irmão	JCS	Normal	Não	Não
I	Filho	CSS	Normal	Não	Não
J	Filho	ESS	Normal	Não	Não

Média de acompanhamento da Família VII: três anos e seis meses
Prevalência de SB na família de 14,3%

Família VIII – É a família mais recente. Apenas um membro com teste de ajmalina positivo foi levado à EEF, tendo apresentado instabilidade elétrica atrial, sem instabilidade ventricular. Este paciente permanece sob avaliação sem implante de desfibrilador e sem terapia antiarrítmica. Um terceiro familiar, com morte súbita, foi considerado como portador da SB. Esta família apresentou ainda outros três membros já falecidos, os pais por causas naturais e um irmão por acidente (Tabela 7 e Figura 10).

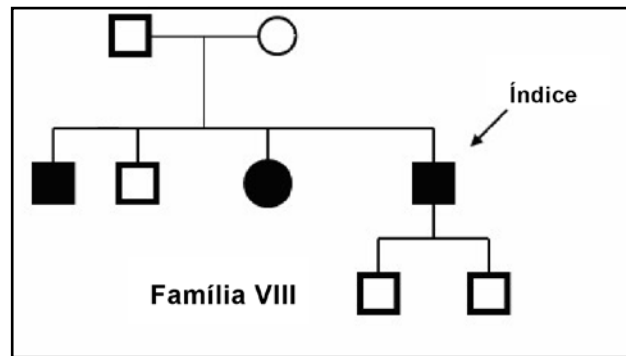


Figura 10

Mapa genético da Família VIII: os homens são representados por quadrados e as mulheres por círculos (escuros com SB e claros sem doença)

Tabela 7

Relação dos parentes de primeiro grau da Família VIII com seu ECG basal e o resultado do teste provocativo

N ^o	Parentesco	Nome	ST	BRD	Ajmalina
VIII	Índice	JJC	Tipo 2	Supra	A(+)
A	Pai	XXX	XXX	XXX	XXX
B	Mãe	XXX	XXX	XXX	XXX
C	Filho	JLC	Normal	Normal	A (-)
D	Filho	ASLC	Normal	Normal	A (-)
E	Irmão	XXX	XXX	XXX	XXX
I	Irmão	Falecido	Morte Súbita	XXX	XXX
R	Irmã	MJCL	Normal	Normal	A (+)

Média de acompanhamento da Família VIII: três anos e três meses

Prevalência de SB na família de 37,5%

Eletrocardiograma e Teste com antiarrítmicos

Eletrocardiograma

Conforme já mencionado, dos 49 familiares possíveis restaram 39 disponíveis para avaliação.

O eletrocardiograma foi normal em 31 familiares (79,5%); exibiu alterações do segmento ST do tipo 1 em um (2,5%) paciente, alterações do tipo 2 em quatro (10,2%) e alterações do tipo 3 em outros três (7,7%), totalizando 20,5% de eletrocardiogramas alterados.

Teste Provocativo

Além dos sete familiares já falecidos, 16 se encontravam fora do estado ou recusaram a participação, e um foi excluído do teste provocativo por apresentar diagnóstico de cardiopatia isquêmica.

Portanto, embora tenha sido indicado para todos os familiares, o teste antiarrítmico foi realizado em 25 deles. De um modo geral foi bem tolerado, e o principal efeito colateral apontado foi calor no corpo, principalmente na face, quando era usada a ajmalina.

Eletrocardiograficamente foi observado alargamento do espaço PR em 16 casos (64%) que mostrou incremento de até 50%, aumento da duração do QRS em 72% dos testes com alargamento de até 200%, e aumento da frequência cardíaca em 64%, sempre com uso de ajmalina (Tabela 8). Um familiar apresentou extra-sístolia ventricular e um outro desenvolveu TV com duas morfologias diferentes e frequência de 208bpm. Esta última arritmia ocorreu no momento em que era usada isoprenalina para reverter as alterações típicas da síndrome induzidas pelo teste. Neste caso, como não houve repercussão hemodinâmica, a arritmia foi controlada com o uso de betabloqueador venoso, interpretando-se naquele momento que ela poderia ter sido desencadeada pelo uso de aminas, talvez em dose mais alta que o habitual (Figura 11).

Tabela 8

Alterações eletrocardiográficas durante teste com antiarrítmico

Alargamento QRS	18
Morfologia de BRD novo	4
Aumento PR	16
Aumento da FC	16
Arritmias	2

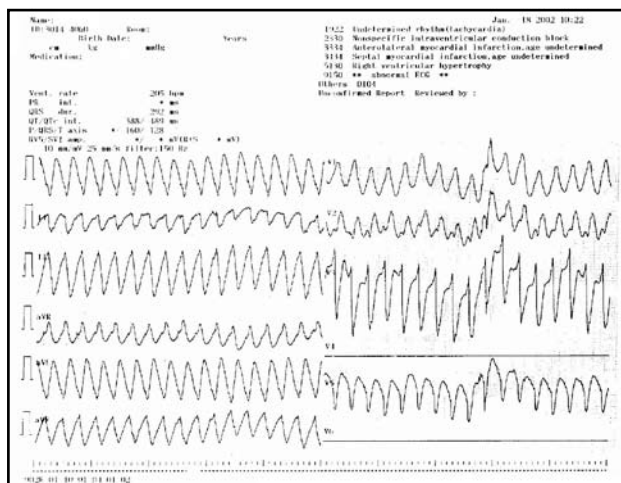


Figura 11
TV durante a realização de teste com antiarrítmico

Dos 25 familiares submetidos ao teste, 10 (40%) apresentaram alterações do segmento ST do tipo 1, (em seis deles, o ECG basal já mostrava alterações do tipo 2 ou 3; em outros três o ECG era inteiramente normal, e em um familiar as alterações do segmento ST do tipo 1 foram ampliadas após o teste). Em dois familiares ocorreu morfologia do tipo 2 após o uso de ajmalina, porém isso não foi suficiente para o diagnóstico da SB (Tabela 9).

Discussão

Avaliação clínica inicial

Eletrocardiograma e teste com antiarrítmico em familiares

A realização do ECG em 92,8% dos familiares possíveis (39/42) pode ser considerada satisfatória e representativa. Houve alteração em oito (20,5%) e, em sete destes ou 87,5%, a doença foi confirmada posteriormente com o uso de ajmalina. As alterações de segmento ST do tipo 2 representaram 50% de todas essas alterações. Dos 31 familiares com ECG basal normal, apenas três exibiram as alterações peculiares da SB com o uso de ajmalina (9,7%).

O uso do teste com antiarrítmico, considerado como padrão-ouro para o diagnóstico, foi determinante na avaliação das famílias. Apesar do acidente, citado anteriormente, em que um familiar desenvolveu TV rápida durante o uso de ajmalina seguido de isoprenalina, o teste em si pode ser considerado seguro desde que realizado em ambiente de terapia intensiva, com todos os aparelhos necessários à reversão de uma taquicardia ou fibrilação ventricular. O alargamento do QRS, espaço PR e o surgimento

Tabela 9

Relação dos familiares com diagnóstico final de SB (em destaque) sendo apresentado as alterações do segmento ST e a presença de bloqueio de ramo direito (BRD) no ECG basal bem como resultado do teste provocativo na coluna "Teste"

Nº	Parentesco	Nome	ST	BRD	Teste
II A	Mãe	MS	Morte Súbita	XXX	XXX
II B	Pai	LMS	Normal	Não	Não
II C	Filha	TSSALS	Normal	Não	Não
II D	Filha	MESCS	Normal	Não	Não
II E	Irmão	LGS	Tipo 1	Sim	A(+)
II F	Irmão	FZS	Normal	Não	Não
III A	Filho	EAMJ	Normal	Normal	A-
III B	Filha	AMM	Normal	Normal	A-
III C	Irmão	EAM	Normal	Normal	A-
III D	Irmão	ELAM	Tipo 3	Sim	A+
III E	Irmão	PAM	Normal	Normal	A-
III F	Irmã	AAMS	Tipo 3	Sim	A+
III G	Irmão	EAM	Normal	Normal	A-
III H	Pai	EJRM	Normal	Normal	A-
III I	Mãe	TAM	Normal	Normal	Cardiopata
IV A	Pai	JPV	Normal	Não	A-
IV B	Mãe	MCFV	Tipo 2	Sim	A+
IV C	Filho	JAFVF	Normal	Normal	A-
IV D	Filha	LFV	Normal	Normal	A-
IV E	Irmã	RCFV	Tipo 3	Sim	A+
IV F	Irmã	KFV	Normal	Não	A+
IV G	Irmão	AFV	Tipo 2	Sim	A+
IV H	Irmão	AFV	Não	Não	Não
V A	Mãe	MS	Normal	Não	P-
V B	Pai	Óbito	XXX	XXX	XXX
V C	Irmão	HS	Não	Não	Não
V D	Irmão	IS	Não	Não	Não
V E	Filha	RHS	Normal	Não	Não
V F	Filha	JHS	Normal	Não	Não
VI A	Mãe	CCS	Normal	Normal	A-
VI B	Pai	Óbito	XXX	XXX	XXX
VI C	Irmão	RFS	Normal	Normal	A - Tipo 2
VI D	Irmã	MLSJ	Normal	Normal	Não
VI E	Irmã	ECS	Tipo 2	Sim	A+ Tipo 1
VI F	Irmão	RFS	Normal	Normal	A-
VI G	Irmã	NSFL	Normal	Normal	A+ Tipo 1
VII A	Mãe	MAMS	Normal	Não	Não
VII B	Pai	RFS	Normal	Não	Não
VII C	Irmã	MMMS	Normal	Não	Não
VII D	Irmão	JCS	Normal	Não	Não
VII E	Filho	CSS	Normal	Não	Não
VII F	Filho	ESS	Normal	Não	Não
VIII A	Pai	Falecido	XXX	XXX	XXX
VIII B	Mãe	Falecido	XXX	XXX	XXX
VIII C	Filho	JLC	Normal	Normal	A -
VIII D	Filho	ASLC	Tipo 2	Sim	A -
VIII E	Irmão	Falecido	XXX	XXX	XXX
VIII F	Irmão	AJC	Morte Súbita	XXX	XXX
VIII G	Irmã	MJCL	Normal	Normal	A+

de nova morfologia de bloqueio de ramo direito, respectivamente, em 72%, 64% e 16% dos casos é uma manifestação comum e aceitável com as drogas que bloqueiam os canais de sódio e não motivaram preocupação, nem foram suficientes para a interrupção do teste. Apesar de todos estes aspectos positivos, sua realização ocorreu em apenas 59,5% dos familiares possíveis, pelas razões expostas.

O teste foi realizado em 14 homens e 11 mulheres, sendo positivo em 21,4% no primeiro grupo e 63,6% no segundo grupo. Surpreendentemente, houve uma maior prevalência de mulheres afetadas em relação aos homens, relação inversa daquela citada na literatura que mostra preponderância de homens na ordem de 9:1. Essa diferença não pode ser explicada pelo número reduzido de familiares que concordaram com a sua realização, pois jamais se chegaria à relação de 9:1 mesmo que os nove homens que não realizaram o teste fossem considerados positivos.

Um fato relevante foi notado na família III. Nela ocorreu o único caso em que um familiar com doença estrutural associada foi impedido de realizar o teste provocativo. Trata-se da mãe do caso-índice e, apesar de não apresentar sintomas ou sinais sugestivos da SB, certamente é portadora do gene, pois a descoberta concomitante de mais dois irmãos afetados pela doença não permite atribuir estes achados a uma mutação nova na família. Este mesmo raciocínio poderia ser aplicado na família VI e VIII; entretanto como a avaliação genética foi negativa nestes três casos, os familiares não foram considerados no grupo portador da síndrome.

Após serem computados os resultados do uso de ajmalina e procainamida nos familiares, somados aos casos de morte súbita prévios ao estudo e aos casos-índice (com exceção do caso I cuja família não foi abordada), chega-se a um número final de 19 familiares afetados entre 48 possíveis, o que representa uma prevalência média de 39,5% (41 familiares + 7 casos-índice, retirando-se o caso I e sua família). Esta prevalência atingiu 55,5% na família IV, aquela com maior número de familiares acometidos. Embora condizente com a etiologia genética implicada como causa dessa entidade, esses números expressivos reforçam ainda mais a importância da avaliação dos familiares nesta síndrome peculiar.

Conclusões

A prevalência média da doença nas diversas famílias foi de 39,5%, indicando a necessidade de rastreamento dos parentes de primeiro grau do caso-índice.

A heterogeneidade das manifestações clínicas nos pacientes com diagnóstico de SB é muito grande, sendo encontrados alguns casos extremamente graves e outros com evolução benigna. Entretanto o início devastador da doença na presente série de casos, acometendo adultos jovens, vai ao encontro dos relatos da literatura³ que descrevem números semelhantes e confirmam o forte impacto que a síndrome provoca na família acometida.

As discrepâncias apontadas entre a série aqui estudada e os relatos da literatura internacional, embora possam ser reflexo do pequeno número de doentes estudados, já que se trata de doença rara e de difícil reconhecimento, podem também indicar a heterogeneidade de manifestações clínicas regionais que, por sua vez, podem ser atribuídas às diferentes mutações genéticas com diferenças fenotípicas marcantes. A SB permanece como uma entidade nova e com perguntas não respondidas, mesmo após passada uma década da sua descrição, atraindo pesquisadores e gerando inúmeros trabalhos no mundo todo. Acredita-se que a melhor compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos na síndrome, para a qual o presente trabalho apresentou uma importante contribuição ao reconhecer uma nova mutação, parece ser a chave para a resposta às perguntas ainda não respondidas.

Referências

1. Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: Right bundle-branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death. *Pace*. 1991;14:746-50.
2. 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;20:1391-396.
3. Camm AJ. The Brugada Syndrome. New York: Futura; 1999.
4. Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8:325-31.
5. Brugada P, Brugada J, Brugada R. "Brugada syndrome": A structural cardiomyopathy or a functional electrical disease? In: Ravieli A (ed). *Cardiac arrhythmias*. Berlin: Springer-Verlag; 1997:323-32.
6. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1-V3: A marker for sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998;97:457-60.

Artigo Original

7. Zarco P. Síndrome del QT largo. *Cardiol Rev.* 1999;7:191-95.
8. Chen Q, Kirsch GE, Zhang O, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998;392:293-96.
9. Nacarella F, Barbato G, Palmieri M, et al. Familial distribution of the incomplete bundle branch block, ST segment elevation and sudden death syndrome. A clinical-morphologic and genetic study of five families. *Pace.* 1997;20:1213-218.
10. Corrado D, Nava A, Buja G, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:443-48.
11. Fontaine G. Familial cardiomyopathy associated with right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:540-41.
12. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Current problems in Brugada syndrome: from cell to bedside. *Cardiology.* 2005;30(1):1-54.
13. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation.* 1997;95:2277-285.
14. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1061-1070.
15. Morace G, Padeletti L, Pociani MC, et al. Effect of isoproterenol on the «early repolarization» syndrome. *Am Heart J.* 1979;97:343-47.
16. Hojo Y, Yamasawa M, Ichida M, et al. Polymorphic recurrent ventricular tachycardia with bizarre QRS wave prevented by sympathomimetic agents. *Shinzoh.* 1994;26:540-45.
17. 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.* 1996; 19(part II) :599-604.
18. 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;101:510-15.
19. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium. Phase 2 re-entry? *Circulation.* 1992;87:562-72.
20. 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;9:855-58.
21. Riera ARP, Cano SF, Paiva Neto LAF, et al. Síndrome de Brugada: nuevos conceptos y expectativas futuras. *Rev Argent Cardiol.* 2001;69:652-62.