

## **Existem pacientes de baixo risco na síndrome de Brugada?**

***Andrea Sarkozy MD e Pedro Brugada MD, PhD***  
*Instituto Cardiovascular de Ensino e Pesquisa, Aalst, Bélgica.*

**Dados de contato:**

Andrea Sarkozy, MD,  
Centro Cardiovascular  
OLV Hospital  
Moorselbaan 164, 9300 Aalst, Belgium  
Fax: 32-53-72-4185; Tel: 32-53-72-4439  
E-mail:andreasarkozy@yahoo.ca

### Estratificação de risco na síndrome de Brugada

Nos últimos anos, a estratificação de risco nos pacientes com síndrome de Brugada tornou-se o centro das atenções por diversas razões. Em primeiro lugar, porque o cardiodesfibrilador implantável (CDI) provou ser um tratamento muito efetivo para a enfermidade. Segundo, porque o tratamento efetivo com CDI é custoso, tem efeitos secundários e não está inteiramente livre de riscos. Finalmente, porque a identificação precisa e o tratamento dos pacientes com um risco futuro aumentado de morte súbita pode salvar muitos anos de vida de indivíduos jovens e saudáveis.

A investigação ativa nesta área, por vários grupos de estudo, revelou que a estratificação de risco na síndrome de Brugada é problemática e levou em consideração diversos temas polêmicos. O objetivo principal da estratificação de risco é a predição de episódios futuros de fibrilação ventricular em qualquer momento da vida. Isto é especialmente difícil nos pacientes de idade mediana que nunca apresentaram sintomas e cujo diagnóstico é incidental. Alguns destes pacientes permaneceram assintomáticos durante toda sua vida, porém uma minoria de tais pacientes morrerá subitamente sem aviso prévio, talvez em 1 semana ou 20 anos após o diagnóstico. A identificação destes últimos indivíduos é muito difícil por várias razões. Primeiro, a enfermidade é rara e a informação significativa só pode derivar-se de grandes registros internacionais, onde os critérios de inclusão e as estratégias de tratamento diferem entre os diferentes centros. Em segundo lugar, as taxas de eventos nos estudos de seguimento são baixas, e deste modo é muito difícil identificar preditores estatisticamente significativos. Por último, a enfermidade só foi descrita até 14 anos e até agora, inclusive os estudos de seguimento mais prolongados oferecem informações somente por um promédio dos primeiros 5 anos após o diagnóstico.

A busca por preditores de risco ideais continua. O fator de risco ideal deverá ser fácil de empregar, econômico, reprodutível, pouco invasivo, aplicável em todos os pacientes e disponível em todas as partes do mundo. O que é ainda mais importante, deveria ser suficientemente sensível para evitar a perda de adultos jovens saudáveis por morte súbita, e suficientemente específico para evitar implantes desnecessários de CDI. Sem dúvida, ao julgar a utilidade de um fator de risco deveria recordar-se que uma baixa sensibilidade e um valor preditivo positivo (ausência de FV em pacientes com resultados positivos do teste) no seguimento de 5 anos não significam que tal preditor não seja útil, posto que provavelmente a enfermidade implique no risco de morte súbita ao longo da vida. Acreditamos que dadas às conseqüências devastadoras de um falso resultado negativo (morte súbita em pacientes com teste negativo), a especificidade e o valor preditivo negativo de um parâmetro são ainda mais importantes.

Existe um consenso geral em relação aos pacientes com parada cardíaca que, apresentam um alto risco de eventos arrítmicos recorrentes perigosos para a vida (17 a 62% nos 4-7 anos seguintes) e em conseqüência, devem receber o CDI (1-5). Este trabalho enfocará as vantagens e desvantagens dos fatores de risco atualmente disponíveis em pacientes sem morte súbita abortada prévia.

### Síncope em portadores de síndrome de Brugada

Os três registros mais extensos que incluem pacientes com síndrome de Brugada e história de síncope, informaram que durante o seguimento de 24 a 39 meses, 6 a 19% dos pacientes sofreram um evento arrítmico (fibrilação ventricular ou MS documentados) (2-5). Em nosso registro internacional que consiste em uma grande quantidade de pacientes sem parada cardíaca prévia (547 pacientes, 124 com síncope), a presença de síncope na análise univariada e multivariada, foi um preditor significativo de eventos arrítmicos futuros; razão de chances (*odds ratio*) 2,79 (95% IC: 1,5-5,1),  $p=0,002$  y 2,5 (95% IC: 1,2-5,3),  $p=0,017$ , respectivamente (Figura 1/a) (5).

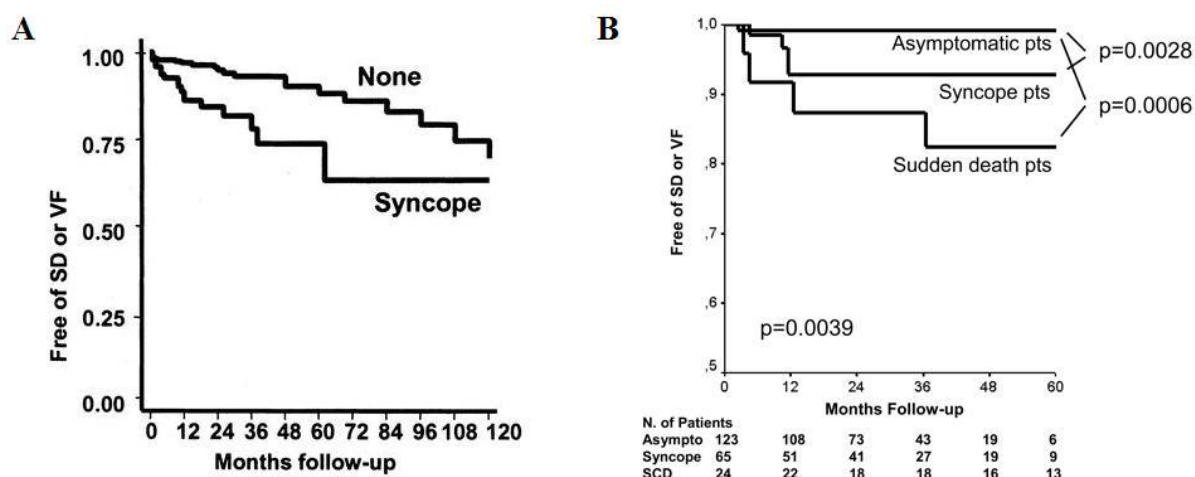
No segundo registro europeu mais importante, com 212 pacientes com ou sem parada cardíaca (incluindo 65 pacientes com síncope), na presença de baixo poder estatístico pela baixa taxa de eventos, a análise univariada, a presença de síncope ainda foi um preditor significativo de eventos arrítmicos futuros ( $p=0,0028$ ) (o resultado da análise multivariada não foi informada neste estudo) (Figura 1/b) (3).

Finalmente, o terceiro registro italiano mais importante, com 200 pacientes com ECG tipo sela de montar (costas de sela) ou *convexo*, com ou sem parada cardíaca (incluindo 34 pacientes com síncope),

informou que na análise multivariada, a síncope por si só não foi preditor de futuros eventos arritmicos. Sem dúvida, a síncope em combinação com presença de supra-desnível espontâneo do segmento ST foi um preditor significativo ( $p < 0,002$ ) (Figura 3/b) (2). Entretanto, existe um consenso geral de que a presença de história de síncope é um preditor útil de eventos cardíacos futuros em pacientes com síndrome de Brugada, porém, sem parada cardíaca prévia. Sem dúvida, com base nos dados dos registros mencionados em primeiro lugar, os dois primeiros grupos recomendam implante de CDI em todos os pacientes com história de síncope de origem desconhecida (3,5); enquanto que o grupo de estudo italiano somente se a síncope está acoplada a presença de supra-desnível ST espontâneo (em sela de montar ou *convexo*) (2). Existe um consenso geral sobre a ausência de história de síncope (e morte súbita abortada), que identifica um grupo de pacientes com risco menor de futuros eventos arritmicos.

Não obstante, existem vários aspectos problemáticos com a presença de síncope como fator de risco. Primeiro, o diagnóstico de etiologia exata da síncope nem sempre é claro. Em uma população jovem de síndrome de Brugada, também é provável que a síncope vasovagal ocorra com frequência. Em alguns pacientes identificados incidentalmente, uma história detalhada com frequência revela episódio de síncope que ocorre em circunstâncias pouco claras 10-20 anos antes da apresentação actual. Por exemplo, em nossa população primária com CDI profilático de 47 pacientes, 4 tiveram síncope recorrente, provavelmente vagal durante o seguimento, o que indica que os episódios sincopais destes pacientes antes do implante de CDI provavelmente também foram de origem vasovagal. Nestes pacientes, a presença de história de síncope provavelmente sugere um falso risco aumentado de morte súbita. Sem dúvida, em nossa opinião, o risco associado a diagnóstico e tratamento equivocado (não implantar CDI) é demasiado alto, sendo morte súbita a uma idade muito precoce.

Figura 1.



Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death [SD] or documented ventricular fibrillation [VF]) during follow-up depending on presence or absence or a history of syncope (A).  
From: Brugada et al: *Circulation* 2003;108:3092-3096

Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death or documented ventricular fibrillation) during follow-up depending on clinical presentation when abnormal ECG was identified. P=0.0039 represents overall comparison  
From Eckardt et al: *Circulation* 2005;111:257-63

## ECG em síndrome de Brugada

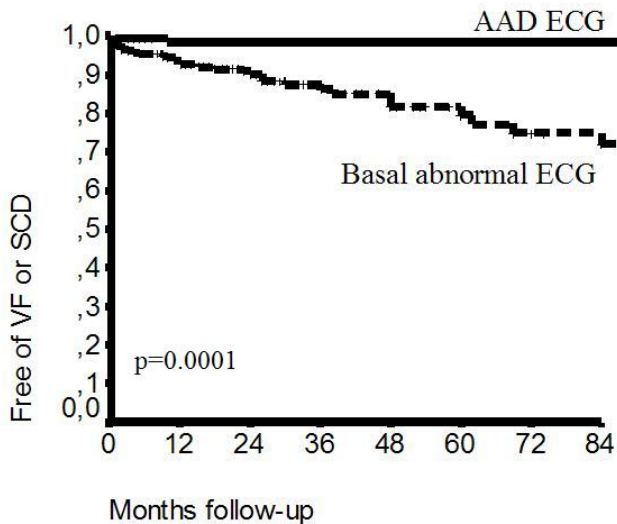
O valor preditivo da presença de anormalidade espontânea no ECG também é investigado nos três grupos de estudo dos registros. Em nosso registro de 547 pacientes com ou sem síncope, mas sem parada cardíaca prévia, a análise univariada demonstrou que o ECG espontaneamente anormal era um preditor significativo de ocorrência de arritmia; razão de chances (*odds ratio*): 7,69 (95% IC: 1,9-33,3),  $p=0,0001$  (Figura 2) (5). Em análise multivariada a presença de ECG anormal espontâneo já não foi um preditor independente; razão de chances: 2,86 (95% IC 0,7-12,3),  $p=0,103$ .

Sem dúvida, a combinação da presença ou ausência de síncope e inducibilidade ou não inducibilidade durante o estudo eletrofisiológico (EEF) foi útil para diferenciar os pacientes de baixo e alto risco. Na análise de regressão logística, na presença de anormalidade ECG espontânea (dependendo de presença de síncope e inducibilidade) a probabilidade de eventos arrítmicos em 2 anos variou entre 1,8 a 27%, enquanto que na ausência de anormalidade espontânea entre 0,5 a 9,7% (5).

O segundo registro europeu mais extenso, com 212 pacientes com ou sem parada cardíaca, na presença de baixo poder estatístico por taxas baixas de eventos, em análise univariada a presença de ECG tipo I espontâneo tendeu a ser um preditor de eventos arrítmicos futuros ( $p=0,046$ ) (o resultado da análise multivariada não foi informada neste estudo) (Figura 3/a) (3). Finalmente, no registro italiano com 200 pacientes com ECG tipo sela de montar ou *convexo*, com ou sem parada cardíaca, em análise de método de tabela de vida (que considera a idade dos pacientes em vez da extensão do seguimento), o supra-desnível espontâneo do segmento ST basal (em sela de montar ou *convexo*) foi um preditor significativo de eventos futuros ( $p<0,001$ ).

Na análise multivariada a presença espontânea de supradesnível ST não foi um preditor significativo de eventos arrítmicos futuros (razão de risco 2,1 (95% IC: 0,7-6,9)  $p>0,05$ ). Sem dúvida, como mencionamos previamente, a presença de supradesnível espontâneo do segmento ST em combinação com síncope, foi um preditor significativo ( $p<0,002$ ) (Figura 3/b) (2). Com base nestes achados, existe um consenso geral de que a presença de anormalidade ECG espontânea provavelmente identifica para um grupo de pacientes com risco maior de eventos arrítmicos futuros.

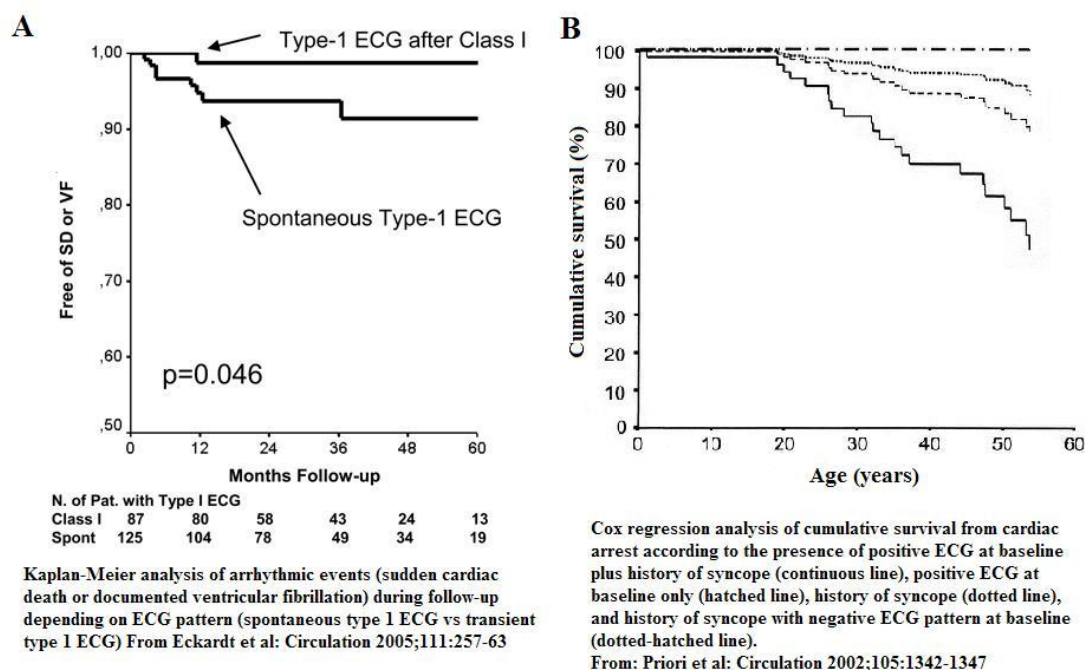
Figura 2.



Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death [SD] or documented ventricular fibrillation [VF]) during follow-up depending on the presence of basal spontaneously abnormal abnormal ECG. AAD ECG = abnormal ECG after antiarrhythmic drug challenge  
Data is based on Brugada et al: *Circulation* 2003;108:3092-3096

Não obstante ainda ficam vários aspectos sem resolver sobre a presença de anormalidade ECG espontânea como fator de risco. Em primeiro lugar, como mencionamos antes, alguns estudos consideram a presença espontânea de anormalidades ECG tipo sela de montar ou *convexo*, enquanto que outros apenas consideram a presença de ECG tipo I *convexo*. Segundo, se sabe bem que a presença de ECG tipo I espontâneo é variável. Nossa análise recente de centro único de população com CDI profilático primário, em que há uma grande quantidade de ECGs disponíveis por cada paciente, indica que o padrão ECG tipo I é intermitente em todos os pacientes quando se registra uma quantidade suficiente de ECGs. Ademais nossos dados sugerem que nos pacientes que tenham apresentado ao menos um ECG tipo I espontâneo documentado, se analisarmos todos ECGs disponíveis do paciente, somente em torno de 25% dos mesmos mostram o padrão diagnóstico tipo I *convexo* (dados a serem apresentados no Congresso Mundial de Cardiologia, Barcelona, 2006).

Figura 3.



### Estudo EF

Atualmente, o tema mais polêmico na estratificação de risco de pacientes com síndrome de Brugada é a utilidade do estudo EF. Nosso grupo tem analisado repetidamente os dados dos registros em geral e em subpopulações diferentes (sintomáticos, assintomáticos) com resultados consistentes. Em nossos dados dos registros de 547 pacientes com ou sem síncope, mas sem parada cardíaca prévia, em análise univariada, a inducibilidade de arritmia ventricular sustentada foi um forte preditor de sobrevida livre de arritmias com razão de chances (*odds ratio*) de 8,33 (95% IC:2,8-25),  $p=0,0001$  (5) (Figure 4/a). Em análise multivariada a presença de inducibilidade durante estudo EF foi um preditor independente com razão de chances (*odds ratio*) de 5,88 (95% IC: 2-16,7),  $p=0,0001$  (5). O segundo registro mais extenso com 212 pacientes com ou sem parada cardíaca, na presença de baixo poder estatístico por taxas baixas de eventos, informaram que a inducibilidade durante o estudo EF não foi um preditor de eventos arrítmicos futuros. Nesta análise, na presença de taxas baixas de eventos, a especificidade e a sensibilidade foram baixas (50% e 56% respectivamente) com ou sem um valor preditivo positivo muito baixo (5,4%) e um valor preditivo negativo muito alto (95,7%); todos os pacientes assintomáticos não indutíveis permaneceram assintomáticos (3).

De forma similar, no registro italiano com 200 pacientes com ECG tipo sela de montar ou *convexo*, com ou sem parada cardíaca, a inducibilidade no estudo EF foi analisada mediante o método mencionado antes de tabela de vida, revelando que não foi preditora de eventos futuros (Figura 4/b). Neste estudo foi verificada uma baixa especificidade e sensibilidade (36% e 66% respectivamente) com valor preditivo positivo muito baixo (14%), mas negativo alto (86%) para a estimulação elétrica programada (2).

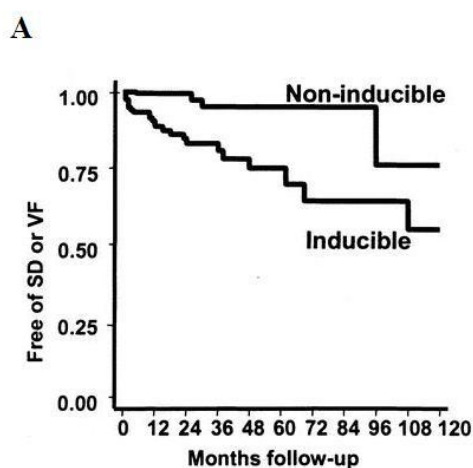
Torna-se difícil explicar as diferenças principais entre os três registros no valor preditivo de estudo EF. Uma explicação possível são as taxas mais altas de eventos em nosso registro em comparação com os outros 2 registros, como o propuseram Eckardt e cols., por vícios de seleção por inclusão de pacientes e famílias mais graves desde a década de 1990, quando se descreveu a síndrome pela primeira vez (3).

No momento somente pacientes e famílias com apresentações mais severas da enfermidade se diagnosticaram. Para avaliar esta explicação, recentemente efetuamos uma análise de nossos dados de registros de pacientes que eram completamente assintomáticos e que não tinham história familiar de morte súbita ou síndrome de Brugada (indivíduos fortuitos). Dos 168 indivíduos identificados, o ECG foi anormal espontaneamente em 92%. Durante um seguimento promédio de 28 meses, houve 5 mortes súbitas e 7 eventos de FV (6%). As 5 MS ocorreram em indivíduos que não se submeteram ao estudo EF e não tinham CDI (6), enfatizando uma vez mais o papel preditivo do estudo EF na população de pacientes assintomáticos. Os diferentes protocolos de estimulação também podem ter um papel na explicação das discrepâncias.

Ainda que nosso registro também seja um estudo multicêntrico com protocolos que diferem entre os centros, em nossa população de estudo a grande maioria de pacientes foi estimulada somente por um sítio (ápice do VD) com um máximo de três ciclos básicos e um máximo de 3 extra estímulos com intervalo mínimo de acoplamento não menor a 200 ms. Ademais, os diferentes critérios de inclusão, especialmente a inclusão de pacientes com padrão ECG tipo sela de montar no diagnóstico do registro italiano, também poderiam ter um papel significativo. Assim mesmo, nos outros 2 estudos o valor preditivo do estudo EF foi calculado em forma conjunta para os pacientes sintomáticos e assintomáticos.

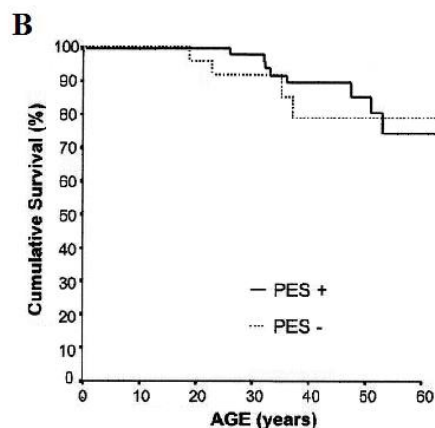
Os diferentes métodos estatísticos, especialmente a análise de tabela de vida, quando se emprega a idade dos pacientes em vez do seguimento para efetuar a análise (em uma população de estudo com uma idade promédio de  $41 \pm 18$  anos) também podem ter um papel importante. Finalmente, deve ser destacado que na presença de taxas de eventos muito baixas e seguimento relativamente curto em enfermidade com risco de arritmias para toda a vida, não é possível derivar nenhuma conclusão definitiva sobre o valor preditivo de qualquer exame.

Figura 4.



Kaplan-Meier analysis of arrhythmic events (sudden cardiac death [SD] or documented ventricular fibrillation [VF]) during follow-up depending on inducibility of sustained ventricular arrhythmias during electrophysiological study (B).

From: Brugada et al: *Circulation* 2003;108:3092-3096



N. of Patients:

PES +:	58	56	54	48	30	17	9
PES -:	29	27	25	20	11	6	1

Kaplan-Meier analysis of cumulative survival from cardiac arrest, based on the outcome of PES. PES+ indicates patients with inducible VF (continuous line); PES-, patients without inducible VF (dotted line).

Log-rank test,  $P > 0.05$ , NS.

From: Priori et al: *Circulation* 2002;105:1342-1347

### Outros fatores de risco

#### Gênero

Há documentado adequadamente que entre os pacientes com síndrome de Brugada, a proporção masculino:feminino é 3:1 (1-5), exceto a variante do sudeste asiático da enfermidade, onde a proporção é 8:1 (7). Em nossos dados de registros na análise multivariada, o gênero masculino foi um preditor de sobrevida livre de eventos, com razão de chances (*odds ratio*) de 5,26 (95%: 1,6-16,6),  $p=0,001$ . Sem dúvida na análise multivariada, o gênero masculino já não foi um preditor independente (5). De forma similar nos outros 2 registros, não informou que o gênero masculino foi preditor (2,3). Não obstante, deve-se recordar que a maior parte dos pacientes do registro são homens. Deste modo, pela pequena quantidade de pacientes, apenas uns poucos dados se encontram disponíveis sobre as características da enfermidade em pacientes femininos. Na atualidade, não fica claro se os pacientes femininos têm um risco menor de eventos arrítmicos ou não.

#### História familiar de morte súbita

Ainda que na prática clínica diária a história familiar de morte súbita com frequência seja considerada um fator de risco adicional, nenhum dos três registros mostrou algum papel preditivo para este fator (2-5). Sem dúvida, deve-se destacar que nos registros nenhum valor de corte superior de idade foi empregado para evitar o efeito confuso de morte súbita por coronariopatia. Ademais, o papel possível das mortes súbitas múltiplas ou morte súbita de familiares em primeiro grau vs. segundo grau tampouco se tem investigado. Apesar da evidência atualmente disponível, às vezes parece difícil desconsiderar a morte súbita de um familiar próximo com idade precoce, especialmente na presença de fatores psicológicos fortes nos familiares restantes. Até que haja mais dados disponíveis, as decisões com frequência são tomadas sobre uma base individual em vez de base em evidências científicas fortes.

#### Idade

Ainda na primeira descrição da síndrome de Brugada em oito pacientes, três foram crianças (8), posteriormente os registros revelaram que a síndrome de Brugada é extremamente rara na população pediátrica. Além disso, os estudos populacionais revelaram que a prevalência de padrão ECG de Brugada assintomático é muito baixa (0,005%) inclusive na população pediátrica asiática em comparação com os adultos (0,14-0,7%) (9,10). Ademais, um estudo menor de familiares de 16 casos portadores documentados de mutação SCN5A, revelou que a penetrância em crianças é apenas de 17% em contraste com os 100% em adultos (11). Em outro estudo único de família com mutação SCN5A que causa tanto síndrome de Brugada como LQT3, o supradesnível ST no ECG somente começou a manifestar-se depois dos 5 anos de idade (12). Todos estes dados indicam que por uma razão desconhecida tanto o fenótipo ECG e os sintomas na grande maioria dos pacientes se manifestam na fase adulta.

Recentemente investigamos os dados de seguimento dos familiares pediátricos assintomáticos com apremio farmacológico antiarrítmico classe I positivo. Durante o seguimento a médio prazo desta pequena população de pacientes, nenhum dos pacientes apresentou eventos (dados a serem apresentados no Congresso Mundial de Cardiologia 2006, Barcelona). Estes dados preliminares devem ser confirmados ainda em uma população mais extensa de pacientes, mas provavelmente sugerem que os familiares pediátricos assintomáticos têm um risco muito baixo de eventos arrítmicos a médio prazo.

#### Outros parâmetros do ECG

Os estudos menores com pacientes sintomáticos e assintomáticos com síndrome de Brugada informaram resultados promissores com o uso do ECG de alta resolução (SAECG sua sigla em inglês) como fator de risco para preceder os eventos arrítmicos futuros (13,14). Não obstante, dados maiores de uma população mais extensa de pacientes com seguimento prospectivo, são necessários para confirmar estas observações.

#### Conclusão

Em resumo, os dados recentes indicam que pacientes com Síndrome de Brugada, mas sem história prévia de parada cardíaca ou síncope de origem desconhecida, têm um risco muito menor de ventos arrítmicos. Nesta população de pacientes assintomáticos, aqueles que apresentam ECG basal normal têm um risco futuro de eventos arrítmicos semelhante a população em geral e assim pode-se lhe

dar confiança. Com base nos dados disponíveis atualmente, os pacientes assintomáticos que apresentam ECG anormal têm um risco baixo de eventos arrítmicos, ainda que suficientemente alto para garantir uma melhor estratificação de risco com o melhor método disponível atualmente; o estudo eletrofisiológico. Se durante o estudo eletrofisiológico o paciente for indutível, ele deve ser considerado de baixo risco para futuros eventos arrítmicos. Finalmente nossos dados recentes indicam que as crianças identificadas na pesquisa familiar de um caso presenciado, com ECG basal normal, também têm um bom prognóstico a curto prazo. Sem dúvida, inclusive nesta população de baixo risco, consideramos importante seguir as recomendações. Ainda mais importante, pedimos aos pacientes entrem em contato conosco imediatamente em caso de síncope. Todos os pacientes devem evitar as drogas da classe I que podem piorar a síndrome de Brugada e se têm febre devem tratá-la de forma agressiva. Assim mesmo, recomendamos a pesquisa dos familiares de primeiro grau em todas as famílias.

### Referências

1. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al: Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659-670.
2. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105:1342-1347.
3. Eckardt L, Probst V, Smits JPP et al: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome *Circ* 2005;111:257-63
4. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al: Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105:73-78.
5. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108:3092-3096.
6. Brugada P, Brugada J, Brugada R: The fortuitous individual with a Brugada-like electrocardiogram *Heart Rhythm* 2005;AB31-2
7. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S et al: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men *Circ* 1997;96:2595-600
8. Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome *JACC* 1992;20:1391-6
9. Oe H, Tagaki M, Tanaka A et al: Prevalence and clinical course of the juveniles with Brugada-type ECG in Japanese population *PACE* 2005;28:549-54
10. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K et al: Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children *Circ J* 2004;68:275-9
11. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G et al: Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome; different incidences in familial and sporadic disease *Hum Mutat* 2003;21:651-2
12. Beaufort-Krol GC, Van den Berg MP, Wilde AAM et al: Developmental aspects of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome on the basis of a single SCN5A mutation in childhood *J Am Coll Cardiol* 2005;46:331-7
13. 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
14. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H: Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:45-51