



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
MESTRADO ACADÊMICO EM CARDIOLOGIA CLÍNICA

CAMILA PINTO CAVALCANTE MINÁ

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE ARRITMIAS EM PACIENTES COM
FENÓTIPO ELETROCARDIOGRÁFICO DE BRUGADA TIPO I
ATRAVÉS DO TESTE ERGOMÉTRICO

FORTALEZA

2024

CAMILA PINTO CAVALCANTE MINÁ

**ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE ARRITMIAS EM PACIENTES COM FENÓTIPO
ELETROCARDIOGRÁFICO DE BRUGADA TIPO I ATRAVÉS DO TESTE
ERGOMÉTRICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Cardiologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M564e Miná, Camila Pinto Cavalcante.
Estratificação do risco de arritmias em pacientes com fenótipo eletrocardiográfico de
Brugada tipo I através do Teste Ergométrico / Camila Pinto Cavalcante Miná. – 2024.
40 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Fortaleza, 2024.
Orientação: Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha.

1. Síndrome de Brugada. 2. Teste de Esforço. 3. Morte Súbita. I. Título.

CDD 616.1

CAMILA PINTO CAVALCANTE MINÁ

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE ARRITMIAS EM PACIENTES COM FENÓTIPO
ELETROCARDIOGRÁFICO DE BRUGADA TIPO I ATRAVÉS DO TESTE
ERGOMÉTRICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Cardiologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha

Aprovada em: 03/02/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Andrés Ricardo Pérez-Riera
Faculdade de Medicina ABC de Santo André-SP

Prof. Dr. Tales de Carvalho
Universidade do Estado de Santa Catarina

RESUMO

Introdução: A síndrome de Brugada (SB) é uma canalopatia de origem genética com prevalência global de 0,05%, sendo responsável por 4% de todos os eventos de morte súbita (MS). Os cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs) são a única terapia recomendada para indivíduos com SB sobreviventes de uma parada cardíaca. Entretanto, definir na prevenção primária os pacientes com SB que potencialmente se beneficiariam com o implante de CDI permanece tema desafiador e controverso. Nesse contexto, o teste de esforço (TE) tem mostrado alguma relevância na estratificação prognóstica desses doentes. **Objetivos:** Avaliar aspectos clínicos e eletrocardiográficos dos pacientes com fenótipo de Brugada tipo I durante o TE em comparação ao grupo controle e investigar possíveis associações entre os achados descritos na literatura (indução de arritmia ventricular, elevação do ponto J e diminuição exacerbada da frequência cardíaca - FC na fase de pós-esforço) com a presença de eventos arrítmicos espontâneos. **Metodologia:** Trata-se de estudo observacional tipo caso-controle. Foram recrutados, entre 2021 e 2023, pacientes com fenótipo eletrocardiográfico de Brugada tipo I com ou sem história de eventos arrítmicos (fibrilação ventricular-FV/taquicardia ventricular-TV espontâneas, parada cardíaca recuperada, síncope ou choque apropriado por CDI). Pacientes responderam a um questionário de coleta de dados e realizaram TE, no qual, além de análises convencionais, observou-se comportamento do ponto J em derivações V1 e V2 modificadas, dispostas em segundo espaço intercostal, no pós-esforço. Foi recrutado grupo controle pareado por sexo e idade. Para fins de comparação, os pacientes com SB foram separados em dois grupos: pacientes com SB com eventos arrítmicos (BCE) e participantes com SB sem evento arrítmico (BSE). **Resultados:** Foram recrutados 36 pacientes com SB, predominando o sexo masculino (86,1%), com idade média de $48,1 \pm 10,1$ anos. Fibrilação atrial foi encontrada em 13,8% dos pacientes (predomínio da forma paroxística), 56,3% eram assintomáticos e 63,8% portavam CDI. Durante o TE, pacientes com SB não relataram sintomas cardiovasculares e demonstraram aptidão cardiorrespiratória semelhante ao grupo controle. Três pacientes com SB apresentaram arritmias ventriculares (extrassístoles ventriculares polimórficas e monomórficas, isoladas e pareadas), não havendo episódios de FV/TV. Mesmo sendo excluídos os pacientes em uso de drogas cronotrópicas negativas, pacientes do grupo BCE apresentaram menor capacidade de elevação de FC no pico do esforço e maior

queda proporcional na fase de recuperação ($p < 0,001$). Não houve diferença de magnitude de elevação do ponto J entre pacientes dos grupos BCE e BSE.

Conclusão: O presente estudo sugere que o TE pode ser seguro entre pacientes com SB, e auxiliar na identificação de características prognósticas nessa população.

Palavras-chave: Síndrome de Brugada; Teste de Esforço; Morte Súbita.

ABSTRACT

Introduction: Brugada syndrome (SB) is a channelopathy of genetic origin with a global prevalence of 0.05%, accounting for 4% of all sudden death (MS) events. Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) are the only recommended therapy for individuals with BS who are survivors of cardiac arrest. However, defining patients with BS who would potentially benefit from ICD implantation in primary prevention remains a challenging and controversial topic. In this context, the exercise test (ET) has shown some relevance in the prognostic stratification of these patients. **Objectives:** To evaluate clinical and electrocardiographic characteristics of patients with Brugada type I phenotype during ET in comparison to the control group, and investigate possible associations between the findings described in the literature (induction of ventricular arrhythmia, elevation of the J point and exacerbated decrease in heart rate-HR in post-exertion phase) with the presence of spontaneous arrhythmic events. **Methodology:** this is an observational case-control study. Between 2021 and 2023, patients with Brugada type I electrocardiographic phenotype with or without a history of arrhythmic events were recruited (spontaneous ventricular fibrillation-VF/ventricular tachycardia-VT, recovered cardiac arrest, syncope, or appropriate ICD shock). Patients responded to a data collection questionnaire and performed ET, in which, in addition to conventional analyses, the behavior of the J point was observed in modified V1 and V2 leads, arranged in the second intercostal space, in the post-exertion phase. A control group matched by sex and age was recruited. For comparison purposes, patients with BS were separated into two groups: BS patients with arrhythmic events (BWE) and BS participants with no arrhythmic event (BWNE). **Results:** A total of 36 patients with BS were recruited, predominantly male (86.1%), with mean age of 48.1 ± 10.1 years. Atrial fibrillation was found in 13.8% of patients (predominance of the paroxysmal form), 56.3% were asymptomatic, and 63.8% had an ICD. During ET, patients with BS did not report cardiovascular symptoms and demonstrated cardiorespiratory fitness similar to the control group. Three patients with BS presented ventricular arrhythmias (polymorphic and monomorphic ventricular extrasystoles, isolated and paired), with no episodes of VF/VT. Even though patients using negative chronotropic drugs were excluded, patients in the BWE group had a lower capacity to increase HR at peak effort and a greater proportional drop in the recovery phase ($p < 0.001$). There was no difference in the magnitude of J-point elevation between

patients in the BWE and BWNE groups. **Conclusion:** The present study suggests that the ET may be safe among patients with BS, and that it may be helpful to identify prognostic characteristics in this population.

Keywords: Brugada Syndrome; Exercise Test; Sudden Death.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	–	Ponto J localizado onde o componente descendente inicial da onda R sofre sua primeira inflexão. Imagem cedida pelo Dr. Andrés Riera	18
Figura 2	–	Padrão de Brugada tipo I retilíneo: por não ser possível determinar inflexão na fase descendente da onda R em V1 e V2, observou-se o ponto J em derivações DII, DIII e AVF e fez-se a transposição para as precordiais direitas	19
Figura 3	–	Traçados no teste ergométrico demonstrando exacerbação do supra ST em V1 e V2 durante a fase de recuperação	26
Gráfico 1	–	Comparação entre os níveis de frequência cardíaca na fase de recuperação do teste ergométrico	25
Gráfico 2	–	Comparação do decréscimo percentual de frequência cardíaca em relação aos níveis de frequência cardíaca no pico do esforço	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Comparação dos parâmetros sociodemográficos e clínicos entre os grupos estudados	22
Tabela 2	–	Comparação dos parâmetros no eletrocardiograma de repouso entre os grupos	23
Tabela 3	–	Comparação dos parâmetros no teste ergométrico entre os grupos	24
Tabela 4	–	Análise de concordância entre os observadores	26
Tabela 5	–	Comparação das diferenças nas magnitudes do ponto J entre pacientes do grupo controles e pacientes com Brugada	27
Tabela 6	–	Comparação das diferenças nas magnitudes do ponto J entre os pacientes com Brugada que apresentaram eventos arrítmicos e os pacientes sem eventos arrítmicos	28

LISTA DE ABREVIATURAS

AIQ	Amplitude Interquartil
BAV	Condução Atrioventricular
BCE	Brugada com eventos
BSE	Brugada sem eventos
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
CDIs	Cardiodesfibriladores implantáveis
ECG	Eletrocardiograma
EEF	Estudo eletrofisiológico
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
FINGER	France, Italy, Netherlands, Germany, Brugada Syndrome Registry
FV	Fibrilação ventricular
IBRYD	<i>Italian Brugada Syndrome</i>
IC	Intervalo de Confiança
MET	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
mm	Milímetro
MS	Morte súbita
PCR	Parada Cardíaca Recuperada
PRELUDE	<i>Programmed Electrical Stimulation Predictive Value</i>
QRS	Despolarização ventricular
SB	Síndrome de Brugada
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Teste de esforço
TV	Taquicardia ventricular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
3	METODOLOGIA	16
3.1	Seleção de pacientes	16
3.2	Avaliação clínica	17
3.3	Eletrocardiograma em repouso	18
3.4	Teste ergométrico	19
3.5	Análise estatística	20
3.6	Aspectos éticos	21
4	RESULTADOS	22
5	DISCUSSÃO	29
5.1	Características clínicas e eletrocardiográficas	29
5.2	Teste ergométrico	31
6	LIMITAÇÕES	34
7	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Brugada (SB) é uma canalopatia de origem genética, cujo diagnóstico requer a presença de padrão eletrocardiográfico específico. Caracteriza-se por aumento do risco de morte súbita cardíaca (MS) secundária à taquicardia ventricular (TV) polimórfica/fibrilação ventricular (FV), na ausência de cardiopatia estrutural aparente ou condições que possam mimetizar os achados no eletrocardiograma (ECG) (SIEIRA; BRUGADA, 2017; ANTZELEVICH *et al.*, 2016; BEHR *et al.*, 2021).

A prevalência global é de 0,05%, sendo mais frequente entre asiáticos (HONARBAKHSI; PROVIDENCIA; LAMBIASE, 2018). Prevalece em indivíduos do sexo masculino, com idade média de 41 ± 15 anos, de descendência japonesa e do sudeste asiático. Estima-se que seja responsável por 4% de todas as MS, sendo a maioria dos pacientes diagnosticada somente após o evento arritmico (MIYASAKA *et al.*, 2001; MIZUSAWA; WILDE, 2012). Há dois possíveis padrões eletrocardiográficos: tipo I e tipo II.

O padrão tipo I caracteriza-se por elevação do segmento ST ≥ 2 mm com morfologia tipo côncavo, em uma ou mais derivações precordiais direitas (V1–V2), localizadas no 2º, 3º ou 4º espaço intercostal, seguido de onda T negativa simétrica. Esse padrão, espontâneo ou induzido por drogas (ajmalina, flecainida, procainamida ou pilsicainida) é o único a ser utilizado para o diagnóstico da doença (BENITO *et al.*, 2009). Algumas sociedades médicas consideram que, havendo padrão tipo I espontâneo, a presença de sintomas não seria obrigatória para o diagnóstico da síndrome (Zeppenfeld *et al.*, 2022), enquanto outras, incluindo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), sugerem a utilização do termo “fenótipo de Brugada” e não “síndrome de Brugada”, diante de indivíduos sem sintomas e que não apresentem comorbididades adicionais, como fibrilação atrial (FA), distúrbios de condução ou mutações características (SAMESIMA *et al.*, 2022; BRUGADA, 2023).

O padrão tipo II, por sua vez, é definido por elevação do segmento ST “em sela de montaria” ≥ 2 mm em precordiais direitas (V1 – V2) seguido de onda T positiva ou bifásica. Somente apresenta valor diagnóstico quando há alternância com padrão tipo I, seja de forma espontânea, decorrente de estado febril ou teste farmacológico (ANTZELEVICH *et al.*, 2005). Faz-se ainda necessário a presença de um ou mais dos seguintes achados: FV ou TV polimórfica documentadas, respiração agônica noturna,

familiar com padrão tipo I, síncope de provável origem arritmica ou história familiar de MS em menores de 45 anos e com autópsia negativa (SIEIRA; BRUGADA, 2017).

Todos os padrões de Brugada podem estar presentes de forma contínua, intermitente ou oculta, manifestando-se a depender de fatores moduladores que afetam as correntes iônicas transmembrana, como o tônus vagal, o aumento da temperatura corpórea, os hormônios sexuais masculinos e determinados fármacos (BRUGADA *et al.*, 2018).

Pesquisas recentes demonstram taxas de evento arritmico de 0,8 – 1,2% ao ano nos assintomáticos, sendo até quatro vezes maior na presença de síncope (BRUGADA *et al.*, 2018). Entretanto, apesar de apresentarem curso de doença mais benigno é sabido que muitos dos pacientes com SB, que experimentaram parada cardíaca eram previamente assintomáticos e classificados como de baixo risco para eventos arritmicos. Além disso, o risco parece ser cumulativo com o tempo, podendo chegar a 10% em 10 anos. Portanto, a estratificação de risco de morte súbita cardíaca na SB precisa ser aprimorada (IGLESIAS *et al.*, 2019).

No registro *France, Italy, Netherlands, Germany Brugada syndrome Registry (FINGER)* (Probst *et al.*, 2010), avaliou-se o papel de seis fatores de risco na predição de eventos arritmicos ventriculares: síncope, ECG tipo I espontâneo, sexo masculino, história familiar de morte súbita cardíaca, indução de taquiarritmias ventriculares durante estudo eletrofisiológico (EEF) e presença de mutação SCN5A. Síncope e o padrão de ECG tipo I espontâneo foram os únicos preditores significativos. Já no estudo *Programmed Electrical Stimulation Predictive Value (PRELUDE)* (Priori *et al.*, 2012), foram encontrados como fatores preditores de eventos arritmicos: história de síncope e padrão eletrocardiográfico tipo I espontâneo, período refratário ventricular efetivo <200ms e fragmentação do complexo QRS.

O implante de um cardiodesfibrilador implantável (CDI) é a única terapia recomendada nos sobreviventes de parada cardíaca. Entretanto, definir na prevenção primária os pacientes com risco aumentado de arritmias ventriculares e que potencialmente se beneficiariam com o implante de CDI permanece tema desafiador e controverso (IGLESIAS *et al.*, 2019; AL-KHATIB *et al.*, 2018; TEIXEIRA *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o teste de esforço (TE), sabidamente útil na definição diagnóstica de pacientes com padrão eletrocardiográfico intermitente ou mesmo oculto, vem mostrando ter alguma relevância na estratificação prognóstica desses doentes (SUBRAMANIAN *et al.*, 2017).

Amin e colaboradores (2009), verificaram que o exercício agrava o fenótipo do ECG na SB e que a presença de uma mutação no gene SCN5A estaria associada à condução mais lenta durante as frequências cardíacas elevadas. Observaram também que o aumento do supradesnivelamento do segmento ST durante a recuperação precoce no TE demonstrou ser um forte preditor de FV espontânea.

Subramanian e colaboradores (2017), estudaram 75 pacientes assintomáticos com SB, os quais foram submetidos a TE e acompanhados por 6 anos. Destes, 11,1% apresentaram evento arritmico maior (choque apropriado do CDI ou MS). Foram encontrados 3 preditores independentes de desfecho durante TE: (1) aumento de 30% do “slope” da onda S (relação entre a distância que vai do nadir da onda S até o ponto J e a distância entre início do QRS até ponto J) no pico do esforço em derivações precordiais; (2) aumento de 2mm do ponto J em AVR na recuperação tardia e (3) queda da frequência cardíaca (FC) menor que 40% em relação à FC máxima também na recuperação tardia. Entre aqueles pacientes que evoluíram com desfecho desfavorável, 80% apresentavam os 3 critérios. Não houve registro de evento entre pacientes que não apresentaram nenhum dos preditores. Os autores concluíram que o TE seria um exame simples e seguro com alta acurácia preditiva para estratificação de risco em pacientes assintomáticos que apresentassem ECG com padrão de Brugada tipo I.

Makimoto e colaboradores (2010) relataram que um terço dos pacientes com SB submetidos a TE apresentaram um aumento na elevação do segmento ST na recuperação precoce. Este foi um fator preditivo para o aparecimento de FV independente durante o seguimento. Foi considerado aumento na elevação do segmento ST significativo quando $\geq 0,05\text{mV}$ na recuperação precoce (1 a 4 minutos) em relação ao ECG de repouso observado em uma ou mais derivações precordiais direitas (V1-V3). Nesse mesmo estudo, também foi relatada uma maior recuperação da FC nos pacientes que apresentaram aumento do segmento ST durante a recuperação precoce, sugerindo que este fenômeno está relacionado a um predomínio vagal.

A despeito da literatura disponível, o uso do TE na estratificação de risco dos pacientes com SB ainda não foi validado para uso rotineiro na prática clínica. O presente estudo busca, portanto, avaliar a importância desse método no contexto da SB e identificar ou confirmar possíveis variáveis relacionadas a pior prognóstico.

2 OBJETIVOS

Avaliar o comportamento clínico e eletrocardiográfico dos pacientes com fenótipo de Brugada tipo I durante o TE em comparação ao grupo controle, observando a presença de sintomas, aptidão cardiorrespiratória, surgimento de arritmias ventriculares e/ou supraventriculares, resposta cronotrópica em fase de esforço e recuperação, bem como elevação do ponto J em V1 e V2.

Buscar associação entre os achados descritos na Literatura (indução de arritmia ventricular, elevação do ponto J e diminuição exacerbada da FC em pós-esforço) com a presença de eventos arrítmicos espontâneos (FV/TV sustentada) documentados, síncope, parada cardíaca recuperada e terapias apropriadas pelo CDI.

3 METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional tipo caso-controle.

3.1 Seleção de pacientes

Objetivando o recrutamento dos pacientes, os arritmologistas da cidade de Fortaleza – Ceará, entre dezembro de 2021 e março de 2023, receberam comunicado proveniente da equipe de pesquisadores, informando acerca da existência do atual estudo e solicitando o contato telefônico dos seus pacientes com diagnóstico de síndrome de Brugada, definidos de acordo com o consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2017 (SIEIRA; BRUGADA, 2017; ANTZELEVICH *et al.*, 2016). Os contatos telefônicos somente poderiam ser fornecidos aos pesquisadores após o consentimento dos pacientes. Tendo havido concordância em colaborar, foram encaminhados para avaliação clínica com a equipe da pesquisa.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idades acima de 18 anos, de ambos os sexos, portadores de fenótipo de Brugada tipo I, sintomáticos ou assintomáticos, com manifestação eletrocardiográfica espontânea, persistente ou intermitente.

Os critérios de exclusão foram:

- a) contraindicações formais à realização do TE descritas em diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC (MENEGHELO *et al.*, 2010);
- b) presença de alterações da repolarização ventricular em TE definidoras de isquemia ou que impossibilitassem análise adequada do segmento ST;
- c) pacientes com TE interrompido por motivo outro que não exaustão ou arritmia cardíaca, como ansiedade, pico pressórico ou vertigem.

O uso de drogas antiarrítmicas ou indutoras de bradicardia configuraram critério de exclusão para fins de todas as análises comparativas, excetuando a avaliação de parâmetros sociodemográficos e clínicos (Tabela 1).

Objetivando a realização das análises comparativas, os pacientes foram divididos entre grupo Brugada com evento (BCE) e grupo Brugada sem evento (BSE), sendo considerados como eventos a presença de síncope de provável origem arritmica, arritmia ventricular (FV/TV) espontânea sustentada documentada, parada cardíaca revertida e choque apropriado pelo CDI.

Para comparação com o grupo portador da síndrome de Brugada foi selecionado grupo controle composto por indivíduos assintomáticos, sem cardiopatia diagnosticada, pareados por sexo e idade. Os critérios de exclusão aplicados ao grupo de acometidos foram igualmente aplicados ao grupo controle.

A amostra incluída no presente estudo foi do tipo não probabilística, obtida por conveniência.

3.2 Avaliação clínica

O exame físico, o ECG de repouso e anamnese direcionada foram executados e preenchido um formulário de coleta de dados.

Os itens avaliados foram: sexo, idade, sintomas (síncope, palpitação, respiração agônica noturna e parada cardíaca recuperada), comorbidades (hipertensão, diabetes, dislipidemia), realização de atividade física regular (mínimo de 150 minutos/semana de atividade de moderada intensidade), relato de fibrilação atrial (FA) pelo paciente ou médico assistente, história familiar de SB ou MS em menores de 45 anos, uso de medicações, realização de teste farmacológico para avaliar se indução de padrão de Brugada tipo I, realização de estudo eletrofisiológico invasivo e se era portador de CDI.

Entre portadores de CDI era questionado ao cardiologista assistente acerca da ocorrência de choques apropriados, de eventuais intercorrências (choque inapropriado, fratura de eletrodo, infecção de loja e complicações vasculares) e a frequência cardíaca programada para deflagrar a primeira terapia elétrica, visando planejamento da frequência máxima no TE.

Caso paciente fizesse uso de alguma droga antiarrítmica, inclusive bloqueadores beta adrenérgicos, era questionado ao cardiologista assistente acerca da possibilidade de suspensão do medicamento para a realização do TE, sendo respeitada a orientação do assistente.

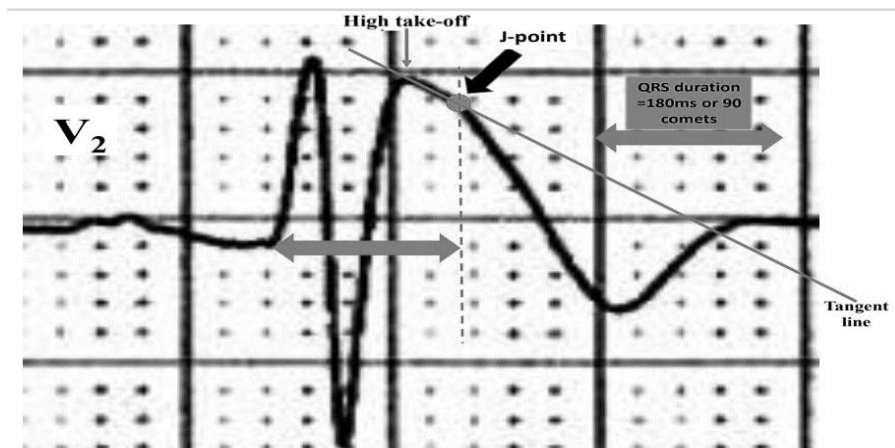
3.3 Eletrocardiograma em repouso

Todos os pacientes realizaram dois ECGs de doze derivações em repouso, sendo um com metodologia convencional e outro com V1 e V2 em segundo espaço intercostal (2º EIC). Foram analisados em V5: intervalo PR, duração do complexo QRS, intervalo RR e intervalo QT corrigido pela equação de Bazett. O desnível do ponto J em relação à linha de base foi analisado em V1 e V2, tanto em ECG convencional como em 2º EIC.

Para definição do ponto J, seguiu-se o seguinte protocolo:

- a) Pacientes sem padrão de Brugada tipo I: ponto J localizado entre o fim do complexo QRS e início do segmento ST, em V1 e V2.
- b) Paciente com padrão de Brugada tipo I côncavo: ponto J localizado onde o componente descendente inicial da onda R sofre sua primeira inflexão (Figura 1) (MACFARLANE *et al.*, 2015).

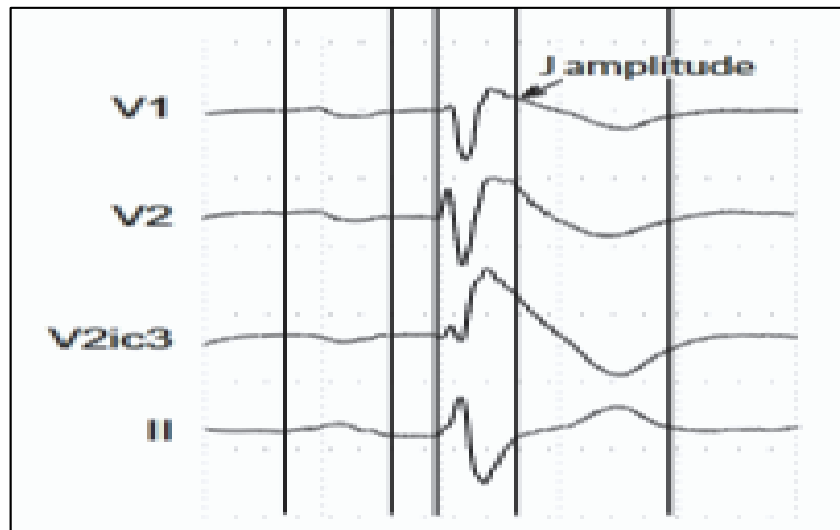
Figura 1 – Ponto J localizado onde o componente descendente inicial da onda R sofre sua primeira inflexão.



Fonte: Imagem cedida pelo Dr. Andrés Riera.

- c) Paciente com padrão de Brugada tipo I retilíneo: por não ser possível determinar inflexão na fase descendente da onda R em V1 e V2, observou-se o ponto J em derivações DII, DIII e AVF e fez-se a transposição para as precordiais direitas (Figura 2) (POSTEMA *et al.*, 2010; CREA *et al.*, 2015).

Figura 2 – Padrão de Brugada tipo I retilíneo: por não ser possível determinar inflexão na fase descendente da onda R em V1 e V2, observou-se o ponto J em derivações DII, DIII e AVF e fez-se a transposição para as precordiais direitas.



Fonte: Modificado de POSTEMA *et al.*, 2010.

- d) Pacientes com padrão de Brugada tipo II: assumiu-se como ponto J o ponto localizado onde o componente descendente inicial da onda r' sofre sua primeira inflexão. Quando havia dificuldade na determinação em V1 e V2, observou-se o ponto J em derivações DII, DIII e AVF e fez-se a transposição para as precordiais direitas.

3.4 Teste ergométrico

Os TE foram realizados por executor único, cardiologista com habilitação em ergometria pela SBC, em esteira ergométrica modelo ATL - Inbramed. O software utilizado foi o APEX - TEB, estando os registros eletrocardiográficos com calibração padrão na mensuração da voltagem (10mm=1mV) e velocidade (25mm/segundo).

Todos realizaram protocolo de Bruce (Meneghelo *et al.*, 2010), limitado por ocorrência de arritmias sustentadas ou por exaustão, sendo esta mensurada através da escala de esforço percebido de Borg com pontuação entre 19 e 20 (BORG, 1998). Em portadores de CDI, o TE também era interrompido caso paciente atingisse frequência cardíaca de 10 batimentos a menos que frequência cardíaca de choque previamente programada (MENEGHELO *et al.*, 2010). O período de recuperação estabelecido foi de seis minutos, sendo o primeiro minuto em recuperação ativa com

velocidade de 2,7 km/h, sem inclinação. Eram realizados registros tanto nas clássicas derivações de Maison Likar como em derivações modificadas, sendo V1 e V2 dispostas em 2º EIC (MENEGHELO *et al.*, 2010).

Era responsabilidade do cardiologista executor observar as variáveis habituais: surgimento de sintomas cardiovasculares, alterações isquêmicas da repolarização ventricular, arritmias (exceto as extrassístoles monomórficas raras e isoladas), distúrbios da condução, comportamento hemodinâmico e aptidão cardiorrespiratória estimada em *Metabolic Equivalent of Task (MET)*.

Em etapa seguinte 16 exames de pacientes com SB, selecionados aleatoriamente, foram analisados por cardiologista independente, cegado acerca da condição clínica do paciente, visando quantificar a variação interobservadores nas análises acerca do ponto J. Dois dos exames selecionados foram excluídos por pacientes fazerem uso de antiarrítmicos.

Coube aos analisadores observarem em cada TE o desnivelamento do ponto J em relação à linha de base (segmento PQ) nas derivações V1 e V2 dispostas em posições convencionais e modificadas durante os seguintes momentos: pré-esforço, pico do esforço e 1º, 2º, 4º e 6º minutos do pós-esforço.

Foram também avaliados: comportamento da FC, em números absolutos e em percentual da FC máxima prevista pela fórmula de Karnoven, indução de sintomas (dor torácica, palpitação, pré-síncope ou síncope), surgimento de arritmias e aptidão cardiorrespiratória.

3.5 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. As variáveis contínuas foram primeiramente avaliadas quanto a normalidade usando o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, e análise da assimetria dos dados através de histogramas e gráficos Q-Q. Os dados contínuos serão expressos como médias \pm desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil para dados paramétricos e não-paramétricos, respectivamente. Variáveis categóricas foram comparadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fischer. Para comparações entre variáveis contínuas entre mais de dois grupos independentes foi usado teste paramétrico ANOVA com pós-teste de Tukey, ou não-paramétrico Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn, conforme necessário.

Para avaliar a concordância entre 2 observadores para um mesmo parâmetro contínuo foi calculado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e respectivos intervalos de confiança de 95%. Para avaliar a associação entre dados contínuos foi usada a correlação de Spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh, versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.).

3.6 Aspectos éticos

Todos os pacientes foram esclarecidos acerca dos objetivos e metodologia da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana, como registrado no Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 45316021.0.0000.5039. Foram obedecidos os critérios éticos descritos na Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, em concordância com a Declaração de Helsinque/2000.

4 RESULTADOS

Entre 2021 e 2023, foram recrutados 36 pacientes com SB tipo I acompanhados em consultórios privados e em ambulatórios de hospitais públicos terciários do Estado do Ceará, predominando o sexo masculino (86,1%) e idade média de $48,1 \pm 10,1$ anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação dos parâmetros sociodemográficos e clínicos entre os grupos estudados.

	Controle (n=37)	Pacientes com Brugada (n=36)	Valor p	BSE (n=24)	BCE (n=12)	Valor p*
Sexo			1,000			0,944
Feminino	5 (13,5)	5 (13,9)		3 (12,5)	2 (16,7)	
Masculino	32 (86,5)	31 (86,1)		21 (87,5)	10 (83,3)	
Idade	47,2 ± 9,9	48,1 ± 10,1	0,687	47 ± 9,7	50,3 ± 10,9	0,601
Histórico familiar	0 (0)	6 (16,7)	0,011	4 (16,7)	2 (16,7)	1,000
Comorbidades	7 (18,9)	18 (50)	0,005	13 (54,2)	6 (50)	0,009
Diabetes	1 (2,7)	1 (2,8)	1,000	0 (0)	1 (8,3)	0,324
HAS	3 (8,1)	12 (33,3)	0,008	7 (29,2)	5 (41,7)	0,018
Dislipidemia	3 (8,1)	9 (25)	0,052	6 (25)	3 (25)	0,140
Prática de atividade física	8 (21,6)	16 (44,4)	0,038	11 (45,8)	5 (41,7)	0,112
Fibrilação Atrial	0 (0)	5 (13,8)	0,025	4 (16,7)	1 (8,3)	0,019

Dados categóricos foram expressos em valores absolutos com as porcentagens entre parênteses. Dados quantitativos foram expressos como média ± desvio padrão. Idade descrita em anos.

* Foi usado o teste do qui-quadrado para dados categóricos.

Para dados contínuos foi usado o teste ANOVA, com pós-teste de Tukey para comparações entre os grupos Brugada Sem Evento (BSE) vs Brugada Com Evento (BCE) vs Grupo Controle.

Quanto às manifestações clínicas, 58,3% eram assintomáticos. Cinco pacientes haviam sofrido PCR, cinco apresentavam história de síncope (uma considerada de origem vasovagal) e cinco relatavam palpitação. Um dos pacientes com história de síncope estava aguardando implante de CDI.

Não houve presença ou relato de FA no grupo controle, sendo significativa a maior prevalência em pacientes com SB ($p=0,025$), todas com apresentação na forma de FA paroxística. A proporção de pacientes com SB ativos fisicamente foi próxima ao dobro do observado no grupo controle ($p=0,038$).

Vinte e três pacientes (63,8%) com SB foram submetidos ao implante de CDI. A indicação em 60,8% foi baseada em achados de EEF. Seis (26%) entre os pacientes com o dispositivo receberam terapia elétrica apropriada, sendo 50% destes sobreviventes de PCR. Intercorrências com o CDI foram observadas em 5 (21,7%) pacientes: 2 apresentaram fraturas de eletrodos e 3 receberam choques inapropriados.

Na análise eletrocardiográfica durante os testes ergométricos, foram excluídos 7 pacientes que faziam uso de antiarrítmicos. Foram comparados os achados do ECG de repouso entre o grupo controle e os pacientes com SB, com e sem evento arritmico. Os pacientes com SB tiveram o ponto J com supra-desnivelamento significativamente maior que o grupo controle, com 62% preenchendo critérios para padrão tipo I. Os intervalos PR e complexos QRS foram mais prolongados em pacientes com SB (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros no eletrocardiograma de repouso entre os grupos

	Controle (n=37)	BSE (n=21)	BCE (n=8)	Valor p
Padrão de Brugada tipo I				0,433
Não	---	7 (33,3)	4 (50)	
Sim	---	14 (66,7)	4 (50)	
Intervalo RR (ms)	845 ± 116,3	862 ± 122,1	886 ± 168,5	0,673
Intervalo PR (ms)	158,8 ± 20	179,2 ± 30,2	178,9 ± 39,2	0,011*
QRS (ms)	99,6 ± 9,8	110,6 ± 16	123,8 ± 36,5	0,001#
QTc (ms)	422,4 ± 20,9	423,8 ± 19,7	439,5 ± 26,8	0,122
Supra. do ponto J em V1 (mm)	0,1 (0 – 0,4)	1,3 (1 – 2)	1,1 (0,5 – 1,7)	<0,001**
Supra. do ponto J em V2 (mm)	0,3 (0 – 0,6)	2,8 (2 – 3)	2 (1,4 – 3)	<0,001**

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e as porcentagens apresentadas entre parênteses. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parênteses. Foi usado o teste do qui-quadrado para dados categóricos.

Para dados contínuos foi usado o teste ANOVA com o pós-teste de Tukey para comparações das médias e o teste de Kruskal-Wallis com os pós teste de Dunn para comparações das medianas.

* p<0,05 entre “Brugada Sem Evento” (BSE) x “Grupo Controle”. # p<0,05 entre: “Brugada Com Evento” (BCE) x “Grupo Controle”. **p<0,05 entre “Grupo Controle” x demais grupos.

Quando submetidos ao TE, os pacientes com SB não relataram sintomas cardiovasculares e demonstraram aptidão cardiorrespiratória semelhante ao grupo controle. Três (8,3%) pacientes com SB apresentaram arritmias ventriculares

(extrassístoles ventriculares polimórficas e monomórficas, isoladas e pareadas), não havendo episódios de TV.

Mesmo sendo excluídos os pacientes em uso de drogas cronotrópicas negativas, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos BCE e BSE em relação a porcentagem de FC máxima prevista atingida no pico do esforço, sendo menor entre os pacientes do grupo BCE ($p < 0,001$). Não foi observada diferença significativa de FC em repouso (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros no teste ergométrico entre os grupos

	Controle (n=37)	BSE (n=21)	BCE (n=8)	Valor p
FC máxima (%)	100,3 ± 6,63	97,05 ± 6,13	89,25 ± 12,21	0,001*
Aptidão cardiorrespiratória (MET)	10,88 ± 1,87	9,81 ± 1,72	9,54 ± 1,07	0,072
FC (bpm)				
Repouso	73,2 ± 10,7	70,7 ± 10,3	70,4 ± 12,4	0,624
Pico	173,8 ± 14	170,9 ± 12,9	154,9 ± 22,4	0,007*
1º min. recuperação	146,2 ± 12,4	142 ± 14,5	119,3 ± 26	<0,001*
2º min. recuperação	124,8 ± 16,2	123,1 ± 13,8	107,6 ± 16	0,021*
4º min. recuperação	110,5 ± 13,2	109,1 ± 13,1	97,6 ± 12,5	0,047#
6º min. recuperação	107,1 ± 11,6	106 ± 13,9	91 ± 15,7	0,008*
Presença de arritmias				0,028
Não	37 (100)	18 (85,7)	8 (100)	
Sim	0 (0)	3 (14,3)	0 (0)	
Presença de sintomas				0,557
Não	36 (97,3)	21 (100)	8 (100)	
Sim	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão.

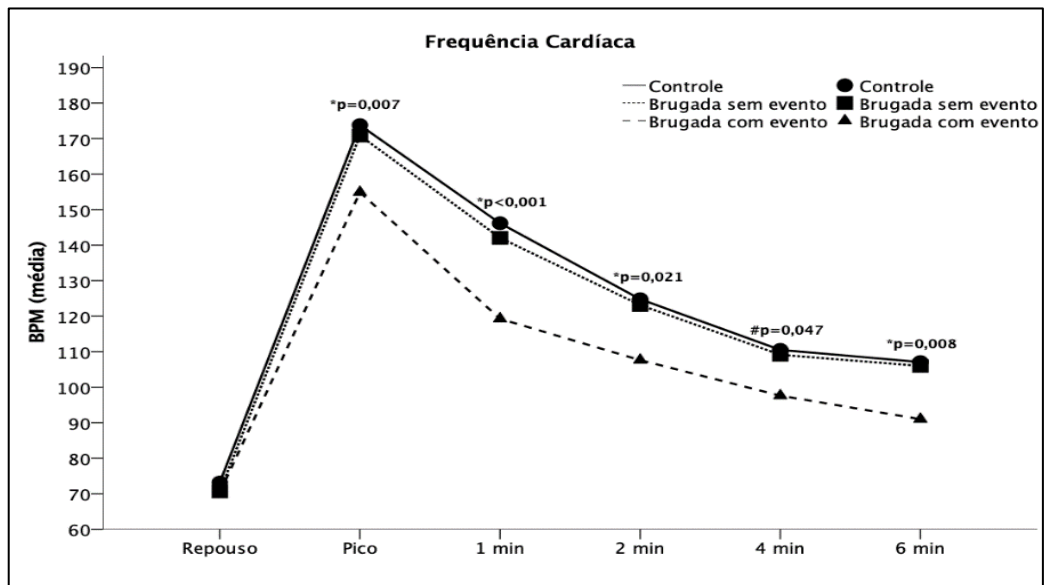
Foi usado o teste do qui-quadrado para dados categóricos. Para dados contínuos foi usado o teste ANOVA com pós-teste de Tukey.

* $p < 0,05$ entre: “Brugada com evento” x demais grupos.

$p < 0,05$ entre “Brugada com evento” x “controle”.

Pacientes do grupo BCE, em todos os registros do pós-esforço, apresentaram frequências cardíacas menores, notadamente no primeiro minuto (Tabela 3 e Gráfico 1). Observa-se ainda diferença significativa na velocidade da queda da FC na fase de recuperação, com maior queda relativa à FC máxima no primeiro minuto no grupo de pacientes que apresentaram eventos (Gráfico 2).

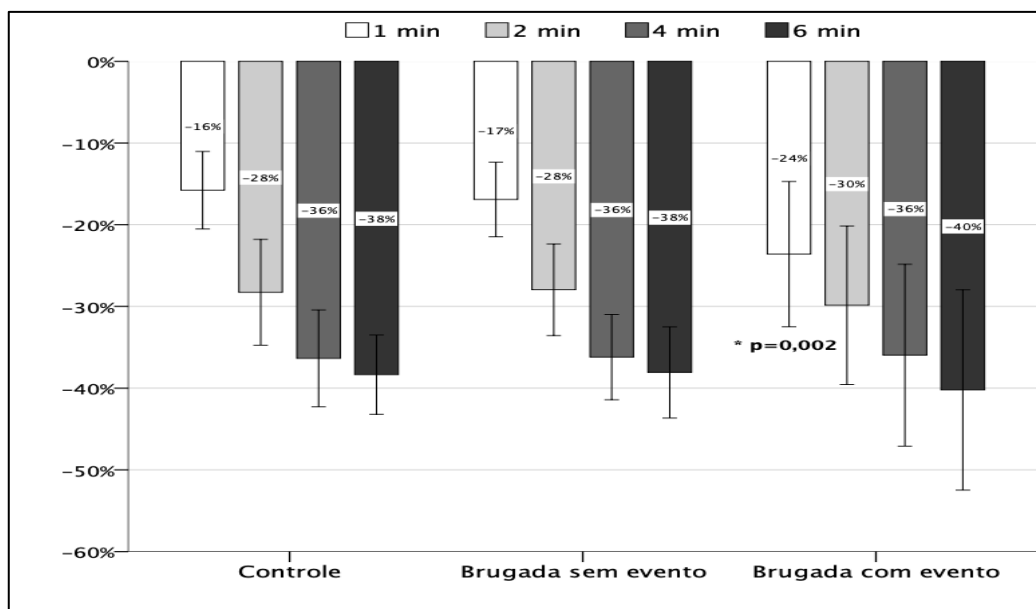
Gráfico 1 – Comparação entre os níveis de frequência cardíaca na fase de recuperação do teste ergométrico



Foi usado teste de ANOVA com o pós-teste de Tukey.

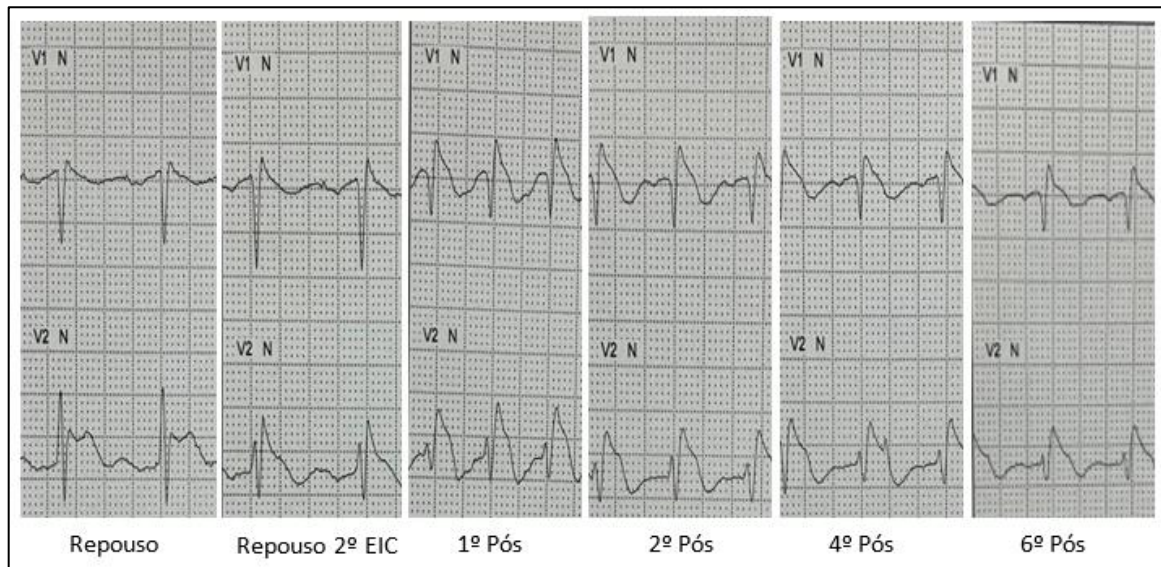
* $p < 0,05$ entre: "Brugada com evento" x demais grupos. # $p < 0,05$ entre "Brugada com evento" x "controle".

Gráfico 2 – Comparação do decréscimo percentual de frequência cardíaca em relação aos níveis de frequência cardíaca no pico do esforço.



Na análise de variação do ponto J, exceto no registro do pico do esforço e no quarto minuto da fase de recuperação em V1, observou-se concordância inter-observadores ($P < 0,05$), sendo o supradesnivelamento deste ponto entre pacientes com SB significativamente maior do que o apresentado no grupo controle, em todos os registros do pós-esforço (Figura 3, Tabela 4 e Tabela 5).

Figura 3 – Traçados no teste ergométrico demonstrando exacerbação do supra ST em V1 e V2 durante a fase de recuperação.



Foi usado o teste de ANOVA com pós-teste de Tukey* $p < 0,05$ entre: “Brugada com evento” x demais grupos.

Tabela 4 – Análise de concordância entre os observadores.

	Observador 1	Observador 2	CCI (IC 95%)	Valor p
	Mediana (AIQ)	Mediana (AIQ)		
Supradesnivelamento do ponto J em V1 (mm)				
Em Pé	0,6 (0,2;1,5)	0,4 (0,3;0,8)	0,664 (0,109;0,879)	0,013
Pico	0,5 (0,2;1,4)	0,3 (0,2;0,8)	0,456 (-0,493;0,807)	0,121
1min Rec.	0,9 (0,2;1,8)	0,6 (0,2;0,9)	0,556 (-0,115;0,837)	0,039
2min Rec.	1 (0,4;1,8)	0,5 (0,3;0,8)	0,631 (-0,057;0,873)	0,007
4min Rec.	0,93 (0,45;1,65)	0,5 (0,3;0,8)	0,417 (-0,324;0,776)	0,101
6min Rec.	1 (0,5;1,4)	0,5 (0,3;0,8)	0,62 (-0,032;0,865)	0,012
Supradesnivelamento do ponto J em V2 (mm)				
Em Pé	2 (1,3;2,9)	1,2 (0,9;2,1)	0,784 (0,216;0,931)	<0,001
Pico	0,6 (0,28;1,25)	0,4 (0,3;1)	0,72 (0,219;0,901)	0,009
1min Rec.	1,3 (0,5;1,9)	0,9 (0,4;1,3)	0,563 (-0,122;0,841)	0,045
2min Rec.	1,7 (0,9;2,7)	1,2 (0,5;2)	0,79 (0,293;0,931)	<0,001
4min Rec.	1,88 (1,15;2,7)	1,3 (0,8;1,9)	0,844 (0,308;0,953)	<0,001
6min Rec.	1,9 (1,4;2,8)	1,2 (0,8;2,2)	0,904 (0,519;0,972)	<0,001

CCI: coeficiente de correlação intraclassa. IC: intervalo de confiança. AIQ: amplitude interquartil.

Tabela 5 – Comparação das diferenças nas magnitudes do ponto J entre pacientes do grupo controles e pacientes com Brugada.

	Controle (n=37)	Brugada (n=29)	Valor p*
Supradesnivelamento do ponto J em V1 (mm)			
Em Repouso	0,1 (0;0,4)	1,1 (0,8;2)	<0,001
Em Pé	0 (0;0,3)	0,8 (0,5;1,5)	<0,001
Pico	0,3 (0,1;0,5)	0,7 (0,1;1,3)	0,028
1min Rec.	0,4 (0,1;0,5)	0,9 (0,5;1,7)	<0,001
2min Rec.	0,3 (0;0,4)	1,2 (0,7;1,56)	<0,001
4min Rec.	0,3 (0,1;0,4)	1,2 (0,7;1,7)	<0,001
6min Rec.	0,2 (0,1;0,4)	1 (0,6;1,8)	<0,001
Supradesnivelamento do ponto J em V2 (mm)			
Em Repouso	0,3 (0;0,6)	2,5 (1,8;3)	<0,001
Em Pé	0,3 (0;0,5)	2 (1,3;3)	<0,001
Pico	0,2 (0;0,4)	0,9 (0,5;1,5)	<0,001
1min Rec.	0,2 (0,1;0,5)	1,4 (0,8;2)	<0,001
2min Rec.	0,3 (0;0,5)	2 (1,5;3,1)	<0,001
4min Rec.	0,3 (0,1;0,4)	1,9 (1,3;2,9)	<0,001
6min Rec.	0,2 (0;0,4)	1,8 (1;2,6)	<0,001

Dados expressos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses.

*Foi usado o teste de Mann-Whitney.

Não houve diferença de magnitude de elevação do ponto J entre pacientes dos grupos BCE e BSE (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação das diferenças nas magnitudes do ponto J entre os pacientes com Brugada que apresentaram eventos arrítmicos e os pacientes sem eventos arrítmicos.

	BSE (n=21)	BCE (n=8)	Valor p
Supradesnivelamento do ponto J em V1 (mm)			
Em Repouso	1,3 (1;2)	1,1 (0,5;1,7)	0,374
Em Pé	0,8 (0,5;1,5)	0,8 (0,6;1,5)	0,83
Pico	0,7 (0,1;1,3)	0,6 (-0,4;1,3)	0,684
1min Rec.	1,16 (0,5;1,7)	0,6 (0,4;1,25)	0,487
2min Rec.	1,2 (0,7;2,2)	1,1 (0,6;1,35)	0,756
4min Rec.	1,06 (0,7;1,9)	1,2 (0,75;1,35)	0,981
6min Rec.	1,1 (0,5;1,9)	1 (0,7;1,4)	0,905
Supradesnivelamento do ponto J em V2 (mm)			
Em Repouso	2,8 (2;3)	2 (1,4;3)	0,324
Em Pé	2 (1,3;3)	2,1 (1,3;3,6)	0,943
Pico	0,9 (0,5;1,6)	1,05 (0,4;1,35)	0,72
1min Rec.	1,7 (1;2,2)	1 (0,8;1,35)	0,103
2min Rec.	2,2 (1,5;3,1)	1,8 (1,2;3)	0,549
4min Rec.	1,96 (1,3;2,9)	1,8 (1,35;3,1)	0,756
6min Rec.	1,8 (1;2,6)	1,5 (0,9;3,3)	0,72

Dados expressos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses.

*Foi usado o teste de Mann-Whitney.

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo sugere que o teste ergométrico pode ser utilizado com segurança na população com síndrome de Brugada e auxiliar na identificação de características prognósticas nessa população.

Os dados analisados evidenciaram maior queda na FC em todas as fases do pós-esforço entre pacientes com SB, sendo essa uma diferença significativa entre grupos com e sem eventos clínicos. O grupo BCE apresentou também menor FC percentual no pico do esforço, em relação à FC máxima prevista.

Não foi observada diferença significativa na magnitude de elevação do ponto J em pós-esforço entre pacientes com eventos arrítmicos e pacientes assintomáticos.

Embora o objetivo principal deste trabalho seja avaliar o comportamento dos pacientes com SB durante o TE, várias características encontradas nesta população merecem discussão, tendo em vista a escassez de informações na Literatura, principalmente em relação a dados nacionais.

5.1 Características clínicas e eletrocardiográficas

Quanto à idade média encontrada, a maioria estava na quarta década de vida, o que coincide com dados descritos na literatura internacional (Mizusawa; Wilde, 2012) e com os achados do primeiro estudo nacional desenvolvido em Santa Catarina, sobre a prevalência de padrão eletrocardiográfico de Brugada, onde idade média dos acometidos foi de 48 anos e relação ao sexo masculino/feminino foi de 4,5:1 (MILITZ *et al.*, 2021). No presente estudo, a relação entre os gêneros foi de 6,2:1, sendo menor que a clássica descrita entre asiáticos de 9:1 e maior que a encontrada entre caucasianos, onde passa a ser 3:1 (PÉREZ-RIERA *et al.*, 2021). É bem descrito que os pacientes do sexo feminino tendem a ter curso mais benigno e com menos sintomas que o sexo masculino (SIEIRA; DENDRAMIS; BRUGADA, 2016).

A presença de FA paroxística foi observada em 13,8% dos pacientes com padrão de Brugada, o que corrobora com outras publicações, onde a prevalência varia de 5% a 15% (VITALI *et al.*, 2021). Além de ser a arritmia supraventricular mais comum nesta síndrome e poder ser a sua primeira manifestação, provavelmente compartilha muito da sua fisiopatologia, decorrendo em parte da disfunção dos canais iônicos no

miócito atrial e da modulação pelo sistema nervoso autonômico (SNA) (VLACHOS *et al.*, 2020). É descrita como marcador de gravidade (Asvestas *et al.*, 2018), associando-se com maior chance de arritmia ventricular e síncope, além de aumentar o número de choques inapropriados em pacientes portadores de CDI. Neste estudo, entretanto, ao contrário do descrito na Literatura, a ocorrência de FA foi mais frequente entre pacientes sem história de evento (BSE).

Ao analisar os dados do ECG convencional em repouso, a primeira observação é que, a despeito do supradesnivelamento do ponto J significativamente maior entre pacientes com diagnóstico estabelecido de SB em relação ao grupo controle ($p < 0,001$), apenas 62% apresentavam padrão tipo I no momento da avaliação, o que reforça a presença do caráter intermitente da manifestação eletrocardiográfica típica.

Foi estatisticamente relevante o maior alargamento do complexo QRS no grupo BCE em comparação ao grupo BSE ($p < 0,05$), reafirmando a observação de que alargamento do complexo QRS seria um dos marcadores de pior prognóstico entre pacientes com SB, estando associado a mais eventos arrítmicos e síncope (LETSAS *et al.*, 2011; JUNTILLA *et al.*, 2008; OHRUBO *et al.*, 2011).

Em relação à condução atrioventricular, BAV de primeiro grau pode ocorrer em 16,5-40% dos pacientes com SB (Vitali *et al.*, 2021) e está associado à mutação no gene SCN5A, sendo fator de risco independente para MS e choque apropriado por CDI (MAURY *et al.*, 2013). Intervalo PR > 170 ms em V1 foi descrito por Miyamoto *et al.* (2011) como fator de risco independente para eventos arrítmicos (MIYAMOTO *et al.*, 2011). Entre os pacientes deste estudo, mesmo após exclusão daqueles que faziam uso de antiarrítmicos, os grupos BCE e BSE apresentaram duração média de intervalo PR de 178,9ms e 179,2ms, respectivamente, com diferença significativa em relação ao controle.

Entre os portadores de CDI, 60,8% das indicações fundamentaram-se em achados do EEF. Entretanto, as maiores incidências de choques apropriados ocorreram entre pacientes com indicação baseada em história de PCR ou síncope. Segundo diretrizes mais recentes da ESC e SBC, a presença de PCR em pacientes com padrão de Brugada Tipo I seria a única indicação classe I para recomendar o implante de CDI, enquanto presença de síncope seria indicação classe IIa (TEIXEIRA *et al.*, 2023; ZEPPEFELD *et al.*, 2022). A indução de FV durante EEF é apresentada como indicação classe IIb, sendo este um tema ainda controverso.

A prática respaldada do uso do EEF para estratificação de risco, defendida nos trabalhos do grupo dos irmãos Brugada desde o início dos anos 2000 (Brugada; Brugada; Brugada, 2003), passou a ser questionada, principalmente após resultados dos estudos FINGER e PRELUDE.

No mais recente estudo *Italian Brugada Syndrome (IBRYD)*, publicado em 2021 no JACC, dos 226 pacientes com padrão de Brugada tipo 1 induzidos por teste farmacológico, 142 pacientes foram submetidos ao implante de CDI e seguidos por média de 106 meses. Em 97% dos casos, a indução de taquiarritmia ventricular no EEF foi fator determinante para o implante do dispositivo. A conclusão do estudo foi de que indução de TV/FV no EEF não foi preditora de eventos arrítmicos ao comparar evolução dos pacientes que receberam CDI com os que não receberam, ou mesmo se comparados pacientes com sintomas versus assintomáticos, mostrando um baixo valor preditivo positivo (9,6% e 8,9%, respectivamente) e alto valor preditivo negativo (96,6% e 95%, respectivamente) (RUSSO *et al.*, 2021). Ressalva a ser feita ao estudo IBRYD é ter englobado apenas pacientes com padrão Brugada tipo I induzido por teste farmacológico, que sabidamente tem menor valor preditivo para eventos arrítmicos se comparado ao padrão espontâneo (KRAHN *et al.*, 2022).

5.2 Teste ergométrico

Em artigo de revisão publicado recentemente por nosso grupo sobre TE na avaliação de pacientes com SB, foram identificados, excluindo-se os artigos de revisão e relatos de caso, oito artigos escritos entre os anos de 1992 e 2021, não havendo relatos de populações do continente americano (MINÁ *et al.*, 2023). Os dados do atual estudo buscam, portanto, contribuir com a temática, tentando identificar características eletrocardiográficas destes pacientes no teste ergométrico, em especial na população brasileira.

Na análise da aptidão cardiorrespiratória dos pacientes, quantificada em MET, não houve diferença significativa em relação ao grupo sadio, sendo em média 9,6MET (aproximadamente um consumo de oxigênio de 33,6ml/Kg/min). Considerando a maioria do sexo masculino, com idade entre 40 e 50 anos, pela classificação da *American Heart Association*, o nível de aptidão física dos pacientes seria classificado como regular. Curiosamente os pacientes com SB praticavam mais atividade física que o grupo controle ($p=0,038$). Este achado sugere que esses

pacientes, mesmo com diagnóstico de doença cardíaca potencialmente causadora de MS, não estão se autolimitando ou sendo privados pelos médicos assistentes da prática de exercícios. A maior taxa de hipertensão e uma tendência a dislipidemia também podem justificar a implementação de uma prática mais regular de atividade física.

Segundo a orientação da Sociedade Europeia de Cardiologia, os pacientes assintomáticos poderiam, com classe de recomendação IIb, participar inclusive de atividade competitivas, excetuando esportes de *endurance* ou outros que levem a aumento de temperatura corporal significativa ($>39^{\circ}\text{C}$). Em portadores de CDI, após 3 meses assintomáticos, pacientes poderiam retornar para atividades de lazer e mesmo algumas competitivas, sendo essa uma recomendação IIa (PELLICCIA *et al.*, 2020; GHORAYEB *et al.*, 2019).

Todos os pacientes com padrão de Brugada se mantiveram assintomáticos durante o exercício limitado por exaustão e três apresentaram arritmias ventriculares. Segundo Morita *et al.* (2020), em estudo com 307 pacientes, a ocorrência de extrassístoles ventriculares na fase de recuperação precoce estaria associada à maior probabilidade de FV (MORITA *et al.*, 2020). No nosso estudo, paradoxalmente, os pacientes que apresentaram arritmias pertenciam ao grupo BSE, dado que merece melhor análise evolutiva.

Durante execução do TE, mesmo excluídos os pacientes em uso de antiarrítmicos, observou-se menor FC dos pacientes do grupo BCE em todas as fases do exame: pico do esforço, pós-esforço precoce e tardio (Gráfico 1). Essa diferença foi estatisticamente significativa tanto em relação ao grupo controle como em relação ao grupo BSE ($p < 0,05$). Além deste achado, a velocidade da queda da FC no 1º minuto do pós-esforço entre pacientes do grupo BCE, um sinalizador da reativação parassimpática, também foi significativamente maior ($p = 0,002$), com queda de 24% em relação à FC atingida no pico do esforço.

Makimoto *et al.* (2010) observou fenômeno semelhante em seu estudo, onde pacientes com SB apresentaram maior queda da FC quando comparado ao grupo controle ($p = 0,02$), estando esse comportamento relacionado de forma significativa à maior elevação do segmento ST na fase de recuperação (MAKIMOTO *et al.*, 2010). Tais dados corroboram com a hipótese já discutida desde a década de 1990 de que o sistema nervoso autonômico estaria envolvido na patogênese e arritmogênese da síndrome de Brugada (WICHTER *et al.*, 2002). Entretanto, definir o

real mecanismo de ação e estabelecer sua influência na estratificação de risco de arritmias malignas e MS permanece um desafio (MAURY *et al.*, 2021; FRANCIOSI *et al.*, 2017).

Finalmente, quanto ao comportamento do ponto J durante a fase de recuperação do TE, obtivemos que em pacientes com fenótipo de Brugada, como esperado, o ponto J foi significativamente mais elevado em todos os tempos da fase de recuperação, se comparado com indivíduos saudáveis. Entretanto, divergindo dos estudos asiáticos (Subramanian *et al.*, 2017; Amin *et al.*, 2009; Makimoto *et al.*, 2010), não observamos diferença da magnitude de elevação do ponto J entre pacientes com SB assintomáticos se comparado ao grupo com história evento arritmico.

6 LIMITAÇÕES

Configuraram limitações deste estudo o número reduzido de pacientes e o fato de ser estudo retrospectivo. Seguimento prospectivo poderia trazer novas correlações.

Outra limitação é fato de terem sido incluídos apenas pacientes de localidade restrita do nordeste brasileiro, podendo achados não representarem a realidade de outras populações.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que o teste ergométrico pode ser utilizado com segurança entre pacientes com síndrome de Brugada e auxiliar na identificação de características prognósticas nessa população.

Os pacientes com síndrome de Brugada sintomáticos apresentaram menor capacidade de elevação de frequência cardíaca no pico do esforço e maior queda proporcional na fase de recuperação. Não foi observada relação entre ocorrência de eventos arrítmicos e supradesnivelamento de segmento ST durante o teste ergométrico.

O nível de aptidão física demonstrado pelos pacientes foi similar ao encontrado entre indivíduos saudáveis. Não houve desenvolvimento de sintomas ou FV/TV durante esforço máximo.

REFERÊNCIAS

- AL-KHATIB, S.M. *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. **Journal of the American College of Cardiology**, v.72, n.14, p.e91-e220, 2018.
- AMIN, A. *et al.* Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. **Circulation Arrhythmia Electrophysiology**, v.2, n.5, p.531-539, 2009.
- ANTZELEVICH, C. *et al.* Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. **Circulation**, v.111, n.5, p.659-670, 2005.
- ANTZELEVICH, C. *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. **Heart Rhythm.**, v.13, n.10, p.295-324, 2016.
- ASVESTAS, D. *et al.* High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. **International Journal of Cardiology. Heart and Vasculature**, v.18, p.58-64, 2018.
- BEHR, E.R. *et al.* Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conductive reserve: a final common pathway? **European Heart Journal**, v.42, n.11, p.1073-1081, 2021.
- BENITO, B. *et al.* Brugada syndrome. **Revista Española de Cardiología**, v.62, n.11, p.1297-1315, 2009.
- BORG, G. Borg's Perceived exertion and pain scales. Champaign, Il: Human Kinetics. 1998.
- BRUGADA, J. *et al.* Present Status of Brugada Syndrome. **Journal of the American College of Cardiology.**, v.72, n.9, p.1046-1059, 2018.
- 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**, v.108, n.25, p.3092-3096, 2003.
- BRUGADA, P. Síndrome de Brugada: 30 anos de aventura científica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.120, n.3, p.e20220289, 2023.
- CREA, P. *et al.* ST segment depression in the inferior leads in Brugada pattern: a new sign. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v.20, n.6, p.561-565, 2015.
- FRANCIOSI, S. *et al.* The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. **Autonomic Neuroscience**, v.205, p.1-11, 2017.

GHORAYEB, N. *et al.* Atualização da diretriz em cardiologia do esporte e do exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.112, n.3, p.326-368, 2019.

HONARBAKHSH, S.; PROVIDENCIA, R.; LAMBIASE, P.D. Risk stratification in Brugada syndrome: Current Status and Emerging Approaches. **Arrhythmia & Electrophysiology Review**, v.7, n.2, p.79-83, 2018.

IGLESIAS, D.G. *et al.* Insights for stratification of risk in Brugada syndrome. **European Cardiology Review**., v.14, n.1, p.45-49, 2019.

JUNTTILLA, M.J. *et al.* Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v.19, n.4, p.380-383, 2008.

KRAHN, A.D. *et al.* Brugada syndrome. **Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology**, v.8, n.3, p.386-394, 2022.

LETSAS, K.P. *et al.* Long-term prognosis of asymptomatic individuals with spontaneous or drug-induced type 1 electrocardiographic phenotype of Brugada syndrome. **Journal of Electrocardiology**, v.44, n.3, p.346-349, 2011.

MACFARLANE, P.W. *et al.* The early repolarization pattern: a consensus. **Journal of the American College of Cardiology**, v.66, n.4, p.470-477, 2015.

MAKIMOTO, H. *et al.* Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v.56, n.19, p.1576-1584, 2010.

MAURY, P. *et al.* Autonomic cardiac innervation: impact on the evolution of arrhythmias in inherited cardiac arrhythmia syndromes. **Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie**, v.32, n.3, p.308-314, 2021.

MAURY, P. *et al.* Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. **American Journal of Cardiology**, v.112, n.9, p.1384-1389, 2013.

MENEGHELO, R.S. *et al.* III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, n.5, p.1-26, 2010.

MILITZ, M.S. *et al.* Prevalência e características relacionadas de pacientes com eletrocardiograma com padrão de Brugada em Santa Catarina, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.117, n.2, p.343-349, 2021.

MINÁ, C.P. *et al.* Exercise stress test in the assessment of Brugada syndrome patients. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v.36, p.e20220079, 2023.

MIYAMOTO, A. *et al.* Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. **Circulation Journal**, v.75, n.4, p.844-851, 2011.

MIYASAKA, Y. *et al.* Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. **Journal of the American College of Cardiology**, v.38, n.3, p.771-774, 2001.

MIZUSAWA, Y.; WILDE, A.A. Brugada syndrome. **Circulation Arrhythmia Electrophysiology**, v.5, p.606-616, 2012.

MORITA, H. *et al.* Significance of exercise-related ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome. **Journal of the American Heart Association**, v.9, n.23, p.e016907, 2020.

OHKUBO, K. *et al.* Prolonged QRS duration in lead V2 and risk of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. **International Heart Journal**, v.52, n.2, p.98-102, 2011.

PELLICCIA, A. *et al.* ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. **European Heart Journal**, v.42, n.1, p.17-96, 2020.

PÉREZ-RIERA, A.R. *et al.* Brugada syndrome: current concepts and genetic background. **Journal of Human Growth and Development**, v.31, n.1, p.151-176, 2021.

POSTEMA, P.G. *et al.* Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in Brugada syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v.55, n.8, p.789-797, 2010.

PRIORI, S.G. *et al.* Risk stratification in Brugada syndrome. Results of the PRELUDE (Programmed Electrical stimulation preDICTive valuE) Registry. **Journal of the American College of Cardiology**, v.59, n.1, p.37-45, 2012.

PROBST, V. *et al.* Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. **Circulation**, v.121, n.5, p.635-643, 2010.

RUSSO, V. *et al.* Electrophysiological study prognostic value and long-term outcome in drug-induced type 1 Brugada syndrome. **Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology**, v.7, n.10, p.1264-1273, 2021.

SAMESIMA, N. *et al.* Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.119, n.4, p.638-680, 2022.

SIEIRA, J.; BRUGADA, P. The definition of the Brugada syndrome. **European Heart Journal**, v.38, n.40, p.3029-3034, 2017.

SIEIRA, J.; DENDRAMIS, G.; BRUGADA, P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. **Nature Reviews. Cardiology**, v.13, n.12, p.744-756, 2016.

SUBRAMANIAN, M. *et al.* The utility of exercise testing in risk stratification of asymptomatic patients with type 1 Brugada pattern. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v.28, n.6, p.677-683, 2017.

TEIXEIRA, R.A. *et al.* Diretriz brasileira de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.120, n.1, p.e20220892, 2023.

VITALI, F. *et al.* Standard ECG in Brugada syndrome as a marker of prognosis: from risk stratification to pathophysiological insights. **Journal of the American Heart Association**, v.10, n.10, p.e020767, 2021.

VLACHOS, K. *et al.* Atrial fibrillation in Brugada syndrome: current perspectives. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v.31, n.4, p.975-984, 2020.

WICHTER, T. *et al.* Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. **Circulation**, v.105, n.6, p.702-706, 2002.

ZEPPENFELD, K. *et al.* ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. **European Heart Journal**, v.43, n.40, p.3997-4126, 2022.