

# **MORTE SÚBITA NO JOVEM**

## **Artigo de Revisão**

***Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra***

Trabalho realizado sob a orientação de:

*Professora Doutora Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira*

*Doutor Rogério Teixeira*

***Ana Carina Neves Morgado***

(6ºAno do Mestrado Integrado de Medicina)

## ÍNDICE

---

RESUMO .....	2
PALAVRAS CHAVE .....	2
ABSTRACT .....	3
KEYWORDS .....	3
GLOSSÁRIO .....	4
INTRODUÇÃO.....	5
MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA (MCH).....	7
GENÉTICA.....	7
CLÍNICA.....	9
RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA .....	13
TRATAMENTO .....	16
CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÉNICA DO VD (CAVD) .....	19
FISIOPATOLOGIA.....	19
GENÉTICA.....	21
DIAGNÓSTICO .....	22
CLÍNICA.....	27
FACTORES DE RISCO PARA MORTE SÚBITA CARDÍACA.....	29
TRATAMENTO .....	30
SÍNDROME DO QT LONGO (SQTL) .....	33
GENÉTICA.....	33
CLÍNICA.....	35
RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA .....	37
TRATAMENTO .....	39
SÍNDROME DO QT CURTO (SQTC).....	42
GENÉTICA.....	42
CLÍNICA.....	44
RISCO DE MORTE SÚBITA E TRATAMENTO .....	46
SÍNDROME DE BRUGADA (SBr).....	48
GENÉTICA.....	48
CLÍNICA.....	50
RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA .....	53
TRATAMENTO .....	54
CONCLUSÃO .....	57
BIBLIOGRAFIA .....	59

## RESUMO

---

A morte súbita cardíaca define-se como a morte que surge nos primeiros sessenta minutos após o início ou o agravamento de sinais ou sintomas de doença cardiovascular. No jovem, a causa de morte súbita cardíaca está, maioritariamente, relacionada com as miocardiopatias (miocardiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito) e as doenças dos canais iónicos (síndrome do QT longo, síndrome do QT curto e síndrome de Brugada).

Esta revisão bibliográfica irá incidir na miocardiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito, síndrome do QT longo, síndrome do QT curto e síndrome de Brugada. Referindo para cada uma destas patologias cardíacas a etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e o risco de morte súbita cardíaca.

## PALAVRAS CHAVE

---

Cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito, Miocardiopatia hipertrófica, Morte súbita cardíaca, Síndrome de brugada, Síndrome do QT curto, Síndrome do QT longo.

## ABSTRACT

---

The Sudden Cardiac Death is defined as a death that appears in the first sixty minutes after the start or worsening of cardiovascular disease signs or symptoms. In the young, the Sudden Cardiac Death is, mainly, related with cardiomyopathies (hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia) and with ion channels diseases (long QT syndrome, short QT syndrome and Brugada syndrome).

This literature review will focus on hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular long QT syndrome, short QT syndrome and Brugada syndrome. For each of these SCD syndromes this paper will make reference about their etiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and risk of Sudden Cardiac Death.

## KEYWORDS

---

Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia, Hypertrophic Cardiomyopathy, Sudden Cardiac Death, Brugada Syndrome, Short QT syndrome, Long QT syndrome.

## GLOSSÁRIO

---

<b>AE</b>	Aurícula Esquerda
<b>CAVD</b>	Cardiomiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito
<b>CDI</b>	Cardiodesfibrilhador Implantável
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>HTA</b>	Hipertensão Arterial
<b>IECA</b>	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
<b>MCH</b>	Miocardíopatia Hipertrófica
<b>MSC</b>	Morte Súbita Cardíaca
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>SBR</b>	Síndrome de Brugada
<b>SQTC</b>	Síndrome do QT Curto
<b>SQTL</b>	Síndrome do QT Longo
<b>VD</b>	Ventrículo Direito
<b>VE</b>	Ventrículo Esquerdo

---

## INTRODUÇÃO

---

A morte súbita cardíaca (MSC) é uma realidade actual e na sua maioria de difícil comprovação, e como tal, provavelmente subdiagnosticada em todas as faixas etárias da população.

Define-se como a morte que surge nos primeiros sessenta minutos após o início ou o agravamento de sinais ou sintomas de doença cardiovascular. A maior parte dos casos tem por base arritmias ventriculares malignas. A principal causa subjacente à disritmia ventricular é a doença coronária. No entanto, no jovem, a prevalência de doença coronária é baixa, e outras doenças estão na sua génese, como as miocardiopatias (miocardiopatia hipertrófica e cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito) e as doenças dos canais iónicos (síndrome do QT longo, síndrome do QT curto e síndrome de Brugada).

A revisão bibliográfica a que nos propusemos irá incidir sobre algumas causas de morte súbita no jovem como a miocardiopatia hipertrófica, a displasia arritmogénica do ventrículo direito, o síndrome do QT longo, o síndrome do QT curto e o síndrome de Brugada, referindo para cada uma delas a etiologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico bem como o tratamento.

Estas doenças cardiovasculares são frequentemente assintomáticas por longos períodos de tempo, podendo a síncope ou mesmo a MSC ser a sua primeira manifestação. Não são encontradas anomalias estruturais em 10 a 20% dos casos de MSC (1). O principal estímulo para o desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas em indivíduos predispostos é o exercício físico.

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) pode manifestar-se por MSC no entanto a mortalidade anual que lhe é atribuída é de cerca de 1% (2). A ressonância magnética

nuclear e o estudo genético têm-se revelado instrumentos importantes na estratificação do risco inerente a esta patologia.

A cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (CAVD) tem como substrato alterações estruturais do ventrículo direito cuja demonstração em exames de imagem, como a ressonância magnética nuclear, nem sempre é possível.

O síndrome do QT longo e o síndrome de Brugada são doenças arritmogénicas hereditárias associadas à ocorrência de MSC na ausência de anomalias cardíacas estruturais detectáveis. São doenças raras com uma prevalência inferior a 5/10000.

As patologias sobre as quais irá incidir esta revisão têm em comum a complexidade associada ao diagnóstico e estratificação de risco e a relevância do estudo genético.

## MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA (MCH)

---

A MCH é uma patologia cardíaca genética caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) sem causa cardíaca ou sistémica que o justifique (exemplo: estenose da válvula aórtica ou HTA não controlada). É relativamente comum, possui uma prevalência de 1:500 indivíduos na população em geral. A MCH é familiar, em aproximadamente 50% dos casos, e tem uma hereditariedade autossómica dominante.

Esta doença é responsável pela maioria das MSC (antes dos 35 anos) que acontecem em indivíduos jovens aparentemente saudáveis, principalmente, em atletas. A MSC na MCH ocorre sobretudo durante o exercício físico ou nos momentos que o precedem. Apesar disto, esta doença possui uma evolução benigna com uma mortalidade anual menor que 1% (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9).

## GENÉTICA

---

A MCH é uma doença primária do miocárdio provocada por mutações nos genes que codificam as proteínas do sarcómero, incluindo as proteínas do disco-Z. O primeiro gene mutado responsável por esta doença foi identificado em 1990. Actualmente, estão identificados 12 genes responsáveis pela MCH (3).

Esta síndrome pode surgir de uma forma familiar ou esporádica mas ambas as formas partilham a mesma base genética descrita na tabela 1.

As mutações ocorrem com maior frequência nos genes MYH7 e o MYBPC3, os genes TNNT2, TPM1 e o TNNI3 são os segundos mais frequentes. Actualmente, estão descritas mais de 400 mutações em 11 genes que na sua maioria são do tipo *missence*

(perda de função). Em alguns indivíduos, com MCH (menos de 2% dos casos) é possível observar duas mutações (5).

GENE	PROTEÍNA	FREQUÊNCIA
<b>MYH7</b>	Cadeia pesada da $\beta$ -miosina cardíaca	50-60%
<b>MYBPC3</b>	Proteína de ligação da miosina C	
<b>TNNT2</b>	Troponina cardíaca T	10-15%
<b>TNNI3</b>	Troponina cardíaca I	
<b>TPM1</b>	$\alpha$ -tropomiosina	
<b>MYOZ2</b>	Miosenina 2	Raro
<b>MYL3</b>	Cadeia leve miosina 1	
<b>MYL2</b>	Cadeia leve miosina 2	
<b>ACTC1</b>	A-actina	
<b>TTN</b>	Titina	
<b>TCAP</b>	Teletonina	

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES CAUSADORAS DE MCH; ADAPTADO DE ALI J. MARIAN ET AL (3)

O rastreio familiar é importante nesta síndrome, uma vez que, a MSC pode ser a sua primeira manifestação. O rastreio é complexo, pois, as mutações possuem uma penetrância incompleta, levando a que 20-30% dos adultos portadores de mutações não expressem o fenótipo de MCH (2), além disto, existe uma enorme variabilidade de fenótipos entre os indivíduos portadores da mesma mutação. Esta variabilidade é justificada por diversos factores, tais como, os genes modificadores e os factores ambientais, sendo que os genes modificadores não são suficientes para causar a patologia mas conseguem influenciar a sua gravidade (3) (5).

## CLÍNICA

---

A MCH é caracterizada por hipertrofia do miocárdio, desorganização miocitária que atinge mais de 20% do VE, fibrose intersticial, hiperplasia das artérias coronárias intramurais e, por último, anomalias dos folhetos da válvula mitral. Estas alterações condicionam disfunção diastólica, isquemia miocárdica e arritmias, provocando a sintomatologia existente nesta doença. Isto é, dispneia (particularmente durante o exercício físico), dor torácica, palpitações que, por vezes, se podem associar a tonturas e, finalmente, síncope (é pouco frequente mas associa-se a um maior risco de MSC). A maioria dos doentes são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, no entanto, a MCH pode evoluir para insuficiência cardíaca ou paragem cardíaca (3) (2) (8) (10) (11) (12).

A MCH tem uma distribuição semelhante entre os géneros, as raças e regiões geográficas. Habitualmente, desenvolve-se durante a adolescência, entre os 13 e os 17 anos. Aos 18 anos a morfologia da MCH está completa não existindo progressão da hipertrofia para além desta idade. As manifestações clínicas surgem em qualquer altura, podendo ocorrer depois dos 50 anos em 25% dos casos e cerca de 40 a 50% destes doentes têm formas obstrutivas (2) (7).

Os exames complementares mais usados no diagnóstico MCH são a ecografia, ressonância magnética e o ECG. Os estudos genéticos são importantes na caracterização da doença mas a mutação responsável é identificada em apenas 60 a 80% dos doentes (2). Em seguida descrevo os diferentes exames complementares realizados nesta patologia:

- **ECG** –75 a 95% dos doentes com MCH possuem alterações no ECG, as quais podem ser observadas precocemente (antes da adolescência); o ECG é útil para o

rastreio dos familiares assintomáticos na MCH familiar (são identificadas anomalias em 20 a 50% dos familiares); 20 a 30% dos doentes com MCH apresentam alterações do ritmo no Holter (extrassístoles ventriculares e taquicardia ventricular não sustentada, esta última alteração, quando recorrente, pode evoluir para fibrilhação ventricular especialmente nos doentes com menos de 30 anos) (2);

- **ECO-DOPPLER** – tem um papel chave no diagnóstico de MCH; o grau de hipertrofia ventricular observada neste exame está relacionado com a idade (os adolescentes e adultos possuem frequentemente hipertrofias extremas); os valores mais comuns de espessura das paredes ventriculares encontram-se entre 15 a 30mm, existe um elevado risco de MSC quando a hipertrofia atinge valores superiores a 30mm; As mutações no gene MYH7 estão relacionadas com hipertrofia difusa e severa, já as mutações no gene TNNT2 ou do gene MYPC3 condicionam uma hipertrofia ligeira ou mesmo ausente; Assim, a hipertrofia ventricular pode variar entre ligeira a severa e de localizada a difusa; O eco-doppler é útil para diferenciar as formas obstrutivas das não-obstrutivas de MCH; A obstrução afecta, principalmente a câmara de saída do VE (em 45% dos casos de MCH obstrutiva o folheto anterior da válvula mitral é alongado ou possui uma inserção anómala no músculo papilar) (2);
- **DOPPLER TECIDULAR** – tem maior sensibilidade que o eco-doppler *standard* para detectar alterações precoces da função ventricular; a característica da MCH no doppler tecidular consiste em velocidades sistólicas e diastólicas reduzidas; Os doentes com atraso prolongado na sístole têm maior tendência para taquicardia ventricular; É um exame útil para o diagnóstico diferencial da MCH com o coração do atleta (15);

- **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA** – é um dos exames complementares de diagnóstico mais importante na MCH; Permite o diagnóstico diferencial entre MCH e hipertrofia miocárdica secundária à prática desportiva; Útil para detectar estados precoces de desenvolvimento do fenótipo; É superior ao eco-doppler no diagnóstico de MCH apical e na detecção de hipertrofia da parede anterolateral do VE; na RM com contraste (gadolínio) a presença de áreas de realce tardio surgem em 80% dos indivíduos com MCH, sugerindo a existência de áreas de fibrose intramiocárdica (com colagénio como principal componente) o que está relacionado com maior risco de taquiarritmias ventriculares (12);
- **BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA** – permite observar as alterações histológicas características da MCH (hipertrofia miocitária, desorganização miocitária, fibrose intersticial e hiperplasia das artérias coronárias); a fibrose intersticial pode ser focal ou então pode envolver grandes áreas do miocárdio. Esta alteração está, directamente, relacionada com a idade, espessura máxima das paredes ventriculares e com a presença de dilatação ventricular; as artérias coronárias intramurais na MCH sofrem uma hiperplasia da íntima e consequentemente um estreitamento do lúmen. Isto acontece, principalmente, nas artérias do septo interventricular e está relacionado com o aparecimento de fibrose e dilatação do VE;
- **ESTUDO ELECTROFISIOLÓGICO** – podem ser vantajosos em doentes com síncope inexplicadas;
- **ESTUDO GENÉTICO** – a sua complexidade e o número de mutações, já identificadas, limita a sua aplicação; O estudo genético é particularmente útil nas famílias com MCH, especialmente, quando existem antecedentes de MSC ou de expressão tardia da doença (16);

O diagnóstico clínico é baseado na hipertrofia do miocárdio do VE (as paredes ventriculares têm uma espessura maior que 15mm) associada a cavidade ventricular normal ou diminuída e função do VE normal ou aumentada. É necessário excluir doenças sistêmicas ou cardiovasculares capazes de provocar hipertrofia do VE (3) (13).

Na MCH familiar o diagnóstico é estabelecido quando existem alterações do ECG compatíveis com hipertrofia do ventricular e espessura do miocárdio do VE superior a 13 ou 14mm. Nestas famílias é possível observar crianças entre os 4 e os 12 anos com paredes do VE espessadas, o que poderá significar uma forma maligna de MCH, com uma evolução severa e maior tendência para MSC (2) (14).

Os critérios de diagnóstico para MCH familiar estão indicados na tabela 2:

	<b>CrITÉRIOS MAJOR</b>	<b>CrITÉRIOS MINOR</b>
<b>Ecocardiográficos</b>	Hipertrofia ventricular $\geq 13\text{mm}$ no septo anterior ou parede posterior ou $\geq 15\text{mm}$ no septo posterior ou parede lateral;	Hipertrofia ventricular $\geq 12\text{mm}$ no septo anterior ou na parede posterior ou $\geq 14\text{mm}$ no septo posterior ou parede lateral;
	Movimento sistólico anterior da válvula mitral com contacto septal;	Movimento sistólico anterior da válvula mitral incompleto; Válvula mitral “redundante”;
<b>Electrocardiográficos</b>	CrITÉrios de hipertrofia ventricular esquerda com alterações da repolarização;	Bloqueio completo de ramo ou alterações da condução intraventricular em precordiais;
	Ondas T negativas ( $\geq 3\text{mm}$ em V3-V6, D1 e aVL ou $\geq 5\text{mm}$ em D2, D3 e aVF);	Alterações leves da repolarização ventricular em precordiais;
	Ondas Q profundas ( $>40\text{ms}$ na parede infero-lateral);	Onda S em V2 $>25\text{mm}$ ;
<b>Clínicos</b>	Síncope, dor precordial ou dispneia não explicadas	

TABELA 2 – DIAGNÓSTICO DE MCH FAMILIAR: FAMILIAR DE PRIMEIRO GRAU COM 1 CRITÉRIO MAJOR OU 2 CRITÉRIOS MINOR ECOCARDIOGRÁFICOS OU 1 CRITÉRIO ECOCARDIOGRÁFICO MINOR ASSOCIADO A 2 CRITÉRIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS MINOR; ADAPTADO DE OLIVEIRA ET AL (4)

Esta patologia pode ser dividida em MCH não-obstrutiva e obstrutiva:

- **MCH NÃO-OBSTRUTIVA**
  - **MCH APICAL** – foi descrita pela primeira vez no Japão, é caracterizada por hipertrofia do miocárdio envolvendo principalmente o apêx (espessura da parede do VE superior a 15mm, num plano inferior à inserção do músculo papilar), ondas T negativas gigantes no ECG e imagem da cavidade ventricular em forma de “às de espadas” no final da diástole no cateterismo cardíaco;
  - **MCH DISTAL** – hipertrofia cardíaca apical que envolve o septo interventricular excepto na sua base;
- **MCH OBSTRUTIVA** – hipertrofia cardíaca segmentar ou difusa abrangendo a porção basal do VE, com gradiente de pressão dinâmica da câmara de saída do VE (em repouso ou após estímulo físico/farmacológico) que é muitas vezes causado pelo contacto do folheto anterior ou posterior da válvula mitral com a porção basal do septo interventricular; pode também existir hipertrofia apical. A obstrução da via de saída do VE está relacionada com uma maior morbidade e mortalidade da MCH (11).

É uma patologia, frequentemente, subdiagnosticada, sobretudo nos estados precoces do desenvolvimento do fenótipo e quando associada a outras comorbilidades como a HTA.

---

#### RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

---

O seguimento dos doentes com MCH deve ser anual e incluir a realização de história clínica, exame físico, ECG de 12 derivações, ecocardiografia, Eco-doppler, Holter e prova de esforço (8) (13) (14).

A MCH, na maioria dos casos, possui uma evolução benigna, no entanto, nos doentes com obstrução da câmara de saída do VE existe uma maior tendência para desenvolvimento de insuficiência cardíaca e ocorrência de MSC. A maioria das obstruções da câmara de saída são ligeiras e os sintomas que daí advêm são controlados com terapêutica médica. Contudo cerca de 1/3 destes indivíduos são refractários à terapêutica médica (3) (2) (8).

A forma distal de MCH causa uma maior limitação na actividade física (classe NYHA  $\geq 3$ ). Nestes doentes há uma maior propensão para alargamento da AE e maior risco de eventos cardíacos (MSC e insuficiência cardíaca). Já, a forma apical tem uma evolução mais benigna mas em ambas as formas pode ocorrer fibrilhação auricular (13).

A MSC na MCH acontece em 46% dos casos, entre as 7h e as 13h e em 39% dos casos estão relacionadas com o exercício físico (4). A MSC nesta síndrome é, ainda, relacionada com a idade e o sexo, ou seja, a mortalidade anual é mais elevada entre os 8 e os 16 anos e tem maior incidência no sexo masculino. A diferença entre sexos é explicada com a concentração mais elevada de androgénios no sexo masculino, os quais provocam um progressão mais rápida da MCH (7).

Os factores de risco para morte súbita são os seguintes:

Resposta anormal da tensão arterial ao exercício físico (não existe aumento da TA sistólica  $>20\text{mmHg}$ ) – factor prognóstico até aos 40 anos;

- Áreas extensas de fibrose intersticial (RM com contraste) – podem evoluir para dilatação do VE;
- Hipertrofia grave do miocárdio ( $\geq 30\text{mm}$ );

- Mutações de maior risco (R719q e R403Q no gene MYH7 e a maioria da mutações no gene TNNT2) e também quando existem duas mutações responsáveis pela MCH no mesmo doente;
- Paragem cardíaca prévia;
- Taquicardia ventricular sustentada espontânea ou não sustentada presente no Holter;
- História familiar de MSC (parentes de primeiro grau);
- Síncopes ou pré-síncopes causadas por arritmias cardíacas;

(3) (8) (14)

Nem todos os factores de risco para MSC descritos anteriormente foram confirmados (a seguinte tabela descreve os factores de risco que foram comprovados e os que são possíveis factores de risco para MSC (3).

<b>Factores de risco comprovados</b>	<b>Possíveis factores de risco</b>
Paragem cardíaca prévia	Hipotensão induzida pelo exercício físico
História familiar de morte súbita cardíaca	Obstrução da câmara de saída do VE
Mutações responsáveis e quando há duas mutações no mesmo doente	Fibrose intersticial severa e desarranjo miocitário
Síncope causada por arritmias cardíacas	Início dos sintomas em idade jovem
Taquicardias ventriculares sustentadas ou não sustentadas recorrentes	Isquémia miocárdica
Hipertrofia cardíaca severa	

TABELA 3 – FACTORES DE RISCO DE MORTE SÚBITA NOS DOENTES COM MCH; ADAPTADO DE ALI J. MARIAN ET AL (3);

## TRATAMENTO

---

O único tratamento efectivo para prevenção de MSC na MCH é a colocação de CDI. A sua implantação está indicada nos doentes com factores de risco para MSC (taquicardia ventricular sustentada ou fibrilhação ventricular e paragem cardíaca prévia). As restantes opções terapêuticas consistem na miectomia, ablação septal alcoólica, pacemaker de dupla câmara e o tratamento farmacológico (3) (6).

- **MIECTOMIA** – está indicada quando há sintomas de obstrução da via de saída do VE refractários ao tratamento médico associados a uma espessura do septo superior a 15mm; é uma técnica cirúrgica que consiste em dissecar uma pequena porção da base do septo interventricular; possui uma taxa de mortalidade reduzida (1 a 5%) (3); É uma técnica eficaz e duradoura (5% dos doentes necessitam de um novo procedimento cirúrgico); Nos doentes com maior risco de MSC e nos jovens com obstrução da câmara saída do VE a miectomia é a técnica indicada para diminuição da obstrução, uma vez que é menos arritmogénica que a ablação septal alcoólica (3);
- **ABLAÇÃO SEPTAL ALCOÓLICA** – foi realizada pela primeira vez em 1995 por Sigwart (3); consiste na infusão de uma pequena quantidade de álcool no maior ramo perfurante da artéria coronária descendente anterior esquerda com consequente necrose localizada no miocárdio septal e redução da obstrução da câmara de saída do VE. Promove uma melhoria da sintomatologia (angina de peito, insuficiência cardíaca e maior tolerância do exercício físico); encontra-se indicada nos doentes com sintomas refractários ao tratamento médico, espessura do septo interventricular  $\geq 15\text{mm}$  e gradiente na câmara de saída do VE elevado (espontâneo ou induzido); É considerado um sucesso imediato quando há uma redução superior a 50% no gradiente da

câmara de saída do VE, os resultados da ablação septal alcoólica podem ser avaliados pela RM (12); As complicações desta técnica são o bloqueio aurículo-ventricular completo ou severo com necessidade de pacemaker e as arritmias ventriculares; A mortalidade anual secundária a este procedimento é de 2 a 5% (3);

- **PACE-MAKER DE DUPLA CÂMARA** – é usado nos doentes com gradiente da câmara de saída do VE elevado refractário ao tratamento farmacológico e que não são candidatos cirúrgicos; promove uma alteração da sincronia da sístole ventricular que condiciona uma diminuição do gradiente (o tempo óptimo do intervalo auriculoventricular é determinado em laboratório); Os benefícios desta técnica são ainda discutíveis reservando-se apenas a casos seleccionados (3);

- **B-BLOQUEANTES** (sem actividade simpática intrínseca) – tratamento farmacológico de primeira linha. Os  $\beta$ -bloqueantes melhoram a função diastólica do VE e reduzem a incidência de arritmias ventriculares e supraventriculares nos doentes com MCH. No entanto, a sua acção na prevenção de MSC não está totalmente esclarecida (3) (17);

- **BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO** (cibenzolina, verapamil, disopiramida e diltiazem) – podem ser usados em associação com os  $\beta$ -bloqueantes. Estes fármacos causam uma diminuição do cálcio intracelular provocando uma melhoria da função diastólica do VE (3) (10);

- **AMIODARONA** – usada para o tratamento de arritmias ventriculares e auriculares (a fibrilhação auricular é arritmia sustentada mais comum nos

doentes com MCH. É muito mal tolerada mas é facilmente convertida a ritmo sinusal com cardioversão eléctrica);

- **ANTICOAGULAÇÃO** – indicada nos doentes com fibrilhação auricular para redução do risco de embolização e de AVC (3);
- **NOVOS FÁRMACOS** – o tratamento actual é empírico, sem benefícios na prevenção ou redução do fenótipo da MCH; as estatinas (atorvastatina) em modelos animais mostraram capacidade para prevenir e reverter o fenótipo estabelecido mas este benefícios não se verificaram quando introduzidos em humanos; o losartan em modelos experimentais com humanos condicionou uma diminuição da hipertrofia cardíaca e melhoria dos índices diastólicos; por último, a N-acetilcisteína permitiu uma completa reversão da hipertrofia cardíaca e da fibrose, com prevenção da deterioração da função sistólica do VE em modelos animais (3);

## CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÉNICA DO VD (CAVD)

---

A CAVD é uma doença cardíaca hereditária rara com uma prevalência de aproximadamente 1:5000 a 10000 indivíduos em todo o mundo, porém, em Itália esta prevalência é muito superior, 1/1000 (18).

Esta síndrome é caracterizada por uma substituição progressiva das células musculares cardíacas por tecido fibroadiposo, principalmente no VD. A progressão da doença acontece por fases (“*hot phases*”) que conduzem ao decréscimo da função ventricular e ao aparecimento de arritmias ventriculares (18) (19) (20) (21). A CAVD causa cerca de 20% de todas as MSC (com maior incidência nos atletas) (21).

Foi descrita pela primeira vez em 1736 em membros de quatro gerações de uma família, estes indivíduos apresentavam palpitações, insuficiência cardíaca, dilatação ventricular, aneurismas do VD e MSC (22).

Geralmente os sintomas surgem entre os 20 e os 40 anos (19) (22).

## FISIOPATOLOGIA

---

A base desta patologia é a substituição dos miócitos cardíacos por tecido fibroadiposo que se inicia durante a infância.

A substituição das células musculares cardíacas por tecido fibroadiposo não ocorre apenas no VD mas em todo o coração, daí que hoje em dia se tenha abandonado a denominação de “displasia arritmogénica do VD” em favor de “cardiomiopatia arritmogénica do VD” (22).

A substituição do tecido muscular cardíaco por tecido fibroadiposo é progressiva, iniciando-se no epicárdio ou miocárdio intermédio e estendendo-se de forma transmural. Isto condiciona uma diminuição da espessura do miocárdio, originando dilatação do VD com perda de função e aneurismas ventriculares. Estas alterações encontram-se predominantemente na zona do ápex e nas paredes infundibulares – **triângulo de displasia**.

O VE encontra-se envolvido em aproximadamente 50% dos casos de CAVD mas a sua função está preservada na maioria dos indivíduos. As alterações histológicas do VE, características da CAVD, localizam-se predominantemente no subepicárdio posterolateral (18) (22).

O tecido fibroadiposo provoca uma diminuição da velocidade de condução do impulso eléctrico o que origina ondas épsilon, bloqueios do ramo direito, potenciais tardios e fenómenos de reentrada relacionados com a génese das arritmias ventriculares (22).

A alteração tecidual é causada por alterações nas proteínas dos desmossomas que levam a uma separação das células cardíacas (19) (22). A substituição dos cardiomiócitos por tecido fibroadiposo acontece sobretudo em situações de stress e de exercício físico vigoroso (22).

A maioria das arritmias malignas que ocorrem na CAVD dão-se durante as fases de maior progressão da doença (19) (22) (23).

## GENÉTICA

---

A CAVD foi reconhecida em 1988 após a sua identificação em 8 famílias italianas, tem uma transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta e expressão variável. Esta patologia afecta maioritariamente homens, com uma relação de 3:1. Para além das diferenças biológicas inerentes, as mulheres são menos afectadas pois têm uma actividade física menos intensa, são menos expostas a infecções víricas que causam inflamação desencadeando uma “*hot phase*” da CAVD (19) (23).

A primeira mutação responsável pela CAVD foi descrita em 1994, e desde então foram descritas várias mutações (tabela 4) (19).

A maioria dos genes envolvidos na etiologia da CAVD codifica proteínas constituintes dos desmosomas:

- **JUP** – primeiro gene responsável pela CAVD a ser identificado; Este gene sofre uma deleção que provoca o síndrome de Naxos (doença hereditária autossómica recessiva).
- **DSP** – responsável pela variante com envolvimento dominante do VE; está ainda envolvido no síndrome de Carvajal (doença hereditária autossómica recessiva).
- **PKP2** – é responsável por cerca de 70% dos casos de CAVD familiar; as mutações neste gene possuem uma penetrância reduzida e expressividade variável).
- **DSG-2 e DSC-2** – causam formas autossómicas dominantes de CAVD.

A CAVD pode ainda ser provocada por mutações nos seguintes genes:

- **RYR2** – as mutações neste gene condicionam um aumento da libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático.
- **TGFβ3** – gene responsável pela transformação do factor de crescimento β3. Está envolvido na regulação da produção dos componentes da matriz extracelular e, ainda, pela modelação dos genes que codificam proteínas dos desmosomas.
- **TMEM43** – foi o último a ser identificado e a sua função ainda não está totalmente esclarecida. As mutações neste gene condicionam uma variante de CAVD extremamente letal e com penetrância completa (19) (22).

LOCUS	GENE	PROTEÍNA
17q21	JUP	Placoglobina
6p24	DSP	Desmoplaquina
12p11	PKP2	Placofilina
18q12.1	DSG-2	Desmogleína-2
18q12.1	DSC-2	Desmocolina-2
1q42-q43	RYR2	Receptor da rianodina-2
14q23-q24	TGFβ3	
3p23	TMEM43	

TABELA 4 – LOCUS DOS GENES RESPONSÁVEIS PELA CAVD; ADAPTADO DE DOMENICO CORRADO ET AL (19)

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de CAVD é bastante complexo pois, existe uma elevada variabilidade na apresentação clínica (20). No entanto, sabe-se que afecta maioritariamente homens e os sintomas não costumam ocorrer antes da puberdade e depois dos 60 anos. As mutações subjacentes influenciam o início dos sintomas, ou seja, os indivíduos com mutações no

gene PKP2 iniciam os sintomas mais precocemente (28 +/- 11 anos) do que aqueles sem envolvimento deste gene (36 +/- 16 anos) (23).

O diagnóstico de CAVD é baseado num conjunto de critérios (publicados em 1994) que incluem parâmetros estruturais, funcionais, histológicos, imagiológicos, electrocardiográficos e antecedentes familiares (tabela 5) (19).

Faz-se o diagnóstico de certeza de CAVD quando existem **2 critérios major, 1 critério major e 2 minor** ou **4 critérios minor de diferentes categorias**.

MAJOR	MINOR
<b>Disfunção global ou regional e alterações estruturais</b>	
Dilatação severa e fracção da ejeção do VD diminuída sem (ou apenas ligeiro) compromisso do VE	Dilatação global ligeira do VD e/ou fracção de ejeção diminuída com VE normal.
Aneurismas localizados do VD (áreas acinéticas ou discinéticas com abaulamento diastólico).	Dilatação segmentar ligeira do VD.
Dilatação segmentar severa do VD	Hipocinésia regional do VD.
<b>Caracterização do tecido cardíaco da parede</b>	
Substituição fibroadiposa do miocárdio na biopsia endomiocárdica.	
<b>Anomalias da repolarização</b>	
	Ondas T invertidas nas derivações pré-cordiais direitas, (V2 e V3), (em indivíduos com mais de 12 anos, na ausência de bloqueio do ramo direito).
<b>Anomalias da despolarização/condução</b>	
Ondas Epsilon ou prolongamento (maior que 110mseg) do complexo QRS nas derivações pré-cordiais direitas (V1-V3).	Potenciais tardios (mapeamento electroanatómico)
<b>Arritmias</b>	
	Taquicardia ventricular com padrão de bloqueio do ramo esquerdo (sustentada ou não sustentada). (ECG, Holter, prova de esforço)
	Extrassístoles ventriculares frequentes (mais de 1000/24h) (Holter).
<b>História familiar</b>	
Doença familiar confirmada por autópsia ou cirurgia.	História familiar de morte súbita prematura, (menos de 35 anos), com suspeita de CAVD. História familiar de CAVD, (diagnóstico clínico baseado nos presentes critérios).

TABELA 5 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE CAVD; ADAPTADO DE DOMENICO CORRADO ET AL (19).

Devemos ter em consideração que esta patologia é hereditária, logo os familiares de doentes com CAVD devem ser rastreados. Também os jovens/adolescentes com palpitações, síncope, ou paragens cardíacas abortadas devem ser avaliados quanto à possibilidade de CAVD. A existência de taquicardia ventricular com padrão de bloqueio do ramo esquerdo é uma forte suspeita para esta síndrome (22).

Uma vez que a CAVD é uma patologia progressiva, os indivíduos que a possuem devem ser periodicamente reavaliados, tal como, os indivíduos com critérios *borderline*.

As crianças suspeitas de CAVD ou com familiares portadores da síndrome devem ser seguidas periodicamente, uma vez que o fenótipo ainda não está totalmente desenvolvido em idades precoces impedindo o diagnóstico ou exclusão da doença.

Foram estabelecidos critérios de diagnóstico para os familiares de primeiro grau dos doentes com CAVD. Para fazer o diagnóstico desta patologia é necessário possuir um dos critérios descritos na tabela 6 (para além do familiar afectado).

<b>ECG</b>	Inversão da onda T nas derivações pré-cordiais direitas, (V2 e V3).
<b>Mapeamento electroanatómico</b>	Potenciais tardios.
<b>Arritmia</b>	Taquicardia ventricular com padrão de bloqueio do ramo esquerdo no ECG, Holter e prova de esforço.
<b>Anomalias estruturais ou funcionais do VD</b>	Dilatação global ligeira do VD ou fracção de ejeção do VD diminuída com VE normal.
	Dilatação segmentar ligeira do VD
	Hipocínésia regional do VD

TABELA 6 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA FAMILIARES DE DOENTES COM CAVD; ADAPTADO DE CRISTINA BASSO ET AL (22)

Nos doentes com suspeita de CAVD devemos fazer uma exploração detalhada da história pessoal e familiar, exame físico, radiografia do tórax, ECG de 12 derivações, Holter, prova de esforço e ecocardiografia. Nos doentes em que os procedimentos anteriores não foram suficientes para esclarecer o diagnóstico está indicada a realização de cateterismo com biópsia miocárdica e ressonância magnética com contraste. Quanto ao *follow-up* os exames deverão ser não-invasivos, ou seja, ECG, prova de esforço, holter e ecocardiografia (18) (19) (22).

- **ECG** – todos os doentes suspeitos tem indicação para realizar este exame; há uma enorme variabilidade interpessoal nas alterações encontradas, contudo, mais de 50% dos doentes completam os critérios de CAVD no primeiro ECG;
  
- **Imagiologia cardíaca** – está muito dependente da evolução das alterações funcionais e estruturais cardíacas. No passado, o cateterismo foi considerado com *gold standard* para diagnóstico, actualmente, foi substituído pela RM que além de detectar alterações no VD também permite observar o VE;
  - **Cateterismo cardíaco** – com elevada especificidade (mais de 90%) para detectar acinésia ou discinésia, abaulamentos no triângulo de displasia, (infundíbulo, ápex e região subtricúspide);
  
  - **Ecocardiografia** – primeiro exame a executar em indivíduos suspeitos e em familiares de doentes com CAVD. É também usado no *follow-up*. A ecocardiografia possibilita a observação de dilatação diastólica do VD que é observada em todos os doentes com esta patologia; as alterações de mobilidade, degeneração trabecular e abaulamentos são muito comuns nestes doentes;
  
  - **Biopsia endomiocárdica** – apenas indicada quando o diagnóstico não foi possível com métodos não-invasivos. Possui um elevado risco de perfuração e tamponamento cardíaco, pois, esta tem de ser efectuada noutros locais que não o septo (não é afectado pela CAVD). O recente teste imunohistoquímico facultava uma maior sensibilidade e especificidade na identificação do tecido fibroadiposo;

- **Ressonância magnética (RM)** – com gadolínio revela fibrose e infiltração de tecido adiposo no miocárdio (há um reforço tardio em 67% dos doentes, localizado, preferencialmente, na região antero-lateral e na câmara de saída do VD). Esta lesão habitualmente precede as alterações de função diastólica ventricular. A RM permite, ainda, identificar alterações de mobilidade das paredes cardíacas. Tem 96% de sensibilidade e 78% de especificidade;
- **Mapeamento electroanatómico** – reconhece áreas com menor voltagem (áreas de atrofia miocárdica e substituição por tecido fibroadiposo) que podem conduzir a fenómenos de reentrada com consequente taquicardia ventricular; estas áreas podem ser sujeitas a ablação para interrupção dos mecanismos de reentrada;
- **Teste genético** – encontra-se indicado em casos muito seleccionados (suspeita de CAVD esporádica ou familiar, CAVD familiar com mutação identificada e casos *boderline*). A mutação é identificada somente em 40 a 50% dos doentes;

---

## CLÍNICA

---

A síndrome de CAVD pode ser subdividida em três tipos (19) (22):

1. **Fenótipo do VD isolado ou em associação com envolvimento do VE;**
2. **Fenótipo com envolvimento dominante do VE** – a RM com contraste facilita o diagnóstico desta variante de CAVD, pois, permite observar realce tardio no miocárdio do VE, dilatação/disfunção do VE, com ou sem

envolvimento moderado do VD. No ECG tem como características a inversão da onda T em V5, V6, DI e aVL e arritmias com origem no VE e por isso com complexos com morfologia de bloqueio auriculoventricular do ramo direito. A mutação responsável por esta variante encontra-se no gene DSP;

**3. Fenótipo biventricular** – envolvimento semelhante em ambos os ventrículos;

A CAVD possui quatro fases de evolução, cujo início e duração varia de indivíduo para indivíduo (22):

1. **Na primeira fase** (subclínica) existem anomalias estruturais ocultas e ausência de sintomas, no entanto, a MSC pode ocorrer nesta fase como primeira manifestação da doença.
2. **Na segunda fase** da doença existe uma anomalia eléctrica do VD oculta. Os doentes apresentam sintomas como palpitações, síncope, taquicardia ventricular com padrão de bloqueio do ramo esquerdo, complexos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular sustentada e podendo, ainda, ocorrer fibrilhação ventricular.
3. **A terceira fase** é caracterizada pela existência de insuficiência cardíaca em consequência da perda progressiva do miocárdio, com dilatação severa e disfunção sistólica do ventrículo direito. A função do VE nesta fase está conservada.
4. **A quarta fase** consiste num estágio tardio de CAVD com insuficiência cardíaca biventricular que obriga a transplante cardíaco.

Normalmente os doentes iniciam as queixas durante a adolescência, sendo as mais frequentes a síncope, palpitações e arritmias ventriculares. É de notar que a fibrilhação ventricular pode acontecer em qualquer fase da evolução desta síndrome.

A CAVD possui uma incidência de MSC – principal causa de morte – entre 0,1 a 0,3% por ano nos adultos. A insuficiência cardíaca é também uma causa importante de morte nestes doentes (20) (21) (22).

### FACTORES DE RISCO PARA MORTE SÚBITA CARDÍACA

---

- Paragem cardíaca abortada;
- Síncopes inexplicadas;
- Idade jovem;
- História familiar maligna (principalmente MSC em adolescentes);
- Participação em desportos competitivos;
- Tolerabilidade diminuída para taquicardia ventricular (sustentada ou não sustentada);
- Disfunção ventricular direita severa;
- Envolvimento do VE, com fracção de ejeção diminuída;
- Prolongamento do complexo QRS, maior ou igual a 40mseg;

O valor prognóstico destes factores de risco em conjunto ou isolados não está completamente esclarecido (18) (19) (22).

## TRATAMENTO

---

O principal objectivo do tratamento da CAVD é a prevenção da MSC. Os recursos disponíveis para o tratamento desta patologia são os  $\beta$ -Bloqueantes, os antiarrítmicos, ablação por cateter e CDI (figura 1).

Os doentes assintomáticos e aqueles que são portadores de “genes saudáveis” à luz do conhecimento actual não obtêm benefício com o tratamento profilático. Devendo no entanto, fazer avaliações regulares com exames não-invasivos (pesquisa de antecedentes pessoais/familiares, ECG de 12 variações, holter, prova de esforço e ecocardiografia) para pesquisa da progressão da doença e dos sinais/sintomas de alarme, como, as arritmias ventriculares.

Estes doentes podem, ainda, fazer tratamento profilático adicional com  **$\beta$ -Bloqueantes** (Sotalol). Uma vez, que diminuem a progressão da doença e a incidência de complicações arrítmicas nos doentes assintomáticos, *boderline* e nos doentes cujos genes afectados são desconhecidos.

Os indivíduos afectados que toleram bem as arritmias ventriculares (não malignas) têm como tratamento de primeira linha o  $\beta$ -Bloqueantes.

A **amiodarona** também pode ser usada mas em associação com os  $\beta$ -Bloqueantes.

O **CDI** pode ser usado como prevenção primária em doentes com elevado risco de MSC e como, prevenção secundária naqueles em que a progressão da doença conduziu a insuficiência cardíaca.

As indicações para o CDI são (18) (19) (22):

- Paragem cardíaca abortada;

- Fibrilhação ventricular;
- Taquicardia ventricular sustentada com repercussão hemodinâmica, apesar de tratamento com antiarrítmicos;
- Envolvimento biventricular severo;
- Síncopes inexplicadas;

A **ablação por cateter** é usada quando os doentes são refractários ao tratamento farmacológico com taquicardias ventriculares incessantes ou recorrentes após CDI. Tem uma taxa de sucesso entre 60-90%. Porém, como a CAVD é uma doença progressiva a taxa de recorrência aos 3 anos é superior a 90%, logo, a ablação por cateter é um tratamento paliativo não curativo (22).

Os doentes com insuficiência cardíaca têm indicação para tratamento médico com diuréticos, IECAs e anticoagulantes. O transplante cardíaco é a última opção terapêutica nos casos de insuficiência cardíaca congestiva refractária e/ou arritmias ventriculares intratáveis.

Todos os doentes com CAVD devem ser aconselhados a não praticar exercício físico intenso ou actividade desportiva de competição, pois, o exercício físico de elevada intensidade pode conduzir a uma aceleração da progressão da doença e originar arritmias ventriculares causadas pela estimulação simpática. O rastreio pré-participação em eventos desportivos de doentes assintomáticos é muito importante para salvar vidas, tal como, foi provado em Itália onde é realizado um rastreio com ECG de 12 derivações que permitiu uma evidente diminuição da incidência de MSC nos jovens atletas, (de 3,8 para 0,4/100000 habitantes por ano, em 24 anos) (22).

**Algoritmo de tratamento para a CAVD:**

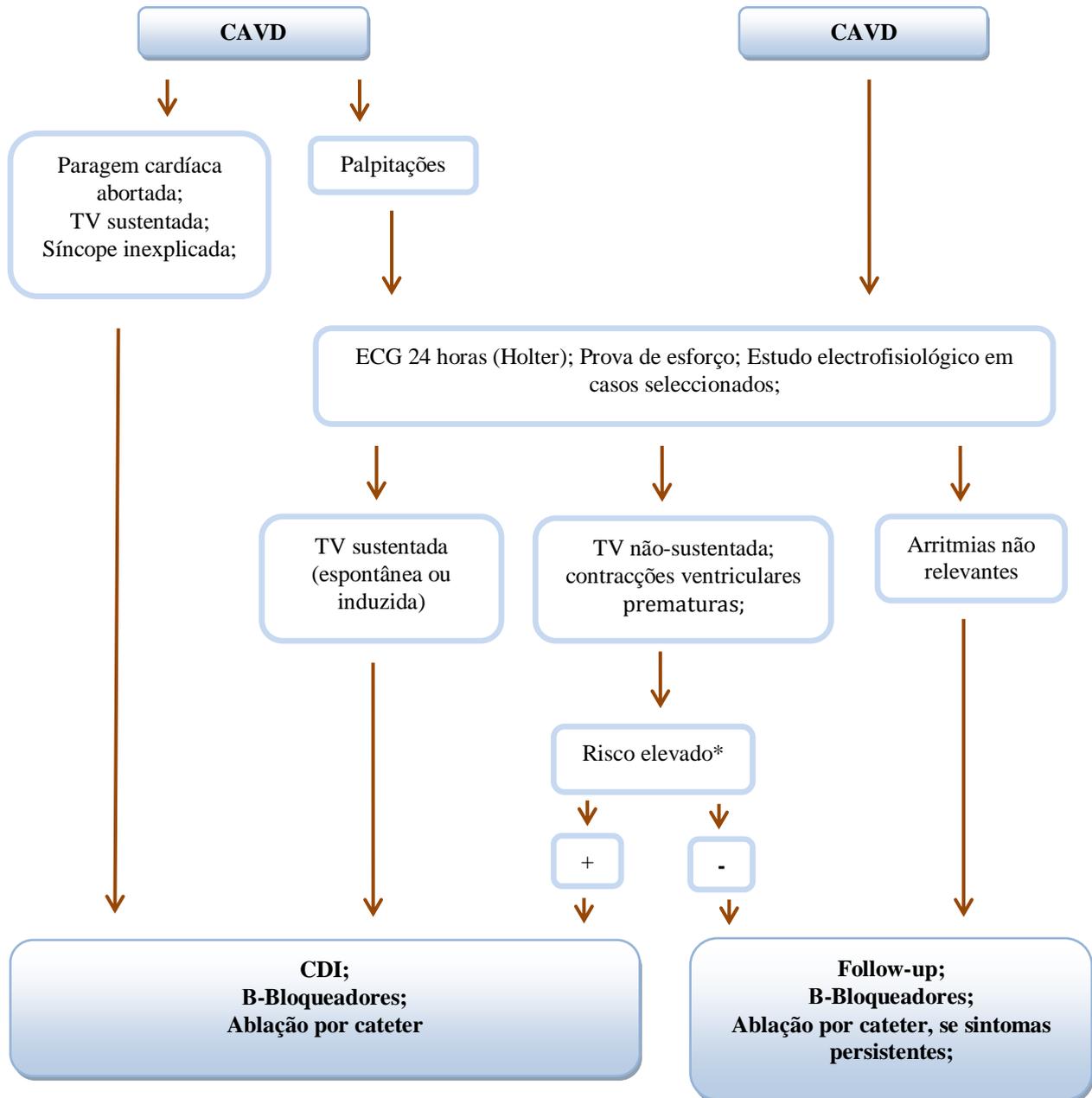


FIGURA 1 – ALGORITMO DE TRATAMENTO PARA CAVD; ADAPTADO DE LEIF-HENDRIK BOLDT ET AL (18) \*FACTORES DE RISCO – HISTÓRIA FAMILIAR DE MORTE SÚBITA; DISFUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO SEVERA; ENVOLVIMENTO DO VENTRÍCULO ESQUERDO; ONDAS EPSILON; POTENCIAIS TARDIOS;

## SÍNDROME DO QT LONGO (SQTL)

---

O SQTL é uma doença hereditária da repolarização do miocárdio com transmissão autossômica dominante caracterizada por um intervalo QT prolongado no ECG. Os indivíduos que o possuem têm uma maior propensão para a ocorrência de arritmias malignas com eventual evolução para síncope, paragem cardíaca e MSC.

Aproximadamente 85% dos casos de SQTL são familiares e apenas 15% são esporádicos, esta patologia tem uma prevalência estimada de 1/2500 a 10000 indivíduos na população geral e é responsável por aproximadamente 3000-4000 mortes súbitas por ano nos EUA (24) (25).

Até ao momento, foram identificadas várias mutações responsáveis por esta síndrome, existindo dez subtipos distintos de SQTL. Estas mutações estão localizadas nos seguintes genes: KCNQ1 (SQTL1), KCNH2 (SQTL2), SCN5A (SQTL3), ANK2 (SQTL4), KCNE1 (SQTL5), KCNE2 (SQTL6), KCNJ2 (SQTL7), CACNA1c (SQTL8), CAV3 (SQTL9) e SCN4B (SQTL10), que têm em comum o facto de codificarem canais de iões cardíacos ou, como no caso de o CAV3, modelarem a corrente dos iões (24) (26) (27) (28) (29) (30).

## GENÉTICA

---

A maioria das mutações do SQTL provoca correntes iónicas anómalas (tabela 7) que condicionam um prolongamento heterogéneo da repolarização das células cardíacas em diferentes regiões do miocárdio, o que pode provocar fenómenos de reentrada com o desenvolvimento de taquicardias ventriculares polimórficas (*torsade de pointes*). A corrente de potássio está afectada no SQTL1, 2, 5, 6, e 7 devido a alterações dos canais

iónicos com perda de função. Nos **SQTL 1 e 5** existe uma diminuição da corrente de potássio rectificadora tardia lenta ( $I_{KS}$ ), já os **SQTL 2 e 6** possuem o canal de potássio rectificador tardio rápido alterado ( $I_{KR}$ ) e por último no **SQTL7** é o gene que codifica o canal de potássio rectificador interno ( $I_{K1}$ ) que está mutado. No caso do **SQTL3** não é a corrente de potássio que está afectada mas sim a de sódio, ou seja, o gene mutado provoca uma anomalia do canal de sódio com ganho de função (aumento da corrente de sódio tardia,  $I_{Na}$  tardia). A corrente de sódio também está afectada no **SQTL9**, mas neste caso é devido a uma alteração de uma proteína de membrana do complexo de Golgi com ganho de função que condiciona um aumento da corrente de sódio tardia. No **SQTL10** existe um ganho de função do canal de sódio tardio e ainda um bloqueio AV 2:1. O **SQTL4** é originado por mutações no gene ANK2 que causam anomalias da corrente de sódio tardia, devido a alterações da anquirina-B (proteína do citoesqueleto codificada pelo gene ANK2).

O **SQTL8**, ou síndrome de Timothy consiste numa variante muito rara do SQTL que se caracteriza por bloqueio AV 2:1, alteração da onda T, prolongamento do intervalo QT e sindactilia. Esta variante é provocada por alterações do canal de cálcio ( $I_{Ca}$ ) com perda da sua função, originando uma sobrecarga de cálcio intracelular. Cerca de metade dos indivíduos com esta variante morrem até aos dois anos e meio de vida.

Para além dos subtipos descritos acima, o SQTL possui ainda outras duas variantes, a síndrome de Romano-Ward causada por mutações em qualquer gene dos subtipos 1, 2, 3, 5, 6 e 7, e a síndrome de Jervell e Lange-Nielsen que é uma variante autossómica recessiva condicionada por mutações no gene KCNQ1 e KCNE1. Esta última variante é uma forma muito severa do SQTL caracterizada por eventos cardíacos frequentes e precoces, surdez congénita e uma mortalidade muito elevada. A síndrome de Jervell e

Lange-Nielsen foi a primeira forma de SQTl a ser descrita em 1957 por Jervell e Lange-Nielsen (24) (25) (26) (27) (30) (31).

Os subtipos mais frequentes são o SQTl 1 e 2, responsáveis por aproximadamente 90% dos casos, seguindo-se o SQTl3 que é associado a apenas 5-8% dos indivíduos com SQTl, os restantes subtipos são muito raros (25) (29).

SQTl	Cromossoma	Gene	Canal iónico
SQTl1	11	KCNQ1	I <sub>KS</sub>
SQTl2	7	KCNH2	I <sub>KR</sub>
SQTl3	3	SCN5A	I <sub>Na</sub> tardio
SQTl4	4	ANK2	Proteína relacionada com o I <sub>Na</sub> (Anquirina-B)
SQTl5	21	KCNE1	I <sub>KS</sub>
SQTl6	21	KCNE2	I <sub>KR</sub>
SQTl7	17	KCNJ2	I <sub>K1</sub>
SQTl8	6	CACNA1c	I <sub>Ca</sub>
SQTl9	3	CAV3	Proteínas relacionadas com o I <sub>Na</sub>
SQTl10	11	SCN4B	I <sub>Na</sub> tardio

TABELA 7 – DESCRIÇÃO DOS CANAIS IÓNICOS ALTERADOS NOS DIFERENTES SUBTIPOS DO SQTl; ADAPTADO DO WOJCIECH ZAREBA ET AL (25).

## CLÍNICA

Os indivíduos com SQTl podem permanecer assintomáticos por longos períodos e terem como primeira manifestação paragem cardíaca abortada ou MSC.

Os principais sintomas desta doença são palpitações, síncope, convulsões e MSC. Os sintomas surgem, habitualmente, desde o final da infância até à idade adulta jovem (32). No ECG apresenta um intervalo QT anormalmente prolongado (devido ao atraso da repolarização causado pelas alterações das correntes iónicas), o intervalo QTc (corrigido para a frequência cardíaca pela fórmula de Bazetts) é considerado prolongado nos homens se >440ms e nas mulheres se >450ms. No entanto, cerca de 36% dos doentes

com SQT1 apresentam um intervalo QT normal. Em relação à onda T o SQT1 coexiste com uma onda T base ampla, no SQT2 observa-se uma onda T bifásica e de baixa amplitude, já no SQT3 é o segmento ST que está alterado, ou seja, os doentes com SQT3 têm um segmento ST plano (1)

Os critérios de diagnóstico apresentados na seguinte tabela foram propostos pela primeira vez em 1985 e revistos em 1993 e em 2006 (26) (30).

		<b>PONTOS</b>
<b>ECG</b>		
Intervalo QTc	Maior ou igual a 480 mseg	<b>3</b>
	460 a 470 mseg	<b>2</b>
	450 mseg (sexo masculino)	<b>1</b>
Torsade de Pointes		<b>2</b>
Alternância da onda T		<b>1</b>
Onda T identada em 3 derivações		<b>1</b>
FC baixa para a idade		<b>0,5</b>
<b>HISTÓRIA CLÍNICA</b>		
Síncope	Com stress	<b>2</b>
	Sem stress	<b>1</b>
Surdez congénita		<b>0,5</b>
<b>HISTÓRIA FAMILIAR</b>		
Familiares com intervalo QT longo		<b>1</b>
Morte súbita em parentes com menos de 30 anos, sem causa aparente		<b>0,5</b>

**TABELA 8 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DO QTL; PONTUAÇÃO: MENOR QUE 1 PONTO – BAIXA PROBABILIDADE DE SQT; 2 A 3 PONTOS – PROBABILIDADE INTERMÉDIA DE SQT; MAIOR QUE 4 PONTOS – ELEVADA PROBABILIDADE DE SQT. ADAPTADO DE LIA CROTT ET AL (26)**

Assim nos indivíduos que obtém uma pontuação inferior ou igual a 1 pode-se excluir o SQT, em oposição, aqueles que têm uma pontuação superior ou igual a 4 pontos em que se faz o diagnóstico de SQT. Os indivíduos que atingem uma pontuação intermédia necessitam de vigilância clínica e testes adicionais (estudo genético, Holter, prova de esforço e teste farmacológicos) para se confirmar ou excluir o SQT (27).

Os exames complementares de diagnóstico realizados no SQTl são os seguintes:

- **TESTE GENÉTICO COMERCIAL** – recentemente, foi disponibilizado um que permite resultados rápidos (aproximadamente 6 semanas). Este teste é especialmente útil para os casos *borderline* e para o diagnóstico precoce no SQTl familiar. A identificação do gene envolvido possibilita a determinação de um potencial de risco, assim como, orientar a terapêutica. É de salientar que em apenas 60% dos casos é possível fazer a identificação da mutação envolvida (24) (25) (27) (30).
- **HOLTER** – permite a identificação de alterações transitórias do ECG (aumento do intervalo QT, bradi e taquiarritmia e alternância da onda T).
- **PROVA DE ESFORÇO** – é usada para avaliação do intervalo QT durante o exercício e nos períodos de recuperação (24) (27).
- **TESTES FARMACOLÓGICOS** – fazem a distinção dos diferentes subtipos de QTL e ajudam a fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias que aumentam o intervalo QT, os fármacos usados são o Isoproterenol, a epinefrina e a dobutamina, os quais estimulam os receptores adrenérgicos provocando *torsade de pointes*. A epinefrina permite, ainda, desmascarar os doentes com uma penetrância reduzida das mutações no gene KCNQ1 (27) (33).

---

### RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

---

Existem vários factores que influenciam a ocorrência de eventos cardíacos, tais como a idade, o sexo, o genótipo, a história clínica, o intervalo QT, os factores relativos ao ambiente, o tratamento e possivelmente alguns genes “modificadores”. A juntar a estes

factores, o SQTL possui uma penetrância incompleta que contribuiu para a variabilidade interpessoal existente nesta patologia.

O risco de MSC é específico para a idade. O SQTL1 possui um maior risco entre os 5 e os 15 anos, o SQTL2 entre os 10 e os 15 anos e o SQTL3 é raro ser sintomático antes dos 10 anos.

O SQTL3 é o subtipo com menor número de eventos cardíacos durante a idade adulta mas é aquele que possui maior letalidade, contudo a taxa de mortalidade é semelhante entre o SQTL1, 2 e 3 (24) (30).

O sexo masculino tem em geral pior prognóstico durante a infância e adolescência (até aos 15 anos). Já na idade adulta são as mulheres que possuem um risco mais elevado para eventos cardíacos como a síncope, a paragem cardíaca abortada e MSC, principalmente quando possuem o SQTL2. Esta diferença entre os géneros e a inversão do risco após a adolescência é justificada por factores hormonais, o que é apoiado pelo aumento significativo do risco no período pós-parto na mulher.

O prognóstico do SQTL tem como importante condição a duração do intervalo QT. Os doentes com um intervalo QT maior ou igual a 500mseg possuem um elevado risco de MSC ou outro evento cardíaco. Portanto, o *follow-up* através do ECG é uma ferramenta fundamental para avaliação prognóstica destes doentes.

A frequência da síncope é importante para estimar o risco de MSC. Por exemplo, adolescentes (10 a 12 anos de idade) com duas ou mais síncope nos últimos dois anos possuem um elevado risco para eventos cardíacos (27).

A síndrome de Jervell e Lange-Nielsen tem um risco muito elevado de MSC, sendo por isso de muito mau prognóstico (24).

Por último, existem diferenças específicas entre os vários genes afectados. No SQT1 há uma frequência elevada de eventos cardíacos durante actividade física vigorosa como a natação, no SQT2 são os estímulos auditivos, como o alarme do despertador, que podem originar uma arritmia maligna. Já no SQT3 são as emoções fortes que podem desencadear um evento cardíaco, podendo, neste subtipo, ocorrer MSC durante o sono ou o descanso (1) (25) (27) (28) (34).

Com esta exposição podemos fazer uma estratificação do risco para os doentes com SQT (27):

- **RISCO ELEVADO** – história da paragem cardíaca abortada e/ou *Torsade de Pointes* no ECG;
- **RISCO MÉDIO** – história de síncope (dependente do tempo) e/ou intervalo QT superior a 0,50 segundos;
- **RISCO BAIXO** – indivíduos afectados sem história de síncope e intervalo QT inferior ou igual a 0,50 segundos;

---

## TRATAMENTO

---

O principal objectivo do tratamento do SQT consiste na prevenção da MSC e dos restantes sintomas. Para se atingir este objectivo é necessário travar o estímulo que desencadeia as arritmias malignas, isto é, o aumento súbito da actividade simpática, que é principalmente mediada pela cadeia simpática torácica esquerda.

As terapêuticas existentes actualmente são os  $\beta$ -Bloqueantes, a Simpatectomia torácica esquerda, o CDI e o pacemaker.

Os  **$\beta$ -Bloqueantes** constituem a primeira linha do tratamento profilático, estando indicados nos doentes sintomáticos, a menos que existam contra-indicações. Estes fármacos actuam reduzindo os estímulos adrenérgicos principalmente no SQT1 e 2. Já no subtipo 3 os  $\beta$ -Bloqueantes são menos eficazes, continuando a existir cerca de 10 a 15% de eventos cardíacos. Também na síndrome Jervell e Lange-Nielsen não existe uma resposta positiva aos  $\beta$ -Bloqueantes (26) (32) (35).

A **simpatectomia torácica esquerda** é indicada nos doentes com síncope recorrentes apesar do tratamento com dose máxima de  $\beta$ -Bloqueantes e naqueles que vivenciaram “tempestades” arritmogénicas com CDI com o objectivo de controlar o estímulo simpático. Esta técnica exige a remoção dos primeiros quatro gânglios simpáticos torácicos do lado esquerdo, levando a uma redução de aproximadamente 39mseg do intervalo QT. Actuando, desta forma, tanto no substrato, bem como, no estímulo dos eventos cardíacos. É um factor de bom prognóstico quando no pós-operatório o intervalo QT é menor que 500mseg (26).

O **CDI** tem como principais indicações: paragem cardíaca abortada, história familiar importante, síncope recorrentes mesmo com  $\beta$ -Bloqueantes e simpatectomia torácica esquerda, intervalo QT >500ms, mulheres com SQT2 e QTc >500ms e ainda a pedido do doente. O CDI é altamente efectivo na prevenção da MSC, mas não evita as arritmias malignas e *torsade de pointes* (1) (26).

Nos doentes com CDI, principalmente os mais jovens, a descarga do aparelho, quando estes estão conscientes, pode originar uma nova arritmia o que leva a uma nova descarga. O ciclo que se estabelece denominado de “tempestade eléctrica” pode conduzir ao suicídio por parte dos doentes afectados. Um outro problema com estes

doentes é a necessidade de novas intervenções cirúrgicas para substituição de baterias e de fios condutores (26).

O **Pacemaker** não previne a MSC é apenas indicado quando existe um bloqueio AV 2:1 ou bradicardia sinusal como tratamento adjuvante (26) (27). O uso do pacemaker é fonte de controvérsia, existem vários estudos que demonstram taxas mais elevadas de MSC em doentes com pacemaker. Deste modo, actualmente, pensa-se que seja mais lógico colocar o CDI em substituição do Pacemaker.

Em indivíduos com SQTl recomenda-se: precaução na prescrição de fármacos que prolonguem o intervalo QT, ou que diminuam o controlo das concentrações séricas de potássio e magnésio, evitando a hipocaliémia e a hipomagnesiémia; evicção de prática de desportos de alta competição ou de elevada intensidade; devem evitar o stress e o acordar repentinamente (25).

## SÍNDROME DO QT CURTO (SQTC)

---

O SQTC tal como o SQTl é uma doença genética hereditária dos canais iónicos cardíacos e os indivíduos que a possuem têm um maior risco para arritmias e MSC.

Foi descrita, pela primeira vez, em 2000 por Gussak et al e, em 2003, foi considerada uma patologia arritmogénica familiar com hereditariedade do tipo autossómica dominante por Gaita et al, porém já em 1993, Algra et al, havia reconhecido um maior risco de MSC nos indivíduos que possuíam um intervalo QT menor que 400mseg. Desde o seu reconhecimento, como entidade patológica, até ao ano de 2008 existiram apenas 50 indivíduos diagnosticados com esta síndrome, a maioria casos esporádicos.

As principais características electrocardiográficas, desta patologia, são o intervalo QT constantemente curto ( $QTc \leq 360\text{mseg}$ ) e ondas T altas espiculadas com ausência virtual do segmento ST.

O SQTC é provocado por diversas mutações nos genes *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNB2b* e *CACN1C*, os quais, são responsáveis pela codificação dos canais de potássio e de cálcio nas células cardíacas (25) (36) (37) (38) (39) (40) (41).

## GENÉTICA

---

O primeiro gene (*KCNH2* ou *HERG*) associado ao SQTC foi identificado por Brugada, em 2004 (42), após esta descoberta foram identificados outros genes relacionados com o SQTC localizados nos cromossomas 7, 10, 11, 12 e 17 (tabela 9).

Este síndrome é subdividido em 5 tipos (SQTC1-5) enumerados por ordem cronológica desde a sua identificação (34) (40) (41):

1. **SQTC1** – é causado por mutações no gene *KCNH2* que condicionam um aumento da função do canal iónico de potássio  $I_{kr}$  (rectificador tardio rápido) provocando uma aceleração da repolarização ventricular e encurtamento do intervalo QT no ECG. A mutação N588K deste gene leva a uma diminuição da afinidade do canal  $I_{kr}$  para os fármacos anti-arrítmicos de classe 3 como é o caso do Sotalol (25) (38) (43) (37).
2. **SQTC2** – é provocado por mutações do tipo “*ganho de função*” no gene *KCNQ1* com consequente aumento da função do canal de potássio  $I_{KS}$  (rectificador tardio lento), levando a uma diminuição do potencial de acção ventricular. Este subtipo de SQTC corresponde a uma imagem em espelho do SQTL1. É o único subtipo sem associação a casos familiares (25) (38) (42).
3. **SQTC3** – tem origem em mutações no gene *KCNJ2*. No SQTC3 há um aumento de função do canal de potássio  $I_{K1}$  (rectificador interno) que provoca uma diminuição do potencial de acção e do intervalo QT (25) (38).
4. **SQTC4 e 5** – são causados por mutações do tipo “*perda de função*” nos genes *CACN1C* e *CACNB2b*, respectivamente (codificam a subunidade  $Ca_v1.2 \alpha_1$  e a subunidade- $\beta$  do canal de cálcio tipo-L). Em ambos os subtipos existe uma diminuição da corrente de cálcio tipo-L que leva a uma diminuição da fase *plateau* do potencial de acção e do intervalo QT. Os SQTC4 e 5 têm como principal característica a elevação do segmento ST tipo Brugada em V1 e V2 associada a intervalo QT curtos (330-370ms) no ECG (25) (38).

Muitos dos indivíduos com diagnóstico de SQTC não possuem a mutação identificada, no entanto, sabe-se que o gene mais frequentemente envolvido na etiologia do SQTC é o *KCNH2* (e a mutação mais frequente é a N588 K) (38).

Devido aos poucos casos descritos e geneticamente confirmados, ainda, não foi possível estabelecer uma relação entre o genótipo e o fenótipo (39) (44).

SQTC	GENE	CANAL
SQTC1	KCNH2	I <sub>KR</sub>
SQTC2	KCNQ1	I <sub>KS</sub>
SQTC3	KCNJ2	I <sub>K1</sub>
SQTC4	CACNA1C	I <sub>CA</sub>
SQTC5	CACNB2b	I <sub>CA</sub>

TABELA 9 – GENES E CANAIS ALTERADOS NO SQTC; ADPATADO DE CHINMAY PATEL E CHARLES ANTZELEVITCH (38)

## CLÍNICA

Existe uma grande variabilidade na apresentação clínica e evolução do SQTC entre os indivíduos com mutações semelhantes e mesmo entre membros da mesma família. Esta variabilidade é, possivelmente, explicada pela penetrância incompleta das mutações, variabilidade genética, factores ambientais e variações genéticas adicionais (38) (39).

O aparecimento dos primeiros sintomas pode acontecer entre os 4 meses e os 62 anos de vida. Os doentes com SQTC1 têm as primeiras manifestações muito precocemente, podem ter o primeiro sintoma no primeiro mês de vida (25) (38). Os doentes com o SQTC podem ser completamente assintomáticos ou terem MSC como primeira manifestação da doença. O SQTC é uma das possíveis causas da morte súbita infantil pois as paragens cardíacas características desta patologia podem acontecer durante o primeiro ano de vida.

A paragem cardíaca é o evento mais frequente, as palpitações são o segundo sintoma mais frequente (desencadeadas por fibrilhação auricular e extrassístoles ventriculares), seguindo-se as síncope que, tal como, as palpitações podem ocorrer em qualquer idade.

As síncope são provocadas por episódios de taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular (25) (38) (45). A fibrilhação ventricular pode provocar síncope ou evoluir para paragem cardíaca que pode acontecer durante o descanso, o sono, exercício intenso, ruídos de elevada intensidade ou mesmo durante as actividades diária (38).

Os exames complementares usados mais frequentemente no SQTC são o ECG, o estudo electrofisiológico e o estudo genético:

- **ECG** – a característica principal do SQTC no ECG consiste num intervalo QT anormalmente curto. No entanto, os valores limite para este intervalo não são uniformes entre as várias publicações, mas, o mais comum é um intervalo QT <360ms que pode variar entre os 220-360ms entre os diferentes doentes, e entre 250-340ms quando corrigido para a frequência cardíaca pela fórmula de Bazetts – QTc, (quanto menor for o intervalo QT maior é o risco do doente para desenvolver arritmias ventriculares). Os subtipos SQTC 4 e 5 possuem um intervalo QTc um pouco mais longo, entre 330-360ms. É, fundamental, para o diagnóstico de SQTC a exclusão de factores que possam diminuir o intervalo QT como é o caso da taquicardia, hipertermia, hipercalcémia e digoxina. Ao intervalo QT curto associa-se ondas T altas e espiculadas nas derivações pré-cordiais com um segmento ST muito curto ou ausente. Nos doentes com SQTC1 as ondas T são simétricas ao contrário dos doentes com SQTC2,3 e 4 em que as ondas T são assimétricas, no SQTC2 pode-se observar ondas T invertidas. Por último, o SQTC possui uma elevação do segmento ST do tipo Brugada nas derivações pré-cordias direitas (25) (38) (42) (40).

- **ESTUDO ELECTROFISIOLÓGICO** – os doentes com SQTC apresentam um período refractário auricular e ventricular extremamente curto (isto leva a uma maior propensão para o desenvolvimento de arritmias cardíacas). Durante estudo electrofisiológico é induzido fibrilhação ventricular na maioria dos indivíduos com SQTC (25) (40) (41) (45) (46).
- **ESTUDO GENÉTICO** – actualmente, está disponível um teste genético rápido (<72h) que permite a confirmação diagnóstica mas que não é útil para a estratificação do risco, uma vez, que ainda não foi determinada a relação entre genótipo e fenótipo (39).

Até ao momento ainda não houve um consenso que estabelecesse os critérios de diagnóstico para o SQTC.

---

#### RISCO DE MORTE SÚBITA E TRATAMENTO

---

Tal como a relação entre o genótipo e o fenótipo e os critérios de diagnóstico, também, a estratificação de risco para MSC e as orientações para o tratamento da SQTC ainda não foram totalmente constituídas.

Sabe-se que os doentes com SQTC possuem um elevado risco de MSC provocada por arritmias ventriculares malignas, por isso a implantação do **CDI** é o tratamento de escolha para todos os doentes, excepto se contra-indicado ou em caso de recusa por parte do doente (40).

Os doentes com CDI têm um elevado risco de receberem choque inapropriados desencadeados por ondas T altas e espiculadas. A implantação do CDI é complexa nas crianças, as quais devem fazer tratamento farmacológico e os doentes adultos muito

sintomáticos, também, devem fazer tratamento farmacológico em associação ao CDI (40).

A **quinidina** e a **disopiramida** são os únicos fármacos até ao momento com resultados provados. Actuam bloqueando os canais de potássio ( $I_{KR}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{KS}$ ). Ambos os fármacos são eficazes em prolongar o intervalo QT (a disopiramida tem capacidade para prolongar o intervalo QT para valores normais), também, são eficazes em aumentar o período refractário ventricular e não permitem a indução de fibrilhação ventricular no estudo electrofisiológico (39).

O tratamento farmacológico com disopiramida permite uma diminuição do período entre o pico e o fim da onda T. Este fármaco tem eficácia nos doentes com SQTC1, incluindo os doentes com a mutação N588K no gene KCNH2. A quinidina, para além do referido anteriormente, consegue normalizar a morfologia da onda T (25) (38).

Os doentes sem mutações no gene KCNH2 têm uma menor resposta ao tratamento farmacológico, ou seja, possuem um aumento do intervalo QT mais reduzido e menos homogéneo (45) (40).

A **propafenona** é útil no tratamento da fibrilhação auricular mas não têm qualquer efeito sobre o intervalo QT (38).

A evolução clínica dos doentes com SQTC é relativamente benigna quando diagnosticados e tratados. Infelizmente sem tratamento, estes indivíduos possuem um elevado risco de viram a falecer por MSC em qualquer idade. Por este motivo, os indivíduos com SQTC e história familiar de MSC devem colocar um CDI como forma de prevenção primária (45).

## SÍNDROME DE BRUGADA (SBR)

---

O síndrome de Brugada foi recentemente descrito a par com o SQTC. O SBR, foi descrito pela primeira vez em 1992, é caracterizado por bloqueio do ramo direito, elevação do segmento ST nas derivações pré-cordiais direitas e risco elevado de arritmia cardíaca e MSC (1) (47) (48) (49). O SBR é responsável por mais de 4% de todas as MSC e 20% da MSC que ocorrem em indivíduos com corações estruturalmente normais (49) (50).

Tem uma hereditariedade autossômica dominante com uma expressividade variável e com penetrância diminuída. Por vezes as famílias com SBR têm “fenótipos mistos”, isto é, possuem diferentes entidades patológicas, (SQTL, SQTC, fibrilhação auricular, doença de condução, doença estrutural e SBR).

O SBR possui uma prevalência de 5/10000 indivíduos em todo mundo, porém, nos países asiáticos é considerado endêmico causando a morte natural de homens com menos de 50 anos (48) (50) (49).

## GENÉTICA

---

O SBR é uma doença dos canais iónicos que participam no potencial de acção. O substrato arritmogénico desta patologia resulta do aumento da heterogeneidade das correntes iónicas da fase 1 do potencial de acção do ventrículo direito. Os indivíduos com SBR possuem uma perda da cúpula do potencial de acção, o que causa um aumento da dispersão da repolarização no epicárdio do ventrículo direito, possibilitando a formação de fenómenos de re-entrada com o desenvolvimento de taquicardia ventricular/fibrilhação ventricular (28) (50) (49).

O SBr é esporádico em aproximadamente 60% dos casos. As mutações que podem provocar esta patologia são mais frequentemente localizadas no gene SCN5A (18 a 30% dos casos) os restantes genes envolvidos são o GPD1L, CACNA1C, CACNB2, SCN1B, KCNE3 e o SCN3B (48) (50) (49).

- **Gene SCN5A (SBR tipo 1)** – é localizado no cromossoma 3 (3p21), além do SBR este gene é ainda relacionado com o SQT (onde foi descrito pela primeira vez), à doença de condução cardíaca, fibrilhação auricular e com os fenótipos mistos. Este gene foi associado ao SBR na década de 90, a maioria das mutações são do tipo “*perda de função*” com uma menor expressão dos canais de sódio ( $I_{Na}$ ) e uma disfunção qualitativa destes. O que conduz a uma diminuição da corrente de entrada de sódio nas células cardíacas. O fenótipo destas mutações é dependente da temperatura, revelando-se com a febre, particularmente nas crianças.
- **Gene GPD1L (SBR tipo 2)** – este gene codifica a proteína G3PD1L cuja função ainda não está completamente esclarecida. O GPD1L está localizado no cromossoma 3 (3p24-p22) e as mutações deste gene parecem reduzir a corrente de entrada de sódio em cerca de 50% nos canais da superfície celular e, também, afectam o gene SCN5A, diminuindo a sua expressão. Assim, o mecanismo que conduz ao subtipo 2 do SBR está intimamente relacionado com o subtipo 1 em que a contribuição das mutações no gene GPD1L é provavelmente reduzida.
- **Gene CACNA1C (SBR tipo 3)** – encontra-se no cromossoma 12 (12p13.33) as mutações neste gene levam a uma diminuição da função do canal cardíaco de cálcio, condicionando uma diminuição da corrente de despolarização da fase 1 do potencial de acção.

- **Gene CACNB2 (SBR tipo 4)** – localiza-se no cromossoma 10 (10p12) as mutações neste gene conduzem a um aumento da corrente de entrada de cálcio. Que, tal como, no SBR3 provoca a uma redução da despolarização da corrente de entrada de cálcio. O CACNB2 além de acusar o SBR4 está, ainda, envolvido no SQTC.
- **Gene SCN1B (SBR tipo 5)** – encontra-se no cromossoma 19 (19q13.1). As mutações no SCN1B provocam um aumento na corrente de entrada de sódio nas células cardíacas.
- **Gene KCNE3 (SBR tipo 6)** – está localizado no cromossoma 11 (11q13-q14). É associado à expressão do canal de potássio relacionado com a voltagem, mas a sua função no desenvolvimento do SBR6 ainda não foi totalmente esclarecida.
- **Gene SCN3B (SBR tipo 7)** – localiza-se no cromossoma 11 (11q23), recentemente foi associado ao SBR em homens caucasianos. As mutações neste gene levam a uma diminuição da corrente de entrada de sódio nas células cardíacas.

---

## CLÍNICA

---

Os principais sintomas do SBR são as síncope, convulsões, perturbações do sono, palpitações, tonturas e paragem cardíaca. Os doentes com SBR podem permanecer assintomáticos. A idade média do início dos sintomas é aos 40 anos, no entanto, durante a infância ou em idade avançada, também, podem existir queixas.

O SBR possui maior incidência nos homens (8 a 10:1). Esta diferença entre gêneros é explicada pela maior densidade da corrente  $I_{to}$  no sexo masculino e, ainda, pela diferença hormonal entre o sexo masculino e feminino. Os homens com SBR possuem níveis mais elevados de testosterona quando comparados com homens sem SBR, estes indivíduos quando sujeitos a castração hormonal devido a carcinoma da próstata obtém uma regressão desta patologia cardíaca (48) (49).

Durante a infância as queixas do SBR surgem principalmente durante episódios febris. Nas crianças não existe diferença na incidência do SBR entre os gêneros. As crianças com sintomas, especialmente quando possuem um padrão de ECG do tipo 1, possuem um maior risco para eventos cardíacos.

As paragens cardíacas nos indivíduos com SBR podem ser precedidas por síncope em aproximadamente 23% dos casos mas a maioria das paragens cardíacas nesta síndrome ocorrem como primeira manifestação. As arritmias ventriculares e a MSC acontecem habitualmente durante o descanso, principalmente, durante a noite ou o sono (48).

No SBR existem três padrões de repolarização diferentes:

- 1. Padrão de ECG tipo1** – foi descrito em 1992, caracteriza-se por elevação do segmento ST convexa ( $\geq 2\text{mm}$ ) seguida por uma onda T negativa (com uma pequena ou mesmo sem separação isolétrica). Está presente em mais do que uma derivação pré-cordial direita (V1-V3).
- 2. Padrão ECG tipo2** – elevação do segmento ST concava ( $\geq 2\text{mm}$ ) seguida por uma onda T positiva ou bifásica.

**3. Padrão ECG tipo3** – elevação do segmento ST ( $\leq 1\text{mm}$ ), nas derivações pré-cordiais direitas com ambos os tipos de onda T descritos anteriormente.

Os três padrões de ECG podem estar presentes nos doentes com SBR, mas apenas o padrão de ECG tipo1 faz o diagnóstico desta patologia (48) (49). Os doentes com os padrões de ECG tipo 2 e 3 necessitam de realizar um teste farmacológico com bloqueadores de canais de sódio (Ajmaline, Flecainide ou procainamide), de maneira a revelar um padrão de ECG tipo 1, fazendo, deste modo, o diagnóstico de SBR (51).

O ECG no SBR sofre flutuações ao longo do tempo, este, pode variar do padrão tipo1 para o tipo2 ou 3 ou mesmo transitoriamente normal. Assim, é obrigatório fazer vários ECGs, porém, o papel do ECG basal ainda não foi totalmente esclarecido como factor de risco.

As alterações do ECG quando não presentes podem ser reveladas com a administração de bloqueadores de canais de sódio, também, a febre, os agentes vagotónicos, os agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, os  $\beta$ -bloqueadores, os anti-depressivos tricíclicos, a hipo ou hipercaliémia, a hipercalcémia, a cocaína ou o álcool podem precipitar as alterações do ECG nos indivíduos com SBR (48) (50) (52).

### **CrITÉrios de diagnÓstico de SBr:**

ElevaÇão convexa do segmento ST ( $\geq$  2mm), em mais do que uma derivaÇão prÉ-cordial direita (V1-V3)

Espontânea ou induzida pela administraÇão de bloqueadores dos canais de sÓdio.

#### **Mais um dos seguintes critÉrios:**

- FibrilhaÇão ventricular;
- Taquicardia ventricular polimÓrfica;
- Antecedentes familiares de MSC antes dos 45 anos;
- Membros familiares com ECG do tipo 1;
- Taquicardia ventricular refractária ao estudo electrofisiolÓgico;
- Síncope;
- RespiraÇão nocturna agonal

FIGURA 2 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DO SBR.; ADAPTADO DE PAULA L. HEDLEY ET AL (50)

## **RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA**

O prognÓstico e a estratificaÇão de risco são os assuntos que provocam maior controvÉrsia no SBR.

Não existem diferenÇas de prognÓstico entre os doentes portadores de mutaÇões no gene SCN5A e os doentes não portadores destas mutaÇões.

A taxa de eventos cardÍacos é maior nos doentes asiáticos quando comparados com os doentes europeus (53).

Aproximadamente 25% dos doentes com esta sÍndrome irão sofrer MSC ou fibrilhaÇão ventricular com uma idade mÉdia de 42anos (+/- 15anos). A presenÇa de sintomas antes do diagnÓstico, o padrão de ECG tipo1 espontâneo, as arritmias ventriculares durante o estudo electrofisiolÓgico e o gÉnero masculino são factores de risco para eventos

cardíacos durante o *follow-up*. Já os doentes assintomáticos com ECG de base normal e sem fibrilhação ventricular durante o estudo electrofisiológico são considerados de baixo risco.

O estudo electrofisiológico é útil para definir o risco de eventos cardíacos em doentes assintomáticos e sem história familiar de MSC. No entanto, dado que os resultados do estudo electrofisiológico na literatura são muito divergentes, este, é um exame muito duvidoso para a estratificação do risco nos doentes com SBR (48) (53).

---

## TRATAMENTO

---

O CDI é o único tratamento que deu provas da sua eficácia no tratamento profilático do SBR, apesar, de que os choques inapropriados são 20% mais frequentes que os apropriados (54). Estes choques são precipitados por taquicardia sinusal, arritmias ventriculares e falha na condução (48) (50).

Actualmente as indicações para a colocação de CDI são as seguintes (figura 3):

- Doentes sintomáticos;
- Doentes assintomáticos com fibrilhação ventricular no estudo electrofisiológico, com padrão de ECG tipo1 espontâneo ou induzido com bloqueadores dos canais de sódio e com história familiar de MSC;

Os doentes assintomáticos sem história familiar de MSC com padrão de ECG tipo1, após administração de bloqueadores dos canais de sódio, devem ser observados frequentemente pois não possuem indicações suficientes para fazer estudo electrofisiológico ou para colocar CDI (1) (48).

O tratamento farmacológico tem como base fármacos que diminuem as correntes positivas de saída e os fármacos que são capazes de aumentar as correntes positivas de entrada.

- **Quinidina** – foi sugerida com alternativa ao CDI mas devida à inexistência de estudos prospectivos não pode ser usada como primeira linha no tratamento do SBr (55). Usa-se como tratamento adjuvante em doentes com elevado risco, com complicações do CDI, ou em crianças cuja implantação do CDI é muito complexa. Cerca de 36% dos doentes não seguem correctamente a prescrição de quinidina devido aos seus efeitos secundários. Foi ainda proposto que este fármaco seja usado como tratamento de fundo em países subdesenvolvidos onde não há disponibilidade para implantação do CDI. O modo de actuação da quinidina consiste no bloqueio das correntes positivas de saída, como é o caso da corrente de saída de potássio (48).
- **Agentes  $\alpha$ -adrenérgicos** – aumentam as correntes de entrada de cálcio e reduzem a dispersão transmural e epicárdica de repolarização (em modelos experimentais). São usados com eficácia no tratamento das tempestades eléctricas.
- **dmLSB (agonista dos canais de sódio)** – Dimetil litospermato B resulta do extracto de Danshen (erva medicinal chinesa). Está ainda sob estudos experimentais mas tem mostrado capacidade de tornar mais lenta a inactivação da corrente de entrada do sódio. Pode vir a ser um novo candidato para o tratamento farmacológico da SBR (48).

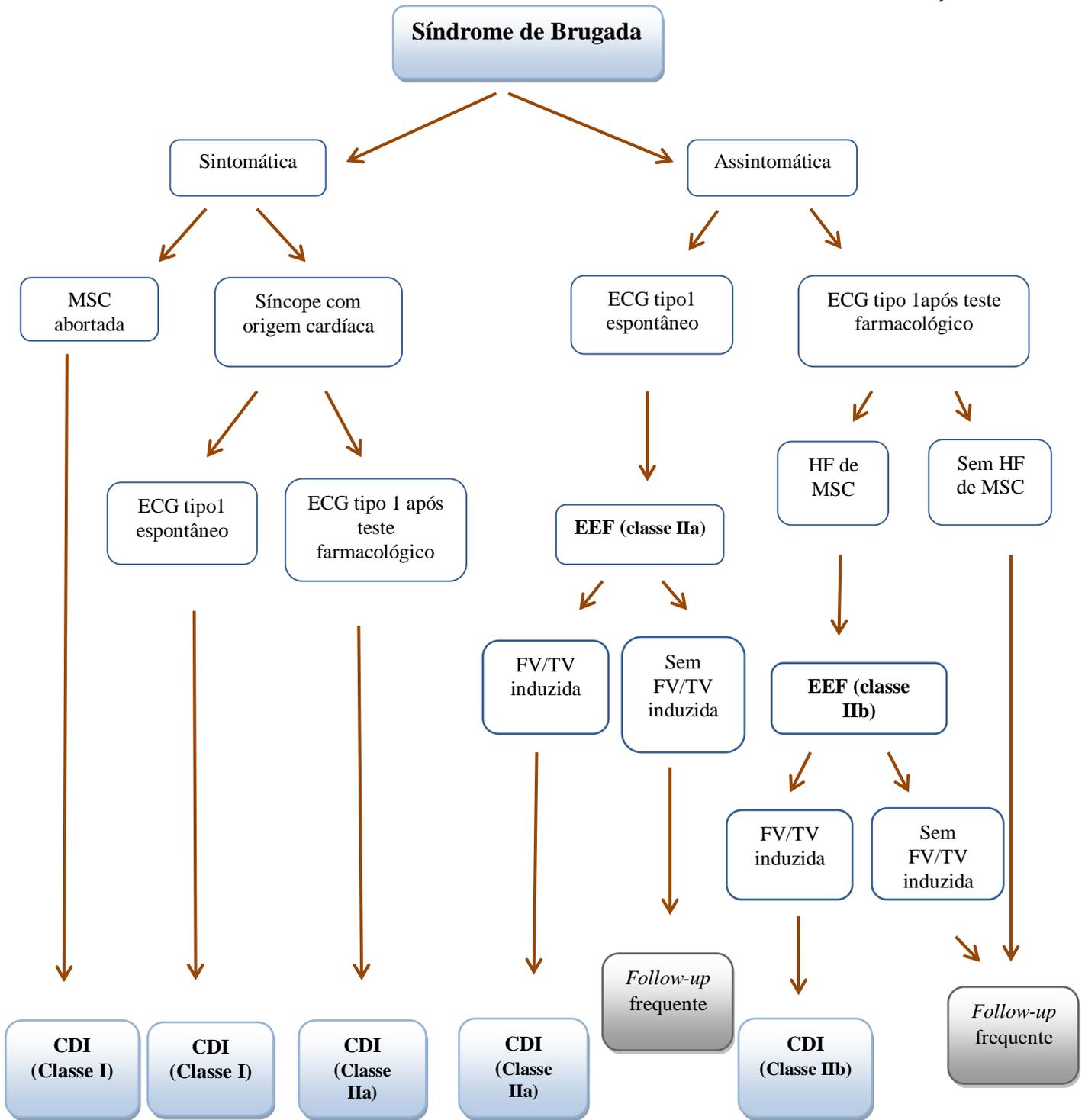


FIGURA 3 – INDICAÇÕES PARA CDI; ADAPTADO DE BEGOÑA BENITO ET AL (49); FIBRILHAÇÃO VENTRICULAR (FV); TAQUICARDIA VENTRICULAR (TV); HISTÓRIA FAMILIAR (HF); ESTUDO ELECTROFISIOLÓGICO (EEF);

## CONCLUSÃO

A MSC no jovem é um evento trágico que afecta toda a comunidade de um país, principalmente quando ocorre em jovens atletas, indivíduos considerados como os mais saudáveis da população. A maioria das MSC que ocorrem nos atletas dos EUA são causadas pela MCH (1/3), sendo o basquetebol e o futebol (desportos de elevada intensidade e competição) os desportos mais atingidos. As etiologias da MSC na população em geral e nos atletas estão descritas nas figuras 4 e 5.

Sabe-se que a MSC resulta da interacção de estímulos com a doença arritmogénica de base. Sendo que os principais estímulos que desencadeiam arritmias malignas ventriculares são o exercício físico, o stress emocional, os factores ambientais, o balanço simpático/vagal e as mudanças hemodinâmicas.

### Etiologia da MSC na população em geral

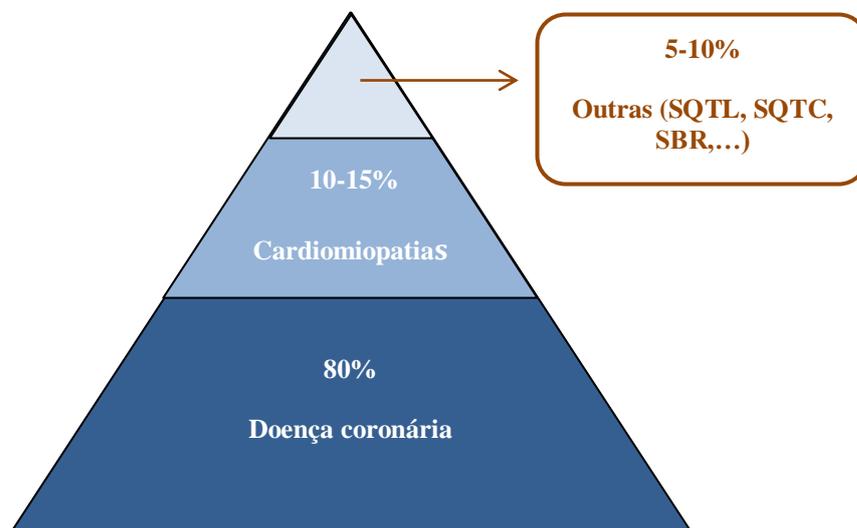


FIGURA 4 – ETIOLOGIAS DA MSC NA POPULAÇÃO EM GERAL ADAPTADP DE SUMEET CHUGH ET AL (56)

### Etiologia da MSC em atletas

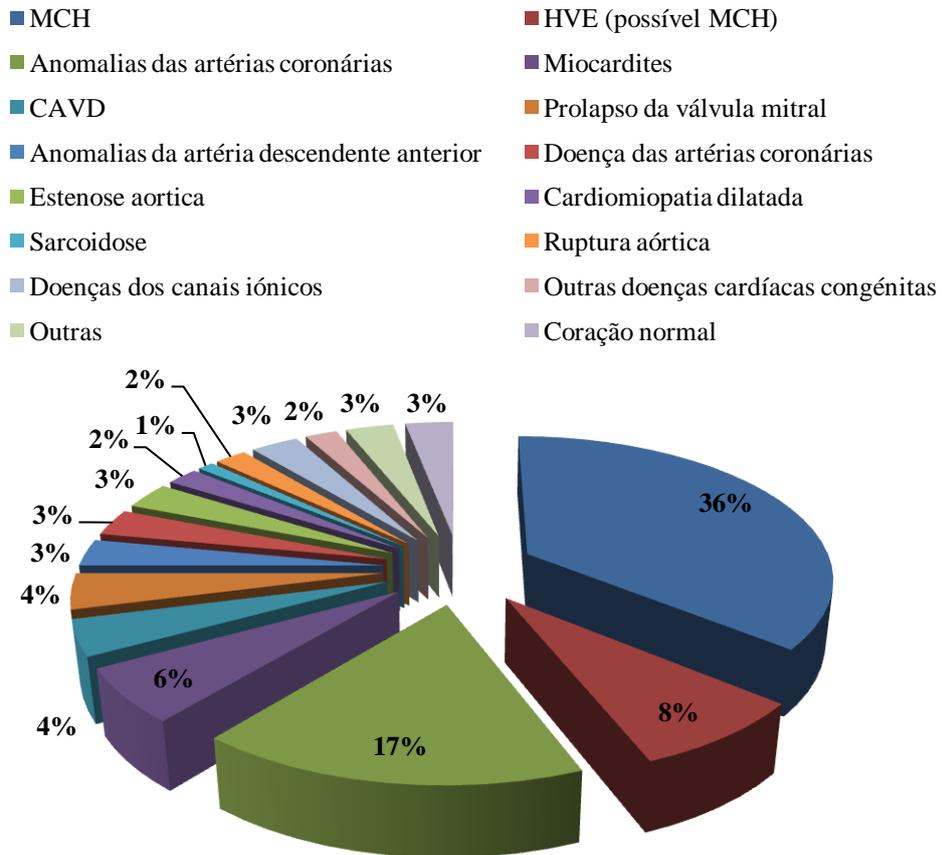


FIGURA 5 – ETIOLOGIAS DA MSC EM ATLETAS ADAPTADO DE BARRY MARON ET AL (57)

Após a ocorrência de MSC importa esclarecer a causa que desencadeou este evento trágico e excluir a doença nos familiares da vítima. Para tal é recomendada realização de autópsia e em função desta a realização de testes genéticos. Os familiares (principalmente os parentes em primeiro grau) devem ser avaliados com a realização de história clínica, exame físico, ECG, prova de esforço e teste genéticos.

Estas patologias são patologias que necessitam de mais estudos, pois, ainda existem lacunas no seu tratamento e prevenção da MSC.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Rainer Schimpf, Christian Veltmann, Christian Wolpert, Martin Borggrefe** (2009) *Channelopathies: Brugada Syndrome, Long QT Syndrome, Short QT Syndrome, and CPVT*. Herz 34(4): 281-288.
2. **Beatriz Piva e Mattos, Marco Antonio Rodrigues Torres, Valéria Centeno de Freitas** (2008) *Diagnostic Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy in its Clinical and Preclinical Phases*. Arq Bras Cardiol 91(1):51-57.
3. **Ali J. Marian, MD** (2009) *Contemporary Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy*. Texas Heart Institute Journal 36(3):194-204.
4. **Oliveira, Marcos Aurélio Brazão de** (2002) *Cardiomiopatia hipertrófica, atividade física e morte súbita*. Rev Bras Med Esporte 8(1):20-25.
5. **Marian, Ali J.** (2008) *Genetic determinants of cardiac hypertrophy*. Curr Opin Cardiol 23(3):199-205.
6. **Frank A. Cuoco, William H. Spencer III, Valerian L. Fernandes, Christopher D. Nielsen, Sherif Nagueh, J. Lacy Sturdivant, Robert B. Leman, J. Marcus Wharton, Michael R. Gold.** (2008) *Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Primary Prevention of Sudden Death After Alcohol Septal Ablation of Hypertrophic Cardiomyopathy*. JACC 52(21):1718-1723.
7. **Ingegerd Östman-Smith, Göran Wettrell, Barry Keeton, Daniel Holmgren, Ulf Ergander, Steven Gould, Colene Bowker, Mario Verdicchio.** (2008) *Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy*. European Heart Journal 29:1160-1167.
8. **JT Vehmeijer, I Christiaans, IM van Langen, E Birnie, GJ Bonsel, EMA Smets, AA and Wilde.** (2009) *Risk Stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Dutch cardiologists and the care of mutation carriers*. Netherlands Heart Journal 17(12):464-469.
9. **Andrew P Landstrom, Michelle S Parvatiyar, Jose R Pinto, Michelle L Marquardt, J Martijn Bos, David J Tester, Steve R Ommen, James D Potter, Michael J Ackerman.** (2008) *Molecular and functional characterization of novel hypertrophic cardiomyopathy susceptibility mutations in TNNC1-encode troponin C*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 45:281-288.
10. **Mareomi Hamada, Yuji Shigematsu, Yuji Hara, Makoto Suzuki, Tomoaki Ohtsuka, Go Hiasa, Akiyoshi Ogimoto, Hideyuki Saeki, Jun Suzuki, Kunio Hiwada** (2001) *Antiarrhythmic Drug, Cibenzoline, can directly improve the left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Japanese Circulation Journal 65:531-538.
11. **Raed Aqel, Fadi G Hage, Wael Al Jaroudi, David Lawson, Aaron Sweeney, Sachin Hansalia, Koteswara Pothineni, Jaekyeong Heo, Octavio Pajaro, Davi McGiffin, Louis Dell'Italia, Ami E Iskandrian** (2010) *How much alcohol should we*

*infuse in the coronary artery of hypertrophic cardiomyopathy patients?* Journal Invasive Cardiology 22:22-26.

12. **tukasz A Matek, Lidia Chojnowska, Mariusz Ktopotowski, Jolanta Misko, Maciej Dabrowski, Beata Kusmierczyk-Droszcz, Rnata Maczynska, Ewa Piotrowicz, Witold Ruzytto.** (2009)*Left ventricular diastolic function assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging and exercise capacity in patientes with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy.* Kardiologia Polska 67(1):1-6.

13. **Toru Kubo, Kitaoka, Makoto Okawa, Takayoshi Hirota, Eri Hoshikawa, Kayo Hayato, Naohito Yamasaki, Yoshihisa Matsumura, Toshikazu Yabe, Masanori Nishinaga, Jun Takata, Yoshinori L. Doi** (2009)*Clinical Profiles of Hypertrophic Cardiomyopathy with Apical Phenotype.* Circulation Journal 73:2330-2336.

14. **Georgios K Efthimiadis, Christodoulos Pliakos, Efstathios D Pagourelas, Despina G Parcharidou, Georgios Giannakoulas, Vasileios Kamperidis, Stavros Hadjimiltiades, Charalambos Karvounis, Stavros Gavrielidis, Ioannis H Styliadis and Georgios Parcharidis.** (2009) *Identification of high risk patients with hypertrophic cardiomyopathy in a northern Greek population.* Cardiovascular Ultrasound.

15. **Fatih Bayrak, Gokhan Kahveci, Bulent Mutlu, Kenan Sonmez Muzaffer Degertekin.** (2008) *Tissue doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy.* European Journal Of Echocardiography 7(37):278-283.

16. **Sara L Van Driest, Steve R Ommen, A Jamil Tajik, Bernard J Gersh, Michael J Ackerman** (2005) *Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy.* Mayo Clin Proc 80(6):739-744.

17. **Fauci A., Braunwald E., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J. et al.** (2008) *Harrison's Principles of Internal Medicine, Mc Graw Hill.* 17ª edição.

18. **Leif-Hendrik Boldt, Wilhelm Haverkamp.** (2009) *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.* Herz 34(4):290-297

19. **Domenico Corrado, Cristina Basso, Gaetano Thiene.** (2009) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update.* Heart 95:766-773.

20. **Jean-Sébastien Hulot, Xavier Jouven, Jean-Philippe Empana, Robert Frank, Guy Fontaine** (2007) *Natural History and Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy.,* Circulation 110:1879-1884.

21. **Darshan Datal, Khurram Nasir, Chandra Bomma, Kalpana Prakasa, Harikrishna Tandri, Jonathan Piccini, Ariel Roguin, Crystal Tichnell, Cynthia James, Stuart D Russel, Daniel P Judge, Theodore Abraham, Philip J Spevak, David A Bluemke, Hugh Calkins.** (2007) *Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia A United States Experience.,* Circulation 105:3823-3832.

22. **Cristina Basso, Domenico Corrado, Frank I Marcus, Andrea Nova, Gaetano Thiene.** (2009) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.* Lancet 373:1289-1300.

23. **WU Shu-lin, WANG Pei-ning, HOU Yue-Shuang, ZHANG Xu-chao, SHAN Zhi-xin, YU Xi-yong, DENG Mei.** (2009) *Mutation of plakophilin-2 gene in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.*, Chinese Medical Journal 122(4):403-497.
24. **Isabel Santos, Teresa Dionisio, Marta António, Paula Martins, Eduardo Castela.** (2008) *Síndrome do QT longo.* BI - Associação Portuguesa de Portadores de Pacemakers e CDI's 7
25. **Wojciech Zareba, Iwona Cygankiewicz.** (2008) *Long QT Syndrome and Short QT Syndrome.* Progress in Cardiovascular Diseases 51(3):264-278.
26. **Lia Crotti, Giuseppe Celano, Federica Dagradi, Peter J schwartz.** (2008) *Congenital long QT syndrome.* Orphanet Journal of Rare Diseases 3(18):1750-1172
27. **Ilan Goldenberg, MD, Arthur J. Moss, MD.** (2008) *Long QT Syndrome.* Journal of the American College of Cardiology 51(24):2291-2300.
28. **Ahmad s. Amin, Lucas J. Herfst, Brian P. Delisle, Christine A. Klemens, Martins B. rook, Connie R. Bezzina, Heather A.S. Underkofler, Katherine M. Holzem, Jan M. Ruijter, Hanno L. Tan, Craig T. January, Arthur A.M. Wilde.** (2008) *Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome.* The Journal of Clinical Investigation 118(7):2552-2561.
29. **Xianquin Zhang, Shenghan Chen, Li Zhang, Mugen Liu, Sharon Redfearn, Randall M Bryant, Carlos Oberti, G Michael Vincent, Qing K Wang.** (2008) *Protective effect of KCNH2 single nucleotide polymorphism K897T in LQTS families and identification of novel KCNQ1 and KCNH2 mutations.* BMC Medical Genetics 9(87):2350-2359
30. **Ethan Levine, Arthur J. Moss, Spencer Z Rosero, Wojciech Zareba, Adam S Budzikowski, James P Daubert.** (2008) *Congenital long QT syndrome: Considerations for primary care physicians.* Cleveland Clinic Journal of Medicine 75(8):591-600.
31. **David Farwell, Michael H Gollob.** (2007) *Electrical heart disease: Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias in normal structural hearts.* Can J Cardiol Vol 23 Suppl A 23:16-22.
32. **Dao W. Wang, Lia Crotti, Wataru Shimizu, Matteo Pedrazzini, Francesco Cantu, Paolo de Filippo, Kanako Kishiki, Aya Miyazaki, Tomoaki Ikeda, Peter J Schwartz, Alfred L George Jr.** (2008) *Malignant Perinatal Variant of Long-QT Syndrome Caused by a Profoundly Dysfunctional Cardiac Sodium Channel.* Circ Arrhythm and Electrophysiol, 1(5):370-378
33. **yuki Fujikawa, Yoko Sato, Hiroshi Arakawa, Takeshi Mitsuhashi, Ken-ryou Minezaki, Kuroki, Hiromichi Sekiguchi, Toshio Nakayama, Uichi Ikeda and Kazuyuki Shimada.** (1998) *Induction of Torsades de Pointes by Dobutamine Infusion in a Patient with Idiopathic Long QT syndrome.* Internal Medicine 149-152.

34. **Silke Kaufenstein, Nadine Kiehne, Thomas Neumam, Heinz-Friedrich Pitschner, Hansjürgen Bratzke.** (2009) *Cardiac Gene DEffects Can Cause Sudden Cardiac Death in Young People.* Deutsches Ärzteblatt International 106(4):41-47.
35. **Yanfei Ruan, Nian Liu, Carlo Napolitano, Silvia G. Priori.** (2008) *Therapeutic Strategies for Long-QT Syndrome - Does the Molecular Substrate Matter?* Circ Arrhythm and Electrophysiol 1:290-297.
36. **O. Anttonen, MD, M.J. Junttila, MD, H. Rissanen, MSc, A. Reunanen, MD, M. Viitasalo, MD, H. V. Huikuri, MD.** (2007) *Prevalence and Prognostic significance of Short QT Interval in Middle-Aged Finnish Population.* Circulation 116:714-720.
37. **MJ McPate, RS Duncan, C Hancox, HJ Witchel.** (2008) *Pharmacology of the short QT syndrome N588K-hERG K<sup>+</sup> channel mutation: differential impact on selected class I and Class III antiarrhythmic drugs.* British Journal of Pharmacology 155:957-966.
38. **Chinmay Patel, Charles Antzelevitch.** (2008) *Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes.* Pharmacol Ther 118(1):138-151.
39. **Calum J Redpath MB, Martin S Green, David H Birnie MD, Michael H Gollob MD.** (2009) *Rapid genetic testing facilitating the diagnosis of short QT syndrome.* Can J Cardiol 25(4):133-135.
40. **Martin Borggrefe, Christian Wolpert, Charles Antzelevitch, Christian Veltmann, Carla Giustetto, Fiorenzo Gaita.** (2005) *Short QT syndrome Genotype-phenotype correlations.* J Electrocardiology 38(4 Suppl):75-80.
41. **Chinmay Patel, Charles Antzelevitch.** (2008) *Cellular Basis for Arrhythmogenesis in an Experimental Model of the SQT1 form of the Short QT Syndrome.* Heart Rhythm 5(4):585-590.
42. **Charles Antzelevitch PhD, FAHA, Johnson Francis, MD, DM.** (2004) *Congenital Short QT Syndrome.*, Indian Pacing and Electrophysiology Journal 4(2):46-49.
43. **M. J. McPate, H. Zhang, J.M. Cordeiro, C.E. Dempsey, H.J. Witchel, J. C. Hancox.** (2009) *hERG1a/1b heteromeric currents exhibit amplified attenuation of inactivation in variant 1 short QT syndrome.* Biochemical and Biophysical Research Communications 386(1):111-117.
44. **Calum J Redpath, Martin S Green, David H Birnie, Michael H Gollob.** (2009) *Rapid genetic testing facilitating the diagnosis of short QT syndrome.* Can J Cardiol 25(4):133-135.
45. **Carla Giustetto, Fernando Di Monte, Christian wolpert, Martin Borggrefe, Rainer Schimpf, Pascal Sbragia, Gianpiero Leone, Philippe Maury, Olli Anttonen, Michel Haissaguerre, Fiorenzo Gaita.** (2006) *Short QT syndrome: Clinical findings and diagnostic-therapeutic implications.* European Heart Journal 27:2440-2447.
46. **Fiorenzo Gaita, Carla Giustetto, Francesca Bianchi, Christian Wolpert, Rainer Schimpf, Riccardo Riccardi, Stefano Grossi, Elena Richiardi, Martin Borggrefe.**

(2003) *Short QT Syndrome - A Familial Cause of Sudden Death*. *Circulation* 108:965-970.

47. **Matthias Paul, Joachim Gerss, Eric Schulze-Bahr, Thomas Wichter, Christian Vahlhaus, Arthur A.M. Wilde, Günter Breithardt, Lars Eckardt.** (2007) *Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada Syndrome: meta-analysis of worldwide published data*. *European Heart Journal* 28(17):2126-2133.

48. **Pedro Brugada, Begoña Benito, Ramon Brugada, Josep Brugada.** (2009) *Brugada Syndrome: Update 2009*. *Hellenic J Cardiol* 50:352-372.

49. **Begoña Benito, Josep Brugada, Ramon Brugada, Pedro Brugada.** (2009) *Brugada Syndrome*. *Rev Esp Cardiol* 62(11):1297-1315.

50. **Paula L. Hedley, Poul Jorgensen, Sarah Schlamowitz, Johanna Moolman-Smook, Jorgen K. Kanters, Valerie A. Corfielde, Michael Christiansen.** (2009) *The Genetic Basis of Brugada Syndrome: A Mutation Update*. *Human Mutation* 30(9):1256-1266.

51. **Aneta Kucharczyk-Foltyn, Maria Sniezek-Maciejewska, Maciej Dymek, Jerzy Sadowski, Marianna Janion.** (2007) *Brugada Syndrome: From diagnosis to treatment*. *Cardiology Journal* 14(5):429-435.

52. **Boyoung Joung, Kiwoong Kim, Yong-Ho Lee, Hyukchan Kwon, Hyun Kyoon Lim, Tae-Uen Kim, Young-Guk Ko, Moonhyoung Lee, Namsik Chung, Sunsoon Kim.** (2008) *Magnetic Dispersion of the Late Repolarization in Brugada Syndrome*. *Circulation Journal* 72:94-101.

53. **Anil K. Gehi, MD, Truong D. Duong MD, Louise D. Metz, MD, J. Anthony Gomes, MD, Davendra Mehta MD.** (2006) *Risk Stratification of Individuals With the Brugada Electrocardiogram*. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 17(6):577-583.

54. **Frédéric Sacher, Vincent Probst, Yoshito Iesaka, Peggy Jacon, Julien Laborderie, Frédérique Mizon-Gérard, Philippe Mabo, Sylvain Reuter, Dominique Lamaison, Yoshihide Takahashi, Mark D. O'Neill, Stéphane Garrigue, Bertrand Pierre, Pierre Jaïs.** (2006) *Outcome After Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Brugada Syndrome: A Multicenter Study*. *Circulation* 114:2317-2324.

55. **Eyal Nof, Charles Antzelevitch.** (2008) *Risk Stratification of Brugada Syndrome Revisited*. *Isr Med Assoc J* 10(6):462-464.

56. **Sumeet S. Chug, Kyndaron Reiner, Carmen Teodorescu, Audrey Evanado, Elizabeth Kehr, Mershed Al Samara, Ronald Mariani, Karen Gunson, Jonathan Jui.** (2008) *Epidmology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research implications*. *Prog Cardiovasc Dis* 51(3):213-228.

57. **Barry J. Maron, Paul D. Thompson, Michael J. Ackerman, Gary Balady, Stuart Berger, David Cohen, Robert Dimeff, Pamela S. Douglas, David W. Glover, Aldoph M. Hutter, Michael D. Krauss, Martin S. Maron, Matthew J. Mitten, William O. Roberts, James C. Puffer.** (2007) *Recommendations and Considerations*

*Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: Endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation 115:1643-1655.*