

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

Mirella Esmanhotto Facin Samesima

**Ablação epicárdica do substrato arritmogênico na síndrome de Brugada:
ensaio clínico mecanístico, randomizado, duplo-cego e controlado por
procedimento simulado**

São Paulo

2026

Mirella Esmanhotto Facin Samesima

**Ablação epicárdica do substrato arritmogênico na síndrome de Brugada:
ensaio clínico mecanístico, randomizado, duplo-cego e controlado por
procedimento simulado**

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Facin, Mirella Esmanhotto

Ablação epicárdica do substrato arritmogênico na síndrome de Brugada : ensaio clínico mecanístico, randomizado, duplo-cego e controlado por procedimento simulado / Mirella Esmanhotto Facin; Maurício Ibrahim Scanavacca, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Síndrome de Brugada 2.Ablação por cateter 3.Sistema nervoso autônomo 4.Arritmias cardíacas 5.Morte súbita cardíaca I.Scanavacca, Maurício Ibrahim, orient. II.Título

USP/FM/DBD-098/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Dedicatória

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu.”

(Eclesiastes 3:1)

A Deus, fonte da vida e da luz, por me guiar segundo o Seu tempo e a Sua vontade.

Aos meus pais, Carlos e Lenira, que, com tanta destreza, equilibram as artes da Medicina e da Vida, por me terem forjado com amor, dedicação e firmeza.

Aos meus irmãos, Giuseppe, Giulliano, Giovanni e Graziella, meus melhores amigos, fontes de orgulho e admiração.

Aos meus mestres, por despertarem em mim a sede e a paixão pelo conhecimento.

Ao meu marido, Nelson, companheiro de vida, e aos nossos filhos, Luca, Augusto, Giulia e Massimo, que dão sentido aos meus dias e tornam cada desafio mais leve e cada conquista mais significativa.

Agradecimentos

Ao meu orientador e mestre, Dr. Maurício Ibrahim Scanavacca, exímio eletrofisiologista e pesquisador de grande rigor científico. Sua curiosidade intelectual, raciocínio perspicaz e intervenções nos momentos mais críticos desta investigação foram fundamentais para a realização deste trabalho. Sou profundamente grata por me acolher de portas abertas, pela confiança depositada em meu trabalho e por disponibilizar toda a estrutura necessária ao desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço, sobretudo, pelo cuidado constante com minha formação técnica e científica e pela oportunidade de estudar um tema tão rico e desafiador.

Ao professor e amigo Dr. Francisco Darrieux, dono de um humor singular, de vasta cultura geral e de um compromisso inspirador com o ensino. Agradeço pelo incentivo constante, pela atenção dedicada ao meu desenvolvimento pessoal e profissional e pelas inúmeras oportunidades de crescimento que me proporcionou, no Brasil e no mundo afora, até a Itália. Sua contribuição prática e intelectual, especialmente nas fases de recrutamento e de seguimento clínico, foi crucial para a realização desta pesquisa. *Merci beaucoup!*

À minha amiga, Dra. Denise Tessariol Hachul, médica e professora exemplar, cujo grande conhecimento e olhar apaixonado pelas interações entre mente e corpo inspiraram profundamente meu caminho até aqui. Obrigada pelas conversas, pelos ensinamentos e pelos conselhos ao longo dessa jornada.

À equipe da Arritmia e da Eletrofisiologia, cuja dedicação tornou possível a realização deste trabalho. Ao Dr. Cristiano Pisani, que realizou todas as intervenções deste estudo com admirável destreza, compromisso e paciência. Suas contribuições técnicas e científicas ao longo dos últimos cinco anos foram imprescindíveis para o desenvolvimento desta pesquisa. Ao bioengenheiro Guilherme Conde, pela competência e pelo companheirismo durante as manhãs e tardes infindáveis de cada procedimento eletrofisiológico e de cada análise subsequente. Sua contribuição intelectual e prática fez toda a diferença neste trabalho. Aos Fellows da Arritmia e da Eletrofisiologia, que, com olhar curioso e genuína sede de conhecimento, abraçaram este projeto e zelaram por cada participante da pesquisa.

À enfermeira Ana Lúcia Coimbra, exemplo de força e superação, pelo apoio constante, mesmo nos momentos mais difíceis, e pelo cuidado dedicado a nós e aos pacientes.

Aos doutores José Luiz Oliva e João Luiz Piccioni e à toda a equipe de anestesia, pelo trabalho silencioso, porém fundamental.

À Biosense Webster (parte da Johnson & Johnson) e à sua equipe, especialmente Nissia Capello e Diego Nunes, por apostarem em nosso trabalho e por fornecerem suporte financeiro e técnico para a realização desta pesquisa.

Às equipes médicas e de enfermagem responsáveis pelo cuidado dos pacientes internados nas enfermarias, nas unidades de terapia intensiva e na unidade coronariana, pela competência e dedicação incansável.

Aos colegas e amigos do departamento de Arritmias Cardíacas — Luciana Sacilotto, Tan Chen Wu, Savia Christina Bueno, Esteban Rivarolla, Sissy Lara, Rodrigo Kulchetski, Muhieddine Chokr e Carina Hardy — profissionais extraordinários, pela parceria, pelo apoio e pela colaboração entre assistência e pesquisa ao longo de todos esses anos da minha formação. À Gabrielle D'Arezzo Pessente, pelo auxílio nas questões éticas e regulatórias deste projeto. À equipe do Marcapasso, especialmente aos doutores Anísio Pedrosa, Silvana Nishioka, Marcos Martinelli, Thiago Hueb e Cinthya Gomes, por monitorarem nossos pacientes mais graves.

Ao professor Dr. Éder Quintão e à minha amiga, Svetlana Matistskaya, bióloga e cientista, pelas suas importantes contribuições intelectuais e práticas em farmacologia. Esta pesquisa não teria sido possível sem vocês. À bióloga Andreia Kuramoto, guardiã das medicações. À Natalia Olivetti, Emanuelle Leoni e Lucas Lacerda Pires, por sua contribuição nas análises genéticas.

À divisão de Cardiologia Molecular da Fundação Salvatore Maugeri, em Pavia, especialmente aos doutores Silvia Priori e Andrea Mazzanti, referências mundiais em Cardiologia Genética e modelos de ética em pesquisa, pela amizade e pelo acolhimento.

Aos professores Carlos Alberto Pastore, William Chalela, Cesar Grupi, Wilson Mathias, Cesar Nomura, José Eduardo Krieger e Geraldo Lorenzi, por disponibilizarem serviço e estrutura de excelência para a avaliação e o cuidado integral de cada participante deste estudo.

Às secretárias Roberta Sbarro, Simone Torres e Luciana Amaral, por sua competência e dedicação. A toda a equipe do Serviço de Eletrocardiografia de Repouso e às secretárias Gisele Ferreira da Silva e Jennifer Galhardo, pelo profissionalismo e pela disponibilidade para organizar os inúmeros exames de eletrocardiograma e de Holter dos nossos pacientes. Ao amigo Francisco Marcelo Pereira, pelo conhecimento aplicado em informática e pelo auxílio no processo de randomização.

A todo o serviço de polissonografia, particularmente à secretária Maria Vanderlea Santos e aos técnicos Paulo Henrique Souza Fernandes e Fabiana Ferreira Moura, pela habilidade e pelo cuidado na realização dos exames. À Dra. Maria Cristina Abduch, pela capacidade técnica e pela atenção aos detalhes na avaliação ecocardiográfica dos nossos pacientes. Aos colegas Nemer Pichara, Beatriz Moreira, Ayub Ferreira Soares e à equipe do Teste Ergométrico, por sua dedicação, competência e proatividade.

Às senhoras Aline Mota Santos, Elaine Lagonegro Santana, Adriana Xavier, Camila Manduca, Ana Mota, Ana Paula Dias da Silva e Monique Fernandes de Souza, por conduzirem, com admirável eficiência, a agenda dos inúmeros procedimentos de pesquisa e de imagem.

À minha amiga e colega Dra. Nancy Tobias, maga do eletrocardiograma, que me ensinou a enxergar e interpretar esse exame. Obrigada pela paciência, pelo auxílio e pelo incentivo.

Aos colegas Horácio Pereira Gomes Filho e Bruna Affonso Madaloso, pela paciência e pela cobertura nos momentos em que precisei me dedicar a este trabalho.

Aos professores Luciano Drager, Luciana Sacilotto e Guilherme Drummond Fenelon Costa, pelas valiosas sugestões no processo de qualificação desta tese.

A toda a equipe da Pós-Graduação do InCor, especialmente Sidnei Silva, Cintia Gomes e Luana Guedes, pela constante ajuda e consultoria.

À minha amiga e professora Márcia Dancini, pelo profissionalismo e pela competência na edição e formatação do material científico.

Ao estatístico Rogério Ruscitto, pelo auxílio na análise dos dados e na interpretação dos resultados.

Aos pacientes e familiares que aceitaram participar deste estudo, por me confiarem o cuidado de suas próprias vidas. Sua coragem, generosidade e colaboração tornaram possível a realização desta pesquisa e reforçaram, a cada encontro, o verdadeiro propósito da Medicina.

Aos meus colegas do Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, especialmente ao Rafael Pedro e à Angélica Alves Rodrigues, por me incentivarem e me apoiarem ao longo dos anos de desenvolvimento desta pesquisa.

Aos meus professores Paulo Roberto Cruz Marquetti e Rui Fernando Pilotto, cuja prática assistencial me fez apaixonar pela Cardiologia e pela Genética Clínica.

Aos meus sogros, Anna Margarida Antongini Samesima e Marcus Nelson Samesima (*in memoriam*), pelo apoio contínuo.

A todos os meus familiares e amigos, que tornam meus dias mais leves e coloridos.

Aos meus pais, verdadeiros heróis, que, com seus exemplos e ensinamentos, conseguiram criar cinco filhos médicos. Tenho a certeza de que as apaixonantes discussões de casos clínicos à mesa do jantar, somadas ao carinho que dedicaram a cada um de nós, foram fundamentais para nossa escolha profissional.

À minha amiga e ajudante Rosemeire Maria da Silva, pelo cuidado e pela atenção dedicados à nossa família.

Ao meu marido, Nelson Samesima, amor da minha vida, que me inspira todos os dias com seu raciocínio firme e prático.

Aos meus filhos, Luca, Augusto, Giulia e Massimo, nosso maior tesouro. Que trilhem seus próprios caminhos com coragem e discernimento para alcançarem êxito em todas as searas da vida.

“Le cœur a ses raisons que la raison ne connaît point.”

Blaise Pascal, século XVII

Tradução livre: “O coração tem razões que a própria razão desconhece.”

Normatização adotada

Esta pesquisa está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editor* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ª edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2012

Abreviaturas dos títulos dos periódicos: de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Facin ME. Ablação epicárdica do substrato arritmogênico na síndrome de Brugada: ensaio clínico mecanístico, randomizado, duplo-cego e controlado por procedimento simulado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

Introdução: A síndrome de Brugada é uma condição genética caracterizada por um padrão eletrocardiográfico típico e risco aumentado de morte súbita cardíaca. Eventos arrítmicos comumente ocorrem durante a febre ou em situações de intensa resposta vagal. Na última década, a ablação por cateter de radiofrequência emergiu como um tratamento promissor, capaz de reduzir arritmias malignas e normalizar alterações eletrocardiográficas. Contudo, seus mecanismos fisiopatológicos permanecem pouco esclarecidos. Ademais, a segurança e a eficácia dessa abordagem foram avaliadas em um número limitado de ensaios randomizados sem controle com procedimento simulado. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da ablação epicárdica sobre a eletrofisiologia cardíaca e a função autonômica, bem como sua segurança e eficácia em pacientes com síndrome de Brugada. **Métodos:** Ensaio clínico unicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por procedimento simulado. Os participantes foram alocados (1:1) para ablação ou controle e acompanhados por, no mínimo, 12 meses. O desfecho primário foi o gradiente elétrico transmural (GET) do intervalo de ativação–recuperação (IAR), mensurado por cateteres endo e epicárdicos simultâneos e justapostos na região do substrato arritmogênico, predominantemente no trato de saída do ventrículo direito. As medidas foram realizadas antes e imediatamente após a intervenção, em condição basal, após estimulação vagal e após ajmalina. Os desfechos secundários incluíram áreas de potenciais elétricos anormais, complicações perioperatórias, padrão eletrocardiográfico, indução de arritmias ventriculares sustentadas em 1 ano e eventos arrítmicos com risco de vida (EARV), definidos como síncope arrítmica, terapia apropriada com cardiodesfibrilador implantável ou parada cardíaca súbita. **Resultados:** Vinte pacientes ($43,1 \pm 13,4$ anos; 90% homens) com padrão eletrocardiográfico tipo 1 espontâneo foram incluídos; um terço apresentava EARV prévios. As características basais foram semelhantes entre os grupos. Antes da intervenção, o GET médio foi de $51,8 \pm 34,2$ ms, aumentando após estimulação vagal ($68,6 \pm 37,1$ ms; $p = 0,032$) e ajmalina ($81,2 \pm 44,7$ ms; $p < 0,001$), devido ao prolongamento desproporcional do IAR endocárdico. Após a intervenção, o GET foi significativamente menor no grupo Ablação em relação ao Controle nas condições basal ($0,2 \pm 33,1$ vs. $69,7 \pm 42,6$ ms; $p = 0,001$), estimulação vagal ($-1,7 \pm 9,7$ vs.

76,0 ± 45,8 ms; $p < 0,001$) e ajmalina (4,9 ± 9,1 vs. 74,0 ± 34,6 ms; $p < 0,001$). A ablação aumentou a resposta epicárdica do IAR à estimulação vagal (de 6,9% para 17,3%) e reduziu significativamente a área de potenciais anormais (de 17,5 ± 5,1 para 0,2 ± 0,5 cm²; $p < 0,001$). Ocorreu um sangramento maior, tratado conservadoramente. Ao longo de 41,2 ± 16,3 meses, 80% dos pacientes submetidos à ablação apresentaram desaparecimento do padrão do tipo 1, em comparação com 0% no grupo Controle ($p < 0,05$). EARV e/ou indução de arritmias ventriculares sustentadas ocorreram em 50% dos controles e em nenhum paciente do grupo Ablação ($p = 0,033$). **Discussão:** A ablação epicárdica reduz significativamente o GET e a área de potenciais anormais na síndrome de Brugada, associando-se a maior resposta epicárdica ao estímulo vagal. O procedimento mostrou-se seguro e eficaz, atenuando a expressão fenotípica da doença no seguimento de médio prazo.

Palavras-chave: Síndrome de Brugada; Ablação por cateter; Sistema nervoso autônomo; Arritmias cardíacas; Morte súbita cardíaca.

Abreviações: GET: gradiente elétrico transmural; IAR: intervalo de ativação-recuperação; EARV: eventos arrítmicos com risco de vida.

Abstract

Facin ME. *Epicardial substrate-guided ablation in Brugada syndrome: a randomized, double-blind, sham-controlled, proof-of-concept trial [thesis]*. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

Background: Brugada syndrome is a genetic disorder characterized by a distinctive electrocardiographic pattern and an increased risk of sudden cardiac death. Arrhythmic events often occur during fever or heightened vagal activity. Over the past decade, catheter ablation has emerged as a promising treatment, reducing episodes of malignant arrhythmias and normalizing electrocardiographic features. However, its underlying physiological mechanisms remain unclear. Furthermore, the safety and efficacy of this approach have been evaluated in a limited number of randomized trials without a sham control. **Objective:** To evaluate the effects of epicardial ablation on cardiac electrophysiology and autonomic function, along with its safety and efficacy in patients with Brugada syndrome. **Methods:** This single-center, randomized, sham-controlled, blinded trial investigated the impact of epicardial ablation on patients with Brugada syndrome. Participants were randomized 1:1 to ablation or a sham procedure and followed for at least 12 months post-intervention. The primary outcome was the myocardial transmural electrical gradient (TEG) of the activation-recovery interval, taken between the endocardial and epicardial layers over the arrhythmogenic substrate, primarily in the right ventricular outflow tract. Measurements were obtained before and immediately after the intervention, at baseline, following vagal nerve stimulation, and intravenous ajmaline. Secondary endpoints included safety and effectiveness assessments, including area of abnormal electrical potentials, perioperative complications, electrocardiographic patterns, incidence of inducible sustained ventricular arrhythmias after 1 year, and life-threatening arrhythmic events (LTAE), defined as arrhythmic syncope, appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy, and sudden cardiac arrest. **Results:** Twenty consecutive patients (mean age 43.1 ± 13.4 years; 90% male) with spontaneous type 1 ECG were enrolled, and one-third had a history of LTAE. Baseline characteristics were similar across groups. Pre-intervention, the mean TEG was 51.8 ± 34.2 ms, which increased after vagal stimulation (68.6 ± 37.1 ms; $p = 0.032$) and ajmaline (81.2 ± 44.7 ms; $p < 0.001$) due to disproportionate endocardial ARI lengthening. Post-intervention, the TEG was significantly lower in Ablation than in Control at baseline (0.2 ± 33.1 vs. 69.7 ± 42.6 ms; $p = 0.001$), during vagal stimulation

(-1.7 ± 9.7 vs. 76.0 ± 45.8 ms; $p < 0.001$), and after ajmaline (4.9 ± 9.1 vs. 74.0 ± 34.6 ms; $p < 0.001$). Ablation improved the epicardial ARI response to vagal stimulation from 6.9% to 17.3% and significantly reduced the area of abnormal electrical potentials (17.5 ± 5.1 vs. 0.2 ± 0.5 cm²; $p < 0.001$). One major bleeding event occurred but was managed conservatively. Over an average of 41.2 months, 80% of ablation patients showed resolution of the Brugada type 1 ECG pattern, whereas none in the control group did ($p < 0.05$). LTAE or inducible sustained ventricular arrhythmias were recorded in 50% of controls but none in the ablation group ($p = 0.033$). **Discussion:** Epicardial ablation effectively reduces the transmural electrical gradient and the area of abnormal electrical potentials in patients with Brugada syndrome. This reduction is accompanied by an increased epicardial response to vagal nerve stimulation. The treatment appears safe and effective, significantly diminishing the phenotypic expression of Brugada syndrome during medium-term follow-up.

Keywords: Brugada Syndrome; Catheter ablation; Autonomic nervous system; Cardiac arrhythmias; Sudden cardiac death.

Abbreviations: TEG: transmural electrical gradient; ARI: activation-recovery interval; LTAE: life-threatening arrhythmic events.

Figura 1) Potencial de ação celular e mecanismos iônicos possivelmente envolvidos nas diferenças de ativação entre as fibras endo e epicárdicas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com síndrome de Brugada.....	31
Figura 2) Morfologia dos padrões eletrocardiográficos de Brugada.....	33
Figura 3) Posicionamento das derivações no tórax e conseqüentes variações no aspecto eletrocardiográfico, a depender da região onde os sinais elétricos são capturados.....	35
Figura 4) Diagrama de fluxo CONSORT 2025: rastreamento, inclusão, alocação, seguimento e análise do estudo.....	50
Figura 5) Principais etapas do procedimento eletrofisiológico principal.....	53
Figura 6) Imagem radioscópica mostrando o posicionamento dos cateteres cardíacos durante o procedimento eletrofisiológico principal.....	55
Figura 7) Eletrocardiograma de superfície pré-ablação, mapa de voltagem epicárdico com pontos de eletrogramas anormais durante a demarcação da área a ser abordada e eletrocardiograma de superfície registrado após a intervenção.....	57
Figura 8) Imagem radioscópica mostrando o posicionamento do cateter na veia jugular interna para a aplicação do estímulo elétrico no nervo vago.....	58
Figura 9) Gradiente elétrico transmural.....	62
Figura 10) Ajuste das medidas do tempo de repolarização conforme a morfologia do segmento ST e da onda T.....	63

Figura 11) Algoritmo de decisão clínica utilizado para recomendar implante de cardiodesfibrilador aos participantes, de acordo com as diretrizes vigentes, independentemente da alocação do tratamento.....	66
Figura 12) Comparação entre as médias do IAR e do gradiente elétrico transmural, no momento basal, após estimulação vagal mista e após ajmalina intravenosa, pré-intervenção.....	77
Figura 13) Área de potenciais elétricos anormais no mapa de duração e sua distribuição nos diferentes momentos avaliados, antes da intervenção.....	78
Figura 14) Gradiente elétrico transmural do IAR e sua distribuição entre os diferentes grupos e momentos do tratamento, antes e após a intervenção.....	79
Figura 15) Distribuição do intervalo de ativação-recuperação epicárdico e sua comparação entre os diferentes grupos e os momentos do tratamento, antes e após a intervenção.....	80
Figura 16) Duração do eletrograma e avaliação da sua distribuição entre os diferentes grupos e momentos do tratamento.....	81
Figura 17) Área de potenciais elétricos anormais e sua distribuição por grupos e momentos do tratamento.....	81
Figura 18) Mapeamento eletroanatômico e sinais bipolares adquiridos antes e imediatamente após a ablação.....	82
Figura 18) Evolução dos achados eletrocardiográficos no primeiro ano após a ablação.....	85

Quadro 1) Recomendações para o diagnóstico da síndrome de Brugada conforme as diretrizes europeias de 2022.....	34
Quadro 2) Sistema de pontuação de Shanghai, proposto para o diagnóstico da síndrome de Brugada.....	37

Tabela 1) Cronograma de visitas clínicas e de exames complementares antes da intervenção e durante o seguimento dos participantes.....	68
Tabela 2) Distribuição dos dados demográficos e clínicos basais entre os grupos de tratamento.....	74
Tabela 3) Medidas-resumo das variáveis do estudo eletrofisiológico e do mapeamento eletroanatômico e sua distribuição nos grupos de tratamento antes da intervenção.....	76
Tabela 4) Análise descritiva do intervalo de ativação-recuperação e do gradiente elétrico transmural e de suas distribuições entre os grupos e os momentos do tratamento.....	77
Tabela 5) Avaliação estatística das diferenças observadas na distribuição do intervalo de ativação-recuperação (IAR) e do gradiente elétrico transmural do IAR entre grupos e momentos do tratamento.....	79
Tabela 6) Ocorrência do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada ao longo dos momentos dos dois estudos eletrofisiológicos, segundo os grupos e os resultados dos testes de associação.....	88
Tabela 7) Ocorrência do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada ao longo dos 12 meses de seguimento após a intervenção, segundo os grupos e os resultados dos testes de associação.....	91
Tabela 8) Carga do padrão eletrocardiográfico de Brugada do tipo 1 no Holter de 24 horas com 12 derivações + derivações superiores ao longo do seguimento clínico.....	92
Tabela 9) Ocorrência de eventos arrítmicos com risco de vida e arritmias ventriculares sustentadas induzidas por estimulação ventricular programada durante o período de seguimento.....	93

AJM: ajmalina
APDA: área de potenciais com duração anormal
BAS: basal
BIS: índice bispectral
CDI: cardioversor e desfibrilador implantável
ECG: eletrocardiograma
ECG-AR: eletrocardiograma de alta resolução
EEF: estudo eletrofisiológico
EG: eletrograma
EIC: espaço intercostal
ENDO: endocárdio
EPI: epicárdio
EVM: estimulação vagal mista
EVP: estimulação ventricular programada
FA: fibrilação atrial
FV: fibrilação ventricular
GET: gradiente elétrico transmural
HMF: história mórbida familiar
IAR: intervalo de ativação-recuperação
IV: intravenoso
MIBG: metaiodobenzilguanidina
ms: milissegundos
MS: morte súbita
PCR: parada cardiorrespiratória
PEB: padrão eletrocardiográfico de Brugada
PEP: procedimento eletrofisiológico principal
PREV: período refratário efetivo ventricular
QRSf: fragmentação do complexo QRS
RF: radiofrequência
RP: repolarização precoce
SB: síndrome de Brugada
SNA: sistema nervoso autônomo

TA: tempo de ativação

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TE: teste ergométrico

TR: tempo de repolarização

TV: taquicardia ventricular

TVS: taquicardia ventricular sustentada

VCG: vetorcardiograma

VSVD: via de saída do ventrículo direito

1. Introdução.....	28
1.1. Aspectos históricos, importância e epidemiologia	29
1.2. Fisiopatologia	30
1.3. Diagnóstico	33
1.4. Prognóstico	38
1.5. Tratamento	39
1.5.1. A ablação na síndrome de Brugada	40
1.6. Hipótese do estudo	44
2. Objetivos.....	44
2.1. Principal	45
2.2. Secundários	45
3. Material e métodos.....	46
3.1. Desenho do estudo	47
3.1.1. Delineamento	47
3.1.2. Cenário	47
3.1.3. Parecer do comitê de ética em pesquisa local	47
3.1.4. Registro do estudo em bases internacionais	48
3.1.5. Financiamento	48
3.2. População	48
3.2.1. Tamanho da amostra	48
3.2.2. Recrutamento e triagem	48
3.2.3. Elegibilidade	49
3.2.4. Amostragem, seleção e inclusão	51
3.3. Avaliação clínica pré-intervenção	51
3.4. Procedimento eletrofisiológico principal	52
3.4.1. Anestesia	53
3.4.2. Estudo eletrofisiológico convencional e mapeamento eletroanatômico	54
3.4.2.1. Estimulação ventricular programada	56
3.4.2.2. Mapeamento eletroanatômico	56
3.4.2.3. Registro do potencial elétrico transmural	60

3.4.3. Intervenção principal	64
3.4.4. Reavaliação após intervenção	64
3.5. Randomização e sigilo de alocação	65
3.6. Cegamento	65
3.7. Seguimento clínico após a intervenção	66
3.8. Caracterização dos desfechos	69
3.9. Análise estatística	70
4. Resultados.....	72
4.1. Dados gerais	73
4.2. Avaliação da concordância entre os examinadores	75
4.3. Estudo eletrofisiológico convencional, mapeamento eletroanatômico, medidas unipolares e gradiente elétrico transmural antes da intervenção	75
4.4. Resposta eletrofisiológica às manobras provocativas antes da intervenção	80
4.5. Resposta eletrofisiológica imediatamente após a intervenção: sinais unipolares, área de potenciais elétricos anormais, ocorrência do padrão eletrocardiográfico tipo 1 e resposta à estimulação ventricular programada	83
4.6. Riscos e complicações perioperatórias	88
4.7. Seguimento clínico	89
5. Discussão.....	94
5.1. Avaliação eletrofisiológica antes da intervenção	96
5.2. Avaliação eletrofisiológica imediatamente após a intervenção	98
5.3. Interpretação mecanística	100
5.4. Considerações sobre a segurança da intervenção	100
5.5. Eficácia da intervenção durante o seguimento	101
5.6. Considerações finais	104
5.7. Conclusão	107

6. Referências bibliográficas.....	108
7. Apêndices.....	120
8. Anexos.....	131

1.1. Aspectos históricos, importância e epidemiologia

Ondas J proeminentes, supradesnivelamento côncavo do segmento ST e ondas T negativas nas derivações precordiais direitas foram inicialmente descritos como uma variante da normalidade, de relevância no diagnóstico diferencial do infarto agudo do miocárdio.(1)

A primeira suspeita de sua associação à fibrilação ventricular (FV) surgiu em 1989 (2) e foi confirmada, poucos anos mais tarde, por meio da memorável publicação dos irmãos Brugada, que apresentaram à comunidade científica uma nova entidade clínica e eletrocardiográfica,(3) hoje conhecida pelo sobrenome desses autores.

A síndrome de Brugada (SB) é uma desordem genética marcada por achados eletrocardiográficos peculiares, associados a um risco elevado de arritmias cardíacas potencialmente fatais.(3) O conhecimento acumulado desde sua descrição promoveu a doença de achado raro e curioso a uma importante questão de saúde. A crescente conscientização da comunidade médica levou a um aumento no número de diagnósticos. Atualmente, a síndrome afeta 3-5 em cada 10.000 indivíduos no mundo, com prevalência variável conforme a amostra, a região geográfica ou a etnia analisadas.(4-6) Considerada responsável por 4 a 12% de todas as mortes súbitas globais e por um quinto das que ocorrem em corações estruturalmente normais,(7, 8) a SB é mais prevalente na Ásia, onde aparece como a segunda causa mais frequente de óbito entre homens com menos de 40 anos de idade.(9)

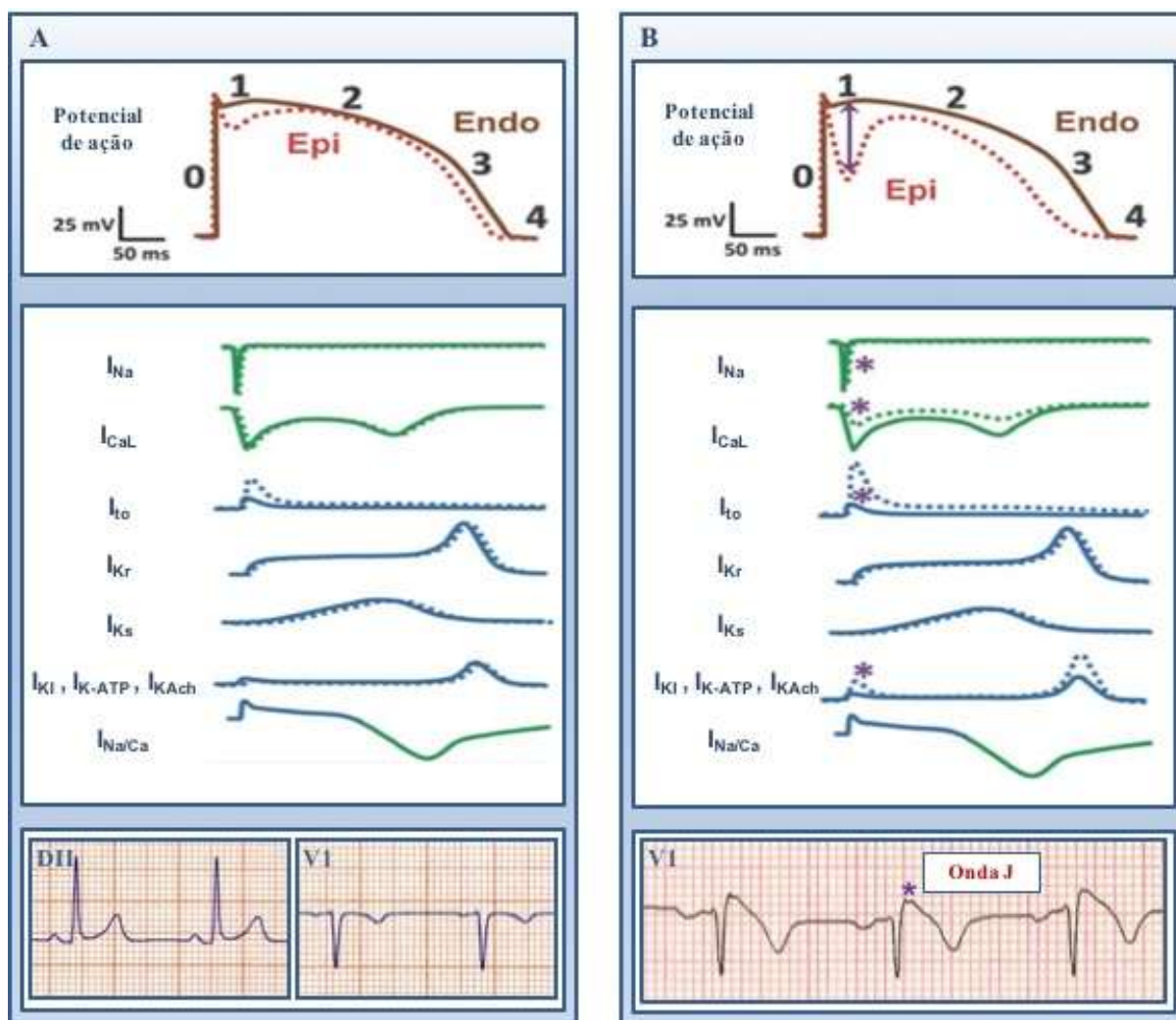
Com diagnóstico fortuito por meio de exames de rotina, a síndrome de Brugada geralmente é silenciosa e permanece como tal na maioria dos pacientes. Casos sintomáticos predominam no sexo masculino, com auge entre a terceira e a quinta décadas de vida, e são raros nos extremos etários.(7) O quadro clínico caracteriza-se por arritmias, como bradicardia, taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV), que podem levar à síncope e à morte súbita cardíaca.(10, 11) Arritmias supraventriculares, mais comumente a fibrilação atrial (FA), ocorrem em até 20% dos pacientes.(12) Os sintomas geralmente surgem durante o repouso, em condição vagotônica ou febril, sendo raros durante a atividade física.(13, 14)

1.2. Fisiopatologia

A síndrome de Brugada é uma canalopatia cardíaca autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável, definida pelo mau funcionamento de proteínas envolvidas no transporte iônico transmembranoso.(13, 15) A disfunção geneticamente mediada dos canais iônicos leva ao desbalanço entre as correntes de despolarização e repolarização responsáveis pela gênese do potencial de ação celular.(11, 16) Mutações em 23 genes, envolvendo proteínas carreadoras de sódio, potássio e cálcio, possivelmente contribuem para a manifestação fenotípica da doença.(11) A mutação do gene SCN5A, que codifica a subunidade alfa do canal de sódio $Na_v 1.5$, levando à perda de função, foi a primeira a ser reportada, é a mais frequente nos casos de genotipagem positiva e permanece como a única considerada causativa.(11, 16) Apesar do aumento progressivo no número de associações gene-doença conhecidas, variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas são detectadas em menos de 30% dos casos clinicamente comprovados, o que tem posto à prova o padrão de herança mendeliana monogênica classicamente proposto e reforçado a importância dos escores de risco poligênicos.(11)

As manifestações clínicas e eletrocardiográficas da síndrome relacionam-se primariamente a distúrbios de condução e gradientes de voltagem, transmuralis e epicárdicos, que resultam de uma complexa interação entre fatores genéticos, microestruturais, fisiológicos e ambientais.(17) Duas teorias não mutuamente excludentes embasam o substrato arritmogênico da síndrome de Brugada: a da repolarização e a da despolarização celular.(14, 16) De acordo com a primeira, a disfunção dos canais iônicos favorece as correntes de repolarização celular. Seja por diminuição do influxo de sódio (I_{Na}) ou de cálcio (I_{Ca}), seja pelo aumento do efluxo de potássio (I_K), ocorre um encurtamento do potencial de ação, mais pronunciado no epicárdio da via de saída do ventrículo direito (VSVD).^(14, 16) Nessa região, devido à maior densidade de canais I_{to} , responsáveis pelo efluxo rápido de potássio, a curva de potencial de ação apresenta uma incisura mais pronunciada na fase 1, com atenuação ou mesmo desaparecimento do domo da fase 2 (14, 16) – Figura 1. Como consequência, observa-se dispersão transmural e epicárdica da repolarização. A presença de fibras total e parcialmente repolarizadas lado a lado resulta em heterogeneidade da despolarização, com surgimento de potenciais elétricos tardios e fragmentados em algumas regiões miocárdicas, que ficam vulneráveis à ocorrência de arritmias cardíacas relacionadas ao fenômeno de reentrada.(14, 16)

Figura 1) Potencial de ação celular e mecanismos iônicos possivelmente envolvidos nas diferenças de ativação entre as fibras endo e epicárdicas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com síndrome de Brugada.



Em condições normais (A), a duração do potencial de ação é um pouco menor no epicárdio, com incisura tênue na fase 1, ligeiramente mais pronunciada do que no endocárdio. Em indivíduos com síndrome de Brugada (B), as alterações das correntes iônicas levam a um encurtamento significativo do potencial de ação, principalmente no epicárdio da VSVD, devido à elevada atividade I_{to} nessa região. As curvas do potencial de ação evidenciam acentuação da incisura na fase 1 e diminuição do domo na fase 2 (setas). Essas alterações levam ao aparecimento de ondas J nas derivações precordiais direitas dos pacientes com síndrome de Brugada (asterisco).

Observações: O potencial de ação epicárdico e as correntes iônicas por ele responsáveis foram representados por linhas pontilhadas. O potencial de ação endocárdico e as correntes iônicas a ele associadas foram representados por linhas contínuas. As correntes iônicas em verde relacionam-se à despolarização celular e as em azul, à repolarização celular. Os mecanismos iônicos tidos como responsáveis pelo aparecimento da onda J, com base em estudos experimentais e dados genéticos, foram marcados com um asterisco.

I_{Na} = influxo de sódio; I_{CaL} = influxo de cálcio; $I_{Na/Ca}$ = canal de troca sódio-cálcio; I_{to} = efluxo transitório rápido de potássio; I_{Ks} = corrente retificadora tardia do tipo lenta de potássio (*slow delayed rectifier current*); I_{Kr} = corrente retificadora tardia do tipo rápida de potássio (*rapid delayed rectifier current*); I_{K1} = corrente retificadora de potássio; I_{K-ATP} = bomba de potássio movida a ATP; I_{KAch} = canal de potássio ativado por acetilcolina.

Fonte: Adaptada de Obeyesekere *et al.*(18)

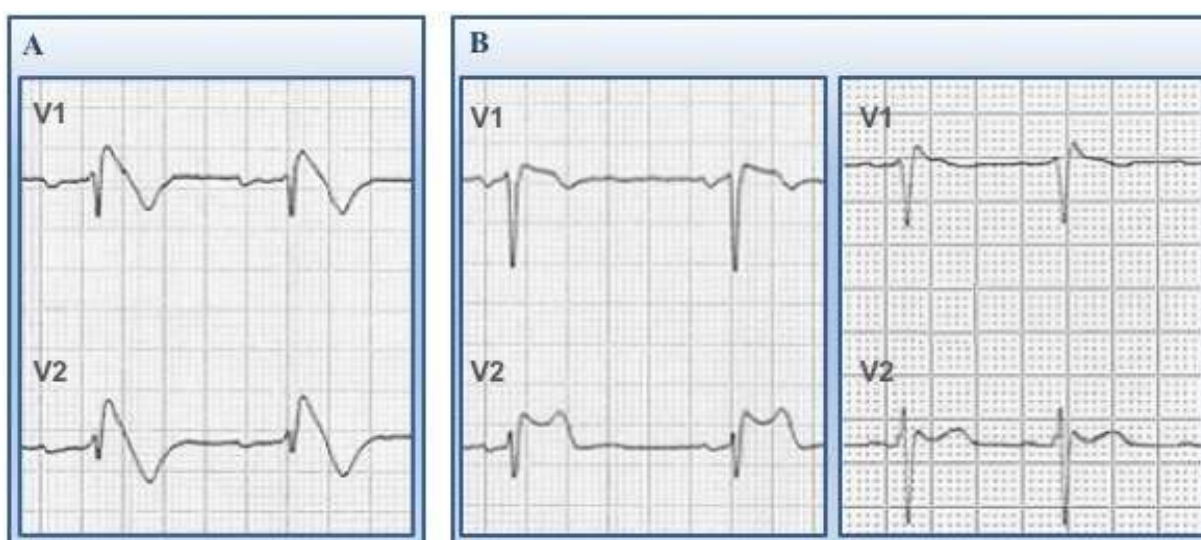
Por outro lado, apesar de a síndrome ter sido originalmente descrita como desordem elétrica primária,(7, 8, 19) alterações microestruturais – i.e. fibrose e redução da conexina Cx43 – foram descritas em amostras epicárdicas da VSVD.(20, 21) A modificação heterogênea da arquitetura histológica do miocárdio, somada aos distúrbios genéticos e moleculares referidos, promove uma descontinuidade na condução do estímulo elétrico, o que, de acordo com a hipótese da despolarização, exerce papel fundamental na determinação fenotípica.(8, 19) O detalhamento da atividade elétrica cardíaca em indivíduos com SB, através de mapeamento elétrico de superfície acoplado à tomografia cardíaca, demonstrou que distúrbios da despolarização coexistem com uma acentuada dispersão da repolarização na via de saída do ventrículo direito, sugerindo que as hipóteses descritas com efeito se complementam.(22)

Esse substrato arritmogênico, entretanto, não é estanque – pelo contrário, apresenta natureza dinâmica e modulável por fatores fisiológicos e ambientais, que podem desmascarar alterações eletrocardiográficas ou precipitar o surgimento de arritmias.(13, 23-25) O controle autonômico do sistema cardiovascular merece destaque nesse contexto. Ao contrário do que ocorre na maioria das doenças, pacientes com SB têm seu fenótipo agravado em situações de maior atividade vagal, que usualmente figuram como o principal cenário dos eventos arrítmicos.(13, 16, 26) O registro de alterações eletrocardiográficas típicas é mais comum na fase de recuperação do teste ergométrico, quando se associa a pior prognóstico.(26) Betabloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos e agonistas vagais podem não só revelar o fenótipo eletrocardiográfico, mas também agravar os sintomas da doença.(13, 14, 24) Distúrbios respiratórios do sono são aparentemente mais comuns nos indivíduos com SB, relacionando-se à deterioração da regulação autonômica cardíaca e ao aumento do risco de arritmias e morte súbita.(27, 28) A febre aumenta a incidência do PEB do tipo 1 e de arritmias cardíacas em pacientes acometidos.(14, 24) Antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, lítio, agentes anestésicos, álcool, cocaína e uma lista de outras drogas ou fármacos (<http://www.brugadadrugs.org>) podem acentuar as manifestações eletrocardiográficas da doença e levar a desfechos adversos.(13, 14, 24)

1.3. Diagnóstico

As alterações eletrocardiográficas constituem a característica fundamental da síndrome de Brugada. O achado típico foi originalmente descrito como uma variante do bloqueio de ramo direito.(3) Atualmente, dois padrões, compostos por variações morfológicas de onda J, segmento ST e onda T, são reconhecidos – Figura 2.(24)

Figura 2) Morfologia dos padrões eletrocardiográficos de Brugada.



A) Padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada. B) Padrões eletrocardiográficos do tipo 2

Fonte: Modificada de Facin M.(17)

- Padrão eletrocardiográfico de Brugada do tipo 1: caracterizado por supradesnível do segmento ST ≥ 2 mm, com concavidade superior e ondas T negativas em V1 e V2.
- Padrão eletrocardiográfico de Brugada do tipo 2: combinação dos padrões designados como tipos 2 e 3 em consenso prévio,(7) apresenta ondas r' de pelo menos 0,2 mV de amplitude, seguidas da elevação convexa ou “em sela” do segmento ST $\geq 0,5$ mm, com ondas T positivas em V2 e de formato variável em V1.

De acordo com o consenso europeu mais recente, o diagnóstico da SB baseia-se na identificação do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 em indivíduos sem cardiopatia estrutural significativa ou outras condições que possam levar a achados eletrocardiográficos

semelhantes.(13, 24) – Quadro 1. O padrão do tipo 2, embora suspeito, não é diagnóstico e requer investigação suplementar.

Quadro 1) Recomendações para o diagnóstico da síndrome de Brugada conforme as diretrizes europeias de 2022.

Recomendação	Classe	Nível de evidência
A SB é diagnosticada em pacientes com PEB tipo 1 espontâneo e sem outras doenças cardíacas	I	C
A SB é diagnosticada em sobreviventes de parada cardíaca por TV/FV, sem outras doenças cardíacas, com PEB tipo 1 induzido por bloqueador de canal de sódio	I	C
O teste genético para SCN5A é recomendado em probandos com SB	I	C
O diagnóstico de SB deve ser considerado em pacientes sem outras cardiopatias, com PEB tipo 1 induzido e pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> - Síncope arritmica ou respiração agônica noturna - História familiar de SB - História familiar de morte súbita (<45 anos), autópsia negativa e circunstância suspeita para SB 	IIa	C
O diagnóstico de SB pode ser considerado em pacientes assintomáticos, sem outras cardiopatias, com PEB tipo 1 induzido	IIb	C
Testes com bloqueadores de canais de sódio não são recomendados em pacientes que já exibem o PEB tipo 1 de forma espontânea	III	C

SB: síndrome de Brugada; PEB: padrão eletrocardiográfico de Brugada.

Classe de recomendação:

- I) Recomendado ou indicado: evidência ou consenso geral de que um determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz.
- II) Evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade ou eficácia de um determinado tratamento ou procedimento, subdividida em:
 - IIa) Deve ser considerado: o peso das evidências/opiniões é a favor da utilidade ou da eficácia.
 - IIb) Pode ser considerado: a utilidade/eficácia é menos comprovada por evidências ou por opiniões.
- III) Não recomendado: evidência ou consenso geral de que o tratamento ou procedimento em questão não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

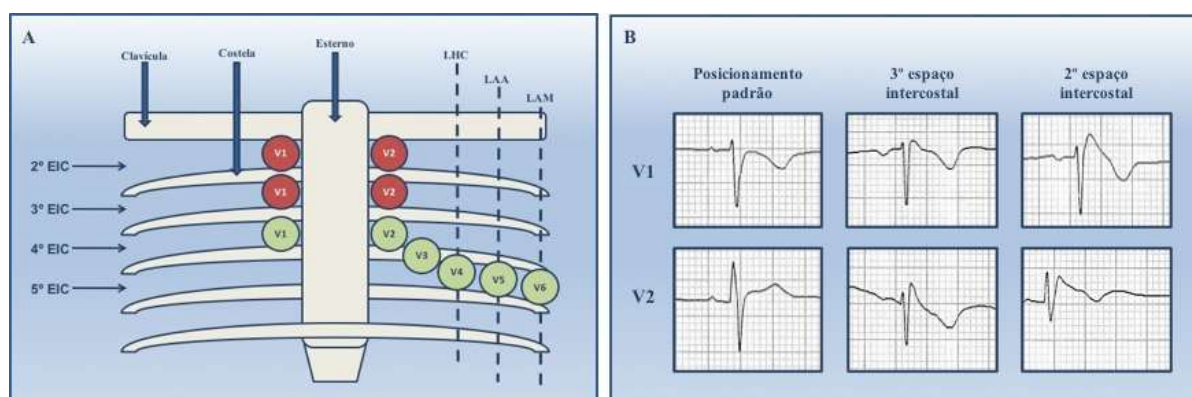
Nível de evidência:

- A) Dados derivados de vários ensaios clínicos aleatórios ou de metanálises.
- B) Dados derivados de um único ensaio clínico aleatório ou de grandes estudos não aleatórios.
- C) Dados derivados de pequenos estudos, de registros retrospectivos e da opinião de especialistas.

Fonte: Adaptado de Zeppenfeld *et al.*(29)

Devido à frequente localização do substrato na via de saída do ventrículo direito, as alterações eletrocardiográficas da SB são melhor observadas nas derivações precordiais V1 e V2, que podem ser deslocadas superiormente, para o segundo ou terceiro espaço intercostal (EIC) de forma a aumentar a sensibilidade do exame (13, 14, 24) – Figura 3.

Figura 3) Posicionamento das derivações no tórax e conseqüentes variações no aspecto eletrocardiográfico, a depender da região onde os sinais elétricos são capturados.



Configuração dos eletrodos no tórax (A) com as derivações verdes posicionadas de maneira convencional e as vermelhas nos EIC superiores. Em B, observam-se variações no padrão eletrocardiográfico de um mesmo paciente quando V1 e V2 são posicionados em espaços intercostais distintos.

EIC: espaço intercostal; LHC: linha hemiclavicular; LAA: linha axilar anterior; LAM: linha axilar média.

Fonte: Modificada de Facin M.(17)

A análise tridimensional da atividade elétrica cardíaca por meio do vetorcardiograma (VCG) pode contribuir para a detecção do PEB e para a avaliação diagnóstica diferencial.(30) Flutuações ou mesmo intermitência dos achados eletrocardiográficos são comuns e podem dificultar o reconhecimento da síndrome.(8, 25) Registros seriados do ECG e sistemas de monitorização ambulatorial, como o Holter de 24 horas com 12 derivações, preferencialmente com derivações superiores, aumentam as chances de se obter um traçado diagnóstico.(23)

Manobras provocativas também podem ser utilizadas com esse intuito, a exemplo do teste do “estômago cheio” – obtenção do eletrocardiograma antes e após uma grande refeição (16) – e do teste ergométrico.(26) Testes farmacológicos com bloqueadores dos canais de sódio – ajmalina, flecainida, procainamida, disopiramida ou propafenona – podem ser úteis na investigação de pacientes com ECG basal não diagnóstico, principalmente na presença de

sintomas ou de história familiar positiva para MS precoce (≤ 45 anos) ou para SB.(13, 14, 16, 29) A acurácia dos testes farmacológicos, todavia, vem sendo questionada, já que a indução do PEB do tipo 1 ocorre em 2-4% dos indivíduos saudáveis.(29) Além disso, um resultado negativo nem sempre significa ausência de doença.(14)

A genotipagem ainda tem uso limitado para fins diagnósticos, o que se deve, em grande parte, à heterogeneidade genética e clínica da doença.(16, 29) A mutação causativa é atualmente identificada em apenas um terço dos casos.(11, 29) Ademais, graças ao fenômeno de penetrância incompleta e à prevalência de mutações de significado incerto, o valor preditivo positivo do teste genético permanece baixo.(13, 14, 31)

Dadas as diferentes nuances na apresentação clínica, um consenso de especialistas propôs o escore de Shanghai para facilitar o diagnóstico da SB.(16) Nesse escore, variáveis clínicas e laboratoriais recebem pesos distintos e são somadas para determinar a probabilidade diagnóstica – Quadro 2. A pontuação ainda pode auxiliar na classificação de risco, visto que escores mais altos geralmente relacionam-se à maior gravidade.(32)

Quadro 2) Sistema de pontuação de Shanghai, proposto para o diagnóstico da síndrome de Brugada.

CRITÉRIO AVALIADO		PONTOS
I. Eletrocardiograma (derivações convencionais ou superiores) *		
A. PEB tipo 1 espontâneo		3,5
B. PEB tipo 1 induzido por febre		3,0
C. PEB tipo 1 induzido por bloqueadores dos canais de sódio		2,0
II. História clínica *		
A. Parada cardíaca inexplicada ou TV polimórfica ou FV documentadas		3,0
B. Respiração agônica noturna		2,0
C. Síncope arritmica		2,0
D. Síncope de etiologia incerta		1,0
E. Fibrilação ou <i>flutter</i> atrial em pacientes com < 30 anos e sem outra etiologia		0,5
III. História familiar *		
A. Familiar de primeiro ou segundo grau com diagnóstico definitivo de SB		2,0
B. Familiar de primeiro ou segundo grau com suspeita de SB		1,0
C. Morte súbita inexplicada com autópsia negativa em familiar de primeiro ou segundo grau < 45 anos		0,5
IV. Genotipagem		
A. Mutação patogênica ou provavelmente patogênica ou para a SB		0,5
ESCORE (requer ao menos 1 achado eletrocardiográfico)		
≥ 3,5 pontos Diagnóstico provável de SB	2-3 pontos Diagnóstico possível de SB	< 2 pontos Escore não diagnóstico

* Atribuir pontos apenas ao item com a pontuação mais alta nessa categoria.

Fonte: Adaptado de Antzelevitch C *et al.*(16)

Os exames laboratoriais e de imagem para avaliação anatômica revelam pouca ou nenhuma alteração, mas são importantes para excluir outras situações que podem apresentar um padrão Brugada-símile ao ECG. Isquemia miocárdica, pericardite, miocardite, tromboembolismo pulmonar, hipercalemia, hipercalcemia, hipotermia e o uso de alguns fármacos são exemplos de situações agudas, cujas anormalidades eletrocardiográficas são reversíveis, uma vez tratado ou removido o evento causal.(13, 14, 24) Dentre as condições persistentes, hipertrofia do ventrículo esquerdo, coração do atleta, doença de Chagas,

cardiomiopatia arritmogênica, doenças neuromusculares e *pectus excavatum* são as mais comuns e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.(13, 14, 24) Por mimetizarem o fenótipo da síndrome de Brugada, essas condições são rotuladas por alguns autores como “fenocópias”, termo que deve ser utilizado com cautela, uma vez que pressupõe a ausência de predisposição genética para a síndrome, dado indisponível na maioria dos casos.(14)

1.4. Prognóstico

Indivíduos com síndrome de Brugada apresentam maior risco de arritmias e de morte súbita quando comparados à população em geral.(13, 24, 33) Entretanto, o amplo leque fenotípico da doença faz com que esse risco não se distribua de maneira uniforme entre os pacientes.(17) A história pregressa de eventos arrítmicos potencialmente fatais – parada cardiorrespiratória, episódios documentados de TV sustentada ou FV e síncope arrítmica – relaciona-se a pior prognóstico. A incidência de fibrilação ventricular em pacientes reanimados de parada cardíaca ou com TV/FV prévia atinge quase 50% ao longo de 10 anos.(29, 33) Nos casos de síncope arrítmica, o risco de arritmias ameaçadoras à vida é de aproximadamente 1,9% ao ano – quatro vezes maior do que nos sujeitos assintomáticos, que perfazem a maioria dos casos recém-diagnosticados.(29, 33) Conquanto a ausência de sintomas tenha sido associada a um melhor prognóstico, de acordo com a literatura, um em cada três indivíduos com SB apresenta morte súbita como a primeira manifestação da doença.(13) Além disso, dentre os pacientes reanimados após PCR, quase 70% não apresentavam sintomas arrítmicos antes do evento quase fatal.(34) Pacientes assintomáticos são, portanto, os maiores beneficiários de uma estratégia adicional de avaliação de risco e, talvez, de novas ferramentas terapêuticas.(17)

A presença espontânea do PEB tipo 1 nas derivações precordiais (35, 36) e periféricas,(33) a repolarização precoce ínfero-lateral (14, 33) e a fragmentação do complexo QRS (37) têm sido associadas à maior propensão para arritmias.(29) Alguns desses parâmetros eletrocardiográficos foram incorporados a escores que ainda são de pouca utilidade em pacientes com risco intermediário.(29) Outros, como a duração do intervalo PR (38) e do complexo QRS,(39) a presença de ondas S em DI,(40, 41) a amplitude das ondas Q e R em

aVR,(42) a duração do intervalo QT corrigido nas derivações precordiais e a relação entre o pico e o término da onda T,(43) necessitam de maior validação. O surgimento do padrão de Brugada durante o período de recuperação do teste ergométrico,(26) o aumento dos índices de microalternância da onda T (44) e as alterações do padrão circadiano da variabilidade da frequência cardíaca identificadas no Holter 24h,(45) a presença de potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR),(46) além de algumas variantes genéticas, também foram associados a pior prognóstico.(47, 48) A estimulação elétrica programada pode auxiliar na determinação da conduta em pacientes assintomáticos que expressam espontaneamente o PEB do tipo 1 (29) – a indução de arritmias ventriculares sustentadas associa-se a maior risco de eventos arrítmicos graves, principalmente se ocorrer após um ou dois extraestímulos.(35) A medida do período refratário efetivo ventricular (PREV) ao estudo eletrofisiológico (EEF) relaciona-se a pior prognóstico quando < 200 ms.(49)

1.5. Tratamento

Atualmente, a única terapia de primeira linha para a profilaxia da morte súbita arrítmica em pacientes com SB é o Cardioversor e Desfibrilador Implantável (CDI) (13, 14, 50) que, além de ter custo elevado, apresenta taxas não desprezíveis de complicações (8,9% ao ano).(51) As diretrizes atuais recomendam o implante do CDI nos sobreviventes de PCR (Classe I), nos pacientes com episódios documentados de TV/FV (Classe I) e naqueles com padrão eletrocardiográfico tipo 1 de Brugada e síncope arrítmica (Classe IIa), já que, nesses casos, a chance de recorrência de eventos arrítmicos com risco de vida é elevada.(13, 29, 50) A maioria dos indivíduos acometidos, entretanto, não têm sintomas à época do diagnóstico e, por apresentarem baixa incidência de eventos arrítmicos (0,5% ao ano), geralmente não são contemplados como candidatos ao CDI.(37) Por exceção, indivíduos assintomáticos com TV/FV induzidas durante estimulação ventricular programada podem ser considerados para implante do dispositivo (Classe IIb). A dificuldade em avaliar com precisão o risco individual de arritmias fatais em pacientes com síndrome de Brugada tem impulsionado a busca por novas ferramentas, não apenas prognósticas, mas também terapêuticas.

Um número crescente de pesquisas tem demonstrado a eficácia da quinidina e da ablação por radiofrequência para suprimir episódios de arritmias ventriculares sustentadas.(29, 50) De acordo com as diretrizes mais recentes, esses tratamentos podem ser indicados em casos de terapia apropriada pelo CDI ou em pacientes sintomáticos que manifestem espontaneamente o padrão de Brugada do tipo 1, quando o CDI for inviável.(29, 50) Embora útil na prevenção de arritmias ventriculares, segundo estudos de amostra pequena, a quinidina permanece indisponível em muitos países e apresenta taxas de aderência limitadas devido à elevada incidência de efeitos colaterais (37%).(29)

1.5.1. A ablação na síndrome de Brugada

A ablação percutânea por cateter de radiofrequência vem sendo estudada há mais de duas décadas como alternativa não farmacológica para o tratamento desses pacientes. Em análise inicial, a eliminação do foco da extrassístole ventricular deflagradora dos episódios de TV/FV foi o alvo do procedimento e preveniu a recorrência de arritmia ventricular sustentada nos três indivíduos diagnosticados com síndrome de Brugada.(52) Estudos subsequentes permitiram o detalhamento do substrato arritmico da doença: potenciais elétricos anormais, fragmentados, de baixa voltagem e de duração prolongada, localizados no epicárdio da via de saída do ventrículo direito (VSVD). Manobras provocativas, como a infusão de solução salina morna no espaço pericárdico ou a administração intravenosa de bloqueadores dos canais de sódio, como a ajmalina, podem ser utilizadas para ampliar a extensão desse substrato e auxiliar na correta identificação do alvo para a aplicação da radiofrequência.(53, 54) A ablação dirigida na região com potenciais anormais não só preveniu a ocorrência de arritmia ventricular sustentada, mas também resultou no desaparecimento do padrão eletrocardiográfico típico na pluralidade dos pacientes após o procedimento.(55-61) Na maior série unicêntrica descrita, dos 135 casos de indivíduos com síndrome de Brugada submetidos à ablação epicárdica dos potenciais elétricos anormais da VSVD, apenas dois apresentaram recorrência de TV/FV e do padrão de Brugada do tipo 1 em um período de seguimento médio de 10 meses.(54) A eficácia do procedimento também foi atestada por meio de uma metanálise que envolveu 388 pacientes com síndrome de Brugada.(53) Os estudos nela avaliados diferiam em vários aspectos, incluindo o desenho, as manobras provocativas empregadas no delineamento do substrato, o alvo da ablação e o acesso para a aplicação de radiofrequência. Dentre os 347 pacientes

submetidos à ablação epicárdica do substrato, noventa e três por cento apresentaram normalização dos eletrogramas, três quartos apresentaram padrões eletrocardiográficos normais e a não-indutibilidade de arritmias ventriculares sustentadas ocorreu em 85% dos casos, imediatamente após a intervenção, com resultados semelhantes nos 41 casos de ablação endocárdica. Durante o seguimento, houve recorrência do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 em 8-13% dos pacientes e de episódios de TV/FV em 12-18% dos pacientes, sendo os maiores percentuais observados entre aqueles submetidos à ablação endocárdica.(53) Números bastante parecidos foram publicados em uma metanálise de 2025, que avaliou exclusivamente a eficácia da abordagem epicárdica em 555 indivíduos.(62) Recentemente, dois estudos randomizados, controlados e abertos mostraram resultados favoráveis da ablação epicárdica do substrato arritmogênico em pacientes com SB e história progressiva de TV/FV, durante um seguimento médio de três (63) e quatro anos.(64)

É interessante notar que tais resultados foram obtidos por meio da aplicação de radiofrequência em uma camada relativamente fina de uma região específica do ventrículo direito e que, aparentemente, são duradouros. Ademais, não há evidência clara de efeitos pró-arrítmicos ou de cicatriz residual após a intervenção. Alguns autores sugerem que o efeito da ablação se deva à eliminação de potenciais tardios e fragmentados, decorrentes de distúrbios localizados da despolarização ventricular.(59) Outros acreditam que a eliminação da região com maior atividade I_{to} criaria uma espécie de “cicatriz iônica”, que equilibraria as correntes ativas durante as fases iniciais do potencial de ação, evitando a formação de gradientes elétricos ventriculares.(54) Szel *et al.* recentemente demonstraram que os potenciais elétricos anormais na síndrome de Brugada relacionam-se mais à repolarização do que à despolarização ou à condução ventricular.(65) O estudo experimental de Patocsikai *et al.* veio ao encontro dessa teoria, sugerindo que o efeito da ablação epicárdica da VSVD se deve à destruição de grupos celulares com a incisura mais proeminente no potencial de ação, eliminando, assim, os focos de repolarização anormal.(66) O fato de os transportadores iônicos estarem presentes de forma difusa nas camadas do coração entra em conflito com algumas das hipóteses aventadas, mesmo considerando as variações regionais nas concentrações dos diferentes tipos de canais. Existiria algum fator entre a membrana epicárdica e o miocárdio que, em algumas regiões, pudesse modificar o potencial de ação das células circunjacentes?

O pericárdio envolve o coração por duas camadas: a parietal e a visceral, ou epicárdica, separadas entre si pelo espaço pericárdico, que é virtualmente preenchido por uma fina lâmina

líquida. O epicárdico desempenha um papel primordial na embriogênese cardíaca. Suas células pluripotentes podem diferenciar-se em fibras musculares, fibroblastos e adipócitos, a depender do estímulo recebido. Diversos estudos têm demonstrado que a gordura epicárdica apresenta propriedades inflamatórias que podem influenciar a gênese de arritmias. Outrossim, o epicárdio desempenha papel relevante na sinalização celular por meio de estímulos parácrinos, capazes de modular a atividade de transportadores transmembrana no miocárdio adjacente, além de constituir a via de acesso do sistema nervoso autônomo ao coração.(67)

O espaço pericárdico abriga o plexo nervoso e os gânglios cardíacos, de onde emanam fibras autonômicas; algumas penetram o epicárdio já ramificadas (simpáticas); outras o atravessam em feixes (parassimpáticas), até alcançar o endocárdio, onde se ramificam e, de lá, se distribuem para as diversas regiões do coração.(68) As fibras nervosas que seguem para os ventrículos acompanham o trajeto das coronárias e o ânulo fibroso, cruzando a porção epicárdica da base do tronco pulmonar (via de saída do ventrículo direito) e da aorta (via de saída do ventrículo esquerdo).(69) Como resultado, a inervação autonômica cardíaca é assimétrica e heterogênea, com maior densidade na base do que no ápice.(70)

Tradicionalmente, atribuía-se ao vago inervação restrita aos átrios. Evidências subsequentes demonstraram que, à semelhança do simpático, o vago inerva expressivamente os ventrículos.(71) As fibras simpáticas predominam no epicárdio, enquanto as vagais são mais abundantes no endocárdio.(70) As primeiras exercem seu efeito via AMPc e proteína G ativadora, que influenciam correntes iônicas, acelerando a condução do estímulo elétrico e encurtando o potencial de ação.(72) Por outro lado, a ação vagal se dá por meio de receptores muscarínicos miocárdicos, que afetam os canais de cálcio e de potássio, além de regular, direta ou indiretamente, a ação simpática, prolongando o potencial de ação.(71, 73, 74)

Na síndrome de Brugada, a maioria dos episódios de arritmias ventriculares ocorre nos períodos de maior influência parassimpática, como o sono e o repouso, quando também se observam maiores ondas J e alterações do segmento ST (13, 14, 50). O aumento súbito da atividade vagal parece preceder os episódios de fibrilação ventricular em portadores da doença.(75-77) A revisão da literatura atual sugere que o substrato arritmogênico da síndrome existe não apenas em pacientes sintomáticos, mas também em indivíduos assintomáticos. A ablação desse substrato aparentemente modifica a indutibilidade de arritmias ventriculares sustentadas e as características eletrocardiográficas. Entretanto, o mecanismo de ação e as

implicações desse procedimento sobre a eletrofisiologia e a função autonômica cardíaca de pacientes com síndrome de Brugada não foram plenamente esclarecidos. Além disso, estudos randomizados que abordem de forma sistemática a eficácia e a segurança da ablação epicárdica por cateter de radiofrequência, no curto e no longo prazo, ainda são escassos e necessários.

1.6. Hipótese do estudo

Os potenciais elétricos anormais (fragmentados, de baixa frequência e de longa duração) estão associados à manifestação fenotípica em indivíduos com síndrome de Brugada. Sua extensão varia entre os pacientes e possivelmente está relacionada à gravidade das manifestações clínicas. A atividade parassimpática localizada estaria relacionada ao surgimento desses potenciais elétricos anormais, principalmente na via de saída do ventrículo direito. A ablação por radiofrequência dessa região, por meio de acesso epicárdico, modificaria a inervação autonômica local, particularmente a porção eferente vagal, levando à diminuição do gradiente elétrico transmural, à redução significativa da área de potenciais anormais, à não indutibilidade de arritmias ventriculares malignas e à melhora dos parâmetros prognósticos em indivíduos com síndrome de Brugada.

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal:

- a) Avaliar o impacto da ablação epicárdica sobre a resposta eletrofisiológica cardíaca ao estímulo vagal em pacientes com síndrome de Brugada

2.2. Objetivos secundários:

- a) Avaliar os riscos e os efeitos colaterais da ablação epicárdica em pacientes com síndrome de Brugada (desfecho de segurança)
- b) Avaliar os efeitos da ablação epicárdica por radiofrequência sobre a manifestação fenotípica de pacientes com síndrome de Brugada (desfecho de eficácia)

1. Material e métodos

1.1. Desenho do estudo

3.1.1. Delineamento

Este estudo unicêntrico, randomizado, cego e controlado, avaliou os efeitos eletrofisiológicos e clínicos da ablação por radiofrequência do substrato epicárdico em pacientes com síndrome de Brugada seguidos por pelo menos 12 meses após a intervenção. A alocação dos participantes foi sigilosa, na proporção de 1:1 entre os grupos: 1) Ablação: submetido à modificação do substrato arritmico por meio da aplicação de radiofrequência na área de potenciais elétricos anormais; e 2) Controle: submetido ao procedimento eletrofisiológico simulado, ou “*sham procedure*”.

3.1.2. Cenário

Nosso trabalho foi conduzido em um centro hospitalar de complexidade terciária, o Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HC/FMUSP). A fase de recrutamento teve início em setembro de 2020 e terminou em dezembro de 2023. Todas as intervenções foram realizadas entre novembro de 2020 e fevereiro de 2024.

3.1.3. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa local

O protocolo desse estudo, em conformidade com a Declaração de Helsinki, foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq SCD 4738/19/089) e aprovado antes de seu início, por meio do parecer 5.673.509 – Anexos A, B e C.

3.1.4. Registro do estudo em bases internacionais

O protocolo deste estudo foi registrado no [site www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) sob o número NCT05685134.

3.1.5. Financiamento

Os materiais utilizados na intervenção principal (estudo eletrofisiológico, mapeamento eletroanatômico e ablação por radiofrequência) foram doados pela Biosense Webster, parte integrante da Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para a Saúde LTDA – Anexos D, E e F. Os custos hospitalares, da assistência ambulatorial e dos exames complementares foram cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), como parte integral dos cuidados de saúde para pacientes com o diagnóstico de síndrome de Brugada.

3.2. População

3.2.1. Tamanho da amostra

Foram estudados vinte pacientes com síndrome de Brugada. A ausência de trabalhos semelhantes na literatura inviabilizou o cálculo amostral. Consideramos o tamanho populacional desse estudo adequado, dada a baixa frequência da doença estudada e a originalidade do protocolo de pesquisa desenvolvido.

3.2.2. Recrutamento e triagem

O recrutamento de candidatos foi realizado através de rastreamento ativo dos documentos e relatórios médicos eletrônicos dos pacientes com suspeita ou comprovação diagnóstica de síndrome de Brugada que vinham em acompanhamento regular no Instituto do Coração da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUP), e por encaminhamento direto de unidades clínicas dessa mesma instituição (Figura 4), de acordo com os seguintes critérios:

3.2.3. Elegibilidade

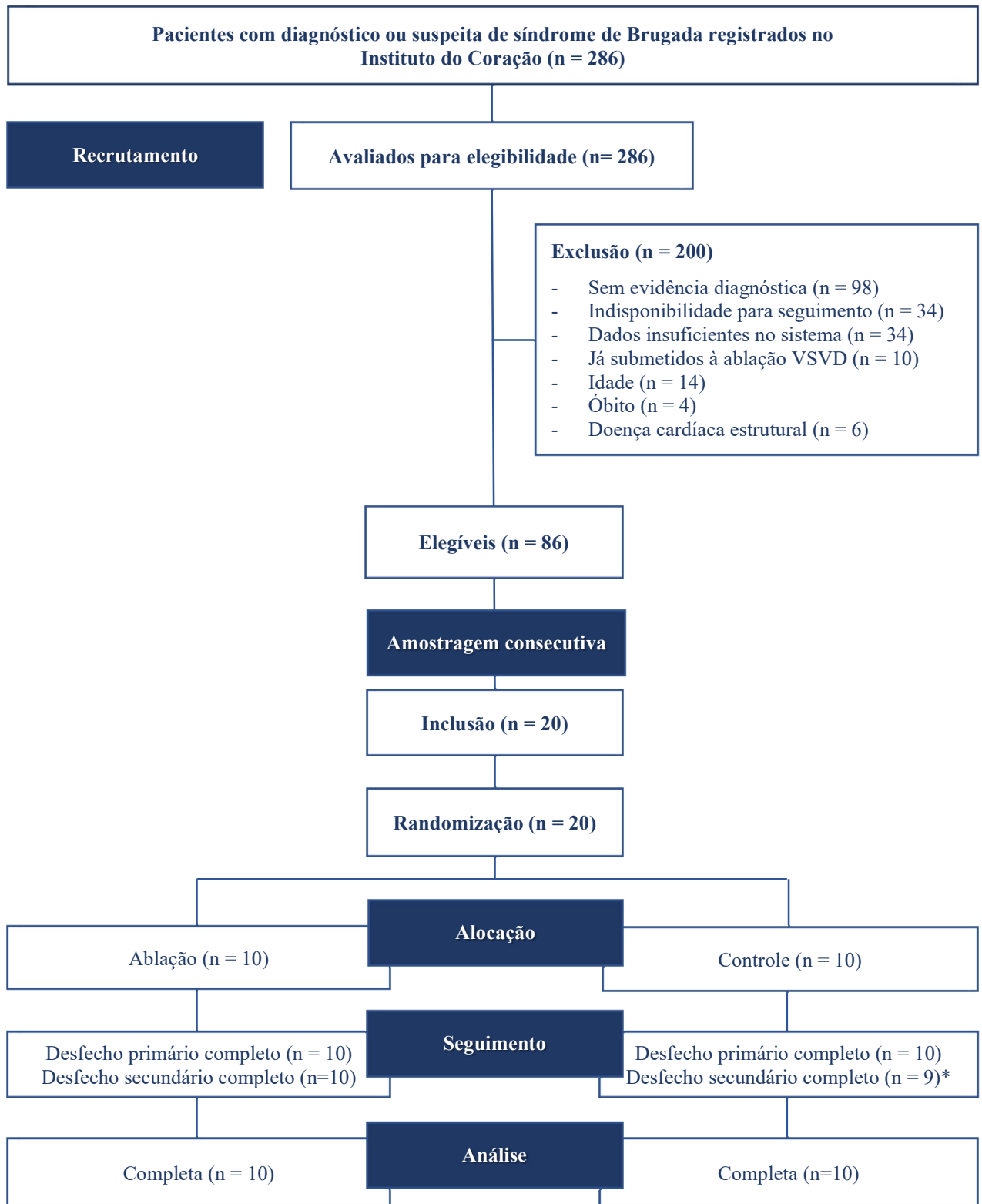
- **Inclusão (presença de todos os seguintes critérios):**

- ⇒ Presença espontânea do padrão eletrocardiográfico tipo 1 de Brugada – supradesnivelamento do segmento ST (≥ 2 mm) com convexidade superior associado à inversão da onda T – em pelo menos uma das derivações precordiais direitas, posicionadas no segundo, no terceiro ou no quarto espaço intercostal, devidamente documentada no histórico dos exames complementares realizados desde o diagnóstico da doença;
- ⇒ Idade entre 18 e 70 anos;
- ⇒ Assintomáticos ou com história de eventos arrítmicos prévios, mas clinicamente estáveis e sem sintomas por no mínimo seis meses antes do recrutamento;
- ⇒ Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

- **Exclusão (presença de qualquer um dos seguintes critérios):**

- ⇒ Conteúdo insuficiente de dados no prontuário eletrônico para que fosse feita a correta análise do caso;
- ⇒ Óbitos;
- ⇒ Pacientes sem evidência diagnóstica de síndrome de Brugada;
- ⇒ Indisponibilidade para participação no estudo durante o período mínimo previsto de seguimento;
- ⇒ Indivíduos com menos de 18 anos ou mais de 70 anos;
- ⇒ Gestantes;
- ⇒ Pacientes com doença cardíaca estrutural, como lesão coronariana com impacto hemodinâmico, doença coronariana microangiopática, cicatriz miocárdica, cardiomiopatias e hipertrofia ventricular;
- ⇒ Pacientes já submetidos à ablação da via de saída do ventrículo direito.

Figura 4) Diagrama de fluxo CONSORT 2025: rastreamento, inclusão, alocação, seguimento e análise do estudo.



*Um paciente perdeu a visita clínica agendada para 12 meses após a intervenção devido à mudança de residência, o que inviabilizou a realização dos exames previstos para essa etapa do seguimento.

3.2.4. Amostragem, seleção e inclusão

Os indivíduos selecionados por triagem foram, consecutivamente, convocados para avaliação clínica presencial, com o objetivo de confirmar sua elegibilidade, por dois pesquisadores (M.F. e F.D.). Nessa mesma consulta, foram fornecidas informações detalhadas sobre a síndrome de Brugada, o protocolo da pesquisa e a necessidade do seguimento clínico nas diversas fases do estudo, de forma a reforçar a aderência e o engajamento dos participantes. As dúvidas foram esclarecidas por meio da leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e da explicação de cada um de seus itens (Apêndice A). A inclusão foi efetivada somente após o devido entendimento e a assinatura do documento.

3.3. Avaliação clínica pré-intervenção

A internação hospitalar de cada participante foi agendada para dois dias antes da intervenção. Nesse período, cada participante foi submetido à avaliação pormenorizada, que incluiu história clínica, exame físico e exames complementares para confirmação diagnóstica, exclusão de diagnósticos diferenciais e avaliação de risco, conforme cronograma pré-estabelecido.

- a) Avaliação clínica básica – anamnese e exame físico – para determinação de idade, sexo, raça, sintomas (dor torácica, dispnéia, palpitações, síncope, arritmias documentadas, história de parada cardíaca, dispositivos cardíacos implantáveis e terapias), história de cirurgias ou ablação, comorbidades, uso de medicamentos e outras drogas, e história familiar de síndrome de Brugada ou morte súbita antes dos 45 anos de idade;
- b) Exames laboratoriais – hemograma completo, creatinina, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, albumina, glicemia, HbA1C, urina 1, TSH, T4 livre, colesterol total e frações, TGO, TGP, CK, CK-MB, troponina, TP, TTPA;
- c) Genotipagem – avaliação de espécime de sangue através de painel de sequenciamento genético de nova geração para cardiopatias elétricas hereditárias;

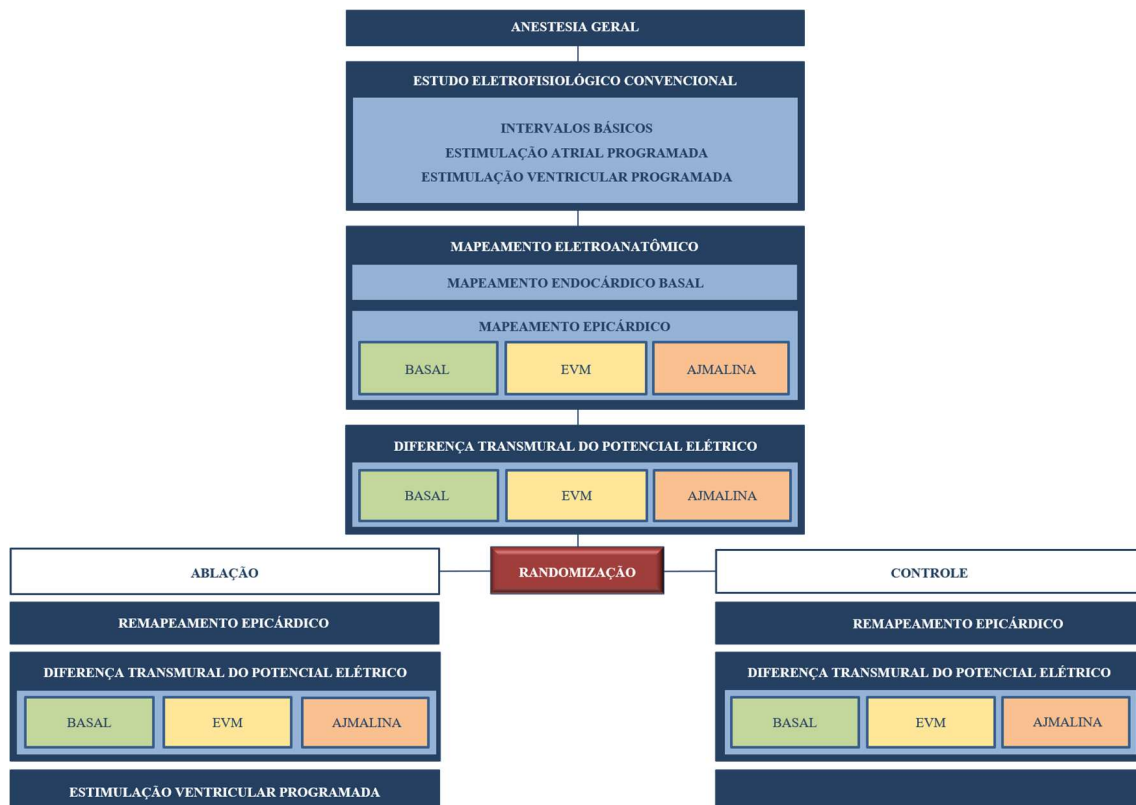
- d) Eletrocardiograma de 12 derivações em posição padrão;
- e) Eletrocardiograma com derivações superiores;
- f) Eletrocardiograma de alta resolução;
- g) Vetorcardiograma;
- h) Teste ergométrico com derivações superiores;
- i) Holter de 24 horas com 12 derivações e análise da microalternância da onda T;
- j) Ecocardiograma com *Doppler* colorido tecidual;
- k) Ressonância magnética cardíaca com gadolínio e análise funcional (na ausência de dispositivos cardíacos implantáveis);
- l) Angiotomografia de artérias coronárias (em pacientes com idade maior ou igual a 40 anos ou dor torácica típica);
- m) Polissonografia.

3.4. Procedimento eletrofisiológico principal (PEP)

O procedimento eletrofisiológico principal incluiu as seguintes etapas (Figura 5):

- Anestesia geral balanceada
- Estudo eletrofisiológico convencional e mapeamento eletroanatômico
- Intervenção (ablação ou procedimento eletrofisiológico simulado)
- Reavaliação eletrofisiológica após intervenção

Figura 5) Principais etapas do procedimento eletrofisiológico principal.



EVM: estimulação vagal mista ou combinada.

3.4.1. Anestesia geral

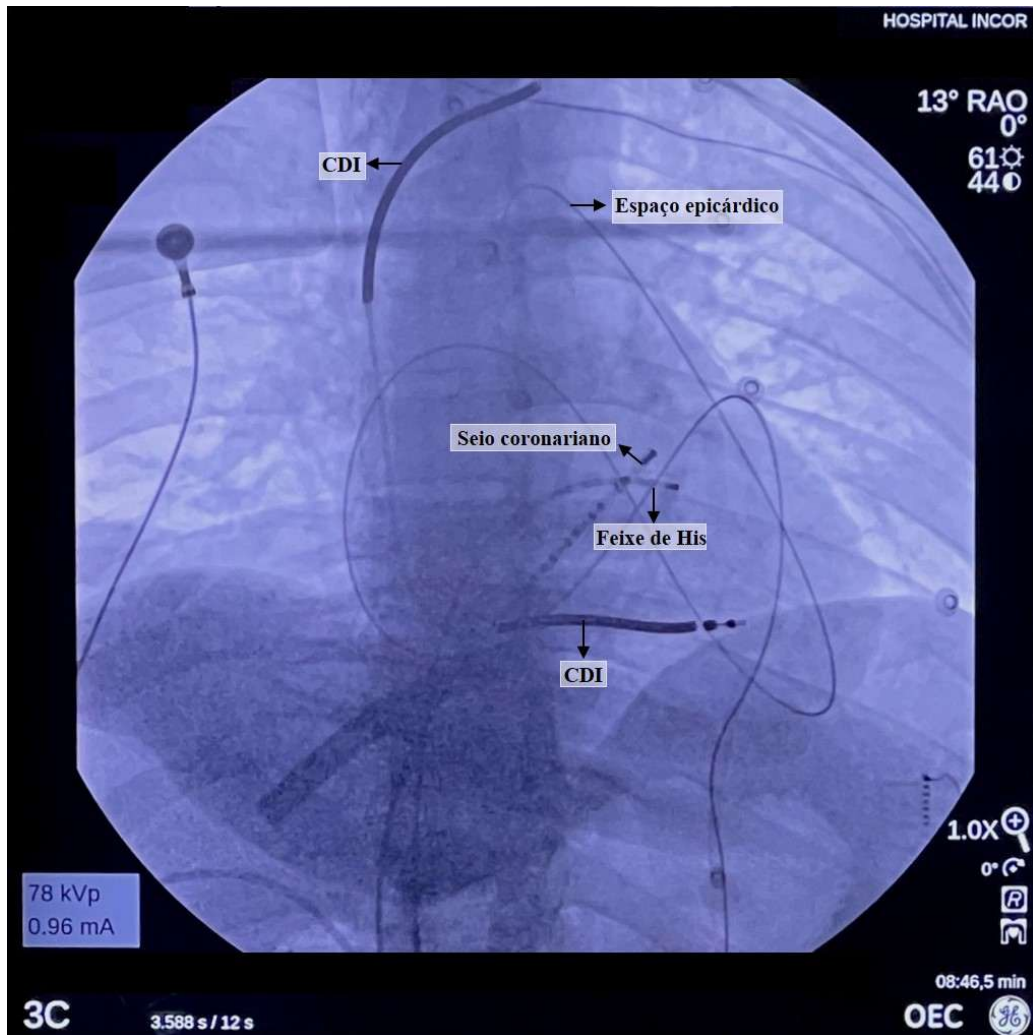
Todos os procedimentos eletrofisiológicos principais foram realizados na unidade de hemodinâmica, com o paciente em decúbito dorsal sob anestesia geral balanceada. O monitoramento contínuo dos parâmetros cardiovasculares, respiratórios e cerebrais compreendeu registros do eletrocardiograma, medições invasivas da pressão arterial (PA) pela artéria radial direita, oximetria de pulso, capnometria, temperatura corporal e leituras do índice bispectral (BIS) (Covidien Complete Monitor System P/N 185-0151, EUA). Os pacientes portadores de cardioversor desfibrilador implantável (CDI) tiveram seus dispositivos reprogramados para o modo VVI a 40 bpm, com as terapias desativadas. Eletrodos externos de desfibrilador foram colocados em todos os participantes. O protocolo anestésico iniciava-se com pré-oxigenação até que uma fração expirada de oxigênio igual ou superior a 80% fosse atingida. O fentanil (2 µg/kg) era então administrado por via venosa periférica no membro superior direito, seguido

do propofol (1,5-3 mg/kg) um minuto depois. A perda de consciência era confirmada pela ventilação com máscara, bem tolerada, e pela ausência de reflexo palpebral. A succinilcolina (1 mg/kg) – bloqueador neuromuscular com menor efeito sobre os receptores muscarínicos M₂ e M₃(78) – era aplicada em *bolus* intravenoso ao terceiro minuto da indução anestésica, logo antes da intubação endotraqueal. Após a confirmação do posicionamento adequado do tubo, os pacientes foram submetidos à ventilação mecânica controlada a volume, com frequência respiratória ajustada para 12–16 incursões por minuto e PEEP (*Positive end-expiratory pressure*) de 5 cmH₂O, mantendo-se a saturação periférica de oxigênio acima de 97%. O sevoflurano inalatório a 2% era introduzido dois minutos depois e ajustado para manter o índice bispectral entre 40 e 60, garantindo hipnose adequada durante todo o procedimento. Sempre que possível, os bloqueadores neuromusculares de longa ação foram evitados para prevenir interferência no sistema nervoso autônomo.(78, 79) Porém, nos casos de intensa movimentação muscular estriada esquelética involuntária, para facilitar o mapeamento eletroanatômico, utilizava-se o roncurônio (0,6-1,2 mcg/kg), cujo efeito era prontamente revertido com sugammadex (4-16 mg/kg), conforme necessário.

3.4.2. Estudo eletrofisiológico convencional e mapeamento eletroanatômico

Após indução anestésica, realizavam-se três punções na veia femoral direita e uma na região subxifóide, conforme descrito por Sosa *et al.*,(80) para a inserção de cateteres multipolares no seio coronário, no ventrículo direito, no feixe de His e no espaço epicárdico, respectivamente (Figura 6).

Figura 6) Imagem radioscópica mostrando o posicionamento dos cateteres cardíacos durante o procedimento eletrofisiológico principal.



Fonte: acervo InCor.

Eletrodos de superfície foram utilizados para a monitorização contínua do eletrocardiograma com V1 e V2 posicionados no segundo, terceiro e quarto espaços intercostais, permitindo uma melhor avaliação da via de saída do ventrículo direito. O estudo eletrofisiológico convencional – determinação dos intervalos básicos de condução, estimulação atrial e ventricular programada – era seguido pelo mapeamento eletroanatômico tridimensional endocavitário e epicárdico,(54) para identificar a presença, a localização e a extensão das áreas de potenciais anormais no ventrículo direito.

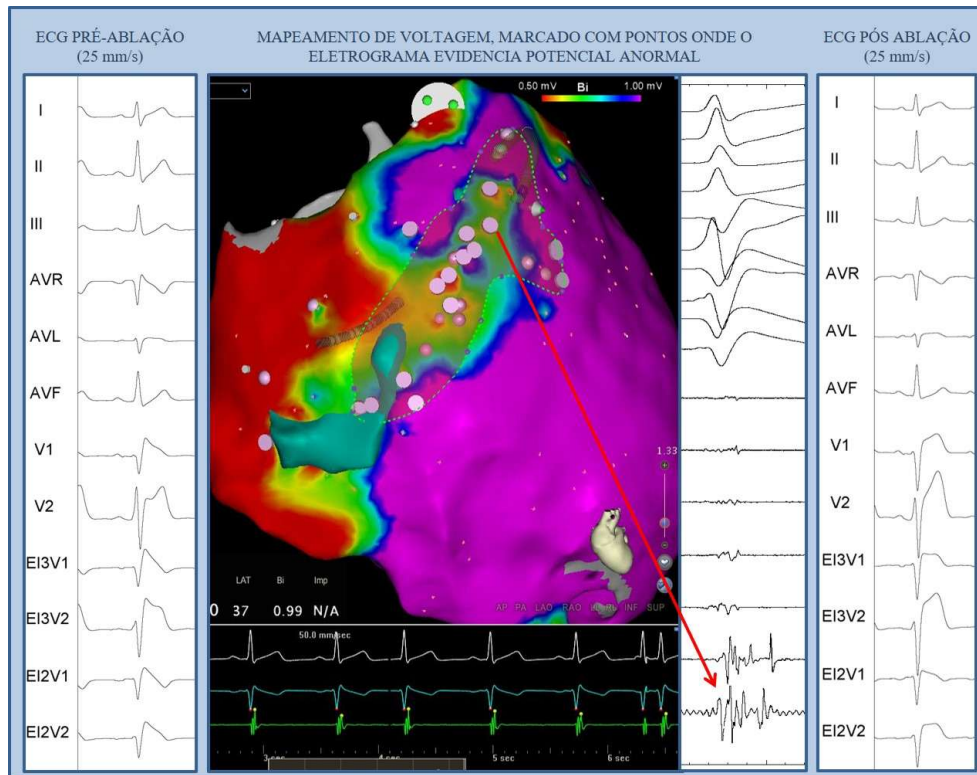
3.4.2.1. Estimulação ventricular programada

A estimulação ventricular programada (EVP) foi realizada com energia equivalente ao dobro do potencial diastólico, em dois ciclos de estimulação (S1 de 600 ms e S1 de 430 ms), com até dois extraestímulos (S2-3) programados para um intervalo de acoplamento mínimo de 200 ms. Esse protocolo foi aplicado em dois locais distintos do ventrículo direito: o ápice e a via de saída. O período refratário efetivo ventricular, definido como o intervalo mais longo entre S1 e S2 em que há falha de captura ventricular,(81) foi determinado antes e um ano após a intervenção em todos os pacientes.

3.4.2.2. Mapeamento eletroanatômico

O mapeamento eletroanatômico tridimensional de alta densidade combinado (endo e epicárdico) do ventrículo direito foi realizado por meio dos cateteres PENTARAY®NAV e NAVISTAR® (Biosense Webster, Irvine, CA), empregando o sistema CARTO®3 (Biosense Webster, Irvine, CA). Na superfície epicárdica, a manipulação dos cateteres de mapeamento e ablação foi facilitada pelo emprego da bainha flexível VIZIGO® (Biosense Webster, Irvine, CA). O eletrocardiograma de superfície e os eletrogramas intracardiácos foram registrados simultaneamente pelo sistema de eletrofisiologia multicanal (EPTracer Cardiotek, Maastricht, the Netherlands), com filtros de banda entre 80 e 500 Hz. Potenciais elétricos anormais foram definidos como eletrogramas de baixa voltagem (bipolar $\leq 1,5$ mV), de duração prolongada (≥ 200 ms), fragmentados (≥ 3 deflexões) e com componentes tardios que se estendiam para além do complexo QRS ou com duplo componente separado por linha isoelétrica > 20 ms (54, 59) – Figura 7.

Figura 7) Eletrocardiograma de superfície pré-ablação, mapa de voltagem epicárdico com pontos de eletrogramas anormais durante a demarcação da área a ser abordada e eletrocardiograma de superfície registrado após a intervenção.



Fonte: acervo InCor.

Os mapas de voltagem foram adquiridos em ritmo sinusal, preferencialmente na vigência do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada, antes da intervenção, em três situações distintas:

1. Basal

O mapeamento eletroanatômico e a avaliação do gradiente elétrico transmural foram obtidos na ausência de manobras provocativas, como estímulos autonômicos ou drogas antiarrítmicas.

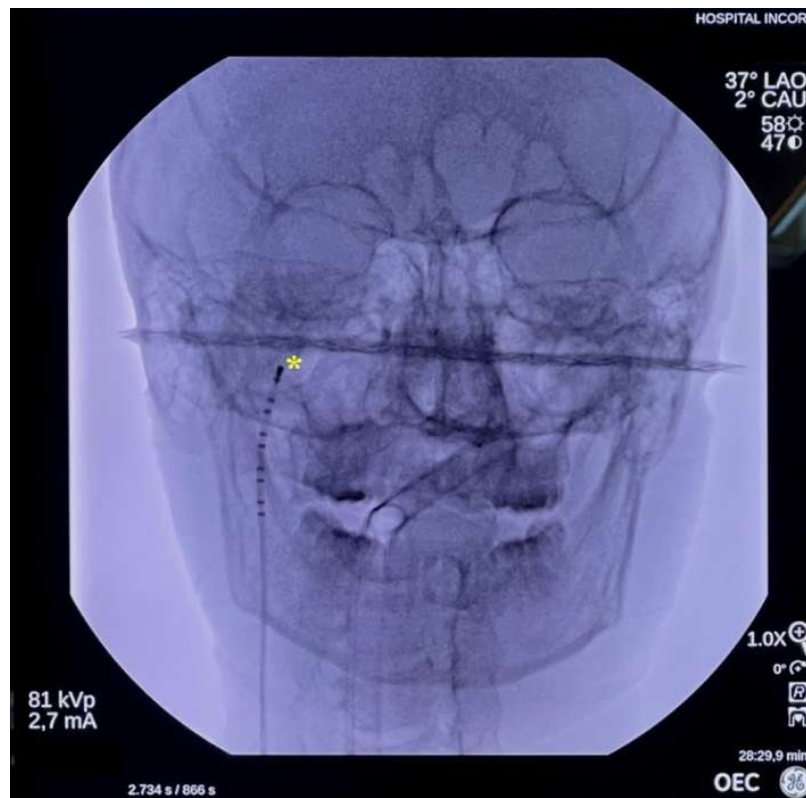
2. Estimulação vagal mista

O reflexo parassimpático, de modo geral, é fugaz e tem duração limitada, variando de segundos a minutos, o que inviabilizaria a confecção do mapa

eletroanatômico se usássemos um estímulo único e isolado. Para padronizar e perpetuar a resposta vagal, criamos um protocolo específico, combinando estímulos químicos e elétricos, que denominamos estimulação vagal mista (ou combinada).

- **Estímulo químico:** administração endovenosa de edrofônio (10 mg em bolus), um anticolinesterásico de curta ação, com início e pico aos 2 e 5 minutos, respectivamente, e com tempo máximo de efeito de 10 minutos.(74, 82)
- **Estímulo elétrico:** dois minutos após o edrofônio, procedíamos à estimulação elétrica do nervo vago por meio de um cateter inserido na veia jugular interna (Figura 8).

Figura 8) Imagem radioscópica mostrando o posicionamento do cateter na veia jugular interna para a aplicação do estímulo elétrico no nervo vago.



Fonte: acervo InCor.

De acordo com a literatura, a estimulação cervical unilateral do nervo vago tem efeito semelhante em ambos os ventrículos, independentemente do lado em que o estímulo foi aplicado.(83) Portanto, a escolha do local de estimulação vagal – veia jugular interna direita ou esquerda – foi definida pelo eletrofisiologista, conforme a facilidade de acesso em cada caso. Uma vez inserido o cateter pela veia jugular interna, até a altura do assoalho da órbita ou do terceiro molar, pulsos retangulares, com frequência de 30 Hz, largura de 50 μ s e voltagem proporcional ao peso do paciente (1 mV/kg, até o máximo de 70 mV) eram aplicados por 5 segundos, por meio de um neuroestimulador.(84) As descargas elétricas eram repetidas até produzirem redução significativa da frequência cardíaca de base, assistolia ≥ 2 segundos (vago direito) e assistolia ou bloqueio AV total (vago esquerdo).

- **Manutenção do estímulo parassimpático:** o edrofônio foi reaplicado na dose de 10 mg IV, 5 minutos após a dose inicial, para permitir o mapeamento eletroanatômico durante o estímulo colinérgico.

3. Sensibilização com ajmalina

Antiarrítmicos da classe IA de Vaughan-Williams inibem os canais rápidos de sódio, acentuando o padrão eletrocardiográfico de Brugada e aumentando a área de potenciais elétricos anormais. A ajmalina, um antiarrítmico de curta ação dessa classe, foi utilizada durante o exame, na tentativa de melhorar a sensibilidade do mapeamento, e infundida IV a 10 mg/minuto, até a dose máxima de 1 mg/kg, prolongamento do QRS ou do HV em mais de 30% ou indução de arritmias ventriculares complexas.(54, 85) Doses adicionais de 10 mg foram repetidas, conforme necessário, para prolongar o tempo de ação da droga nessa fase do exame.

Os mapas de voltagem bipolar foram construídos automaticamente, à medida que os cateteres, devidamente direcionados, capturavam informações das zonas de interesse. Devido à própria padronização do sistema de mapeamento, áreas de miocárdio sadio (bipolar $>1,5$ mV ou unipolar >8 mV) foram demarcadas em roxo, e aquelas com baixa voltagem (bipolar $<0,5$ mV ou unipolar <3 mV) foram demarcadas em vermelho. Regiões com voltagem intermediária (bipolar entre 0,5 e 1,5 mV, unipolar entre 3 e 8 mV), visualizadas em verde, foram mapeadas com maior densidade para detectar potenciais tardios e fragmentados. A duração máxima do eletrograma foi estabelecida como o intervalo de atividade elétrica mais prolongado, sem interposição de linha isoelétrica, e medida do primeiro indício de despolarização ventricular até o final de seu componente mais tardio, em uma janela de interesse de 450 ms.(54) As regiões que apresentavam potenciais anormais foram assinaladas com pontos de cores diferentes, conforme a circunstância funcional em que haviam sido adquiridas, e sobrepostas para demarcar o alvo da intervenção. Os mapas de duração foram reconstruídos após o término do exame, por meio do sistema CARTO®3. Nesse, as áreas com menor duração (<110 ms) foram assinaladas em vermelho e as com duração prolongada (>200 ms), em roxo. As áreas dos mapas foram medidas a posteriori, em cm^2 , por dois investigadores distintos.

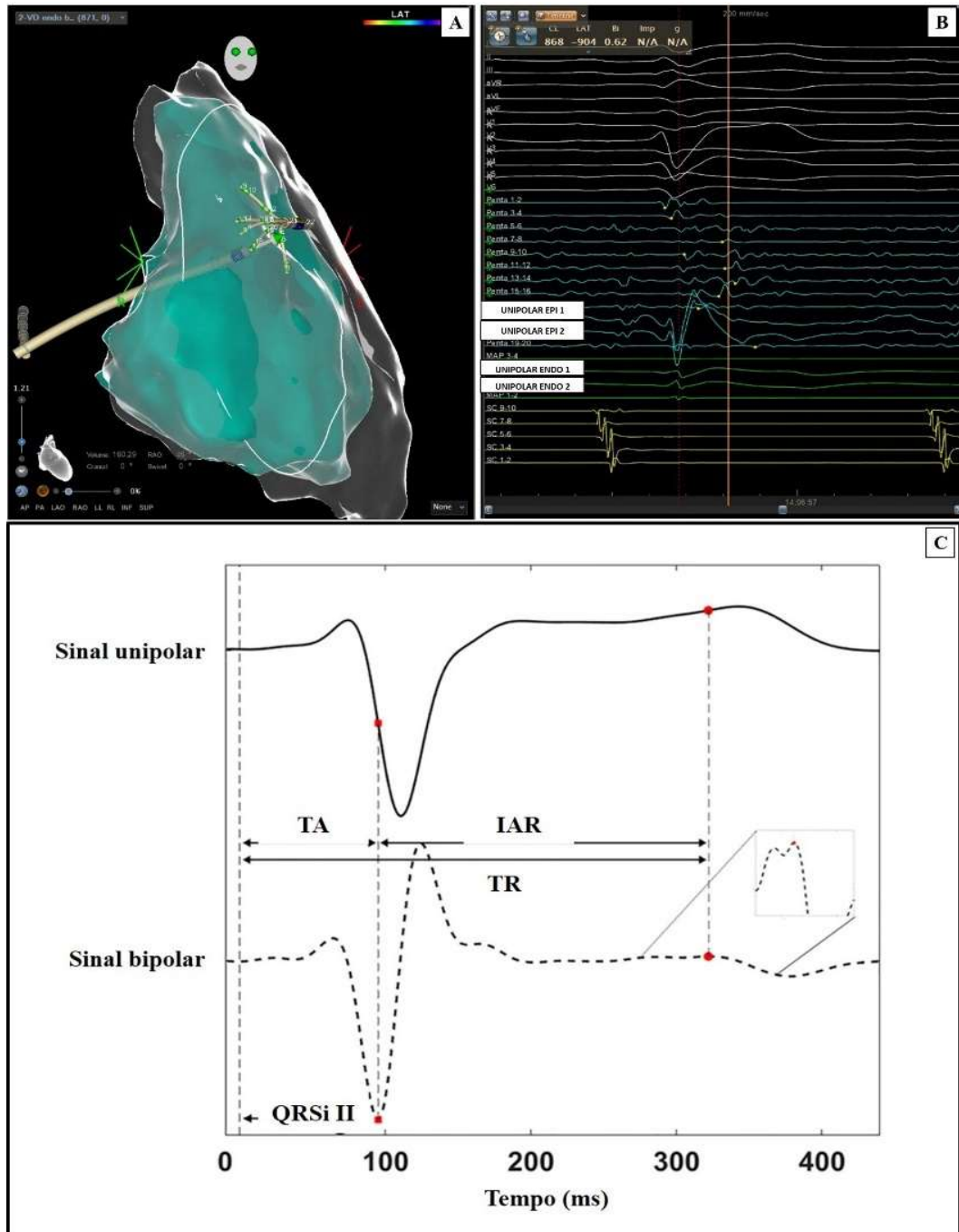
3.4.2.3. Registro do gradiente elétrico transmural

Cateteres justapostos no epicárdio e no endocárdio foram utilizados para avaliar o gradiente elétrico transmural, na região com substrato anormal, em cada uma das circunstâncias de mapeamento supracitadas, antes e após a intervenção. Como a aferição direta da duração do potencial de ação das fibras miocárdicas *in vivo*, por meio de microeletrodos de vidro, seria inviável devido ao movimento cardíaco, utilizamos o intervalo de ativação-recuperação (IAR) – do inglês, *ARI: activation recovery interval* – como marcador substituto, por apresentar boa correlação com o período refratário efetivo e com o potencial de ação celular.(86-88) A diferença na duração do IAR entre o endocárdio e o epicárdio foi denominada gradiente elétrico transmural.

Os eletrogramas unipolares foram adquiridos por dois eletrodos distais dos cateteres epicárdicos e por dois dos cateteres endocárdicos, com ponto de referência na derivação de superfície do paciente, e registrados pelo sistema de mapeamento CARTO®3 (Biosense Webster). Todas as gravações foram anonimizadas e os detalhes de tempo foram ocultados antes da avaliação por dois pesquisadores cegos (MF e NS). Um terceiro examinador (GC) resolveu eventuais divergências. As medições foram feitas digitalmente após a recolha completa dos dados, usando o EP Caliper3 para Windows (EP Studios, Colorado), a uma velocidade de 200 mm/s, com um ganho de 10 mm/mV e um filtro passa-banda com frequências de corte entre 0,5 e 500 Hz. No eletrograma de cada derivação unipolar, foram aferidos os

seguintes intervalos, em milissegundos (ms): tempo de ativação (TA), tempo de repolarização (TR) e intervalo de ativação-recuperação (IAR) – Figura 9.

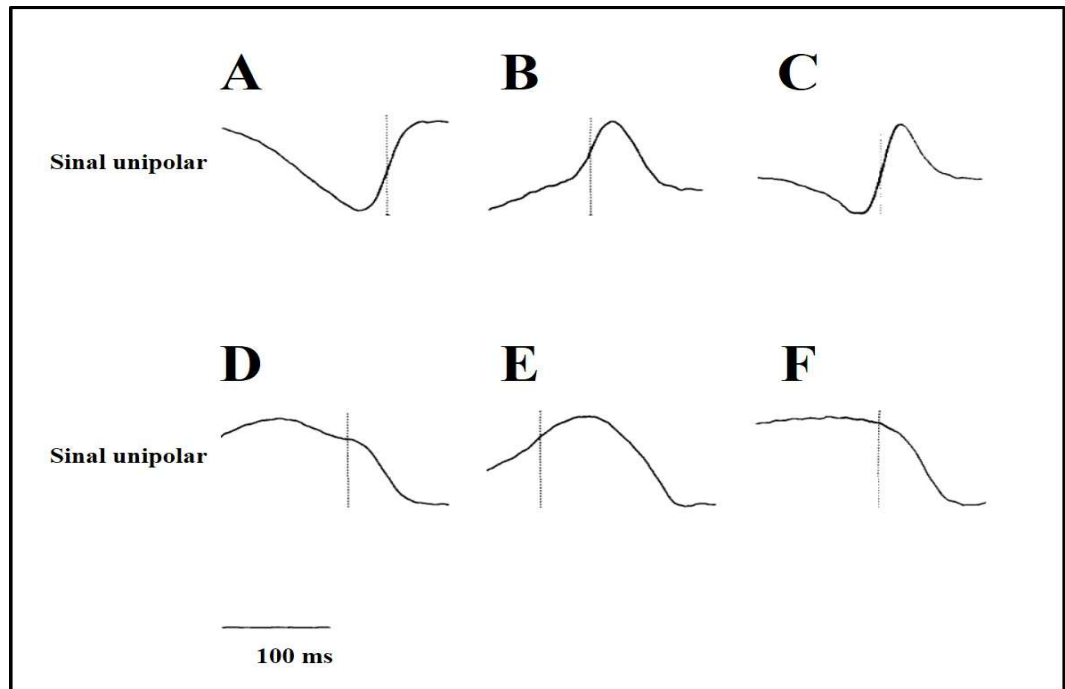
Figura 9) Gradiente elétrico transmural.



A) Cateteres epicárdico e endocárdico justapostos na zona de interesse (região com potenciais anormais). B) Eletrogramas unipolares mostrando a diferença no intervalo de ativação-recuperação (IAR) entre epicárdio e endocárdio. C) Exemplo de medidas do tempo de ativação (TA), do tempo de repolarização (TR) e do IAR.

Fonte: acervo InCor.

Figura 10) Ajuste das medidas do tempo de repolarização conforme a morfologia do segmento ST e da onda T.



A) T negativa. B) T positiva. C) T minus-plus. D) Elevação do segmento ST com início da T não visível. E) Elevação do segmento ST com T positiva e visível. F) Elevação do segmento ST com início da T não visível, seguida de porção negativa da onda T.

Fonte: adaptado de Haws e Lux (90).

O tempo de ativação (TA) foi medido do início da despolarização ventricular em DII até o ponto de menor velocidade do QRS (dV/dT mínimo) do eletrograma unipolar. O tempo de repolarização (TR) foi determinado de acordo com o método clássico de Wyatt *et al.*, como o intervalo entre o início do QRS em DII e a máxima derivativa (dV/dT máxima) da onda T, seja ela positiva ou negativa.(86, 88, 89) Nos casos em que a elevação do segmento ST dificultava a visualização do ponto exato de inclinação máxima da onda T, o TR era determinado conforme proposto por Haws e Lux (88) – Figura 10. O intervalo de ativação-recuperação (IAR) foi calculado como a diferença entre TA e TR.

3.4.3. Intervenção principal

Uma vez completados o estudo eletrofisiológico convencional e o mapeamento nas três circunstâncias descritas, os pacientes eram randomicamente alocados para os grupos de Ablação ou Controle. A ablação foi realizada por meio da aplicação de pulsos de radiofrequência, com intensidade de 40 watts, durante 10 segundos, em toda a área onde o substrato arritmico havia sido identificado e demarcado, até o desaparecimento dos eletrogramas anormais. Durante a aplicação, o eletrocardiograma de superfície mostrava o gradual desaparecimento do padrão de Brugada, que era substituído por supradesnivelamento ascendente e côncavo do segmento ST, semelhante ao observado na corrente de lesão epicárdica. Os pacientes do grupo controle foram submetidos ao procedimento eletrofisiológico simulado, que incluía as punções femorais e subxifóide, o estudo eletrofisiológico convencional e o mapeamento eletroanatômico.

3.4.4. Reavaliação após intervenção

O mapeamento eletroanatômico foi repetido em todos os participantes após a intervenção. Nos participantes do grupo “ablação” que apresentavam áreas remanescentes de potenciais anormais, procedia-se à nova aplicação de radiofrequência, seguida de remapeamento. As medidas do gradiente elétrico transmural foram repetidas após a intervenção em ambos os grupos de tratamento, nas três situações previamente descritas (basal, estimulação vagal mista e sensibilização com ajmalina). A estimulação ventricular programada foi repetida apenas nos pacientes submetidos à ablação.

3.5. Randomização e sigilo de alocação

A randomização foi realizada durante o procedimento eletrofisiológico principal, logo após o término do mapeamento eletroanatômico. Nesse momento, um dos membros da equipe (C.P.) saía da sala de eletrofisiologia e, por telefone, informava à equipe de informática sobre a indução (ou não) de arritmias ventriculares sustentadas.

Para reduzir o risco de desequilíbrio aleatório dos fatores prognósticos entre os grupos de tratamento, inerente ao processo de randomização em estudos com amostras pequenas, optamos por utilizar a estratégia de minimização. A minimização, também chamada de "moeda tendenciosa", é um método de randomização adaptativa. Nesse processo, os primeiros sujeitos são alocados aleatoriamente, e a atribuição dos subsequentes depende da distribuição de covariáveis pré-definidas entre os grupos de tratamento.⁽⁹⁰⁾ No nosso estudo, cinco fatores foram considerados: idade, sexo, padrão eletrocardiográfico (ECG tipo 1 de Brugada fixo ou intermitente), história de eventos arrítmicos graves (síncope, morte súbita abortada e terapia apropriada com CDI) e indutibilidade de arritmias malignas durante a estimulação ventricular programada. Definiu-se o peso de cada cofator em 1,0 com probabilidade básica ajustada em 0,70. O centro de informática inseria as informações pertinentes sobre cada um desses cofatores em um *software* específico – o MinimPy (90) – que automaticamente efetuava a randomização na proporção de 1:1 entre "Ablação" e "Procedimento eletrofisiológico simulado". A alocação do tratamento era revelada ao mesmo pesquisador que fornecia o resultado da EVP. A ocasião do telefonema e o processo informatizado de randomização garantiram a alocação sigilosa de cada participante.

3.6. Cegamento

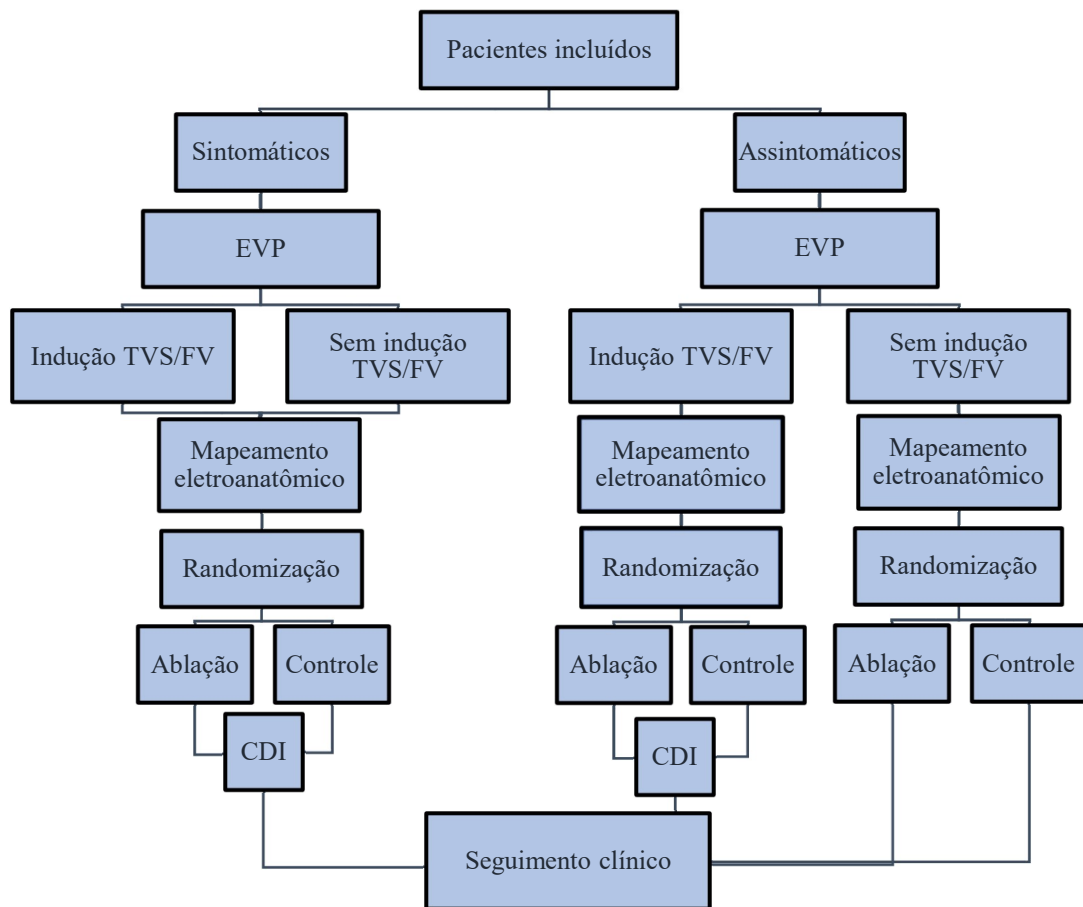
O desenho desse estudo inviabilizou o cegamento dos eletrofisiologistas diretamente envolvidos no procedimento eletrofisiológico principal. A comissão de segurança independente e multidisciplinar, designada para a monitorização da segurança deste estudo, recebeu acesso total às informações de randomização, especialmente para casos de eventos com risco de vida que viessem a exigir intervenção médica urgente. A alocação do tratamento, entretanto, permaneceu encoberta para a equipe responsável pelo acompanhamento clínico e pela realização dos exames complementares, para os pesquisadores incumbidos da confecção de laudos e da análise dos resultados, para os estatísticos, bem como para os pacientes e seus familiares. Os documentos médicos do estudo, incluindo relatórios e imagens dos exames complementares, foram todos deidentificados e renomeados com um código alfanumérico

próprio para cada participante e para cada tempo de seguimento, a fim de garantir o sigilo da alocação.

3.7. Seguimento clínico após a intervenção

Para garantir a segurança dos participantes, a indicação de cardiodesfibrilador implantável foi estabelecida por junta médica, de acordo com as diretrizes atuais, e independeu da alocação do tratamento – Figura 11.

Figura 11) Algoritmo de decisão clínica utilizado para recomendar implante de cardiodesfibrilador aos participantes, de acordo com as diretrizes vigentes, independentemente da alocação do tratamento.



EVP: estimulação ventricular programada. TVS: taquicardia ventricular sustentada. FV: fibrilação ventricular. CDI: cardioversor e desfibrilador implantável.

A monitorização e as avaliações ocorreram em regime intra-hospitalar durante os primeiros três dias de pós-operatório. As demais visitas clínicas de seguimento foram realizadas aos 30, 90, 180 e 365 dias após a intervenção (Tabela 1).

Tabela 1) Cronograma de visitas clínicas e exames complementares.

Procedimento do estudo	Triagem		V3	V4 (um dia após a intervenção)	V5 (2 dias após a intervenção)	V6 (30 dias após a intervenção)	V7 (3 meses após a intervenção)	V8 (6 meses após a intervenção)	V9 (1 ano após a intervenção)
	V0	V1							
	V2								
Assinatura do TCLE	X								
Consulta clínica	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG padrão de 12 derivações	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG com derivações superiores	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vetorcardiograma	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG-AR	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de genotipagem	X								
Teste ergométrico	X					X	X	X	X
Holter 24 h com 12 derivações	X					X	X	X	X
Polissonografia	X								
Ecodoppler cardiograma transatorácico	X								X
Angiotomografia de coronárias									
Ressonância magnética cardíaca									
PEP			X						
EEF convencional									X

V: visita clínica. TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido. ECG: eletrocardiograma. ECG-AR: eletrocardiograma de alta resolução. PEP: procedimento eletrofisiológico principal. EEF: estudo eletrofisiológico.

3.8. Caracterização dos desfechos

O desfecho primário deste estudo foi a diferença transmural do intervalo de ativação-recuperação, registrada por eletrogramas unipolares simultaneamente obtidos por cateteres justapostos no endo e no epicárdio, na zona de potenciais elétricos anormais, nas circunstâncias: 1) basal, 2) após estimulação vagal mista e 3) após ajmalina, antes e imediatamente após a intervenção, seguindo a metodologia clássica de Wyatt *et al.*(86) Nos casos em que a elevação do segmento ST obscurecia o início da onda T, a avaliação do IAR seguiu a proposta por Haws e Lux.(88) As medições foram realizadas digitalmente por dois examinadores independentes (M.F. e N.S.) após a coleta completa dos dados, utilizando o EP Caliper3 para Windows (EP Studios, Colorado) a uma velocidade de papel de 200 mm/s.

Os desfechos secundários abrangeram aspectos relacionados à segurança e à eficácia da ablação epicárdica do substrato arritmogênico da síndrome de Brugada. A segurança da intervenção foi avaliada por meio da monitorização da ocorrência de complicações menores (acidentes de punção epicárdica com sangramento de mais de 80 ml sem instabilidade hemodinâmica, distúrbios da condução intraventricular, pericardite inflamatória) e maiores (sangramento pericárdico > 500 ml ou com instabilidade hemodinâmica, tamponamento cardíaco com necessidade de cirurgia, perfuração ventricular, fenômenos tromboembólicos e morte) durante ou logo após a intervenção. Distúrbios de condução intraventricular, incluindo bloqueios completos e fasciculares, foram diagnosticados conforme as diretrizes brasileiras para laudos eletrocardiográficos,(91) por dois investigadores independentes (M.F. e N.S.), que avaliaram os registros eletrocardiográficos contínuos obtidos durante o procedimento eletrofisiológico principal por meio dos compassos semiautomáticos do EP Tracer. O diagnóstico de pericardite baseou-se na presença de dor característica, derrame pericárdico ao ecocardiograma transtorácico, achados eletrocardiográficos (depressão do segmento PR e elevação difusa do segmento ST) e níveis séricos elevados de marcadores inflamatórios. Os desfechos secundários relacionados à eficácia foram definidos como a área de potenciais anormais (imediatamente após a intervenção), a indução de arritmias ventriculares (imediatamente e 12 meses após a intervenção), a presença do padrão eletrocardiográfico de Brugada do tipo 1 e a manifestação de arritmias ventriculares sustentadas de forma espontânea (imediatamente, um dia, dois dias, um mês, 3 meses, 6 meses, 12 meses após a intervenção e

de 6/6 meses depois disso). O seguimento clínico se deu por meio de história clínica, exame físico, interrogação do CDI, eletrocardiograma convencional e com derivações superiores, teste ergométrico com derivações superiores e Holter de 24 horas com 12 derivações, com V1 e V2 dispostos no segundo, terceiro e quarto espaços intercostais. A presença do PEB tipo 1 foi avaliada nos traçados desses exames complementares por dois examinadores independentes (M.F. e N.S.), cujas divergências foram resolvidas por um terceiro examinador (M.S.). O tempo em que o paciente apresentou o padrão do tipo 1 de Brugada durante a monitorização por Holter de 24 horas foi denominado “carga de Brugada” e registrado como percentagem do tempo total de gravação. O padrão tipo 1 foi subclassificado em fixo, se presente em pelo menos 85% do exame; caso contrário, intermitente.(23)

3.9. Análise estatística

As características qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas, e a associação entre os grupos de tratamento foi verificada por meio de testes exatos de Fisher ou de razão de verossimilhança. Os resultados dos parâmetros avaliados por dois examinadores distintos foram comparados entre si, e o nível de concordância foi avaliado por meio dos coeficientes Kappa e Kappa ponderado, cada um com intervalo de confiança de 95%. As características quantitativas foram descritas por meio de medidas-resumo (média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil) e comparadas entre os grupos, aplicando-se testes de Mann-Whitney.(92)

Parâmetros quantitativos avaliados por dois examinadores foram descritos por meio de medidas-resumo. A concordância entre esses pesquisadores foi avaliada por meio do coeficiente de correlação intraclassa, com intervalo de confiança de 95%, e a diferença entre eles foi estimada com a medida de repetibilidade.(93) As variáveis avaliadas nas diferentes circunstâncias ao longo do estudo foram descritas, segundo grupos e momentos de avaliação, com uso de medidas-resumo, e comparadas entre grupos de tratamento e momentos, com uso de equações de estimativa generalizadas (EEG), com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo-se matriz de correlações autorregressiva de primeira ordem (AR(1)) entre os momentos.(94) Todas as análises foram seguidas de comparações múltiplas de

Bonferroni para identificar diferenças específicas entre os momentos de interesse quando significativas.(95)

Em razão do tamanho amostral reduzido, não foram aplicados testes formais de normalidade, dado seu baixo poder de detecção de desvios da distribuição normal. Considerando a ausência de assimetrias relevantes ou valores discrepantes e a reconhecida robustez dos testes paramétricos a violações moderadas dessa premissa, assumiu-se normalidade nas análises longitudinais.(92) Adicionalmente, realizou-se uma análise de sensibilidade por meio de testes não paramétricos, cujos resultados foram concordantes com os do modelo principal. Os procedimentos estatísticos foram conduzidos no IBM SPSS for Windows, versão 22.0, e a tabulação dos dados foi realizada no Microsoft Excel 2013. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4. Resultados

4.1. Dados gerais

Um total de 286 pacientes foram triados. A análise dos registos médicos digitais permitiu eliminar 167 candidatos, conforme ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 4). Os 119 indivíduos restantes foram contactados por telefone com o intuito de avaliar a sua disponibilidade para participar da pesquisa e, assim, mais 33 candidatos foram excluídos. A inclusão ocorreu por amostragem consecutiva entre os 86 pacientes elegíveis, totalizando uma população final de 20 indivíduos (90% homens).

Os dados demográficos e clínicos basais encontram-se resumidos na Tabela 2. A idade média ao diagnóstico foi de $39,4 \pm 13,3$ anos e, na data do procedimento eletrofisiológico principal, de $43,1 \pm 13,4$ anos. A maioria dos pacientes referia sintomas, principalmente inespecíficos. Tontura foi relatada por 75%; dor torácica atípica, por 40%; e dispnéia, por 10% da amostra estudada. Entretanto, um terço dos participantes tinha histórico de eventos arritmicos com risco de vida. Síncope arritmogênica, TVS/FV documentada e parada cardíaca súbita abortada haviam ocorrido em seis (30%), seis (30%) e três (15%) pacientes, respectivamente. Episódios de taquicardia supraventricular sustentada foram registrados em cinco pacientes (25%): quatro apresentaram *flutter* ou fibrilação atrial e um, taquicardia atrial. Seis participantes eram portadores de CDI: três por profilaxia primária (síncope arritmica) e três por profilaxia secundária; todos haviam recebido ao menos um choque apropriado seis ou mais meses antes da intervenção.

Os 20 participantes apresentavam espontaneamente o padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada. De acordo com os achados do Holter de 24 horas com derivações superiores, realizado antes da intervenção, em 12 (60%) participantes, esse padrão foi classificado como fixo e, em 8 (40%), como intermitente. A genotipagem foi realizada na totalidade dos participantes, em painel genético, por meio de sequenciamento de nova geração de amostras de sangue. Variantes provavelmente patogênicas ou patogênicas do gene SCN5A foram detectadas em mais da metade (60%) dos pacientes. O escore de Shanghai mediano foi de 6 (intervalo interquartilico de 4,0 a 6,5). Os grupos apresentaram homogeneidade estatística quanto às variáveis demográficas e clínicas basais consideradas relevantes para a avaliação dos desfechos.

Tabela 2) Distribuição dos dados demográficos e clínicos basais entre os grupos de tratamento.

Variável	Grupo de tratamento		Total	p
	Controle	Ablação		
Dados demográficos				
Sexo masculino, n (%)	9 (90)	9 (90)	18 (90)	>0,999
Idade (anos) à intervenção				0,971£
Média ± DP	42,5 ± 12,0	43,7 ± 15,3	43,1 ± 13,4	
Mediana (p25 – p75)	45,0 (34,0 – 53,3)	48 (29,3 – 56,0)	48,0 (32,5 – 53,8)	
Raça autodeclarada, n (%)				0,484#
Branca	7 (70)	8 (80)	14 (70)	
Parda	2 (20)	2 (20)	5 (25)	
Negra	1 (10)	0	1 (5)	
História clínica				
Idade (anos) ao diagnóstico da SB				0,853£
Média ± DP	37,9 ± 12,4	40,8 ± 14,8	39,4 ± 13,3	
Mediana (p25 – p75)	37,5 (30,0 – 53,3)	48,0 (29,3 – 56,0)	37,5 (30,3 – 51,8)	
Sintomas				
Reanimados de PCR	2 (20)	1 (10)	3 (15)	>0,999
Síncope	5 (50)	5 (50)	10 (50)	>0,999
Arritmogênica	3 (30)	3 (30)	6 (30)	>0,999
Indeterminada	2 (20)	2 (20)	4 (20)	>0,999
Portadores de CDI	3 (30)	3 (30)	6 (30)	>0,999
Profilaxia secundária	2 (67)	1 (33)	3 (50)	>0,999
Profilaxia primária	1 (33)	2 (67)	3 (50)	>0,999
Pacientes com terapia apropriada	3 (100)	3 (100)	6 (100)	>0,999
Terapias adequadas do CDI no grupo	5	4	9	0,700£
Média	1,7 ± 0,6	1,3 ± 0,6	1,5 ± 0,5	
Mediana	2 (1 – &)	1 (1 – &)	1,5 (1 – 2)	
Dias da última terapia à randomização				0,400£
Média ± DP	224,3 ± 65,6	312,3 ± 152,6	268,3 ± 115,6	
Mediana (p25-p75)	189 (186,5 – 244,5)	265 (227 – 374)	227 (189 – 291,3)	
Eventos arritmicos com risco de vida	3 (30)	4 (40)	7 (35)	>0,999
Respiração agônica noturna	3 (30)	2 (20)	5 (25)	>0,999
Taquicardia supraventricular sustentada	1 (10)	3 (30)	4 (20)	
Fibrilação ou <i>Flutter</i> atrial	1 (10)	2 (20)	3 (15)	
Taquicardia atrial	0	1 (10)	1 (5)	
Comorbidades				
Hipertensão arterial sistêmica	4 (40)	2 (20)	6 (30)	
Dislipidemia	2 (20)	3 (30)	5 (25)	
Alteração da glicemia de jejum	1 (10)	2 (20)	3 (15)	
Hipotireoidismo	1 (10)	1 (10)	2 (10)	
Artrite reumatóide	0	1 (10)	1 (5)	
História familiar				
Diagnóstico de SB	2 (20)	2 (20)	4 (20)	>0,999
MSC inexplicada < 45 anos	3 (30)	4 (40)	7 (35)	>0,999
Exames complementares				
PEB tipo I espontâneo ao Holter-24h 12ds	10 (100)	10 (100)	20 (100)	0,650
Fixo	5 (50)	7 (70)	12 (60)	
Intermitente	5 (50)	3 (30)	8 (40)	
Variante ACMG IV ou V do SCN5A	5 (50)	7 (70)	12 (60)	0,650
Escore de Shanghai				
Média ± DP	5,6 ± 1,8	5,8 ± 2	5,7 ± 1,9	0,796£
Mediana (25-75%)	5,8 (3,5 – 6,5)	5,3 (4 – 7,1)	5,8 (4 – 6,5)	

As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e percentuais (n (%)).

PCR: parada cardiorrespiratória. CDI: cardiodesfibrilador implantável. EARV: eventos arritmicos com risco de vida. 12ds: 12 derivações com V1 e V2 no segundo, terceiro e quarto espaços intercostais. ACMG: American College of Medical Genetics (variante classe IV: provavelmente patogênica; variante classe V: patogênica). £: Mann-Whitney. #: razão de verossimilhança. &: não foi possível estimar.

4.2. Avaliação da concordância entre os examinadores

As variáveis eletrocardiográficas e eletrofisiológicas potencialmente sujeitas à variabilidade interobservador foram analisadas de forma independente por dois examinadores. A reprodutibilidade foi elevada para todos os parâmetros, com coeficiente de correlação intraclasse (CCI) superior a 0,85 para as variáveis eletrocardiográficas e a 0,95 para as eletrofisiológicas – Apêndice B, Tabelas Suplementares 1–4.

4.3. Estudo eletrofisiológico convencional, mapeamento eletroanatômico, medidas unipolares e gradiente elétrico transmural antes da intervenção

No dia do procedimento eletrofisiológico principal, antes do início da anestesia, 14 dos 20 participantes (70%) apresentavam eletrocardiograma diagnóstico. A incidência do PEB do tipo 1 entre caiu para 40% imediatamente após a indução anestésica e para 10% durante a fase de manutenção ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa na proporção de traçados diagnósticos antes da intervenção, nos tempos anestésicos avaliados (basal: 80% *versus* 60%, $p = 0,629$; indução: 30% *versus* 50%, $p = 0,650$; e manutenção: 20% *versus* 0%, $p = 0,474$; respectivamente).

A duração média do intervalo HV foi de $47,8 \pm 7,5$ ms e a do complexo QRS, de $118,9 \pm 16,1$ ms, com resultados bastante semelhantes entre os grupos. A estimulação ventricular programada até S3, pré-intervenção, não induziu arritmias ventriculares sustentadas. O período refratário efetivo ventricular (PREV) médio foi de $230,5 \pm 22,1$ ms, sem diferença significativa entre os grupos; nenhum participante apresentou PREV inferior a 200 ms (Apêndice B, Tabela Suplementar 5).

Os grupos Controle e Ablação foram homogêneos quanto às áreas de potenciais elétricos de voltagem baixa ($30 \pm 16,7$ *versus* $23,5 \pm 17,1$ cm²; $p = 0,763$) e de voltagem intermediária ($12,5 \pm 6,5$ *versus* $24,5 \pm 19$ cm²; $p = 0,404$), e quanto às áreas de potenciais anormais ao mapa de duração ($19,5 \pm 8,5$ *versus* $17,5 \pm 5,1$ cm²; $p > 0,999$) – Tabela 3.

As médias basais do tempo de ativação endocárdico ($74,5 \pm 17,7$ ms), do tempo de ativação epicárdico ($87,5 \pm 23,6$ ms), do intervalo de ativação-recuperação endocárdico ($300,9 \pm 49,9$ ms) e epicárdico ($249,2 \pm 46,5$ ms), bem como do gradiente elétrico transmural do IAR ($51,8 \pm 34,2$ ms), não diferiram significativamente entre os grupos antes da intervenção, assim como as respostas dessas variáveis às manobras provocativas (item 4.4) – Tabelas 4 e 5.

Tabela 3) Medidas-resumo das variáveis do estudo eletrofisiológico e do mapeamento eletroanatômico e sua distribuição nos diferentes grupos de tratamento antes da intervenção.

	Controle (n = 10)	Ablação (n = 10)	p
Estudo eletrofisiológico convencional			
Intervalos básicos			
HV			
Média ± DP	46,6 ± 8,6	48,9 ± 6,6	0,474
Mediana (p25 – p75)	50,5 (41 – 53,3)	47,5 (43 – 55,3)	
QRS			
Média ± DP	118,1 ± 14,6	119,7 ± 18,3	0,842
Mediana (p25 – p75)	117 (107,5 – 127,8)	119 (111,5 – 125)	
Estimulação ventricular programada			
	0	0	>0,999
Indução de TVS/FV (até S3)			
PREV	224 ± 13,5	237 ± 27,5	0,242
Média ± DP	220 (210 – 232,5)	230 (220 – 242,5)	
Mediana (p25 – p75)			
Mapeamento eletroanatômico			
Mapa de voltagem			
Potenciais < 0,5 mV			0,763
Basal			
Média ± DP	30 ± 16,7	23,5 ± 17,1	
Mediana (p25 – p75)	30,4 (20,2 – 41,2)	17,7 (9,2 – 42,5)	
EVM			
Média ± DP	30,1 ± 19,5	33,9 ± 19,9	
Mediana (p25 – p75)	29,4 (14,7 – 46,2)	33,3 (15,9 – 54,8)	
Ajmalina			
Média ± DP	38,9 ± 24,6	36,4 ± 24,8	0,404
Mediana (p25 – p75)	42 (19,3 – 56,6)	30,4 (13,2 – 64,7)	
Potenciais entre 0,5 e 1,5 mV			
Basal			
Média ± DP	12,5 ± 6,5	24,5 ± 19	
Mediana (p25 – p75)	10,4 (6,8 – 18,7)	21,3 (8,5 – 39,5)	
EVM			
Média ± DP	10,7 ± 7,6	17,4 ± 11,1	
Mediana (p25 – p75)	9,8 (3,7 – 17,5)	16,1 (8,5 – 24,9)	
Ajmalina			
Média ± DP	10,5 ± 6,3	16,5 ± 12,9	
Mediana (p25 – p75)	11,4 (6,2 – 13,6)	14 (6,1 – 21,9)	
Mapa de duração			
Potenciais elétricos anormais			>0,999
Basal			
Média ± DP	19,5 ± 8,5	17,5 ± 5,1	
Mediana (p25 – p75)	19,9 (10,3 – 25,1)	18,1 (13,1 – 22,5)	
EVM			
Média ± DP	19,3 ± 9,3	17,9 ± 7,3	
Mediana (p25 – p75)	18,2 (11,8 – 26,5)	16,9 (11,8 – 22,8)	
Ajmalina			
Média ± DP	25,8 ± 8,7	23,2 ± 10,3	
Mediana (p25 – p75)	25,5 (18,6 – 32,7)	25,5 (11,9 – 31,6)	

N: número de pacientes; HV: intervalo de tempo entre o sinal elétrico do feixe de His e o do ventrículo; DP: desvio padrão; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FV: fibrilação ventricular; PREV: período refratário efetivo ventricular.

Tabela 4) Análise descritiva do intervalo de ativação-recuperação e do gradiente elétrico transmural e de suas distribuições entre os grupos e os momentos do tratamento.

Variável/Momento	Grupo de tratamento		Total	P Grupo	P Momento	P Interação
	Controle	Ablação				
IAR no endocárdio (ms)				0,681	<0,001	0,002
Basal pré						
Média ± DP	308,6 ± 51	293,2 ± 50,2	300,9 ± 49,9			
Mediana (p25; p75)	306,5 (287; 345,5)	278 (259; 326)	302 (265,5; 341)			
EVM pré						
Média ± DP	349,1 ± 62,4	325,3 ± 58,5	337,2 ± 59,9			
Mediana (p25; p75)	353 (303,5; 402)	330 (266,5; 384)	340,5 (292,3; 382,8)			
Ajmalina pré						
Média ± DP	364,7 ± 59,4	376 ± 60,8	370,6 ± 58,7			
Mediana (p25; p75)	380 (324,5; 408)	401,5 (331; 423,3)	388 (334; 412)			
Basal pós						
Média ± DP	314,4 ± 5,2	299,7 ± 46,8	307,1 ± 48,8			
Mediana (p25; p75)	312 (290,8; 350,3)	299 (260; 325,5)	310 (268; 345)			
EVM pós						
Média ± DP	348,7 ± 58,5	349,8 ± 47,6	349,2 ± 51,8			
Mediana (p25; p75)	356 (302,5; 398)	348 (304,5; 402,5)	352,5 (307,3; 401,3)			
Ajmalina pós						
Média ± DP	359,2 ± 49,4	345,6 ± 61,3	352,4 ± 54,5			
Mediana (p25; p75)	385 (317; 394)	346 (298,5; 406,5)	369,5 (312; 400,3)			
IAR no epicárdio (ms)				0,050	<0,001	<0,001
Basal pré						
Média ± DP	244,8 ± 49,2	253,5 ± 45,9	249,2 ± 46,5			
Mediana (p25; p75)	222 (216,5; 269,3)	261 (218; 267,5)	241 (217,8; 268,3)			
EVM pré						
Média ± DP	268,9 ± 60,1	263,4 ± 47,6	266,3 ± 53,1			
Mediana (p25; p75)	260 (224; 282,5)	266 (228; 290)	266 (226; 284)			
Ajmalina pré						
Média ± DP	282,5 ± 37,8	294,8 ± 53,9	288,7 ± 45,7			
Mediana (p25; p75)	279 (252,5; 320,5)	299 (242; 330,5)	287,5 (250,8; 326,5)			
Basal pós						
Média ± DP	244,7 ± 49,5	299,5 ± 48	272,1 ± 55,2			
Mediana (p25; p75)	220 (216,5; 265)	287 (260,8; 360,5)	264 (219; 299,5)			
Edrofônio pós						
Média ± DP	268,5 ± 59	351,4 ± 45,3	307,8 ± 66,8			
Mediana (p25; p75)	256 (227,8; 283,5)	344 (313; 399,5)	309 (252; 364)			
Ajmalina pós						
Média ± DP	283,8 ± 36,2	340,7 ± 57,6	310,7 ± 54,6			
Mediana (p25; p75)	279 (256; 316,3)	349 (286; 394,5)	313 (266; 349)			

Tabela 4 (Continuação) – Análise descritiva do intervalo de ativação-recuperação e do gradiente elétrico transmural e de suas distribuições entre os grupos e os momentos do tratamento.

Variável/Momento	Grupo de tratamento		Total	P Grupo	P Momento	P Interação
	Controle	Ablação				
Gradiente elétrico transmural do ARI (ms)				<0,001	<0,001	<0,001
Basal pré						
Média ± DP	63,8 ± 37,9	39,7 ± 26,6	51,8 ± 34,2			
Mediana (p25; p75)	64,5 (26,5; 93)	35 (15,5; 56,5)	43,5 (23,5; 82,3)			
EVM pré						
Média ± DP	75,2 ± 46,7	61,9 ± 25,4	68,6 ± 37,1			
Mediana (p25; p75)	86 (20,5; 121,5)	64 (47; 78)	71 (39,5; 95,8)			
Ajmalina pré						
Média ± DP	81,1 ± 49,3	81,2 ± 42,8	81,2 ± 44,7			
Mediana (p25; p75)	71 (46; 112,5)	83 (45,3; 116,3)	79 (53; 110)			
Basal pós						
Média ± DP	69,7 ± 42,6	0,2 ± 33,1	35 ± 51,5			
Mediana (p25; p75)	81 (24,3; 101,3)	9 (5; 15,3)	22 (7; 86,5)			
EVM pós						
Média ± DP	76 ± 45,8	1,7 ± 9,7	37,2 ± 51,3			
Mediana (p25; p75)	89 (23,5; 113,5)	2 (-11;5)	11 (0; 94,8)			
Ajmalina pós						
Média ± DP	74 ± 34,6	4,9 ± 9,1	39,4 ± 43,2			
Mediana (p25; p75)	74 (45,5; 102,5)	8 (-5; 12)	20,5 (7,8; 74,5)			

Comparações entre grupos por meio de equações de estimativa generalizada (EEG) com distribuição normal e função de ligação de identidade, assumindo-se correlação matricial autorregressiva de primeira ordem (AR(1)) entre os momentos. Os comportamentos médios dos grupos em relação ao IAR e ao gradiente elétrico transmural diferiram estatisticamente ao longo dos momentos de avaliação (p Interação < 0,05). DP: desvio padrão; IAR: intervalo de ativação-recuperação. EVM: estimulação vagal mista.

Tabela 5) Avaliação estatística das diferenças observadas na distribuição do intervalo de ativação-recuperação (IAR) e do gradiente elétrico transmural do IAR entre grupos e momentos do tratamento.

Variável	Tratamento/ Momento	Comparações	Diferença média	Erro padrão	P	95% IC	
						Inferior	Superior
IAR endocárdio	Controle	BAS pre - EVM pre	-39,94	7,63	<0,001	-65,64	-14,24
		BAS pre - AJM pre	-55,54	10,37	<0,001	-90,45	-20,63
		BAS pre - BAS pos	-5,80	12,17	>0,999	-46,79	35,19
		EVM pre - EVM pos	0,32	12,57	>0,999	-42,02	42,65
		AJM pre - AJM pos	5,32	12,76	>0,999	-37,65	48,29
		BAS pos - EVM pos	-33,82	7,73	0,001	-59,86	-7,78
		BAS pos - AJM pos	-44,42	10,67	0,002	-80,34	-8,49
	Ablação	BAS pre - EVM pre	-33,28	7,56	0,001	-58,75	-7,81
		BAS pre - AJM pre	-82,80	10,16	<0,001	-117,03	-48,57
		BAS pre - BAS pos	-6,50	12,17	>0,999	-47,49	34,49
		EVM pre - EVM pos	-21,30	12,53	>0,999	-63,50	20,90
		AJM pre - AJM pos	32,26	12,59	0,688	-10,15	74,67
		BAS pos - EVM pos	-48,08	7,73	<0,001	-74,13	-22,04
		BAS pos - AJM pos	-44,04	10,67	0,002	-79,96	-8,12
	BAS pre	Controle - Ablação	15,40	24,59	>0,999	-67,42	98,22
	EVM pre	Controle - Ablação	22,05	24,74	>0,999	-61,27	105,38
	AJM pre	Controle - Ablação	-11,86	24,68	>0,999	-94,97	71,25
	BAS pos	Controle - Ablação	14,70	24,59	>0,999	-68,12	97,52
	EVM pos	Controle - Ablação	0,44	24,83	>0,999	-83,17	84,04
	AJM pos	Controle - Ablação	15,08	25,02	>0,999	-69,17	99,33
	Todos	BAS pre - EVM pre	-36,61	5,37	<0,001	-52,38	-20,84
Todos	BAS pre - AJM pre	-69,17	7,26	<0,001	-90,47	-47,86	
Todos	EVM pre - AJM pre	-32,56	5,37	<0,001	-48,33	-16,79	
IAR epicárdio	Controle	BAS pre - EVM pre	-24,10	8,96	0,473	-54,28	6,08
		BAS pre - AJM pre	-37,70	12,15	0,126	-78,62	3,22
		BAS pre - BAS pos	0,10	14,28	>0,999	-48,00	48,20
		EVM pre - EVM pos	0,40	14,28	>0,999	-47,70	48,50
		AJM pre - AJM pos	-1,30	14,28	>0,999	-49,40	46,80
		BAS pos - EVM pos	-23,80	8,96	0,522	-53,98	6,38
		BAS pos - AJM pos	-39,10	12,15	0,085	-80,02	1,82
	Ablação	BAS pre - EVM pre	-12,44	9,23	>0,999	-43,52	18,63
		BAS pre - AJM pre	-41,30	12,15	0,045	-82,22	-0,38
		BAS pre - BAS pos	-46,00	14,28	0,084	-94,10	2,10
		EVM pre - EVM pos	-91,60	14,73	<0,001	-141,21	-41,99
		AJM pre - AJM pos	-50,97	14,76	0,037	-100,69	-1,26
		BAS pos - EVM pos	-58,04	9,41	<0,001	-89,73	-26,35
		BAS pos - AJM pos	-46,27	12,71	0,018	-89,08	-3,47
	BAS pre	Controle - Ablação	-8,70	22,24	>0,999	-83,62	66,22
	EVM pre	Controle - Ablação	2,96	22,35	>0,999	-72,32	78,24
	AJM pre	Controle - Ablação	-12,30	22,24	>0,999	-87,22	62,62
	BAS pos	Controle - Ablação	-54,80	22,24	0,908	-129,72	20,12
	EVM pos	Controle - Ablação	-89,04	22,43	0,005	-164,57	-13,51
	AJM pos	Controle - Ablação	-61,97	22,56	0,396	-137,94	13,99
	Todos	BAS pre - EVM pre	-18,27	6,43	0,067	-37,15	0,61
Todos	BAS pre - AJM pre	-39,50	8,59	<0,001	-64,72	-14,28	
Todos	EVM pre - AJM pre	-21,23	6,43	0,014	-40,11	-2,35	

Tabela 5 (Continuação) – Avaliação estatística das diferenças observadas na distribuição do intervalo de ativação-recuperação (IAR) e do gradiente elétrico transmural do IAR entre grupos e momentos do tratamento.

Variável	Tratamento/ Momento	Comparações	Diferença média	Erro padrão	P	95% IC	
						Inferior	Superior
Gradiente transmural do IAR	Controle	BAS pre - EVM pre	13,88	8,04	>0,999	-13,19	40,95
		BAS pre - AJM pre	19,70	10,53	>0,999	-15,76	55,15
		BAS pre - BAS pos	5,90	11,90	>0,999	-34,19	45,99
		EVM pre - EVM pos	0,24	12,35	>0,999	-41,34	41,81
		AJM pre - AJM pos	-8,02	12,49	>0,999	-50,07	34,03
		BAS pos - EVM pos	8,21	8,11	>0,999	-19,08	35,51
		BAS pos - AJM pos	5,78	10,74	>0,999	-30,40	41,96
	Ablação	BAS pre - EVM pre	20,85	7,97	0,586	-5,99	47,69
		BAS pre - AJM pre	41,50	10,30	0,004	6,83	76,17
		BAS pre - BAS pos	-39,50	11,90	0,060	-79,59	0,59
		EVM pre - EVM pos	-69,53	12,30	<0,001	-110,95	-28,11
		AJM pre - AJM pos	-81,96	12,29	<0,001	-123,36	-40,56
		BAS pos - EVM pos	-9,18	8,11	>0,999	-36,48	18,12
		BAS pos - AJM pos	-0,96	10,74	>0,999	-37,14	35,22
BAS pre	Controle - Ablação	-24,10	16,22	>0,999	-78,71	30,51	
EVM pre	Controle - Ablação	-17,13	16,48	>0,999	-72,62	38,36	
AJM pre	Controle - Ablação	-2,30	16,36	>0,999	-57,41	52,81	
BAS pos	Controle - Ablação	-69,50	16,22	0,001	-124,11	-14,89	
EVM pos	Controle - Ablação	-86,89	16,58	<0,001	-142,72	-31,07	
AJM pos	Controle - Ablação	-76,24	16,79	<0,001	-132,77	-19,71	
Todos	BAS pre - EVM pre	17,36	5,66	0,032	0,75	33,98	
Todos	BAS pre - AJM pre	30,60	7,36	<0,001	8,99	52,21	
Todos	EVM pre - AJM pre	13,23	5,66	0,291	-3,39	29,86	

Significância estatística calculada após comparações múltiplas de Bonferroni

4.4. Resposta eletrofisiológica às manobras provocativas antes da intervenção

Antes da intervenção, a aplicação do estímulo vagal combinado não alterou significativamente o tempo de ativação, que aumentou em relação aos valores basais apenas após a administração de ajmalina, em ambas as camadas miocárdicas, com significância estatística após correção de Bonferroni (diferença média de 11,4 ms; $p = 0,022$ no endocárdio e de 15,3 ms; $p = 0,029$ no epicárdio).

A duração do intervalo de ativação-recuperação (IAR) no endocárdio foi significativamente maior após a estimulação vagal combinada em comparação aos valores basais ($337,2 \pm 59,9$ ms *versus* $300,9 \pm 49,9$ ms, respectivamente, $p < 0,001$) – Tabelas 4 e 5, Figura 12. No epicárdio, a resposta do IAR ao estímulo vagal foi menos pronunciada, com aumento de $249,2 \pm 46,5$ ms para $266,3 \pm 53,1$ ms, sem atingir significância estatística. Após a ajmalina, observou-se prolongamento do intervalo de ativação-recuperação em relação ao basal

tanto no endocárdio (diferença de $69,2 \pm 7,3$ ms; $p < 0,001$) quanto, embora menos acentuado, no epicárdio (diferença de $39,5 \pm 8,6$ ms; $p < 0,001$). A maior intensidade da resposta endocárdica em comparação à epicárdica, após as manobras provocativas, resultou em aumento significativo do gradiente elétrico transmural do IAR (GET-IAR), de $51,8 \pm 34,2$ ms no basal para $68,6 \pm 37,1$ ms após a estimulação vagal ($p = 0,032$) e $81,2 \pm 44,7$ ms após a ajmalina ($p < 0,001$) – Tabelas 4 e 5, Figura 12.

Figura 12) Comparação entre as médias do IAR e do gradiente elétrico transmural, no momento basal, após estimulação vagal mista e após ajmalina intravenosa, pré-intervenção.



Gráfico de barras comparando as médias (ms) dos intervalos de ativação-recuperação epicárdicos (A) e endocárdicos (B) e do gradiente elétrico transmural do IAR (C).

Significância estatística calculada após comparações múltiplas de Bonferroni: * diferente do basal, $p < 0,001$; # diferente do basal, $p < 0,05$; NS: não significativo.

Não houve diferença significativa na duração do eletrograma entre os três momentos de avaliação antes da intervenção (basal: $361,4 \pm 152,4$ ms; estimulação vagal: $334,7 \pm 151,8$ ms; e ajmalina: $373,8 \pm 128$ ms; $p > 0,999$). A área de potenciais elétricos anormais foi semelhante entre os momentos “basal” e “após o estímulo vagal”. Por outro lado, a área aferida sob o efeito da ajmalina foi 32,4% maior do que a registrada no momento basal ($p = 0,021$) – Figura 13.

Figura 13) Área de potenciais elétricos anormais e sua distribuição nos diferentes momentos avaliados, antes da intervenção.

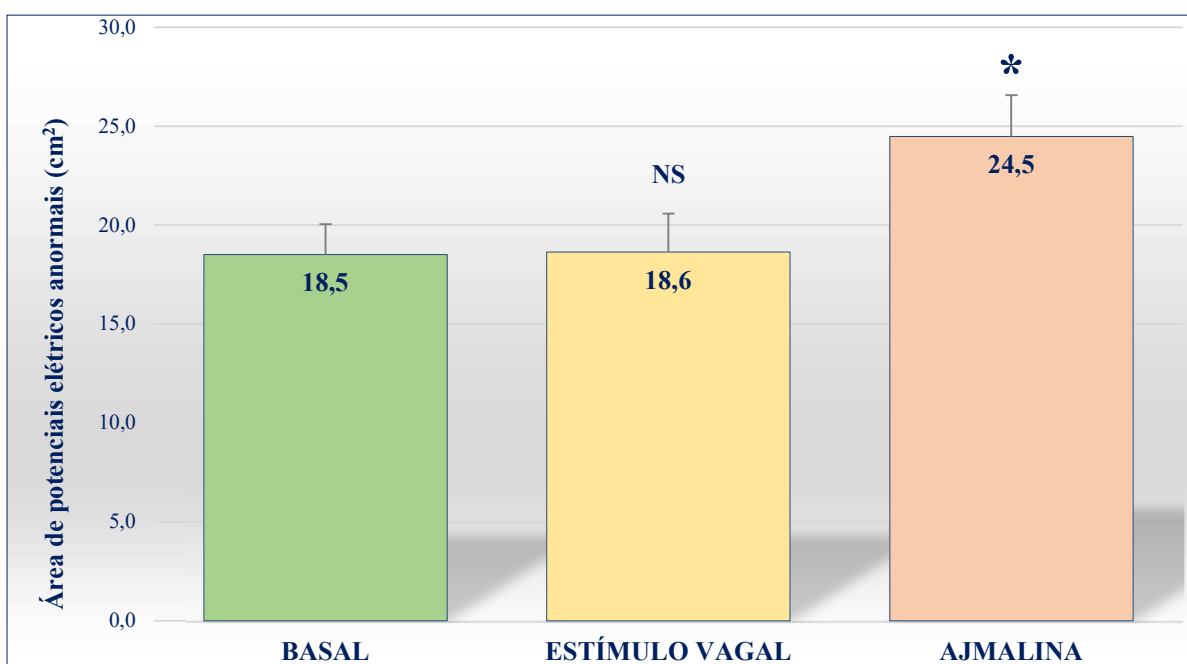


Gráfico de barras comparando as médias das áreas de potenciais elétricos anormais ao mapa de duração. A significância estatística foi obtida após comparações múltiplas de Bonferroni: * diferente do basal, $p < 0,001$; # diferente do basal, $p < 0,05$; NS: não significativo.

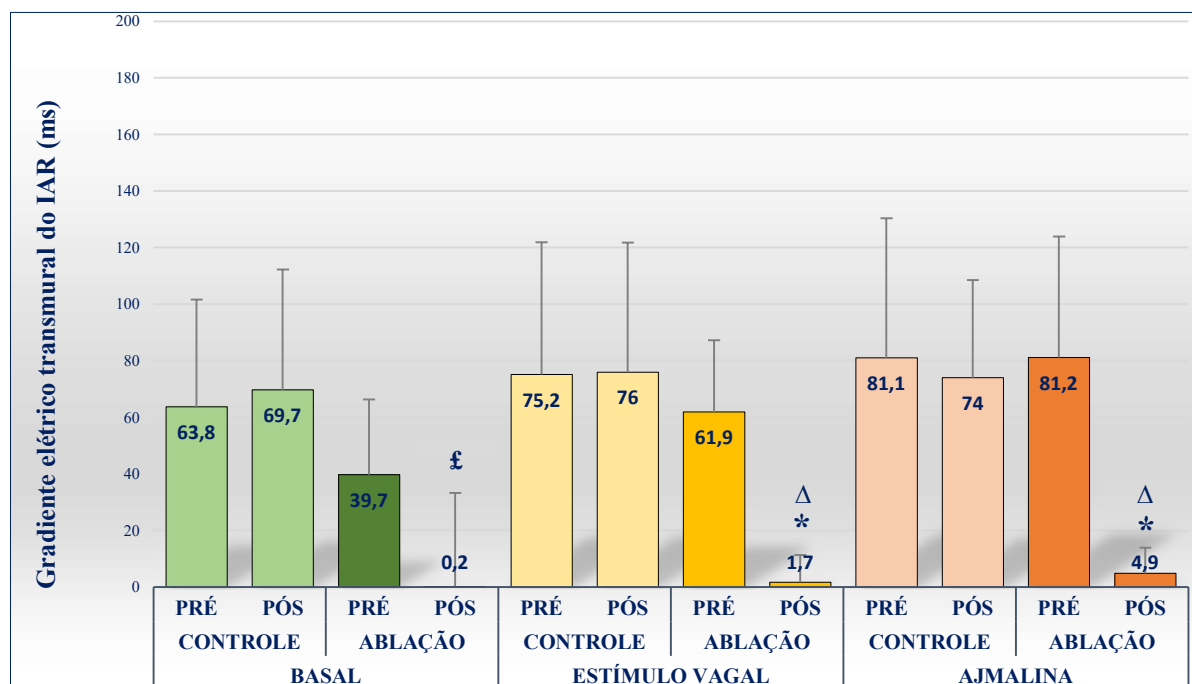
4.5. Resposta eletrofisiológica imediatamente após a intervenção: sinais unipolares, área de potenciais elétricos anormais, ocorrência do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada e resposta à estimulação ventricular programada

Os valores médios do tempo de ativação, do intervalo de ativação-recuperação, do gradiente elétrico transmural e da área de potenciais anormais, bem como a resposta às manobras provocativas, não diferiram significativamente no grupo Controle, entre os momentos antes e após a intervenção (Tabelas 4 e 5).

Nos pacientes submetidos à ablação, observou-se uma redução importante do gradiente elétrico transmural após a intervenção, tanto nas comparações intergrupo quanto intragrupo (Tabelas 4 e 5, Figura 14). As médias do GET-IAR foram significativamente maiores nos

pacientes do grupo Controle, quando comparadas às do grupo Ablação, em todos os momentos avaliados após a alocação do tratamento: basal ($69,7 \pm 42,6$ ms *versus* $0,2 \pm 33,1$ ms; $p = 0,001$); após estimulação vagal ($76 \pm 45,8$ ms *versus* $-1,7 \pm 9,7$ ms; $p < 0,001$) e após ajmalina ($74 \pm 34,6$ ms *versus* $4,9 \pm 9,1$ ms; $p < 0,001$). Na ausência de manobras provocativas, a média do gradiente elétrico transmural diminuiu de $69,5 \pm 16,2$ ms para $0,2 \pm 33,1$ ms após a intervenção nos pacientes do grupo Ablação, sem atingir significância estatística nos testes comparativos ($p = 0,06$). Os GETs-IAR medidos sob estímulo vagal e ajmalina diminuíram após o tratamento em $86,9 \pm 16,6$ ms ($p < 0,001$) e $76,2 \pm 16,8$ ms ($p < 0,001$), respectivamente, apenas no grupo Ablação.

Figura 14) Gradiente elétrico transmural do IAR e sua distribuição entre os diferentes grupos e momentos do tratamento, antes e após a intervenção.

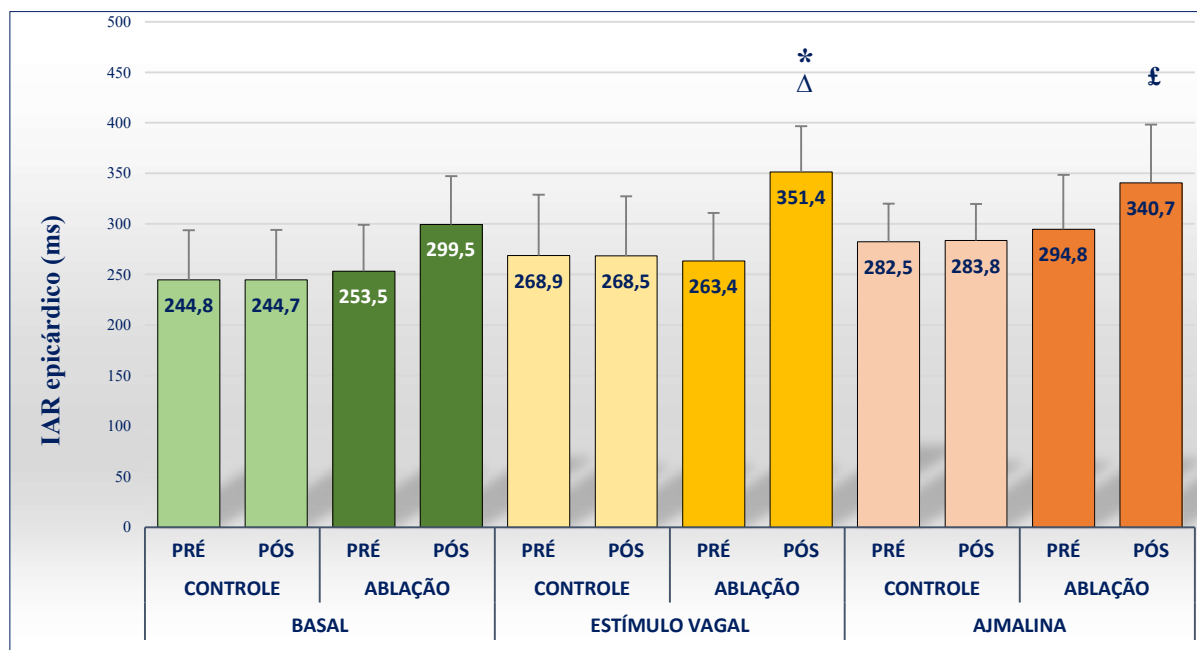


A significância estatística foi obtida após comparações múltiplas de Bonferroni: * diferente do controle, $p < 0,001$; £ diferente do controle, $p = 0,001$; Δ diferente do pré no mesmo grupo para a mesma manobra provocativa, $p < 0,001$.

A redução do gradiente elétrico transmural nos pacientes que receberam ablação se deveu, em grande parte, às variações do IAR epicárdico antes e depois da intervenção, nos três momentos de avaliação: basal ($253,5 \pm 45,9$ ms *versus* $299,5 \pm 48$ ms; $p = 0,08$), sob estímulo vagal ($263,4 \pm 47,6$ ms *versus* $351,4 \pm 45,3$ ms; $p < 0,001$) e após ajmalina ($294,8 \pm 53,9$ ms *versus* $340,7 \pm 57,6$ ms; $p = 0,037$) – Tabelas 4 e 5, Figura 15. A média do IAR epicárdico após a intervenção foi maior no grupo Ablação em comparação ao grupo Controle, em todos os

momentos avaliados, embora os testes tenham detectado diferença significativa apenas entre as medidas realizadas após o estímulo vagal ($351,4 \pm 45,3$ ms *versus* $268,5 \pm 59$ ms; $p = 0,005$).

Figura 15) Distribuição do intervalo de ativação-recuperação epicárdico e sua comparação entre os diferentes grupos e os momentos do tratamento, antes e após a intervenção.

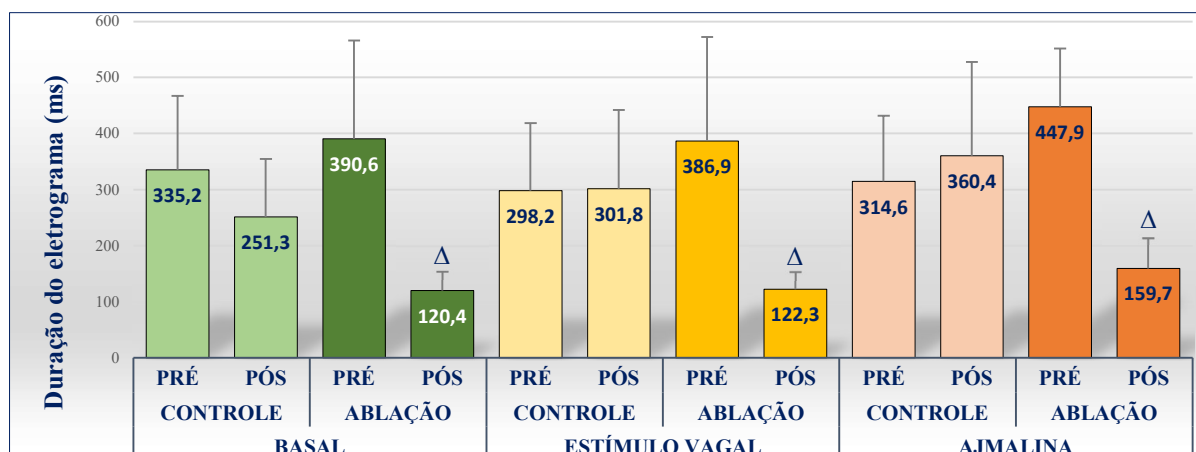


A significância estatística foi obtida após comparações múltiplas de Bonferroni: * diferente do controle, $p < 0,001$; £ diferente do controle, $p > 0,05$; Δ diferente do pré no mesmo grupo e para a mesma manobra provocativa, $p < 0,001$.

Não houve diferença significativa no intervalo de ativação-recuperação endocárdico entre os grupos após a intervenção. As médias do IAR endocárdico foram similares intragrupo entre as fases pré- e pós-intervenção, bem como a resposta dessas medidas às manobras provocativas – Tabelas 4 e 5.

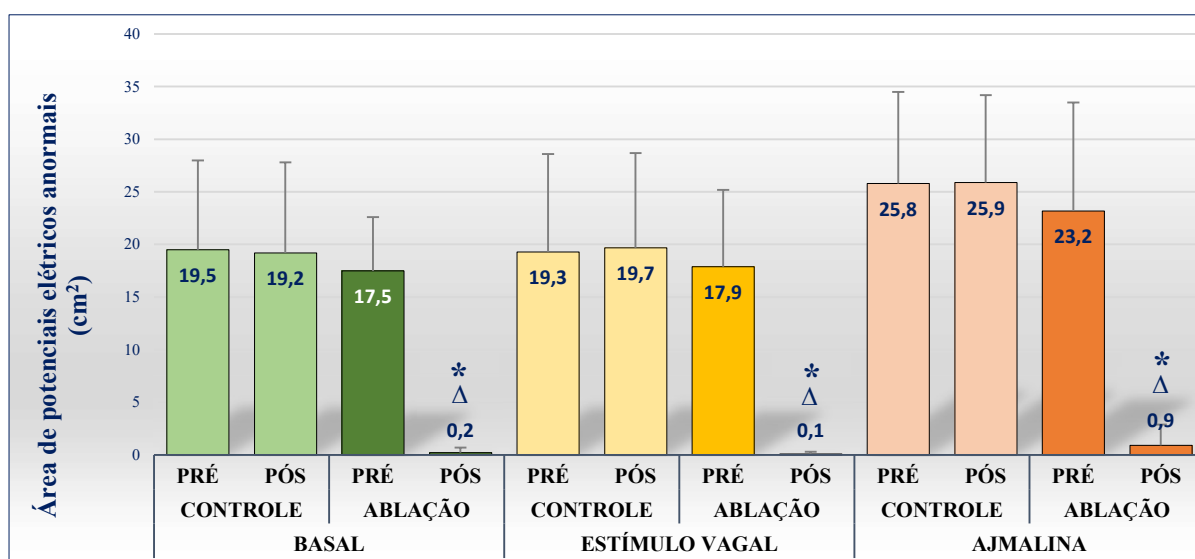
A duração do eletrograma foi significativamente menor após a intervenção no grupo Ablação, em todos os momentos observados: basal (pré $390,6 \pm 175,5$ ms *versus* pós $120,4 \pm 34,2$ ms, $p < 0,001$), após estímulo vagal (pré $386,9 \pm 185,3$ ms *versus* pós $122,3 \pm 31,1$ ms, $p < 0,001$) e após a ajmalina (pré $447,9 \pm 104,1$ ms *versus* pós $159,7 \pm 54,7$ ms, $p < 0,001$). Entretanto, apesar de as médias da duração do eletrograma serem numericamente maiores no grupo Controle do que no grupo Ablação após o procedimento, a diferença não alcançou significância nos testes comparativos (Figura 16).

Figura 16) Duração do eletrograma (ms) e sua distribuição entre os diferentes grupos e momentos do tratamento.



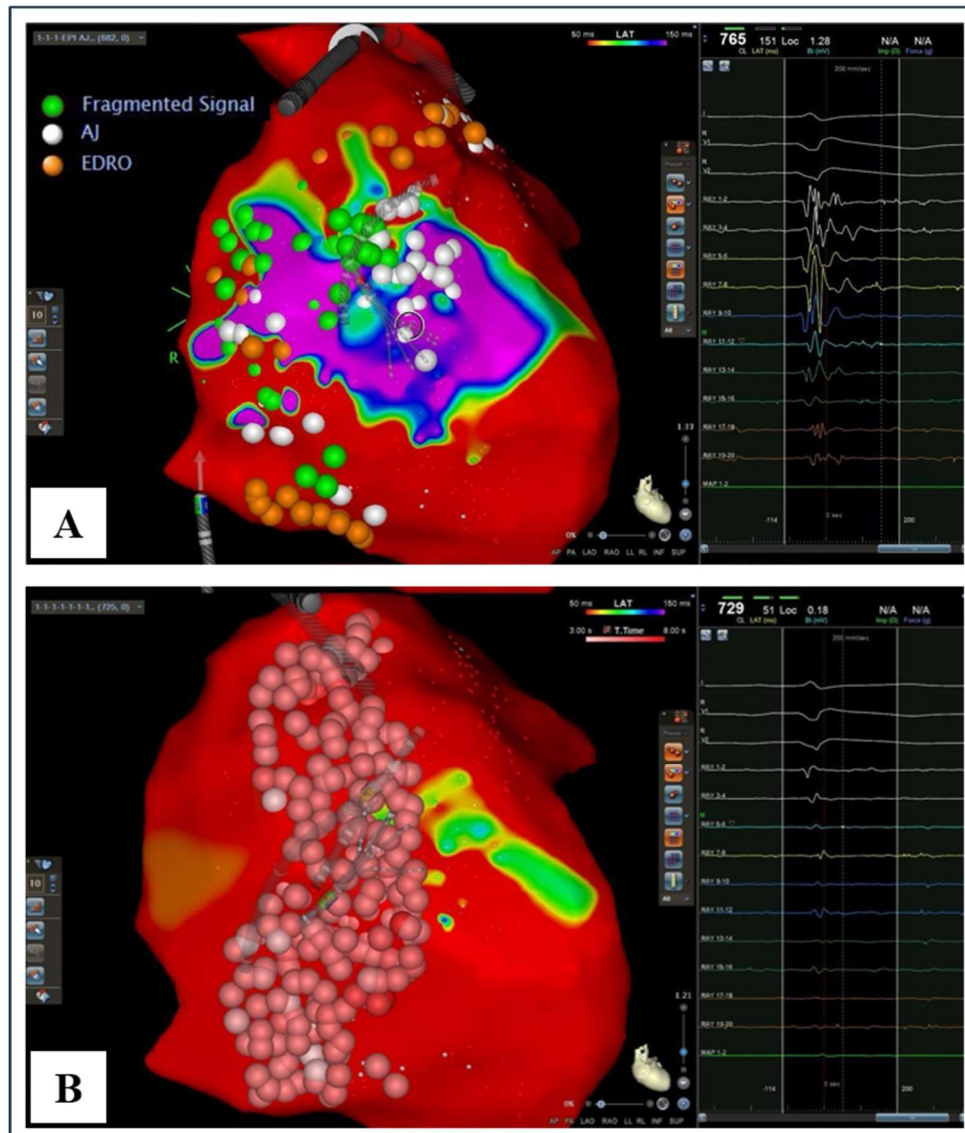
A significância estatística foi obtida após comparações múltiplas de Bonferroni: Δ diferente do pré no mesmo grupo e para a mesma manobra provocativa, $p < 0,001$.

A área de potenciais elétricos anormais desapareceu em quase todos os pacientes submetidos à ablação, exceto em dois, nos quais o substrato remanescente de 1,6 cm² e 0,2 cm² (5,9 cm² e 2,2 cm² após ajmalina, respectivamente) estava próximo ao leito da artéria coronariana descendente anterior, o que inviabilizou a reaplicação da radiofrequência. Outrossim, houve redução da média dessa variável nos pacientes submetidos à ablação (basal pré: 17,5 \pm 5,1 cm² versus basal-pós: 0,2 \pm 0,5 cm², $p < 0,001$), com diferenças significativas entre os grupos de tratamento após a intervenção (Figuras 17 e 18).

Figura 17) Área de potenciais elétricos anormais (cm²) e sua distribuição, por grupos e momentos do tratamento.

A significância estatística foi obtida após comparações múltiplas de Bonferroni. * diferente do grupo controle, $p < 0,001$; Δ diferente do pré no mesmo grupo e no mesmo momento, $p < 0,001$.

Figura 18) Mapeamento eletroanatômico e sinais bipolares adquiridos antes e imediatamente depois da ablação.



A) À esquerda, observa-se o mapa de duração obtido antes da intervenção. Os pontos assinalados correspondem a regiões de potenciais elétricos anormais nas três condições de mapeamento. À direita, exemplo de potencial elétrico anormal (prolongado, fragmentado e de longa duração no sinal bipolar) captado pelos eletrodos nas regiões demarcadas. B) Mapa adquirido após a intervenção, mostrando as áreas ablacionadas (pontos vermelhos) e o desaparecimento dos potenciais anormais.

A distribuição do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada entre os grupos foi homogênea imediatamente após a intervenção, na ausência de manobras provocativas. A aplicação de ajmalina intravenosa, entretanto, permitiu diferenciar os pacientes dos grupos Controle e Ablação quanto à ocorrência de traçados diagnósticos (90% versus 0%, respectivamente; $P < 0,001$). O padrão eletrocardiográfico do tipo 1 não foi observado em

nenhum dos pacientes submetidos à aplicação de radiofrequência, nem em condições basais, nem sob o efeito da ajmalina, logo após o tratamento (Tabela 6).

Tabela 6) Ocorrência do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada ao longo dos momentos dos dois estudos eletrofisiológicos, segundo os grupos e os resultados dos testes de associação.

Ocorrência do PEB do tipo 1 nos diferentes momentos do estudo eletrofisiológico	Grupo de tratamento		Total	p
	Controle	Ablação		
Antes da intervenção				
Basal				0,629
Não	2 (30)	4 (50)	6 (40)	
Sim	8 (70)	6 (50)	14 (60)	
Ajmalina				>0,999
Não	1 (10)	0 (0)	1 (5)	
Sim	9 (90)	10 (100)	19 (95)	
Imediatamente após a intervenção				
Basal				0,474
Não	8 (80)	10 (100)	18 (90)	
Sim	2 (20)	0 (0)	2 (10)	
Ajmalina				<0,001
Não	1 (10)	10 (100)	11 (55)	
Sim	9 (90)	0 (0)	9 (45)	
Um ano após a intervenção				
Basal				0,011
Não	4 (44.4)	10 (100)	14 (73.7)	
Sim	5 (55.6)	0 (0)	5 (26.3)	
Ajmalina				0,001
Não	0 (0)	8 (80)	8 (42.1)	
Sim	9 (100)	2 (20)	11 (57.9)	

* Teste exato de Fisher.

Não foram induzidas arritmias ventriculares sustentadas em nenhum dos pacientes imediatamente após a intervenção.

4.6. Riscos e complicações perioperatórias

Todos os procedimentos eletrofisiológicos foram realizados sob protocolo padronizado de anestesia geral balanceada, com indução intravenosa com propofol, fentanil e succinilcolina e manutenção inalatória com sevoflurano. Não foram observados episódios de hipotensão arterial significativa nem arritmias ventriculares espontâneas atribuíveis aos agentes anestésicos.

O trauma mecânico decorrente da manipulação dos cateteres durante o mapeamento eletroanatômico endocárdico induziu bloqueio de ramo direito em 10 pacientes (4 do grupo Controle e 6 do grupo Ablação; $p = 0,656$), com reversão espontânea e completa antes de a

aquisição das imagens ser concluída. O acesso pericárdico foi realizado por via inferior em 12 pacientes e por via anterior em 8.

Registrou-se um caso de complicação relacionada à punção epicárdica, imediatamente após a introdução da bainha, com sangramento estimado em 520 mL e instabilidade hemodinâmica. O paciente foi submetido à drenagem com pressão negativa e reposição volêmica com cristalóides e evoluiu para estabilização clínica, sem necessidade de transfusão sanguínea ou de intervenção cirúrgica.

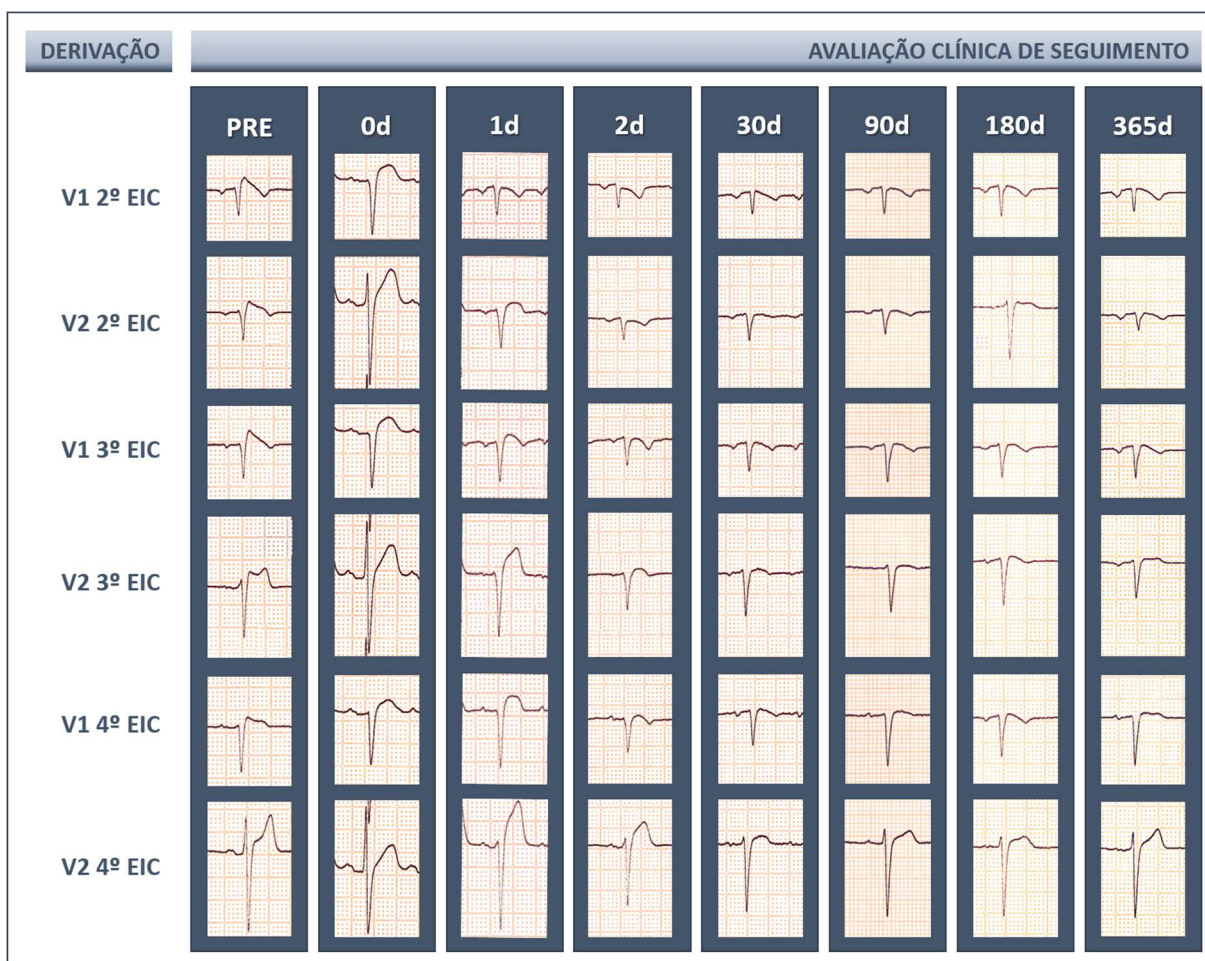
Derrame pericárdico foi identificado ao ecocardiograma transtorácico no primeiro dia pós-intervenção (discreto em 8 pacientes e moderado em 1), com incidência semelhante entre os grupos (Controle: 40% versus Ablação: 50%; $p > 0,999$). Em contraste, o diagnóstico de pericardite inflamatória foi numericamente mais frequente no grupo Ablação, embora sem significância estatística (Controle: 10% versus Ablação: 60%; $p = 0,057$).

Não ocorreram casos de perfuração ventricular, tamponamento cardíaco, eventos tromboembólicos, arritmias ventriculares sustentadas ou óbito relacionados ao procedimento.

4.7. Seguimento clínico

O tempo médio de seguimento após a intervenção foi de $41,2 \pm 16,3$ meses, sem diferença significativa entre os grupos. Ao longo desse período, a ocorrência do padrão eletrocardiográfico tipo 1 de Brugada foi significativamente menor no grupo Ablação (Figura 19) do que no grupo Controle em todas as avaliações. O padrão diagnóstico recorreu em 2 (20%) pacientes submetidos à aplicação de radiofrequência – um no eletrocardiograma com derivações superiores ao segundo dia de pós-operatório e outro na fase de recuperação do teste ergométrico, três meses após a intervenção – e foi registrado na totalidade dos pacientes do grupo Controle em pelo menos um dos exames de monitorização ($p = 0,001$) – Tabela 7.

Figura 19) Evolução dos achados eletrocardiográficos no primeiro ano após ablação.



Recortes dos traçados evolutivos de um dos pacientes do grupo Ablação (BSA11), mostrando a normalização do padrão eletrocardiográfico durante o acompanhamento clínico após a intervenção.

EIC: espaço intercostal; d: dias

A sensibilidade dos métodos complementares para a detecção do PEB do tipo 1 variou ao longo do acompanhamento: ECG convencional de 12 derivações (33,3 – 50%); ECG com derivações superiores (55,6 – 72,7%); teste ergométrico (50 – 88,9%); Holter de 24 h com 12 derivações e derivações superiores (81,8 – 100%). Considerando todos os exames realizados nos primeiros 12 meses após a intervenção, a sensibilidade diagnóstica foi de 66,7% para o ECG convencional, de 66,7% para o ECG com derivações superiores, de 91,7% para o teste ergométrico com derivações superiores, de 100% para o Holter 24 h com derivações superiores e de 100% para o teste provocativo com ajmalina, realizado um ano após a intervenção.

Tabela 7) Ocorrência do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada ao longo dos 12 meses de seguimento após a intervenção, segundo os grupos e os resultados dos testes de associação.

Detecção do PEB do tipo 1 nos diferentes testes complementares	Grupo de tratamento		Total	p*
	Controle	Ablação		
ECG padrão				0,020
Não	3 (30)	9 (90)	12 (60)	
Sim	7 (70)	1 (10)	8 (40)	
ECG com derivações superiores				0,020
Não	3 (30)	9 (90)	12 (60)	
Sim	7 (70)	1 (10)	8 (40)	
Teste ergométrico				0,005
Não	1 (10)	8 (80)	9 (45)	
Sim	9 (90)	2 (20)	11 (55)	
Holter 24h 12d com derivações superiores				0,001
Não	0 (0)	8 (80)	8 (40)	
Sim	10 (100)	2 (20)	12 (60)	
ECG com derivações superiores + ajmalina				0,001
Não	0 (0)	8 (80)	8 (42.1)	
Sim	9 (100)	2 (20)	11 (57.9)	
Qualquer um dos testes complementares				0,001
Não	0 (0)	8 (80)	8 (40)	
Sim	10 (100)	2 (20)	12 (60)	

* Teste exato de Fisher. PEB: padrão eletrocardiográfico de Brugada. ECG: eletrocardiograma.

A carga do padrão de Brugada do tipo 1, quantificada por Holter de 24 horas – com 12 derivações e posicionamento de V1 e V2 no segundo, terceiro e quarto espaços intercostais – foi semelhante entre os grupos antes da intervenção (Tabela 8). No grupo Controle, não se observaram diferenças significativas nos valores médios dessa variável entre os momentos pré e pós-intervenção. Entretanto, nos pacientes submetidos à ablação, verificou-se redução sustentada e estatisticamente significativa da carga média, de 91% antes da intervenção para valores entre 0,2% e 6,5% após o procedimento ($p < 0,001$ em todos os momentos de seguimento). Os valores médios observados foram significativamente menores no grupo Ablação do que no grupo Controle ao primeiro, terceiro e décimo segundo meses de seguimento ($p = 0,0238$; $p < 0,001$; $p = 0,005$, respectivamente). No sexto mês pós-intervenção, a carga média permaneceu superior no grupo Controle; contudo, a comparação entre os grupos não demonstrou diferença estatisticamente significativa nesse momento da avaliação (49% versus 6,5%; $p = 0,175$) — Tabela 8.

Tabela 8) Carga do padrão eletrocardiográfico de Brugada do tipo 1 no Holter de 24 horas com 12 derivações + derivações superiores ao longo do seguimento clínico.

Variável	Grupo de tratamento		p Grupos	p Momentos	p Interação
	Controle	Ablação			
Momento					
Carga de Brugada ao Holter 24h (%)			0,005	<0,001	<0,001
Pré-intervenção					
Média ± DP	53,4 ± 46,5	90,6 ± 14,6			
Mediana (p25; p75)	55,6 (8,4; 100)	99 (81,1; 100)			
1 mês pós-intervenção		# £			
Média ± DP	50,2 ± 49,4	0,9 ± 2,7			
Mediana (p25; p75)	47,2 (1,2; 100)	0 (0; 0)			
3 meses pós-intervenção		* £			
Média ± DP	65,9 ± 39	0,2 ± 0,5			
Mediana (p25; p75)	72,6 (38,6; 100)	0 (0; 0)			
6 meses pós-intervenção		£			
Média ± DP	49,1 ± 47	6,5 ± 18,2			
Mediana (p25; p75)	45,8 (0,1; 100)	0 (0; 1,7)			
1 ano pós-intervenção		Δ £			
Média ± DP	62,5 ± 45,9	0,3 ± 0,9			
Mediana (p25; p75)	99,8 (12; 100)	0 (0; 0)			

GEE com distribuição normal e função de ligação de identidade, assumindo uma correlação matricial AR(1) entre os momentos.

Comparações múltiplas de Bonferroni: £ redução estatisticamente significativa na carga média de Brugada em relação aos valores pré-intervenção no grupo Ablação ($p < 0,001$); # diferente do grupo Controle ($p < 0,05$); * diferente do grupo Controle ($p < 0,001$); Δ diferente do grupo Controle ($p = 0,005$).

Síncope arritmica e terapias apropriadas pelo cardiodesfibrilador implantável foram mais frequentes no grupo Controle durante o seguimento, ocorrendo em 40% e 30% dos pacientes, respectivamente. Os eventos arritmicos com risco de vida ocorreram, em média, $8,7 \pm 3,7$ meses após a intervenção. Embora nenhum desses eventos tenha sido observado no grupo submetido à ablação, as comparações isoladas entre os grupos não demonstraram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) – Tabela 9.

Devido à mudança de residência, um dos pacientes do grupo Controle não pôde comparecer ao estudo eletrofisiológico convencional realizado 12 meses após a intervenção. Nessa etapa do seguimento, dentre os 19 indivíduos submetidos à estimulação ventricular programada, induziram-se arritmias ventriculares sustentadas em 2 pacientes (22,2%) do grupo Controle e em nenhum do grupo de Ablação ($p = 0,211$).

O desfecho combinado de eficácia, definido como a ocorrência de eventos arrítmicos com risco de vida e/ou a indução de TVS/FV à estimulação ventricular programada, realizada um ano após a intervenção, foi significativamente menos frequente nos pacientes que receberam a aplicação da radiofrequência do que naqueles do grupo Controle (0% *versus* 50%, respectivamente; $p = 0,033$).

Tabela 9) Ocorrência de eventos arrítmicos com risco de vida e arritmias ventriculares sustentadas induzidas por estimulação ventricular programada durante o período de seguimento.

Variável	Grupo de tratamento		Total	p
	Controle	Ablação		
Meses desde a intervenção				0,739£
Média ± DP	39 ± 18,6	43,4 ± 14,4	41,2 ± 16,3	
Mediana (p25; p75)	38,7 (19,7; 59,7)	43,4 (33,8; 55,2)	41,4 (24,5; 57,6)	
Síncope arrítmica após a intervenção				0,087
Não	6 (60)	10 (100)	16 (80)	
Sim	4 (40)	0 (0)	4 (20)	
Terapia apropriada pelo CDI				0,211
Não	7 (70)	10 (100)	17 (85)	
Sim	3 (30)	0 (0)	3 (15)	
EARV				0,087
Não	6 (60)	10 (100)	16 (80)	
Sim	4 (40)	0 (0)	4 (20)	
Meses da intervenção ao EARV				&
Média ± DP	8,7 ± 3,7		8,7 ± 3,7	
Mediana (p25; p75)	8,3 (5,4; 12,4)		8,3 (5,4; 12,4)	
Indução de TVS/FV um ano após a intervenção				0,211
Não	7 (77,8)	10 (100)	17 (89,5)	
Sim	2 (22,2)	0 (0)	2 (10,5)	
EARV ou indução de TVS/FV				0,033
Não	5 (50)	10 (100)	15 (75)	
Sim	5 (50)	0 (0)	5 (25)	

Teste exato de Fisher; £ teste de Mann-Whitney; & não foi possível estimar.

5. Discussão

Este estudo clínico unicêntrico, randomizado e duplo-cego examinou os efeitos da ablação epicárdica sobre a manifestação fenotípica de pacientes com síndrome de Brugada, destacando-se pelo controle por procedimento simulado e pela abordagem mecanística adotada. Demonstramos que: 1) a aplicação de radiofrequência no substrato arritmogênico da doença reduziu significativamente o gradiente elétrico transmural local, por meio da modulação sítio-dependente do intervalo de ativação-recuperação (IAR), que se manteve inalterado no endocárdio, mas aumentou consideravelmente no epicárdio após a intervenção. 2) O efeito de prolongamento do estímulo vagal sobre o IAR epicárdico, pouco pronunciado antes da ablação, intensificou-se após a intervenção, sugerindo liberação da resposta parassimpática regional. 3) Tais alterações foram acompanhadas de redução substancial na área de potenciais elétricos anormais, normalização do padrão eletrocardiográfico e não-indutibilidade de arritmias ventriculares sustentadas, imediatamente após a intervenção, nos pacientes tratados. 4) O procedimento foi seguro, com apenas um caso de acidente de punção epicárdica com sangramento maior e boa resposta ao tratamento clínico. 5) Durante um seguimento médio de aproximadamente 3,5 anos, observou-se normalização dos achados eletrocardiográficos em 80% dos pacientes do grupo Ablação e em nenhum do grupo Controle. O desfecho combinado de eventos arrítmicos com risco de vida ou TV/FV induzida por estimulação ventricular programada, um ano após a intervenção, foi significativamente mais frequente no grupo Controle (50%), sem casos registrados entre os pacientes submetidos à ablação.

A síndrome de Brugada é uma desordem elétrica hereditária potencialmente letal, caracterizada por um padrão eletrocardiográfico típico e predisposição a arritmias ventriculares malignas.(3) Sua expressão fenotípica é fortemente influenciada por fatores autonômicos, sendo a maioria dos eventos arrítmicos descrita em contextos de predomínio vagal.(13, 16, 26)

O sistema nervoso autônomo regula dinamicamente o funcionamento cardíaco, adaptando-o às demandas fisiológicas.(70) A inervação miocárdica apresenta distribuição heterogênea, com maior densidade na base do coração do que no ápice.(70) Além disso, as fibras simpáticas predominam no epicárdio, enquanto as vagais são mais abundantes no endocárdio.(70-74) Em condições fisiológicas, essa organização se associa a potenciais de ação epicárdicos discretamente mais curtos do que os endocárdicos, estabelecendo gradientes elétricos transmuralis sutis e um incremento progressivo e gradual do intervalo de ativação-recuperação epicárdico dirigido da base ao ápice. (96, 97) De modo geral, a ativação parassimpática exerce efeito predominantemente antiarrítmico, em parte por prolongar o potencial de ação e o período refratário efetivo.(71, 73, 74) Em contraste, o estímulo simpático

reduz o tempo de propagação e de condução do estímulo nos cardiomiócitos e tem sido associado a maior instabilidade elétrica.(72) Evidências experimentais indicam que a heterogeneidade na distribuição e na ativação simpática amplia a dispersão da repolarização e contribui para a gênese de arritmias fatais, possivelmente por mecanismos de reentrada.(98)

Em pacientes com síndrome de Brugada, imagens de perfusão miocárdica com ¹²³I-MIBG demonstraram redução regional da captação e aumento da depuração do traçador em comparação com controles, achados sugestivos de disfunção autonômica, caracterizada por disparidade da inervação e hiperatividade adrenérgica.(99, 100) O predomínio simpático regional, em oposição ao estímulo vagal, pode favorecer a formação ou a amplificação de gradientes elétricos. De fato, diferenças transmuralis e epicárdicas mais pronunciadas na duração do potencial de ação já foram demonstradas na síndrome de Brugada, contribuindo para maior heterogeneidade da repolarização e associando-se às manifestações clínicas da doença.(65, 96-98) Evidências prévias indicam que a ablação por radiofrequência reduz a heterogeneidade da repolarização epicárdica e a vulnerabilidade a arritmias em pacientes acometidos.(66, 97) Entretanto, seu impacto sobre os gradientes elétricos transmuralis e a modulação autonômica do potencial de ação permaneceram pouco elucidados e constituíram o objetivo central do nosso estudo.

O registro por microeletrodo intracelular é o método mais fidedigno para mensurar a duração do potencial de ação, mas sua aplicação em um coração íntegro e em atividade seria inviável. Assim, utilizamos o intervalo de ativação-recuperação (IAR), derivado de eletrogramas unipolares e previamente validado por registros intracelulares simultâneos, como estimativa indireta dessa medida.(88, 89) O IAR reflete a atividade elétrica simultânea de múltiplos sítios adjacentes ao eletrodo extracelular, e suas variações apresentam forte correlação com as alterações na duração do potencial de ação aferidas por microeletrodos.(89)

5.1. Avaliação eletrofisiológica antes da intervenção

A caracterização da resposta eletrofisiológica às manobras provocativas no período pré-intervenção foi essencial para a interpretação adequada dos achados subsequentes. Em consonância com estudos prévios, o substrato arritmogênico localizou-se no ventrículo direito, na via de saída (100%) e, em menor proporção, na região ínfero-lateral (30%), áreas reconhecidamente ricas em inervação autonômica.(54, 59, 69, 70, 101)

A média da diferença elétrica transmural do intervalo de ativação-recuperação (IAR) já se mostrava elevada em condições basais ($51,8 \pm 34,2$ ms), sendo aproximadamente 15 vezes superior à descrita em controles e 2,5 vezes maior do que a relatada em pacientes com a mesma doença em estudo anterior.(96) Tanto o estímulo vagal quanto a administração de ajmalina ampliaram significativamente essa diferença (32% e 57%, respectivamente), às custas de um prolongamento do intervalo de ativação-recuperação mais pronunciado no endocárdio do que no epicárdio. A acentuação do gradiente elétrico transmural e a resposta assimétrica do IAR às manobras provocativas podem refletir diferenças regionais na expressão de canais iônicos – particularmente maior expressão ou atividade da corrente transitória de efluxo de potássio (Ito), conforme previamente proposto (18) – ou, alternativamente, o predomínio localizado do tônus adrenérgico,(100) que atenuaria, no epicárdio, os efeitos de prolongamento do potencial de ação induzidos pelos estímulos. Variações do IAR após ativação parassimpática já haviam sido descritas na síndrome de Brugada, com magnitude semelhante à observada neste estudo, apesar das diferenças nos protocolos empregados.(96) A ajmalina, antiarrítmico da classe IA de Vaughan-Williams, bloqueia os canais rápidos de sódio – já disfuncionantes nos pacientes com síndrome de Brugada – acentuando o padrão eletrocardiográfico da síndrome e ampliando a área de potenciais anormais.(54, 85) O conseqüente prolongamento do tempo de ativação local e o aumento do gradiente transmural do IAR eram, portanto, esperados. Observou-se o prolongamento do IAR endocárdico, condizente com relatos prévios.(102). Em contraste com estudos anteriores,(103) houve também prolongamento do IAR epicárdico, embora em magnitude inferior à do endocárdio.

A duração dos eletrogramas não variou significativamente entre os momentos pré-intervenção, possivelmente em razão da própria metodologia empregada para sua mensuração, que consistiu na seleção de um ponto dentro da área de maior duração de potencial após reconstrução eletroanatômica. Embora o estímulo vagal tenha modificado os sinais unipolares, não houve alteração significativa da área de potenciais elétricos anormais em comparação às condições basais. Esse achado pode refletir um rápido reequilíbrio autonômico após o estímulo, antes da aquisição completa dos sinais, mesmo após a reaplicação de edrofônio.

No presente estudo, a ajmalina expandiu a área de substrato arritmogênico em 34%, resultado compatível com a literatura, embora de menor magnitude do que o aumento de aproximadamente três vezes previamente descrito.(54) Essa diferença pode estar relacionada ao perfil clínico da nossa população, composta majoritariamente (70%) por pacientes sem

eventos arrítmicos prévios, ao passo que, no estudo citado, todos os participantes haviam apresentado arritmias ventriculares sustentadas, espontâneas ou induzidas.(54)

A anestesia atenuou significativamente o fenótipo eletrofisiológico da doença, como descrito em coortes anteriores,(104, 105) possivelmente contribuindo para a ausência de indução de arritmias ventriculares sustentadas nessa fase do procedimento. Nesse contexto, a ajmalina desempenhou um papel fundamental ao desmascarar áreas com potenciais elétricos anormais, permitindo o delineamento preciso do alvo para a aplicação de radiofrequência.(104)

5.2. Avaliação eletrofisiológica imediatamente após a intervenção

A ablação eliminou o substrato elétrico anormal nas áreas passíveis de aplicação, corroborando dados prévios.(53, 54, 59, 62-64, 106) Em dois pacientes, pequenas regiões adjacentes ao leito da artéria descendente anterior não foram abordadas. A manipulação dos cateteres no espaço pericárdico durante o mapeamento não alterou essa variável nos indivíduos do grupo Controle, o que afasta a influência mecânica sobre os achados. Observou-se, portanto, redução significativa da área de potenciais elétricos anormais nos pacientes submetidos à ablação. Essa modificação associou-se à diminuição do gradiente elétrico transmural do IAR, que, nos pacientes tratados, aproximou-se dos valores observados em indivíduos sem doença em estudo prévio.(96) Após o procedimento, as manobras provocativas deixaram de ampliar significativamente esse gradiente no grupo tratado. Embora a ajmalina continuasse a prolongar o IAR, esse efeito se tornou semelhante no epicárdio e no endocárdio, indicando homogeneização da resposta entre as camadas miocárdicas. Esse padrão sugere que a ablação suprimiu o determinante epicárdico responsável previamente pela assimetria da resposta, enfraquecendo a hipótese de “cicatriz iônica” proposta por alguns autores.

Observou-se, adicionalmente, uma modificação consistente da resposta epicárdica ao estímulo vagal. O IAR endocárdico manteve comportamento semelhante ao observado no período pré-intervenção em ambos os grupos. No epicárdio, entretanto, a ativação parassimpática passou a promover um prolongamento significativo desse intervalo apenas após a eliminação do substrato arritmogênico. Antes da radiofrequência, o IAR epicárdico sob estímulo vagal excedeu o basal em 6,9%, sem significância estatística. Após o procedimento, a mesma manobra resultou em aumento médio de 17,3% no grupo Ablação ($p < 0,001$), valor 1,3 vezes superior ao observado no grupo Controle sob estímulo vagal após a intervenção ($p = 0,005$).

Esses resultados contrariaram a hipótese central formulada para este estudo e, à primeira vista, parecem paradoxais, uma vez que estados de intensa atividade vagal constituem o cenário predominante dos eventos arrítmicos potencialmente fatais na síndrome de Brugada. Entretanto, respostas fisiológicas semelhantes já haviam sido observadas em modelos experimentais. Em estudo clássico publicado em 1980, Martins e Zipes demonstraram, em cães saudáveis, que a aplicação epicárdica de fenol suprimiu localmente o encurtamento do período refratário efetivo ventricular induzido por estimulação simpática neural, sem alterar a resposta à norepinefrina intravenosa ou à estimulação vagal, **sugerindo interrupção seletiva da influência adrenérgica mediada por fibras nervosas sobre o miocárdio ventricular.**(68) De forma consistente, Yoshioka *et al.* observaram, em coelhos submetidos à denervação simpática epicárdica com fenol, supressão do encurtamento do IAR durante a estimulação do gânglio estrelado, com preservação da resposta ao estímulo adrenérgico humoral. Interpretados à luz desses relatos, nossos dados sugerem que a aplicação epicárdica de radiofrequência levou à liberação do efeito vagal sobre o epicárdio, provavelmente em decorrência da supressão de estruturas que previamente o antagonizavam, particularmente fibras nervosas simpáticas.

Logo após o procedimento, em condições basais, o eletrocardiograma com derivações superiores não permitiu discriminar os pacientes entre os grupos de tratamento, provavelmente devido ao efeito atenuador da anestesia geral sobre a expressão eletrocardiográfica da doença.(104, 105) Após a intervenção, a administração de ajmalina revelou incidência significativamente maior do padrão eletrocardiográfico tipo 1 de Brugada no grupo Controle em comparação ao grupo Ablação (90% vs. 0%, $p < 0,001$), reforçando a utilidade desse fármaco para desmascarar o fenótipo da síndrome em pacientes anestesiados. O padrão eletrocardiográfico diagnóstico desapareceu em todos os pacientes submetidos à ablação, mesmo após sensibilização com ajmalina, proporção discretamente superior à relatada em metanálises recentes (75–91%).(53, 62) Nenhuma arritmia ventricular sustentada foi induzida imediatamente após o procedimento em qualquer dos grupos, em contraste com a taxa de indutibilidade descrita em pacientes com síndrome de Brugada não tratados ($\approx 2/3$) e naqueles avaliados logo após a ablação ($\approx 10\%$). (53, 62, 107) Embora a estimulação ventricular programada pudesse fornecer informações relevantes sobre a eficácia e a segurança da ablação, incluindo eventual efeito pró-arrítmico, seus resultados podem ter sido limitados pela administração dos agentes anestésicos.

5.3. Interpretação mecanística

Em conjunto, nossos achados sugerem que a ablação epicárdica do substrato arritmogênico na síndrome de Brugada altera o equilíbrio autonômico regional. O incremento da influência parassimpática sobre o IAR epicárdico, associado à redução do gradiente elétrico transmural após o procedimento, é compatível com remodelamento autonômico local. Esse padrão pode refletir denervação simpática funcional do território tratado, com atenuação da influência adrenérgica previamente predominante e consequente reequilíbrio simpato-vagal, favorecendo maior uniformidade da repolarização entre as camadas miocárdicas.

A complexa interação entre o sistema nervoso autônomo e a eletrofisiologia cardíaca, demonstrada neste estudo, amplia a compreensão da síndrome de Brugada e alinha-se às principais teorias propostas para a doença, incluindo os modelos de repolarização, despolarização e migração anormal da crista neural.(108-111) Nossos achados também se inserem no modelo conceitual de substrato, gatilho e modulação na gênese das arritmias cardíacas. Na síndrome de Brugada, alterações na expressão e função de canais iônicos, associadas à heterogeneidade da repolarização ventricular – parcialmente modulada pela distribuição da inervação e pela atividade autonômica – convergem para criar um ambiente eletrofisiológico favorável à arritmogênese. Nesse contexto, reflexos vagais intensos atuam como moduladores em territórios com inervação simpática heterogênea, ampliando a dispersão da repolarização. A coexistência de células em diferentes fases de repolarização pode gerar distúrbios na condução do impulso elétrico,(109) além de favorecer a reentrada funcional, mecanismo implicado na fibrilação ventricular.(97) Adicionalmente, a exposição crônica do miocárdio à hiperatividade simpática pode induzir remodelamento estrutural, incluindo fibrose, o que possivelmente contribui para as alterações microestruturais e da conexina 43 observadas na via de saída do ventrículo direito em pacientes com síndrome de Brugada.(20, 112, 113) Recentemente, foram descritos resultados promissores com a aplicação de radiofrequência nessa mesma região em indivíduos com síndrome do QT longo.(114) A modulação autonômica demonstrada no presente estudo pode ajudar a explicar como a ablação de um mesmo território anatômico pode exercer efeitos terapêuticos em condições arrítmicas marcadamente distintas.

5.4. Considerações sobre a segurança da intervenção

Agentes anestésicos podem aumentar a vulnerabilidade a arritmias em indivíduos com síndrome de Brugada, motivo pelo qual se recomenda cautela na sua administração.(115, 116)

No presente estudo, entretanto, o protocolo de anestesia geral balanceada – propofol, fentanil, succinilcolina e sevoflurano – foi bem tolerado. Não se registraram arritmias espontâneas nem hipotensão significativa, achados consistentes com relatos prévios (104, 105, 117).

A incidência de complicação relacionada à punção subxifóide foi de 5%, semelhante à observada em procedimentos eletrofisiológicos gerais e discretamente superior à relatada após ablação epicárdica na síndrome de Brugada.(118-120) Houve apenas um caso de hemopericárdio após a inserção da bainha flexível, com sangramento significativo (> 80 ml), que respondeu adequadamente ao manejo clínico, sem necessidade de intervenção cirúrgica.

Em razão de seu trajeto predominantemente endocárdico, o ramo direito do sistema His–Purkinje é particularmente suscetível a trauma mecânico, o que torna o bloqueio de ramo direito (BRD) um achado relativamente comum durante o mapeamento eletroanatômico endocavitário.(121) Sua presença exige atenção redobrada na identificação do padrão eletrocardiográfico do tipo 1 de Brugada. O BRD induzido por cateter foi observado em 50% da nossa casuística. Em todos os casos, houve reversão rápida e completa, sem repercussões clínicas relevantes. Como essa alteração de condução ocorreu fora dos períodos de registro das variáveis analisadas, não teve impacto nos resultados do estudo.

A efusão pericárdica foi frequentemente observada ao ecocardiograma transtorácico realizado no dia seguinte ao procedimento (45%), com incidência semelhante entre os grupos, sugerindo relação principalmente com o acesso e o mapeamento epicárdico. Observou-se maior frequência de pericardite inflamatória no grupo Ablação em comparação ao grupo Controle (60% vs. 10%, $p = 0,057$). Todos os casos evoluíram favoravelmente com tratamento clínico, sem repercussões relevantes. A ausência de significância estatística nessa comparação provavelmente reflete o tamanho reduzido da amostra. Em metanálises sobre ablação epicárdica na síndrome de Brugada, a incidência dessa complicação varia entre 2,5% e 9,3%, proporção inferior à observada em nossa coorte.(53, 62, 64) Essa discrepância pode refletir maior sensibilidade diagnóstica em nosso estudo, possivelmente relacionada aos critérios adotados para a identificação da pericardite.

5.5. Eficácia da intervenção durante o seguimento

O tempo médio de seguimento foi de aproximadamente 3,5 anos. Durante esse período, todos os pacientes do grupo Controle apresentaram o padrão do tipo 1 de Brugada em algum momento do acompanhamento. Embora esse achado seja mais comumente intermitente, sua

taxa de detecção foi elevada, possivelmente em razão do rigoroso protocolo de monitoramento adotado neste estudo. Entre os pacientes submetidos à ablação, a frequência do padrão diagnóstico foi significativamente menor (20%), valor semelhante ao relatado em estudos prévios.(62, 63) Nos dois casos com recorrência, o ECG do tipo 1 manifestou-se espontaneamente nos primeiros três meses após o procedimento. Em ambos, o mapeamento realizado ao término da intervenção inicial não havia identificado áreas residuais de substrato anormal. Após a conclusão do seguimento clínico, esses indivíduos foram submetidos a novo mapeamento epicárdico, que revelou áreas de substrato arritmogênico intercaladas às regiões previamente tratadas. O intervalo relativamente curto entre o procedimento inicial e a recorrência do padrão eletrocardiográfico, bem como a topografia dos potenciais anormais identificados na reabordagem, sugere possível redução da extensão efetiva das lesões produzidas pela radiofrequência após o processo de remodelamento. Ainda assim, não se pode excluir a possibilidade de progressão do substrato arritmico ao longo do tempo.

Após a intervenção, a carga de Brugada ao Holter de 24 horas foi substancialmente menor no grupo Ablação, com redução de 90% em relação aos valores pré-intervenção, e permaneceu consistentemente inferior à observada no grupo Controle ao longo do seguimento, reforçando os achados descritos acima. A única avaliação em que essa diferença não atingiu significância foi a do sexto mês após a alocação do tratamento, possivelmente explicada pela combinação de três fatores: recorrência do padrão tipo 1 em 20% dos pacientes submetidos à ablação, natureza dinâmica e intermitente das alterações eletrocardiográficas na síndrome de Brugada e número limitado de participantes.

Ainda não está claro quais são os exames complementares mais apropriados nem a periodicidade ideal para o acompanhamento de pacientes com síndrome de Brugada submetidos à ablação. Em nossa casuística, o ECG com derivações superiores sensibilizado com ajmalina, realizado um ano após a intervenção, identificou 100% dos pacientes que apresentaram padrão do tipo 1 ao longo dos primeiros 12 meses de seguimento. A monitorização com Holter de 24 horas também apresentou sensibilidade global de 100% quando consideradas as quatro avaliações realizadas, embora a sensibilidade em cada avaliação tenha variado entre 80% e 100%. Quando o Holter e a ajmalina não estão disponíveis, a associação de ECG com derivações convencionais e superiores ao teste ergométrico, também com derivações superiores, pode representar alternativa prática, pois pode ser realizada no mesmo dia da consulta, com sensibilidade razoável (55–73% e 50–89%, respectivamente).

O componente inflamatório induzido pela ablação tende a regredir nas primeiras duas semanas após o procedimento, embora possa persistir por até três meses, período estimado para a resolução do remodelamento tecidual e estabilização da lesão.(122) Durante essa fase, o edema inflamatório pode ampliar temporariamente a extensão funcional da lesão produzida pela radiofrequência, mascarando lacunas de condução ou favorecendo alterações eletrocardiográficas transitórias.(122) Esses aspectos têm implicações diretas para o seguimento clínico. A monitorização mais intensiva nos primeiros três meses após a ablação parece particularmente relevante, período em que o processo inflamatório pode tanto induzir arritmias quanto interferir na interpretação dos exames complementares. Uma estratégia de acompanhamento escalonada, com avaliações clínicas e eletrocardiográficas mais frequentes nesse período inicial, seguidas de reavaliações trimestrais ou semestrais após estabilização da lesão, parece razoável.

A persistência ou reemergência de sintomas arrítmicos ou de alterações eletrocardiográficas sugestivas da síndrome de Brugada podem justificar a repetição do estudo eletrofisiológico com mapeamento epicárdico sensibilizado com ajmalina. Nos pacientes sem cardiodesfibrilador implantável, a detecção precoce da recorrência do fenótipo é crucial, já que estariam desprotegidos diante de uma eventual arritmia potencialmente fatal. Nesses casos, o remapeamento pode ser considerado entre três e seis meses após o procedimento, período em que os efeitos transitórios da inflamação tendem a ter se resolvido e a extensão funcional das lesões tende a se aproximar de seu estado definitivo.

Um ano após a intervenção, o estudo eletrofisiológico convencional mostrou redução dos valores médios do período refratário efetivo ventricular (PREV) em relação ao pré-intervenção (diminuição média de 21,6 ms; $p < 0,001$), sem diferenças entre os grupos de tratamento. Esse achado possivelmente reflete a realização do exame de seguimento na ausência de anestesia. Arritmias ventriculares sustentadas foram induzidas em dois pacientes do grupo Controle e em nenhum do grupo Ablação, diferença que não atingiu significância estatística, provavelmente devido ao número limitado de participantes. Até o momento, a indução de TV/FV durante o seguimento após ablação em pacientes com síndrome de Brugada havia sido avaliada em apenas um outro estudo, no qual a estimulação ventricular foi realizada por meio do próprio cardiodesfibrilador implantável, e a taxa de arritmias ventriculares sustentadas induzidas foi inferior a 1% ao longo de um acompanhamento médio de 10 meses.(54)

Eventos arrítmicos potencialmente fatais ocorreram em quatro pacientes do grupo Controle – um com síncope arrítmica e três com choque apropriado pelo CDI – cerca de 8,5

meses após a intervenção, e em nenhum paciente submetido à ablação (40% vs. 0%, $p = 0,087$). Embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística, provavelmente em razão do número limitado de participantes, a direção do efeito é consistente com evidências recentes.(53, 62-64) Metanálises e dois ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos anos demonstraram que a ablação reduz o risco de eventos arrítmicos potencialmente fatais em pacientes com síndrome de Brugada e história prévia de arritmia ventricular sustentada.(53, 62-64) De forma concordante, em nosso estudo, a aplicação de radiofrequência associou-se à redução significativa do desfecho composto pré-especificado – eventos arrítmicos potencialmente fatais ou indução de arritmias ventriculares sustentadas um ano após o procedimento – observado em 50% dos pacientes do grupo Controle e em nenhum do grupo Ablação ($p = 0,033$). Esse resultado deve ser interpretado com cautela, uma vez que o estudo não foi dimensionado para avaliar desfechos clínicos e, portanto, tem caráter exploratório.

5.6. Considerações finais

Neste estudo avaliamos os efeitos da ablação epicárdica do substrato arritmogênico sobre as manifestações eletrofisiológicas e clínicas da síndrome de Brugada. Trata-se do primeiro estudo randomizado nessa população a empregar controle por procedimento simulado e a investigar a influência da radiofrequência sobre a modulação autonômica cardíaca. A randomização por minimização equilibrou a distribuição dos cofatores entre os grupos de tratamento, reduzindo a possibilidade de viés. Os protocolos de anestesia, estudo eletrofisiológico e intervenção foram rigorosamente padronizados, assim como a aquisição e interpretação das variáveis. O seguimento foi conduzido por meio de avaliações clínicas predefinidas e exames complementares programados. Além disso, a análise dos parâmetros sujeitos à variabilidade examinador-dependente por dois pesquisadores cegos e o elevado índice de concordância entre eles reforçam a validade interna do estudo.

Demonstramos que a aplicação de radiofrequência epicárdica direcionada ao substrato arrítmico na síndrome de Brugada não apenas elimina potenciais tardios e áreas de condução lenta, mas também promove reorganização funcional da repolarização ventricular. A ablação prolongou o intervalo de ativação-recuperação epicárdico, reduzindo significativamente o gradiente elétrico transmural e a área de potenciais elétricos anormais, com normalização do padrão eletrocardiográfico em todos os pacientes imediatamente após a intervenção. Com perfil de segurança favorável, a ablação associou-se ainda à menor ocorrência do padrão

eletrocardiográfico tipo 1 e à diminuição da vulnerabilidade a arritmias ventriculares sustentadas no seguimento de médio a longo prazo.

De particular relevância, o aumento da resposta vagal epicárdica observado após a ablação ocorreu em paralelo às alterações eletrofisiológicas descritas, sugerindo que o substrato arritmico da síndrome de Brugada não se limita a alterações estruturais ou eletrofisiológicas locais, mas constitui um território funcionalmente modulável pela atividade autonômica. Nossos achados são consistentes com a hipótese de que, nessa doença, a hiperatividade simpática seletiva – previamente demonstrada em estudos de imagem autonômica – contribui para a manutenção da heterogeneidade da repolarização ventricular. Ao eliminar eletrogramas anormais, a ablação altera o equilíbrio autonômico regional, possivelmente por interrupção funcional de fibras simpáticas epicárdicas. A atenuação da atividade adrenérgica local, por sua vez, favorece maior uniformidade da repolarização e reduz o risco arritmico.

Em conjunto, esses achados reforçam o papel do sistema nervoso autônomo na fisiopatologia da síndrome de Brugada e indicam que a modulação autonômica pode constituir um componente relevante no manejo desses pacientes, com potenciais implicações prognósticas e terapêuticas. A caracterização mais detalhada da atividade autonômica cardíaca pode contribuir para aprimorar a estratificação de risco na síndrome de Brugada, permitindo identificar indivíduos com maior instabilidade elétrica. Intervenções direcionadas ao sistema nervoso autônomo, como treinamento físico estruturado, terapia farmacológica, estimulação vagal auricular ou abordagens intervencionistas envolvendo o gânglio estrelado esquerdo e suas fibras eferentes, podem representar estratégias terapêuticas promissoras. Adicionalmente, o desenvolvimento de protocolos específicos de estimulação autonômica, associado ao aprimoramento das técnicas de mapeamento eletrofisiológico, incluindo a integração de sistemas capazes de avaliar automaticamente o intervalo de ativação-recuperação de forma simultânea no endocárdio e no epicárdio, pode permitir a delimitação mais precisa do substrato arritmico funcional, reduzindo o tempo de ablação e aumentando a eficácia do procedimento.

Considerando o impacto emocional do diagnóstico da síndrome de Brugada, a heterogeneidade da propensão individual a eventos arrítmicos, a ausência de ferramentas prognósticas precisas e a compreensão ainda limitada do comportamento do substrato arritmico em indivíduos assintomáticos, optamos por incluí-los neste estudo, embora a ablação não seja atualmente recomendada para essa população pelas diretrizes vigentes. Pacientes com ECG do tipo 1 espontâneo, mas sem história de arritmias ventriculares sustentadas, representaram 70% da amostra. Nesses indivíduos, a aplicação de radiofrequência mostrou-se segura e eficaz na

redução do substrato arritmico e da ocorrência do padrão eletrocardiográfico tipo 1. É possível que, também nesses doentes, a intervenção contribua para reduzir o risco de eventos arritmicos potencialmente fatais. Caso esse benefício se confirme em estudos maiores, a ablação poderá emergir como estratégia terapêutica para subgrupos selecionados de pacientes assintomáticos após avaliação individualizada. O protocolo ideal de seguimento clínico após a ablação na síndrome de Brugada ainda não foi estabelecido. A melhor combinação de exames complementares e a periodicidade de sua realização deverão ser definidas em estudos prospectivos concebidos especificamente para essa finalidade.

Algumas limitações devem ser consideradas. Este estudo foi realizado em um único centro, e parte dos resultados pode refletir características específicas desse contexto. Os instrumentos eletrofisiológicos empregados correspondem aos utilizados rotineiramente na prática clínica e têm a vantagem de ampla disponibilidade; entretanto, algumas variáveis poderiam ter sido avaliadas com maior detalhamento por meio de métodos experimentais ainda pouco acessíveis. A análise da diferença transmural de repolarização foi realizada apenas em parte da região com potenciais elétricos anormais, e não em todo o ventrículo. Assim, embora pudesse fornecer informações adicionais sobre o padrão de inervação autonômica, a heterogeneidade da repolarização epicárdica não foi mensurada. Além disso, avaliamos apenas a resposta ao estímulo vagal. A estimulação de fibras simpáticas não foi realizada, e sua participação foi inferida de forma indireta.

Idealmente, a persistência do substrato arritmogênico deveria ter sido confirmada por remapeamento eletroanatômico em todos os pacientes. No presente estudo, entretanto, a reabordagem foi realizada apenas nos indivíduos que apresentaram recorrência do padrão eletrocardiográfico ou eventos arritmicos. Para avaliar a acurácia dos métodos complementares, utilizamos como referência a detecção do padrão eletrocardiográfico tipo 1 em qualquer momento do primeiro ano de seguimento, abordagem que pode ter sido influenciada pelo número de avaliações realizadas. Ademais, a utilização de anestesia no primeiro estudo eletrofisiológico, mas não no exame realizado durante o seguimento, pode ter afetado alguns dos parâmetros analisados. Por fim, o estudo não foi dimensionado para avaliar desfechos clínicos de eficácia ou segurança; assim, embora tais desfechos tenham sido explorados, seus resultados devem ser interpretados com cautela.

Exceto pela maior prevalência de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas do *SCN5A* em comparação com relatos prévios, possivelmente refletindo o referenciamento de pacientes ao laboratório de Cardiologia Genética e Molecular deste hospital, a população

estudada apresentou perfil clínico semelhante ao descrito em outras séries de indivíduos com síndrome de Brugada.(11) A maioria dos participantes era do sexo masculino (90%), com idade entre 30 e 50 anos, em consonância com o padrão epidemiológico clássico da doença.(7) Aproximadamente um terço havia apresentado eventos arrítmicos potencialmente fatais e 20% apresentavam fibrilação atrial, proporções comparáveis às relatadas em estudos prévios.(12, 29) Na nossa população, o padrão eletrocardiográfico tipo 1 fixo foi mais frequente do que o intermitente, o que pode ser explicado pela inclusão deliberada de indivíduos com registro prévio de pelo menos um eletrocardiograma diagnóstico espontâneo.(23) À luz dessas considerações, apesar de seu caráter unicêntrico, a população estudada apresenta perfil clínico semelhante ao descrito em outras séries de pacientes com síndrome de Brugada, o que sustenta a generalização dos resultados para indivíduos com padrão eletrocardiográfico tipo 1 espontâneo, independentemente da presença de sintomas.

5.7. Conclusão

Respaldados por extensa revisão da literatura, nossos dados indicam que, com perfil de segurança aceitável, a ablação epicárdica do substrato arritmogênico na síndrome de Brugada reduz significativamente o gradiente elétrico transmural, levando ao desaparecimento de potenciais elétricos anormais nas regiões tratadas e à normalização imediata do padrão eletrocardiográfico após a intervenção. Esses benefícios se mantêm a longo prazo, com baixas taxas de recorrência e menor suscetibilidade a arritmias ventriculares malignas.

Tais resultados decorrem não apenas da eliminação de potenciais tardios e de áreas de condução anormal, mas também de uma reorganização funcional da repolarização ventricular. De particular relevância, demonstramos que a intervenção altera o equilíbrio autonômico cardíaco, promovendo a liberação da resposta vagal epicárdica, possivelmente mediada pela atenuação da atividade simpática local.

Esse mecanismo amplia a compreensão da fisiopatologia da síndrome de Brugada e reforça o papel da interação entre o substrato eletrofisiológico e o sistema nervoso autônomo na gênese das arritmias ventriculares. Em síntese, o conjunto das evidências aqui apresentadas sustenta que o substrato arrítmico da doença constitui um território funcionalmente modulável pela atividade autonômica e passível de abordagem terapêutica direcionada.

6. Referências bibliográficas

1. H. O. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury In: L. W, editor. *The American Journal of the Medical Sciences* 1953.
2. Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J.* 1989;118(6):1203-9.
3. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(6):1391-6.
4. Facin M. Brugada ECG Pattern - A Blip on the Radar for a Potentially Life-Threatening Condition. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(2):350-1.
5. Vutthikraivit W, Rattanawong P, Putthapiban P, Sukhumthammarat W, Vathesatogkit P, Ngarmukos T, et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin.* 2018;34(3):267-77.
6. Shi S, Barajas-Martinez H, Liu T, Sun Y, Yang B, Huang C, et al. Prevalence of spontaneous Brugada ECG pattern recorded at standard intercostal leads: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:151-6.
7. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation.* 2002;106(19):2514-9.
8. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005;111(5):659-70.
9. Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. *Am J Cardiol.* 1997;79(6A):10-1.
10. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, Postema PG, Sacher F, Mabo P, et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: Data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGada Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm.* 2018;15(5):716-24.
11. Cerrone M, Costa S, Delmar M. The Genetics of Brugada Syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022;23:255-74.
12. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm.* 2014;11(2):259-65.

13. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932-63.
14. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(1):7-57.
15. Antzelevitch C, Yan GX. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*. 2015;12(8):1852-66.
16. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):e295-324.
17. Facin M. Síndromes hereditárias da onda J: síndrome de Brugada e síndrome da repolarização precoce. In: Hachul D, Kuniyoshi R, Darrieux F, editors. *Tratado de arritmias cardíacas: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. 1 ed. Sao Paulo, Brazil: Editora Atheneu; 2020. p. 565-82.
18. Obeyesekere M, Klein G, Nattel S, Leong-Sit P, Gula L, Skanes A, et al. A clinical approach to early repolarization. *Circulation*. 2013;127(15).
19. Gray B, Semsarian C, Sy RW. Brugada syndrome: a heterogeneous disease with a common ECG phenotype? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(4):450-6.
20. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(18).
21. Miles C, Asimaki A, Ster IC, Papadakis M, Gray B, Westaby J, et al. Biventricular Myocardial Fibrosis and Sudden Death in Patients With Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(15).
22. Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K, O'Hara T, Strom M, Cuculich P, et al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation*. 2015;131(22):1950-9.
23. Cerrato N, Giustetto C, Gribaudo E, Richiardi E, Barbonaglia L, Scrocco C, et al. Prevalence of type 1 brugada electrocardiographic pattern evaluated by twelve-lead twenty-four-hour holter monitoring. *Am J Cardiol*. 2015;115(1):52-6.
24. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):433-42.

25. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2544-52.
26. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1576-84.
27. Macedo PG, Brugada J, Leinveber P, Benito B, Molina I, Sert-Kuniyoshi F, et al. Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):709-13.
28. Tobaldini E, Brugada J, Benito B, Molina I, Montserrat J, Kara T, et al. Cardiac autonomic control in Brugada syndrome patients during sleep: the effects of sleep disordered breathing. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3267-72.
29. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
30. Madaloso BA, Samesima N, Tobias NMMO, Tavares CAM, Pereira Filho HG, Facin ME, et al. Contribution of the vectorcardiogram in the differential diagnosis of Brugada electrocardiographic pattern. *J Electrocardiol*. 2022;72:131-7.
31. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-39.
32. Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, Morimoto Y, Nakagawa K, Watanabe A, et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clinical electrophysiology*. 2018;4(6).
33. Adler A, Rosso R, Chorin E, Havakuk O, Antzelevitch C, Viskin S. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):299-310.
34. Raju H, Papadakis M, Govindan M, Bastiaenen R, Chandra N, O'Sullivan A, et al. Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(23):2340-5.

35. Letsas KP, Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Giannopoulos G, Vlachos K, et al. Meta-Analysis on Risk Stratification of Asymptomatic Individuals With the Brugada Phenotype. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):98-103.
36. Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ J.* 2015;79(2):310-7.
37. Naseef A, Behr ER, Batchvarov VN. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc.* 2015;27(2):96-108.
38. Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczka F, Pasquié JL, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;112(9):1384-9.
39. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M, Investigators JIVFSJ-I. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(12):1244-51.
40. Calò L, Giustetto C, Martino A, Sciarra L, Cerrato N, Marziali M, et al. A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome: The S-Wave in Lead I. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(12).
41. Sacilotto L, Scanavacca MI, Olivetti N, Lemes C, Pessente GD, Wulkan F, et al. Low rate of life-threatening events and limitations in predicting invasive and noninvasive markers of symptoms in a cohort of type 1 Brugada syndrome patients: Data and insights from the GenBra registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(11):2920-8.
42. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007;4(8):1009-12.
43. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1828-34.
44. Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Sugioka K, Hanatani A, et al. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels.* 2016;31(6):947-56.
45. Tokuyama T, Nakano Y, Awazu A, Uchimura-Makita Y, Fujiwra M, Watanabe Y, et al. Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation. *J Cardiol.* 2014;64(2):133-8.

46. Huang Z, Patel C, Li W, Xie Q, Wu R, Zhang L, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. *Heart Rhythm*. 2009;6(8):1156-62.
47. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):169-80.
48. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):341-8.
49. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):37-45.
50. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e73-e189.
51. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2006;114(22):2317-24.
52. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003;108(8):925-8.
53. Kotake Y, Barua S, Kazi S, Virk S, Bhaskaran A, Campbell T, et al. Efficacy and safety of catheter ablation for Brugada syndrome: an updated systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(12):1715-26.
54. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, Ciconte G, Manguso F, Saviano M, et al. Electrical Substrate Elimination in 135 Consecutive Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(5):e005053.
55. Darmon JP, Bettouche S, Deswardt P, Tiger F, Ricard P, Bernasconi F, et al. Radiofrequency ablation of ventricular fibrillation and multiple right and left atrial tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;11(3):205-9.
56. Shan Q, Yang B, Chen M, Zou J, Chen C, Xu D, et al. Short-term normalization of ventricular repolarization by transcatheter ablation in a patient with suspected Brugada Syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;21(1):53-7.

57. Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *Circ J*. 2008;72(6):1025-9.
58. Morita H, Zipes DP, Morita ST, Lopshire JC, Wu J. Epicardial ablation eliminates ventricular arrhythmias in an experimental model of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):665-71.
59. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123(12):1270-9.
60. Sunsaneewitayakul B, Yao Y, Thamaree S, Zhang S. Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation prevention in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23 Suppl 1:S10-6.
61. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, et al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1373-81.
62. Karlinski Vizentin V, Ferreira Felix I, Pivato da Fonseca R, Bozko Collini M, Pinheiro Braga MA, Serafim Dagostin C, et al. Epicardial substrate ablation in patients with symptomatic Brugada syndrome: an updated systematic review and single-arm meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2025.
63. Nademanee K, Wongcharoen W, Chimparlee N, Chokesuwattanaskul R, Annueypol M, Phusunti K, et al. Brugada Syndrome Ablation for the Prevention of Ventricular Fibrillation Episodes (BRAVE). *Heart Rhythm*. 2025;22(8):1975-83.
64. Pappone C, Ciconte G, Vicedomini G, Micaglio E, Boccellino A, Negro G, et al. Epicardial ablation in high-risk Brugada syndrome to prevent ventricular fibrillation: results from a randomized clinical trial. *Europace*. 2025;27(5).
65. Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2037-45.
66. Patocskaï B, Yoon N, Antzelevitch C. Mechanisms Underlying Epicardial Radiofrequency Ablation to Suppress Arrhythmogenesis in Experimental Models of Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(4):353-63.
67. Chaumont C, Suffee N, Gandjbakhch E, Balse E, Anselme F, Hatem SN. Epicardial origin of cardiac arrhythmias: clinical evidences and pathophysiology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(7):1693-702.

68. Martins JB, Zipes DP. Epicardial phenol interrupts refractory period responses to sympathetic but not vagal stimulation in canine left ventricular epicardium and endocardium. *Circ Res.* 1980;47(1):33-40.
69. Kapa S, DeSimone CV, Asirvatham SJ. Innervation of the heart: An invisible grid within a black box. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(3):245-57.
70. Zandstra TE, Notenboom RGE, Wink J, Kiès P, Vliegen HW, Egorova AD, et al. Asymmetry and Heterogeneity: Part and Parcel in Cardiac Autonomic Innervation and Function. *Front Physiol.* 2021;12:665298.
71. Coote JH. Myths and realities of the cardiac vagus. *J Physiol.* 2013;591(17):4073-85.
72. Martins JB, Zipes DP. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res.* 1980;46(1):100-10.
73. Harvey RD, Belevych AE. Muscarinic regulation of cardiac ion channels. *Br J Pharmacol.* 2003;139(6):1074-84.
74. Rardon DP, Bailey JC. Parasympathetic effects on electrophysiologic properties of cardiac ventricular tissue. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(6):1200-9.
75. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation.* 1997;95(9):2277-85.
76. Wichter T. What role for autonomic dysfunction in Brugada Syndrome? Pathophysiological and prognostic implications. *Europace.* 2008;10(7):782-3.
77. Bigi MA, Aslani A. Significance of cardiac autonomic neuropathy in risk stratification of Brugada syndrome. *Europace.* 2008;10(7):821-4.
78. Hou VY, Hirshman CA, Emala CW. Neuromuscular relaxants as antagonists for M2 and M3 muscarinic receptors. *Anesthesiology.* 1998;88(3):744-50.
79. Gursoy S, Bagcivan I, Durmus N, Kaygusuz K, Kol IO, Duger C, et al. Investigation of the cardiac effects of pancuronium, rocuronium, vecuronium, and mivacurium on the isolated rat atrium. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(5):195-203.
80. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(6):531-6.
81. Guss SB, Kastor JA, Josephson ME, Schare DL. Human ventricular refractoriness. Effects of cycle length, pacing site and atropine. *Circulation.* 1976;53(3):450-5.

82. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1061-70.
83. Yamakawa K, So EL, Rajendran PS, Hoang JD, Makkar N, Mahajan A, et al. Electrophysiological effects of right and left vagal nerve stimulation on the ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(5):H722-31.
84. Pachon M JC, Pachon M EI, Santillana P TG, Lobo TJ, Pachon CTC, Pachon M JC, et al. Simplified Method for Vagal Effect Evaluation in Cardiac Ablation and Electrophysiological Procedures. 2015.
85. Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, Kirchhof P, Ribbing M, Wasmer K, et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J.* 2003;24(12):1104-12.
86. Wyatt R. F., Burgess M. J., Evans A. K., Lux R. L., Abildskov J. A., Tsutsumi T. Estimation of ventricular transmembrane action potential durations and repolarization times from unipolar electrograms. *Am J Cardiol;* 1981. p. 488.
87. Orini M, Srinivasan N, Graham AJ, Taggart P, Lambiase PD. Further Evidence on How to Measure Local Repolarization Time Using Intracardiac Unipolar Electrograms in the Intact Human Heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(11):e007733.
88. Haws CW, Lux RL. Correlation between in vivo transmembrane action potential durations and activation-recovery intervals from electrograms. Effects of interventions that alter repolarization time. *Circulation.* 1990;81(1):281-8.
89. Millar CK, Kralios FA, Lux RL. Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation.* 1985;72(6):1372-9.
90. Saghaei M, Saghaei S. Implementation of an open-source customizable minimization program for allocation of patients to parallel groups in clinical trials. *Journal of Biomedical Science and Engineering.* 2011;4(11):734-9.
91. Samesima N, God EG, Kruse JCL, Leal MG, Pinho C, França FFAC, et al. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(4):638-80.
92. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006. 502 p.
93. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments.* New York, USA: Wiley-Blackwell; 1986. 432 p.

94. McCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models. 2nd ed. New York, USA: Chapman and Hall; 1989.
95. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied Linear Statistical Models. 4th ed. Illinois, USA: Richard D. Irwing; 1996. p. 1408.
96. Bhar-Amato J, Finlay M, Santos D, Orini M, Chaubey S, Vyas V, et al. Pharmacological Modulation of Right Ventricular Endocardial-Epicardial Gradients in Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(9):e006330.
97. Pannone L, Della Rocca DG, Vergara P, Sorgente A, Del Monte A, Vetta G, et al. In Vivo Mapping of Human Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome: The Role of Repolarization Heterogeneity. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024;17(12):e013290.
98. Yoshioka K, Gao DW, Chin M, Stillson C, Penades E, Lesh M, et al. Heterogeneous sympathetic innervation influences local myocardial repolarization in normally perfused rabbit hearts. *Circulation*. 2000;101(9):1060-6.
99. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schäfers K, Schulze-Bahr E, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*. 2002;105(6):702-6.
100. Kawaguchi T, Nomura M, Tujikawa T, Nakaya Y, Ito S. 123I-metaiodo-benzylguanidine myocardial scintigraphy in the Brugada-type ECG. *J Med Invest*. 2006;53(1-2):95-102.
101. Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, Nogami A, Cheniti G, Duchateau J, et al. Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization Syndrome. *Circulation*. 2019;140(18):1477-90.
102. Latrofa S, Hartwig V, Bachi L, Notarstefano P, Garibaldi S, Panchetti L, et al. Endocardial repolarization dispersion in BrS: A novel automatic algorithm for mapping activation recovery interval. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2024;35(5):965-74.
103. Pannone L, Monaco C, Sorgente A, Vergara P, Calborean PA, Gauthey A, et al. Ajmaline-Induced Abnormalities in Brugada Syndrome: Evaluation With ECG Imaging. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(2):e024001.
104. Ciconte G, Santinelli V, Brugada J, Vicedomini G, Conti M, Monasky MM, et al. General Anesthesia Attenuates Brugada Syndrome Phenotype Expression: Clinical Implications From a Prospective Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):518-30.
105. Flamée P, Varnavas V, Dewals W, Carvalho H, Cools W, Bhutia JT, et al. Electrocardiographic Effects of Propofol versus Etomidate in Patients with Brugada Syndrome. *Anesthesiology*. 2020;132(3):440-51.

106. Nademanee K, Chung FP, Sacher F, Nogami A, Nakagawa H, Jiang C, et al. Long-Term Outcomes of Brugada Substrate Ablation: A Report from BRAVO (Brugada Ablation of VF Substrate Ongoing Multicenter Registry). *Circulation*. 2023;147(21):1568-78.
107. Viskin S. Inducible ventricular fibrillation in the Brugada syndrome: diagnostic and prognostic implications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(5):458-60.
108. Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, Chiale PA, Civetta MM, Ferreiro M, et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):359-65.
109. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660-6.
110. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*. 2005;112(18):2769-77.
111. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(12):744-56.
112. Lv T, Du Y, Cao N, Zhang S, Gong Y, Bai Y, et al. Proliferation in cardiac fibroblasts induced by β 1-adrenoceptor autoantibody and the underlying mechanisms. *Sci Rep*. 2016;6:32430.
113. Xinxin Z, Pan H, Qiao L. Research progress of connexin 43 in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1650548.
114. Pappone C, Ciconte G, Vicedomini G, Anastasia L, Santinelli V. Epicardial arrhythmogenic substrate in long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2023;20(12):1782-4.
115. Cuttone G, Martucci G, Napoli R, Tigano S, Arcadipane A, Pappalardo F, et al. Anesthesiological management of Brugada syndrome patients: A systematic review. *Saudi J Anaesth*. 2023;17(3):394-400.
116. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1335-41.
117. Flamée P, Viaene K, Tosi M, Nogueira Carvalho H, de Asmundis C, Forget P, et al. Propofol for Induction and Maintenance of Anesthesia in Patients With Brugada Syndrome: A Single-Center, 25-Year, Retrospective Cohort Analysis. *Anesth Analg*. 2021;132(6):1645-53.

118. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, Tedrow U, Nault I, Steven D, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2366-72.
119. Scanavacca MI, Sosa E. [Catheter ablation of atrial fibrillation: techniques and results]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(4):295-301.
120. Adji AS, Billah A, Sit JEP, de Liyis BG, Nugraha A, Puspita A, et al. Long-term of epicardial radiofrequency ablation and benefit for recurrent ventricular arrhythmia in Brugada syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2025;41(3):e70073.
121. Ali H, Lupo P, Foresti S, De Ambroggi G, Anderson RH, De Lucia C, et al. Catheter-induced right bundle branch block: Practical implications for the cardiac electrophysiologist. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(11):2316-29.
122. Krahn PRP, Singh SM, Ramanan V, Biswas L, Yak N, Anderson KJT, et al. Cardiovascular magnetic resonance guided ablation and intra-procedural visualization of evolving radiofrequency lesions in the left ventricle. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):20.

Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Investigação de potenciais elétricos anormais no estudo eletrofisiológico e sua correlação com outros exames complementares em pacientes portadores de síndrome de Brugada, pré e pós-ablação por radiofrequência.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Mauricio Ibrahim Scanavacca

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Unidade Clínica de Arritmia e Marcapasso – InCor

PESQUISADORA EXECUTANTE: Dra. Mirella Esmanhotto Facin

Estas informações são fornecidas para que o(a) senhor(a) decida se concorda em participar deste estudo, que tem por objetivo avaliar o risco de ocorrência de arritmias cardíacas graves em pessoas portadoras de síndrome de Brugada e verificar se a ablação por radiofrequência pode, de fato, reduzir esse risco.

Ainda que, por força de sua natureza, este documento contenha expressões pouco comuns para pessoas não ligadas à área médica, é fundamental que o(a) senhor(a) sinta-se esclarecido(a) quanto aos riscos, benefícios e desconfortos dos procedimentos e, com base nas informações que lhe forem fornecidas, possa escolher livremente participar ou não deste estudo. É de extrema importância que, ao ler este documento, todas as suas dúvidas fiquem devidamente esclarecidas. Para tanto, sinta-se à vontade para fazer todas as suas perguntas diretamente aos profissionais responsáveis pela realização do estudo.

A Ablação na Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada é uma alteração genética, ou seja, a pessoa já nasce com essa característica nos seus genes. Ela pode ser transmitida de pai para filho e, por isso, pode estar presente em mais de um membro da mesma família. A doença afeta a atividade elétrica do

coração, leva a alterações no eletrocardiograma e aumenta a chance de arritmias graves, que podem levar a desmaios e até à morte súbita.

O estudo eletrofisiológico é um exame utilizado para avaliar o risco de ocorrência dessas arritmias graves. É um tipo de cateterismo cardíaco que permite o estudo detalhado do sistema elétrico do coração. Recentemente, demonstrou-se que uma determinada região pode ser responsável por disparar essas arritmias na síndrome de Brugada. Essa região geralmente se encontra na camada mais externa do músculo cardíaco (epicárdio), mas também pode localizar-se na camada mais interna do coração (endocárdio). Para alcançar essa região do coração, os cateteres devem ser colocados por meio de duas punções especiais: a punção subxifóide, feita com agulha especial em um ponto logo abaixo das costelas, e a punção venosa femoral, realizada na região da virilha.

A cauterização da região que origina as alterações elétricas na síndrome de Brugada pode ajudar a evitar arritmias graves. Essa cauterização é chamada de ablação por radiofrequência. A ablação por radiofrequência é realizada com os mesmos cateteres usados no estudo eletrofisiológico e tem como objetivo reduzir o risco de arritmias graves ao longo do tempo, com a possibilidade de provocar o desaparecimento, no eletrocardiograma, das alterações típicas da síndrome de Brugada.

Procedimentos Rotineiros

Em primeiro lugar, o(a) senhor(a) será submetido(a) aos seguintes procedimentos, que buscam avaliar o risco de ocorrência de arritmias graves nos participantes com síndrome de Brugada:

- 1) Consulta clínica: conversa e exame físico, realizados por um dos médicos pesquisadores.
- 2) Eletrocardiograma: serão colocados sensores no seu peito para registrar a atividade elétrica do seu coração na superfície do tórax. É um exame rápido e não apresenta riscos.
- 3) Vetorcardiograma: realizado por meio da colocação de eletrodos no tórax, serve para a avaliação tridimensional da atividade elétrica do coração. Tem duração de poucos minutos e não implica riscos para o participante.

- 4) Eletrocardiograma de alta resolução: também realizado por meio da colocação de sensores no tronco. Dura cerca de 15 minutos e registra a atividade elétrica de forma um pouco mais detalhada. Não oferece riscos.
- 5) Eletrocardiograma com as derivações superiores (3º e 2º espaços intercostais direito e esquerdo): serão colocados sensores no seu peito para registrar a atividade elétrica do seu coração na superfície do seu tórax. É um exame rápido e não apresenta riscos.
- 6) *Holter* 24 h: é o eletrocardiograma de maior duração. A atividade elétrica do coração será gravada por meio de sensores colocados no seu tronco e de um aparelho gravador, durante um dia inteiro (24 horas). Esse exame não apresenta riscos e será útil para avaliar variações na frequência e no ritmo do seu coração, bem como para detectar e avaliar a gravidade de arritmias cardíacas.
- 7) Teste ergométrico: exame que registra o eletrocardiograma durante o esforço físico, como caminhada ou corrida na esteira. Permite avaliar o comportamento do eletrocardiograma, a frequência cardíaca e as arritmias cardíacas durante o exercício. Exame de baixo risco.
- 8) Ecocardiograma com *Doppler* colorido: é um exame de ultrassom do coração. Avalia o tamanho e a função das diferentes regiões do coração. Não oferece riscos.
- 9) Ressonância magnética do coração: exame que permite a avaliação detalhada da estrutura e da função das diferentes porções do coração. Dura cerca de uma hora e não apresenta riscos.
- 10) Polissonografia: você será monitorado e seus dados cardiológicos, respiratórios, de atividade cerebral e muscular serão anotados. O exame é realizado durante uma noite de sono e não implica riscos para o participante.
- 11) Estudo genético: serão coletados 2 tubos de 5 ml de sangue no dia da Visita 1. Como o sangue será coletado por via venosa, o(a) senhor(a) poderá sentir um pouco de dor no local da picada e pode aparecer um pequeno hematoma (pequena mancha roxa) nesse local. O sangue coletado será armazenado e utilizado para análises futuras, além dos testes já realizados neste estudo.

Após essa primeira avaliação, o(a) senhor(a) será submetido(a) ao estudo eletrofisiológico. O estudo eletrofisiológico é uma forma de cateterismo cardíaco, realizado com leve sedação e anestesia limitada ao local da punção. Serão realizadas punções na região

da virilha e na região anterior do tórax, logo abaixo das costelas. Por meio dessas punções, serão colocados cateteres que irão até seu coração para avaliar o risco de arritmias e localizar possíveis focos de origem dessas arritmias. Os participantes em que forem identificadas regiões capazes de originar arritmias serão divididos em dois grupos: A e B. Os do grupo A serão submetidos à cauterização dessas regiões, e os do grupo B não.

Durante e após o procedimento (estudo eletrofisiológico e ablação) não são esperadas complicações graves. Entretanto, por se tratar de um procedimento invasivo e intracardiaco, embora bastante raras, podem ocorrer perfuração do coração e arritmias cardíacas graves, com risco de morte. É possível que, nos dois dias que se seguem à ablação, o participante sinta desconforto no peito devido à irritação do pericárdio. Este desconforto, quando surge, é aliviado com o uso de analgésicos (remédios para a dor) e anti-inflamatórios. Terminado o procedimento, você permanecerá em observação no hospital por pelo menos 24 horas, como ocorre rotineiramente com qualquer paciente submetido ao estudo eletrofisiológico e à ablação por radiofrequência.

O(a) senhor(a) será reavaliado(a) um mês, três, seis e doze meses após a alta hospitalar, por meio de visita clínica e de novos exames, como eletrocardiograma simples, vetorcardiograma, eletrocardiograma de alta resolução, *Holter* 24h e teste ergométrico (vide descrição acima). O ecodopplercardiograma transtorácico, a ressonância magnética cardíaca e o estudo eletrofisiológico simples serão repetidos após um ano do procedimento eletrofisiológico inicial. Além dos procedimentos já descritos, você será convidado(a) a participar do subestudo, cujo objetivo é estudar como o seu coração reage à estimulação dos nervos autonômicos (nervos que fazem a comunicação entre o cérebro e o coração), para, assim, conhecer melhor os riscos de arritmia durante suas atividades no dia a dia e estudar outras maneiras de identificar e tratar pacientes com a síndrome de Brugada. Para este subestudo, serão realizados os seguintes exames:

- Estimulação elétrica do nervo vago: efetuada durante o estudo eletrofisiológico, por meio da colocação de um cateter próximo ao nervo vago, na região do pescoço, bilateralmente (dos dois lados do pescoço) - procedimento que não causa dor e de baixo risco para o participante.
- Teste provocativo com ajmalina: por via intravenosa, será administrada uma medicação que pode levar ao aparecimento ou ao aumento de alterações eletrocardiográficas da síndrome de Brugada. Este exame será realizado

durante e seis meses após o estudo eletrofisiológico, com monitorização cardiológica contínua, em ambiente seguro – é um exame de baixo risco para o participante, podendo deixar uma pequena mancha roxa no local de acesso da veia.

- Teste provocativo com edrofônio: Por via intravenosa, será administrada uma medicação que aumenta o estímulo do nervo vago, podendo levar ao aparecimento ou ao aumento de alterações eletrocardiográficas da síndrome de Brugada. Este exame será realizado durante e seis meses após o estudo eletrofisiológico, com monitorização cardiológica contínua, em ambiente seguro – é um exame de baixo risco para o participante, podendo deixar uma pequena mancha roxa no local de acesso da veia.

Potenciais benefícios de sua participação nesse estudo

Os benefícios de sua participação neste estudo são:

- Conhecer com detalhes as alterações elétricas do seu coração através de exames de última geração (indisponíveis para uso geral);
- Saber mais precisamente qual é o seu risco de desenvolver arritmias cardíacas graves;
- Ter a possibilidade de diminuir esse risco de arritmias graves através da ablação;
- Usar os resultados de seus exames para aprimorar e personalizar seu tratamento.

Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O Prof. Dr. Mauricio Ibrahim Scanavacca e a Dra. Mirella Facin podem ser encontrados no seguinte endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – andar AB (ambulatório) – Secretaria da Arritmia, e nos telefones: (11) 2661-5341 ou (11) 2661-5312. Caso você tenha alguma dúvida ou necessite de esclarecimentos adicionais sobre seus direitos como paciente de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Retirada de consentimento

É garantida a sua liberdade de suspender o consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem prejuízo da continuidade do seu tratamento no InCor.

Confidencialidade

As informações obtidas no estudo serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, mas nenhuma identidade será divulgada.

Informações

É direito do participante ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou sobre os resultados de conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa adicional será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Material coletado

É compromisso do pesquisador utilizar quaisquer dados desse estudo apenas para esta pesquisa. Declaro ter sido suficientemente informado no texto que li ou que foi lido para mim. Eu discuti com o Dr. Mauricio Ibrahim Scanavacca, ou com outro pesquisador da equipe do estudo por ele delegado, sobre a minha decisão de participar do estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos a serem adotados, seus desconfortos e riscos, bem como as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantido acesso ao tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o

decorrer do estudo, sem penalidades, prejuízos ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Informo ainda que: Eu aceito participar do subprojeto
 Eu não aceito participar do subprojeto

Ao assinar este termo de consentimento, autorizo o acesso da equipe do estudo aos meus registros médicos e não estarei abrindo mão de meus direitos legais, nem do direito à indenização.

Nome do participante:

Data _____ / _____ / _____

Assinatura do participante (ou do representante legal)

Nome da testemunha (se necessário):

Data _____ / _____ / _____

Assinatura da testemunha (se necessário)

Nome do pesquisador:

Data _____ / _____ / _____

Assinatura do pesquisador

--

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: **SEXO:** M F
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:.....**N°:**.....
COMPLEMENTO:.....
BAIRRO:.....**CIDADE:**.....
CEP:.....**TELEFONE: DDD (.....)**

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: **SEXO:** M F
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:.....**N°:**.....
COMPLEMENTO:.....
BAIRRO:.....**CIDADE:**.....
CEP:.....**TELEFONE: DDD (.....)**

Apêndice B - Tabelas Suplementares

Tabela Suplementar 1) Concordância entre os examinadores no reconhecimento do eletrocardiograma do tipo 1.

Examinador 1	Examinador 2			Kappa 95% CI
	ECG não diagnóstico	ECG tipo 1	Total	
ECG não diagnóstico	251 (69,6)	5 (1,3)	255 (70,9)	0,929
ECG tipo 1	0 (0)	105 (29,1)	105 (29,1)	(0,929; 1,000)
Total	251 (69,6)	109 (30,4)	360 (100)	

Dados descritos como n (%); IC: intervalo de confiança.

Tabela Suplementar 2) Concordância entre os examinadores no reconhecimento dos padrões eletrocardiográficos.

Examinador 1	Examinador 2				Kappa ponderado 95% CI
	ECG tipo 2	ECG tipo 2	ECG normal	Total	
ECG tipo 1	105 (29,1)	0 (0)	0 (0)	0 (105)	0,9517
ECG tipo 2	2 (0,6)	60 (16,5)	9 (2,5)	2,5 (71)	(0,912; 0,992)
ECG normal	2 (0,6)	0 (0)	182 (50,6)	50,6 (184)	
Total	109 (30,4)	60 (16,5)	191 (53,2)	53,2 (360)	

Dados descritos como n (%); IC: intervalo de confiança.

Tabela Suplementar 3) Concordância entre os examinadores nas medidas eletrocardiográficas quantitativas.

Variável	Examinador		CCI	95% IC		Repetibilidade
	E1	E2		Inferior	Superior	
QTc (ms)			0,959	0,947	0,969	8,09
Média ± DP	386.9 ± 38.9	387.6 ± 41.3				
T pico - T final (ms)			0,853	0,813	0,886	8,57
Média ± DP	76.4 ± 21.0	77.1 ± 23.6				

CCI: coeficiente de correlação intraclassa; IC: intervalo de confiança. QTc: intervalo QT corrigido.

Tabela Suplementar 4) Concordância entre os examinadores nas medidas dos sinais unipolares.

Variável	Examinador		N	CCI	95% IC		Repetibilidade
	E1	E2			Inferior	Superior	
TA (ms)			230	0,969	0,945	0,981	3,97
Média ± DP	83,3 ± 25,1	80,7 ± 24,5					
Mediana (p25; p75)	81 (63,8; 105)	81 (62,8; 99,3)					
IAR (ms)			230	0,952	0,934	0,964	13,58
Média ± DP	308,3 ± 63,6	313,6 ± 64,3					
Mediana (p25; p75)	308 (258; 362,3)	307,5 (264,8; 366,3)					
APEA (cm²)			115	0,993	0,990	0,995	0,97
Média ± DP	16,1 ± 11,6	16,1 ± 11,4					
Mediana (p25; p75)	17,2 (7,4; 24,8)	16,9 (7,8; 25)					

CCI: coeficiente de correlação intraclasse; IC: intervalo de confiança. TA: tempo de ativação. IAR: intervalo de ativação-recuperação. APEA: área de potenciais elétricos anormais.


Tabela 5) Medidas-resumo do estudo eletrofisiológico nos diferentes grupos de tratamento antes da intervenção.

	Controle (n = 10)	Ablação (n = 10)	p
Estudo eletrofisiológico convencional			
Intervalos básicos			
HV			
Média ± DP	46,6 ± 8,6	48,9 ± 6,6	0,474
Mediana (p25 – p75)	50,5 (41 – 53,3)	47,5 (43 – 55,3)	
QRS			
Média ± DP	118,1 ± 14,6	119,7 ± 18,3	0,842
Mediana (p25 – p75)	117 (107,5 – 127,8)	119 (111,5 – 125)	
Estimulação ventricular programada			
Indução de TVS/FV (até S3)	0	0	>0,999
PREV			
Média ± DP	224 ± 13,5	237 ± 27,5	0,242
Mediana (p25 – p75)	220 (210 – 232,5)	230 (220 – 242,5)	


N: número de pacientes; HV: intervalo de tempo entre o sinal elétrico do feixe de His e o do ventrículo; DP: desvio padrão; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FV: fibrilação ventricular; PREV: período refratário efetivo ventricular.

Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

4738/18/089



**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação de potenciais elétricos anormais ao estudo eletrofisiológico e sua correlação com exames complementares não invasivos em pacientes portadores de Síndrome de Brugada, pré e pós-ablação por radiofrequência

Pesquisador: Mauricio Ibrahim Scanavacca

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08716919.8.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Johnson & Johnson do Brasil Industria e Comercio de Produtos para Saúde LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.262.719

Apresentação do Projeto:
Trata-se do projeto intitulado "Investigação de potenciais elétricos anormais ao estudo eletrofisiológico e sua correlação com exames complementares não invasivos em pacientes portadores de Síndrome de Brugada, pré e pós-ablação por radiofrequência", sob número de CAAE: 08716919.8.0000.0068.

Objetivo da Pesquisa:
O pesquisador descreve como objetivos:

- Objetivo Primário: Determinar, por meio de estudo eletrofisiológico, nos participantes com Síndrome de Brugada, a frequência e a localização dos eletrogramas anormais e sua correlação com a indutibilidade de arritmias ventriculares malignas durante estimulação ventricular programada.
- Objetivos Secundários: Avaliar o impacto da ablação dos potenciais anormais epi ou endocárdicos sobre a indutibilidade de arritmias ventriculares malignas; Correlacionar a presença ou ausência do eletrograma anormal, pré e pós-ablação, com os achados dos principais exames complementares utilizados na avaliação prognóstica não invasiva desses pacientes.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Página 01 de 04



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.262.719

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Durante e após o procedimento (estudo eletrofisiológico e ablação) não são esperadas complicações graves. Entretanto há risco de desconforto no peito após o procedimento, devido à irritação do pericárdio, que não implica em riscos maiores.

Benefícios: A possibilidade de os participantes de pesquisa terem o diagnóstico das alterações elétricas cardíacas que possuem, através de exames de última geração, indisponíveis para uso geral na prática clínica; A possibilidade de terem ciência sobre seu risco de desenvolver arritmias cardíacas graves; Ter a possibilidade de diminuir esse risco de arritmias graves através da ablação; Usar os resultados de seus exames para melhorar e personalizar o tratamento da sua doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

1) **RACIONAL** para realização da presente pesquisa, bem fundamentada: Até o momento, não há trabalhos com estudo eletrofisiológico invasivo e mapeamento endocavitário e epicárdico que mostrem uma análise detalhada do substrato do eletroanatômico de indivíduos sintomáticos e assintomáticos com Síndrome de Brugada.

2) **HIPÓTESE** bem descrita, e fundamentada: Os potenciais elétricos anormais, localizados através deste mapeamento eletroanatômico cardíaco, seriam responsáveis pela gênese das arritmias na Síndrome de Brugada. A ablação por radiofrequência poderia levar à perda da indutibilidade de arritmias ventriculares malignas e à melhora dos parâmetros prognósticos determinados pelos principais exames complementares utilizados na avaliação dos indivíduos portadores dessa doença.

3) **METODOLOGIA:** Está bem descrita e compatível com o tipo de estudo. O número da amostra inicial (estudo piloto) é de 20 indivíduos que serão randomizados. O local de recrutamento, os critérios de inclusão e exclusão estão bem estabelecidos e descritos. Destaca-se, sobretudo, que dentre os critérios de inclusão, os possíveis participantes deverão ter padrão eletrocardiográfico tipo 1 de Brugada, caracterizado pelo supradesnivelamento do segmento ST (2mm) com convexidade superior associado à inversão da onda T, encontrado em pelo menos uma das derivações precordiais direitas, posicionadas no segundo, no terceiro ou no quarto espaço intercostal, de maneira espontânea ou induzido por teste provocativo com drogas antiarrítmicas da Classe I de Vaughan Williams. Portanto, já possuem critério para intervenção independente do estudo. Os grupos para randomização também estão devidamente descritos: Os participantes que apresentarem potenciais anormais ao EEF serão randomicamente selecionados para dois grupos: o

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.262.719

primeiro será submetido à ablação por radiofrequência dos potenciais anormais e o segundo funcionará como grupo controle. O desfecho a ser analisado está bem descrito, correspondendo a padrões específicos do Eletrocardiograma. No TCLE o pesquisador assegura ao participante que, terminado o procedimento, o mesmo permanecerá em observação dentro do hospital por pelo menos 24 horas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dentre os termos de apresentação obrigatória, sem objeções.

Quanto ao TCLE está claro, utilizando linguagem compatível para o público leigo. Estão claros os procedimentos e análises que serão realizados, apesar da complexidade inerente ao procedimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada, sem objeções.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1220774.pdf	26/02/2019 11:25:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP021_BRUGADA_TCLE_versao10_0_02_2018.pdf	26/02/2019 11:24:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP021_BRUGADA_ProtocoloTeseEEF_Brugada_versao_1_5_17jan19.pdf	26/02/2019 11:24:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Biosense_contrato.pdf	26/02/2019 11:20:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	UAP021_BRUGADA_Orçamento.pdf	26/02/2019	Elaine Lagonegro	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010

UF: SP Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.262.719

Orçamento	UAP021_BRUGADA_Orçamento.pdf	11:20:38	Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_memorando_submissao_inicial.pdf	26/02/2019 11:20:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_declaracao_infra.pdf	26/02/2019 11:16:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_cronograma.pdf	26/02/2019 11:16:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO.pdf	26/02/2019 11:15:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	26/02/2019 11:15:47	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 12 de Abril de 2019

alfredo
Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

16/04/19

Fabiana

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappeeq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Emenda 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação de potenciais elétricos anormais ao estudo eletrofisiológico e sua correlação com exames complementares não invasivos em pacientes portadores de Síndrome de Brugada, pré e pós-ablação por radiofrequência

Pesquisador: Mauricio Ibrahim Scanavacca

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08716919.8.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.635.692

Apresentação do Projeto:

Emenda referente ao projeto nº CAAE 08716919.8.0000.0068.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da Emenda: Acrescentar o subprojeto "Ablação da via de saída do ventrículo direito na Síndrome de Brugada – modificação do substrato eletro-anatômico ou modulação autonômica localizada?" e respectivo TCLE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na presente emenda, o pesquisador insere subestudo do projeto, cujos procedimentos adicionais implicam em riscos. Porém, podem ser considerados riscos mínimos, descritos a seguir:- Estimulação elétrica do nervo vago na altura do pescoço:baixo risco;- Teste provocativo com Ajmalina: baixo risco;- Teste provocativo com drofônio: baixo risco;Em relação aos benefícios, são os mesmos do projeto original, sem benefícios adicionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um subprojeto prospectivo, unicêntrico, randomizado e aberto, intitulado "Ablação da via de saída do ventrículo direito na Síndrome de Brugada – modificação do substrato eletro-

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.635.892

anatômico ou modulação autonômica localizada?”. O racional para o presente subestudo está claro: São necessários maiores estudos sobre as implicações do procedimento de ablação da via de saída do ventrículo direito na Síndrome de Brugada na função autonômica do coração, tanto ao curto e como ao longo prazo, assim como sobre o impacto da ablação por radiofrequência no resultado de exames não invasivos utilizados na estratificação de risco da Síndrome de Brugada.

Os objetivos dos pesquisadores estão claros, no sentido de comprovar a hipótese do pesquisador: “A ablação por radiofrequência dessa região, através de acesso epicárdico, modificaria a inervação autonômica local, particularmente a porção eferente vagal, levando à perda da indutibilidade de arritmias ventriculares malignas e à melhora dos parâmetros prognósticos determinados pelos principais exames complementares utilizados na avaliação dos indivíduos portadores dessa doença”. No delineamento do presente estudo, está previsto que os vinte participantes, que apresentarem potenciais anormais ao EEF, sejam alocados para dois grupos do projeto principal, com dez participantes cada: grupo submetido à ablação por radiofrequência dos potenciais anormais e o grupo controle). Quanto ao procedimento, a atividade elétrica cardíaca será analisada através da confecção de mapas de voltagem e ativação, obtidos em três momentos – 1) basal; 2) após estimulação vagal mista (química e elétrica); e 3) após infusão de ajmalina – antes e logo após a ablação. Esses indivíduos serão acompanhados pelo por um período de 6 meses após o procedimento através de avaliações clínicas e de exames não invasivos seriados objetivando a análise de sintomas, alterações eletrocardiográficas, parâmetros de atividade autonômica e fatores prognósticos. O procedimento do estudo eletrofisiológico está bem descrito. As situações de mapeamento pré e pós-ablação estão bem descritas (Basal, estimulação vagal mista, e Ajmalina). Os exames complementares a serem realizados também estão bem descritos no projeto. Quanto aos riscos adicionais, podem ser considerados baixos, estando relacionados aos testes provocativos (Ajmalina e Edrofônio) e estimulação elétrica do nervo vago. O pesquisador submeteu, na presente emenda, o TCLE modificado, acrescentando os procedimentos relativos ao subprojeto de forma clara, e mencionando os riscos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

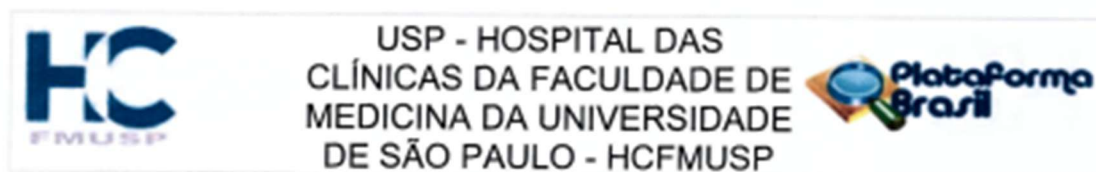
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7555 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.635.692

conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1408867_E1.pdf	19/08/2019 16:05:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP021_TCLE_v2_0_23maio2019_clea n.pdf	05/08/2019 17:43:03	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP021_TCLE_v2_0_23maio2019.docx	05/08/2019 17:42:39	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_orcamento_BRUGADA.pdf	05/08/2019 17:42:13	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Subprojeto_BRUGADA_v1_0_03maio2019.docx	05/08/2019 17:42:01	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_MEMO_001_19_inclusao_subprojeto.pdf	05/08/2019 17:41:41	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP021_BRUGADA_TCLE_versao10_o utubro_2018.pdf	26/02/2019 11:24:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP021_BRUGADA_ProtocoloTeseEEF Brugada_versao_1_5_17jan19.pdf	26/02/2019 11:24:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Biosense_contrato.pdf	26/02/2019 11:20:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	UAP021_BRUGADA_Orçamento.pdf	26/02/2019 11:20:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_memorando_subm issao inicial.pdf	26/02/2019 11:20:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_declaracao_infra.p df	26/02/2019 11:16:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

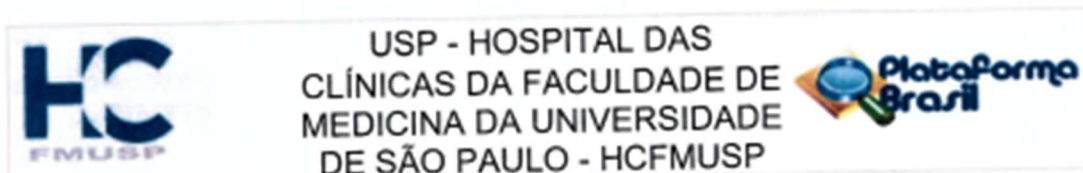
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.635.892

Outros	UAP021_BRUGADA_cronograma.pdf	26/02/2019 11:16:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO.pdf	26/02/2019 11:15:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	26/02/2019 11:15:47	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

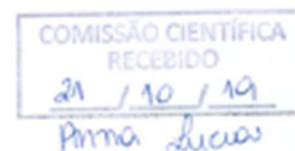
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

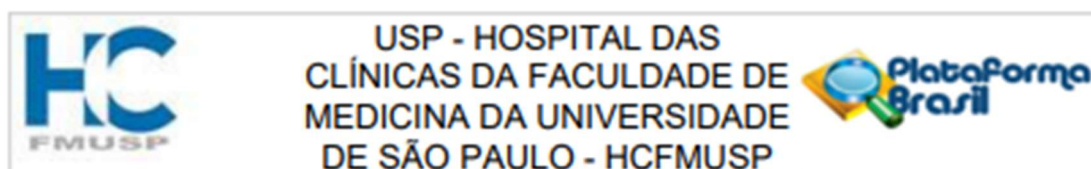
SAO PAULO, 11 de Outubro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))



Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Carqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Emenda 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação de potenciais elétricos anormais ao estudo eletrofisiológico e sua correlação com exames complementares não invasivos em pacientes portadores de Síndrome de Brugada, pré e pós-ablação por radiofrequência

Pesquisador: Maurício Ibrahim Scanavacca

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 08716919.8.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.977.474

Apresentação do Projeto:

Emenda referente ao projeto CAAE nº08716919.8.0000.0068, intitulado "Investigação de potenciais elétricos anormais ao estudo eletrofisiológico e sua correlação com exames complementares não invasivos em pacientes portadores de Síndrome de Brugada, pré e pós-ablação por radiofrequência".

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO DA EMENDA:

Alterar o título do subprojeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

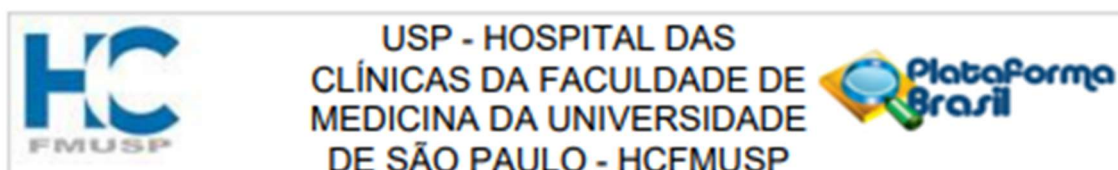
Não podemos considerar que haja alterações nos riscos e benefícios, fruto das modificações aqui apresentadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador informa sobre alterações no projeto principal e subprojeto.

Informa sobre várias alterações ao longo do projeto, descritas apropriadamente no "Formulário

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.977.474

para Submissão de Emendas e Brochuras" ressaltando-se:

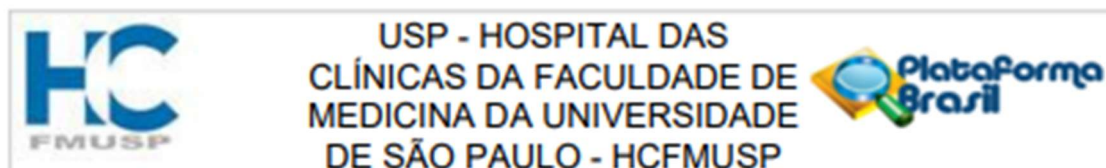
I- ALTERAÇÕES NO PROJETO PRINCIPAL:

- 1) Adição, dentre os critérios de exclusão, do seguinte critério: "Alterações no projeto principal e subprojeto. Solicita-se alteração do título do subprojeto de "Ablação da via de saída do ventrículo direito na Síndrome de Brugada - modificação do substrato eletro-anatômico ou modulação autonômica localizada?" para: "Efeitos da estimulação nervosa vagal sobre a eletrofisiologia cardíaca em pacientes com Síndrome de Brugada, pré e pós-ablação. Estudo piloto, randomizado e controlado".
- 2) Alteração no cronograma de execução

II- ALTERAÇÕES NO SUBPROJETO, QUE PODEM SER CONSIDERADAS SUBSTANCIAIS, COM IMPLICAÇÕES NA METODOLOGIA DO ESTUDO:

- 1) Alteração do título do subprojeto de "Ablação da via de saída do ventrículo direito na Síndrome de Brugada - modificação do substrato eletro-anatômico ou modulação autonômica localizada?" para: "Efeitos da estimulação nervosa vagal sobre a eletrofisiologia cardíaca em pacientes com Síndrome de Brugada, pré e pós-ablação. Estudo piloto, randomizado e controlado".
- 2) Alteração no cronograma de execução;
- 3) Alteração nos objetivos. Principal: Caracterizar os efeitos da estimulação vagal sobre a atividade elétrica cardíaca de pacientes com Síndrome de Brugada, pré e pós ablação por radiofrequência. Secundários: Correlacionar os dados do estudo eletrofisiológico e mapeamento eletroanatômico com os resultados dos exames não invasivos utilizados na avaliação prognóstica desses pacientes; Avaliar o impacto da ablação do substrato arritmogênico da síndrome de Brugada sobre os exames não invasivos de avaliação prognóstica.
- 4) Alteração no Delineamento do estudo, destacando-se o seguinte ponto: Dentre os indivíduos que apresentarem potenciais anormais ao EEF simples, vinte serão consecutivamente submetidos ao mapeamento eletroanatômico e randomicamente alocados para dois grupos, com dez participantes cada (grupo 1: submetido à ablação por radiofrequência dos potenciais anormais; e grupo 2: controle, que não será submetido à ablação). A atividade elétrica cardíaca será analisada através da confecção de mapas de voltagem e ativação, obtidos em três momentos distintos – 1) basal; 2) após estimulação vagal mista (química e elétrica); e 3) após infusão de Ajmalina em ambos os grupos – e deverá ser repetida nos pacientes do grupo 1 logo após a ablação.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.977.474

5) Adição, nos critérios de exclusão, de "indivíduos com risco aumentado de distúrbios autonômicos.

Diante da leitura das alterações apresentadas, no contexto do subprojeto, pode-se considerar que as modificações são significativas no estudo. Porém, não implicam em riscos adicionais aos pacientes, sobretudo no que se refere aos critérios de inclusão (inalterados), adição de novo critério de exclusão, e no que se refere à metodologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

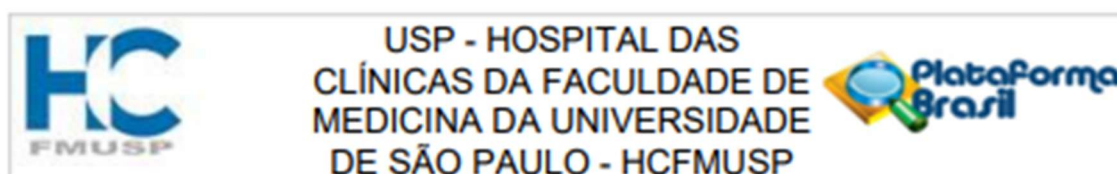
Tomamos ciência da presente emenda. Não temos objeções relativas às alterações apresentadas no Projeto Principal, e no Subprojeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_149625_3_E2.pdf	18/02/2020 12:53:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	versao_CORRIGIDA_PosGraduacao_Subprojeto_BRUGADA_v1_3_04fevereiro2020.docx	18/02/2020 12:43:17	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Subprojeto_BRUGADA_v1_0_03maio2019_alteracoes_destacadas.docx	18/02/2020 12:43:05	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloTeseEEFBrugada_versao1_6_4fev20_limpo.docx	18/02/2020 12:42:50	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocoloTeseEEFBrugada_versao1_5_17_jan_2019_alteracoes_destacadas.docx	18/02/2020 12:42:07	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Outros	FORM_EMENDA_PCAR_MIRELLA.pdf	18/02/2020 12:41:03	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Outros	carta_posassinada_v2.pdf	18/02/2020 12:40:50	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	UAP021_TCLE_v2_0_23maio2019_cleatn.pdf	05/08/2019 17:43:03	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.977.474

Ausência	UAP021_TCLE_v2_0_23maio2019_clea n.pdf	05/08/2019 17:43:03	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP021_TCLE_v2_0_23maio2019.docx	05/08/2019 17:42:39	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_orcamento_BRUGADA.pdf	05/08/2019 17:42:13	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Subprojeto_BRUGADA_v1_0_03maio2019.docx	05/08/2019 17:42:01	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_MEMO_001_19_inclusao_subprojeto.pdf	05/08/2019 17:41:41	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	UAP021_BRUGADA_TCLE_versao10_09_outubro_2018.pdf	26/02/2019 11:24:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP021_BRUGADA_ProtocoloTeseEEFBrugada_versao_1_5_17jan19.pdf	26/02/2019 11:24:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Biosense_contrato.pdf	26/02/2019 11:20:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	UAP021_BRUGADA_Orcamento.pdf	26/02/2019 11:20:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_memorando_submissao_inicial.pdf	26/02/2019 11:20:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_declaracao_infra.pdf	26/02/2019 11:16:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP021_BRUGADA_cronograma.pdf	26/02/2019 11:16:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO.pdf	26/02/2019 11:15:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	26/02/2019 11:15:47	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

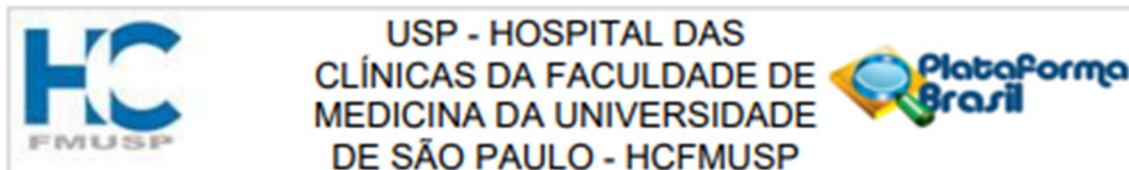
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.977.474

SAO PAULO, 17 de Abril de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo D – Contrato de Doação de Material



RESEARCH AGREEMENT	SUPPORT	CONTRATO DE APOIO À PESQUISA
This Agreement is made by and between:		Este Contrato é firmado por e entre:
BIOSENSE WEBSTER, INC. (herein after referred to as "Company") 33 Technology Drive, 92618 Irvine;		BIOSENSE WEBSTER, INC. (doravante referida como "Companhia") 33 Technology Drive, 92618 Irvine;
and		e
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HCFMUSP, located at Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Zip Code: 05403-000, São Paulo/SP, Brazil, entity of education, research and assistance organized in accordance with article 6, II, of Decree # 9.720, as of April 20 th , 1977, represented for the purposes hereof by its legal representative ("Center")		Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HCFMUSP, situado na Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, CEP: 05403-000, São Paulo/SP, Brasil, entidade de ensino, pesquisa e assistência, constituída conforme disposto no inciso II do artigo 6º do Decreto nº 9.720, de 20 de abril de 1977, representado para os propósitos deste instrumento por seu representante legal ("Centro"). e
Fundação Zerbini, enrolled with the National Corporate Taxpayers Register - CNPJ: 50.644.053/0001-13, located at Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Zip Code: 05403-000, São Paulo/SP, Brazil, represented for the purposes hereof by its legal representatives ("Collaborator") and		Fundação Zerbini, inscrita no CNPJ: 50.644.053/0001-13, situada na Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, CEP: 05403-000, São Paulo/SP, Brasil, representada para os propósitos deste instrumento por seus representantes legais ("Colaboradora") e
Maurício Scanavacca (hereinafter referred to as "Principal Investigator") Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44, 05403-000 Sao Paulo Brazil.		Maurício Scanavacca (doravante referida como "Pesquisador Principal") Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44, 05403-000 São Paulo Brasil.
and will be effective as of the date where the last party signs off the Agreement.		e entrará em vigor a partir da data em que a última parte assina o Contrato.
WHEREAS, Center requested Company's support of a clinical study developed by its employee Mauricio Scanavacca ("Principal Investigator"), Center was selected based on its expertise and Company has agreed to provide funding and support to Center and Principal Investigator through Collaborator to conduct a clinical investigation as Center-investigator according to a protocol and any related amendments (the "Protocol") entitled "Pre- and post-radiofrequency ablation investigation of abnormal electric potentials on electrophysiologic study and its correlation with noninvasive complementary tests in patients with Brugada syndrome" (the "Study"), attached hereto as <u>Exhibit A</u> and incorporated herein by reference.		CONSIDERANDO QUE o Centro solicitou o apoio da Companhia a um estudo clínico desenvolvido pelo seu funcionário Mauricio Scanavacca ("Pesquisador Principal"), o Centro foi selecionado baseado em sua experiência e a Companhia concordou em fornecer financiamento e suporte para o Centro e para o Pesquisador Principal através da Colaboradora, para realizar uma investigação clínica como Centro-pesquisador, de acordo com um protocolo e com quaisquer emendas relacionadas (o "Protocolo") intitulada "Investigação pré e pós-ablação por radiofrequência dos potenciais elétricos anormais no estudo eletrofisiológico e sua correlação com testes complementares não invasivos em pacientes com síndrome de Brugada" (o "Estudo"), anexadas a este documento como <u>Anexo A</u> e constituído como parte dele por referência.
WHEREAS, Center is equipped to undertake the Study under its own responsibility and under the direction of Principal Investigator and Center and		CONSIDERANDO QUE, o Centro está equipado para empreender o Estudo sob sua própria responsabilidade e sob orientação do Pesquisador



Principal Investigator have agreed to perform the Study as Center according to the definition of EN ISO 14155, on the terms and conditions hereinafter set forth.	Principal, e o Centro e o Pesquisador Principal concordaram em realizar o Estudo como Centro, de acordo com a definição de EN ISO 14155 nos termos e condições aqui estabelecidos.
WHEREAS, Company, Principal Investigator and Center are interested in the expansion and dissemination of scientific knowledge.	CONSIDERANDO QUE, a Companhia, Pesquisador Principal e o Centro têm interesse na expansão e disseminação do conhecimento científico.
WHEREAS, Company as a condition for the funding and support of the Study desires to bind and Principal Investigator and Center agree to be bound to the conditions of support identified herein.	CONSIDERANDO QUE, a Companhia, como condição para financiamento e apoio ao Estudo, deseja se comprometer, e o Pesquisador Principal e o Centro concordam em obrigar-se às condições de apoio identificadas neste documento.
WHEREAS, Collaborator enters into this Agreement for the sole purpose of acting in the capacity of the administrator responsible for receiving and allocating the funding and support of the Study under this Agreement, considering that it acts as Center's support foundation.	CONSIDERANDO QUE, a Colaboradora assina este Contrato para a finalidade única de agir como a administradora responsável por receber e alocar o financiamento e apoio ao Estudo nos termos deste Contrato, considerando que atua como fundação de apoio ao Centro.
NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and the mutual promises and covenants expressed herein, the parties agree as follows:	AGORA, PORTANTO, em consideração às premissas e às promessas mútuas e acordos expressos neste documento, as partes concordam no que segue:
1. Performance of Study	1. Realização do Estudo
1.1 Center and Principal Investigator agree to use their best efforts and professional expertise to perform the Study in accordance with the Protocol, including any subsequent Protocol amendments, all applicable legal and regulatory requirements and in accordance with the terms and conditions of this Agreement.	1.1 O Centro e o Pesquisador Principal concordam em empreender seus melhores esforços e experiência profissional para realizar o Estudo de acordo com o Protocolo, incluindo qualquer emenda subsequente ao Protocolo, todos os regulamentos legais e regulatórios aplicáveis, e de acordo com os termos e condições deste Contrato.
1.2 Center and Principal Investigator retain the sole and complete regulatory responsibility as the Center of the Study.	1.2 O Centro e o Pesquisador Principal detêm a única e total responsabilidade regulatória como Centro do Estudo.
1.3 Company will support Center and Principal Investigator in fulfilling certain of its regulatory duties as the Center of the Study, as set forth in this Agreement.	1.3 A Companhia dará suporte ao Centro e ao Pesquisador Principal no cumprimento de determinadas obrigações regulatórias, como Centro do Estudo, conforme estabelecido neste Contrato.
1.4 In the event that the Principal Investigator becomes no longer affiliated with Center, Center shall provide written notice to Company within three (3) days of such departure. In case that Principal Investigator is no longer affiliated with Center, Center will designate a new Principal Investigator. Company shall have the right to approve any new Principal Investigator designated by Center. The new Principal Investigator shall be required to agree to the terms and conditions of this Agreement. In the event	1.4 Na hipótese de o Pesquisador Principal deixar de ser afiliado ao Centro, o Centro deverá providenciar uma notificação por escrito à Companhia dentro de três (3) dias, a partir do desligamento. No caso de o Pesquisador Principal não mais ser afiliado ao Centro, o Centro designará um novo Pesquisador Principal. A Companhia deve ter o direito de aprovar um novo Pesquisador Principal designado pelo Centro. Será solicitado ao novo Pesquisador Principal que concorde com os termos e



<p>Company does not approve such new Principal Investigator, Company may terminate this Agreement in accordance with Article 14.2 below..</p>	<p>condições deste Contrato. Na hipótese de a Companhia não aprovar esse novo Pesquisador Principal, a Companhia poderá rescindir este Contrato, de acordo com o Artigo 14.2 abaixo..</p>
<p>2. <u>Ethics Committee (EC) - Informed Consent - Authorizations</u></p>	<p>2. <u>Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Consentimento Livre e Esclarecido - Autorizações</u></p>
<p>2.1 In accordance with the laws and regulations applicable at the Study Site(s), Center and Principal Investigator shall be responsible for obtaining approval of the Protocol and its amendments, Informed Consent Form, Study recruitment procedures (e.g. advertisements, financial compensation) and any other relevant documents in connection with the Study, from the appropriate EC prior to commencement of the Study. In the event the EC requires changes in the Protocol or Informed Consent Form, such changes shall not be implemented until Company is notified. If there is no approval by the IRB, Center must provide notification to Company within three business days. At the sole option of Company, the agreement may be terminated pursuant to Section 14. Study Informed Consent documents shall include a statement that discloses the nature of the support provided by Company to the Center and Principal Investigator.</p>	<p>2.1 De acordo com as leis e regulamentos aplicáveis no Centro(s) de Pesquisa, o Centro e o Pesquisador Principal serão responsáveis por obter a aprovação do CEP pertinente para o Protocolo e suas emendas, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, procedimentos de recrutamento do Estudo (ex: propagandas, compensação financeira) e outros documentos relevantes vinculados ao Estudo, antes de iniciar o Estudo. Caso o CEP solicite mudanças no Protocolo ou no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, essas mudanças não devem ser implementadas até que a Companhia seja notificada. Se o CEP não aprovar, o Centro deve notificar a Companhia dentro de três dias úteis. Por única e exclusivamente opção da Companhia, o contrato pode ser rescindido de acordo com o Parágrafo 14. Os documentos de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo devem incluir uma declaração que divulgue a natureza do apoio fornecido pela Companhia para o Centro e Pesquisador Principal.</p>
<p>2.2 Center and Principal Investigator shall be responsible for ensuring that the Informed Consent Form is signed by or on behalf of each human subject before first study related procedure. This Informed Consent document shall be the document approved by each of the Study sites related ECs, prior to the subject's participation in the Study. Center and Principal Investigator agree to include elements in the Informed Consent Form that Company considers critical in light of its special knowledge of the Study Product.</p>	<p>2.2 O Centro e o Pesquisador Principal serão responsáveis por assegurar que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido seja assinado por ou em nome de cada paciente, antes do primeiro procedimento relacionado ao estudo. Este documento de Consentimento Livre e Esclarecido será o documento aprovado por cada CEP vinculado aos centros de pesquisa, antes da participação do paciente no Estudo. O Centro e o Pesquisador Principal concordam em incluir elementos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que a Companhia considere críticos, à luz de seu conhecimento específico do Produto do Estudo.</p>
<p>2.3 If requested by the Company, Center and Principal Investigator shall provide Company with a copy of the letter of approval from the EC, the approved Informed Consent Form and any relevant communications with the EC, which includes but is not limited to</p>	<p>2.3 Se solicitado pela Companhia, o Centro e o Pesquisador Principal fornecerão à Companhia uma cópia da carta de aprovação do CEP, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado, bem como outras comunicações</p>



information which may affect the conduct of the Study.	relevantes junto ao CEP, as quais incluem, mas não se limitam às informações que possam afetar a realização do Estudo.
2.4 <u>Authorizations</u> Center and Principal Investigator shall be responsible for fulfilling all other authorization formalities related to the conduct of the Study (such as submitting a clinical trial application) and if required, for obtaining the written authorization from the competent Health Authorities prior to commencement of the Study.	2.4 <u>Autorizações</u> O Centro e o Pesquisador Principal serão responsáveis por cumprir todas as outras formalidades de autorização relacionadas à realização do Estudo (tais como apresentar um pedido de aprovação de estudo clínico) e, se necessário, por obter a autorização por escrito das Autoridades Sanitárias competentes, antes do início do Estudo.
3. Report of Incidents and other Data	3. Relatório de Incidentes e outros Dados
3.1 Center and Principal Investigator shall be solely responsible for complying, within the required timelines, with any safety reporting obligation towards the competent Health Authorities, the Ethics committees and the participating (co or sub) investigators as defined in the applicable laws and regulations.	3.1 O Centro e o Pesquisador Principal serão os únicos responsáveis por cumprir, dentro dos prazos necessários, todas as obrigações de relatórios de segurança perante as Autoridades Sanitárias, comitês de Ética em Pesquisa e pesquisadores (co ou sub) participantes, conforme definido nas leis e regulamentos aplicáveis.
3.2 Center and Principal Investigator also agree to immediately report to Company or its designee with a copy, but not later than twenty-four (24) hours after learning of any serious adverse events, device malfunction, failure, as more fully set forth in <u>Exhibit C</u> , to this Agreement. Center and Principal Investigator agree to follow up on safety information as requested by Company and/or as detailed in <u>Exhibit C</u> .	3.2 O Centro e o Pesquisador Principal também concordam em reportar imediatamente à Companhia ou seu designado fornecendo uma cópia, mas não mais tardar do que vinte e quatro (24) horas após terem tomado conhecimento de qualquer evento adverso sério, mau funcionamento ou falha do dispositivo, como estabelecido no <u>Anexo C</u> deste Contrato. O Centro e o Pesquisador Principal concordam em fazer o seguimento das informações de segurança, conforme solicitado pela Companhia e/ou conforme detalhado no Anexo C.
3.3 Center and Principal Investigator agree to update the Protocol and Informed Consent at the request of Company for safety related reasons.	3.3 O Centro e o Pesquisador Principal concordam em atualizar o Protocolo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, mediante solicitação da Companhia, por razões relacionadas à segurança.
4. Monitoring – Audit/Inspection	4. Monitoramento – Auditoria/Inspeção
4.1 <u>Monitoring</u> Center and Principal Investigator agree that as Center of the Study, they are solely responsible for the monitoring of the Study in compliance with good clinical practices.	4.1 <u>Monitoramento</u> O Centro e o Pesquisador Principal concordam que, como Centro do Estudo, são exclusivamente responsáveis pelo monitoramento do Estudo, em conformidade com as boas práticas clínicas.
4.2 <u>Audit/Inspection</u> During the term of this Agreement, Principal Investigator and Center agree to permit representatives of Company (up to 14 days' notice in advance) to examine at any reasonable time during normal business hours (i) the facilities where the Study is being conducted and (ii) any relevant information necessary about the Study (other than raw data including original	4.2 <u>Auditoria/Inspeção</u> Durante a vigência deste Contrato, o Pesquisador Principal e o Centro concordam em permitir que representantes da Companhia (notificação prévia de até 14 dias) examinem, em qualquer momento adequado durante o horário comercial, (i) as instalações nas quais o Estudo está sendo realizado e (ii) quaisquer outras informações do Estudo



<p>patient records) to confirm that the Study is being conducted in conformance with the Protocol and in compliance with applicable laws and regulations and in conformity with the terms of this Agreement. Center and Principal Investigator shall immediately notify Company if a competent health authority schedules or, without scheduling, begins an inspection of the site.</p>	<p>que sejam relevantes e necessárias (além dos dados brutos contidos nos registros originais do paciente) para confirmar que o Estudo está sendo realizado em conformidade com o Protocolo, em conformidade com as leis e regulamentos aplicáveis e em conformidade com os termos deste Contrato. O Centro e o Pesquisador Principal deverão, imediatamente, notificar a Companhia se a autoridade sanitária competente programar ou iniciar uma inspeção sem programação no centro.</p>
<p>4.3 Center and Principal Investigator agree to take any reasonable actions requested by Company to cure deficiencies noted during an audit or inspection performed by the Company.</p>	<p>4.3 O Centro e o Pesquisador Principal concordam em tomar quaisquer ações cabíveis solicitadas pela Companhia, para remediar deficiências observadas durante uma auditoria ou inspeção realizada pela Companhia.</p>
<p>5. Study Product</p>	<p>5. Produto do Estudo</p>
<p>5.1 As part of the support provided by the Company, Company will provide units of the Carto Patch (20), Pentaray (20), Navistar SMARTTOUCH (20), Smartablate tubing (20) (the "Study Product") free of charge for eligible patients who are enrolled in the Study until such time as they complete the Study.</p>	<p>5.1 Como parte do apoio fornecido pela Companhia, a Companhia fornecerá gratuitamente unidades de <i>Carto Patch (20)</i>, <i>Pentaray (20)</i>, <i>Navistar SMARTTOUCH (20)</i>, <i>Smartablate tubing (20)</i> (o "Produto do Estudo") para os pacientes elegíveis, que forem inscritos no Estudo até tal momento, à medida que concluírem o estudo.</p>
<p>5.2 Company is responsible for the initiation of the delivery of the Study Product. Company will provide support to the Center and Principal Investigator to enable them to comply with the Center's duties related to the handling of the Study Product and related information to be submitted to the competent Health Authorities where required. Company declares and warrants that the Study Product will be manufactured and controlled in compliance with Good Manufacturing Practices.</p>	<p>5.2 A Companhia é responsável pelo início da entrega do Produto do Estudo. A Companhia fornecerá apoio ao Centro e Pesquisador Principal para que possam cumprir as obrigações de Centro relativas ao manuseio do Produto do Estudo, bem como as informações relacionadas a serem submetidas às Autoridades Sanitárias competentes, quando necessário. A Companhia declara e garante que o Produto do Estudo será fabricado e controlado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação.</p>
<p>5.3 Center declares and warrants to label the Study Product for use only within the scope of the Study. Center declares and warrants to use the Study Product only for the conduction of the Study. Center and Principal Investigator shall be responsible for complete product accountability in accordance with good clinical practices and agree that Study Product provided by Company under the terms of this Agreement shall be used only for this Study and its enrolled subjects. Center will ensure that the Study Product will be stored adequately and that no expired Study Product will be given</p>	<p>5.3 O Centro declara e garante rotular o Produto do Estudo para que seja usado somente de acordo com o escopo do Estudo. O Centro declara e garante usar o Produto do Estudo somente para a realização do Estudo. O Centro e o Pesquisador Principal terão total responsabilidade pelo produto entregue pela Companhia, de acordo com as boas práticas clínicas, e concordam que os Produtos do Estudo fornecidos pela Companhia, sob os termos deste Contrato, devem ser usados somente para este Estudo e com os pacientes inscritos neste</p>



to any subject in this Study.	Estudo. O Centro assegurará que o Produto do Estudo será armazenado de forma adequada e que nenhum Produto do Estudo com a data de validade vencida seja dado aos pacientes deste Estudo.
5.4 At the end or termination of this Study, all Study Products shall be disposed of by the Company.	5.4 Ao final deste Estudo ou em seu cancelamento, todos os Produtos do Estudo deverão ser descartados pela Companhia.
5.5 Center and Principal Investigator will not submit bills to third party payment programs for the distribution or use of the free Study Product supplied by Company in good faith solely for the use of subjects enrolled in the Study, nor will Center and/or Principal Investigator bill third party programs for the services rendered to administer infusions of Study Product to Study subjects.	5.5 O Centro e o Pesquisador Principal não apresentarão cobranças para programas de pagamento de terceiros para distribuição ou uso do Produto do Estudo fornecido gratuitamente pela Companhia em boa fé, exclusivamente para uso dos pacientes inscritos no Estudo e nem o Centro e/ou Pesquisador Principal cobrarão programas de terceiros pelos serviços prestados para administrar infusões do Produto do Estudo nos pacientes do Estudo.
5. Funding Not applicable due to only devices being provided. Please see exhibit D.	6. Financiamento Não aplicável devido fornecimento ser apenas dispositivos médicos. Por favor veja Anexo D.
7. Reporting of Study Progress Center and Principal Investigator shall report to Company in writing the results and status of its research under this Agreement quarterly, and shall issue a final Study report, in a form acceptable to Company, which shall among other things include a full summary of safety and efficacy information from the Study, within ninety (90) days following (a) completion of the Study/last patient last follow-up or (b) termination of this Agreement. Reports hereunder shall be sent to:	7. Relatório do Progresso do Estudo O Centro e o Pesquisador Principal devem reportar trimestralmente à Companhia, por escrito, os resultados e status de sua pesquisa, sob este Contrato, e deverão emitir um relatório final do Estudo, em forma aceitável para a Companhia, o qual deve incluir, entre outros, um resumo completo das informações de segurança e eficácia do Estudo, dentro de noventa (90) dias da (a) conclusão do Estudo/último seguimento do último paciente ou (b) rescisão deste Contrato. Os relatórios mencionados acima devem ser enviados para:
BIOSSENSE WEBSTER, INC. ATTN: IIS, Clinical Science & External Research 33 Technology Drive 92618 Irvine	BIOSSENSE WEBSTER, INC. ATTN: IIS, Ciência Clínica e Pesquisa Externa 33 Technology Drive 92618 Irvine
8. Compliance with Applicable Laws 8.1 Center and Principal Investigator will conduct the Study and maintain records and data during and after the term of this Agreement in compliance with all applicable legal and regulatory requirements, as well as with generally accepted conventions such as Directive 93/42/EWG and its Annexes, EN ISO 14155-1: clinical investigations of medical devices for human subjects – general requirements, EN ISO 14155-1: clinical investigations of medical devices for	8. Conformidade com as Leis Aplicáveis 8.1 O Centro e o Pesquisador Principal realizarão o Estudo e manterão os registros e dados, durante e após a vigência deste Contrato, em conformidade com todas as exigências legais e regulatórias aplicáveis, bem como com as convenções geralmente aceitas como a Diretiva 93/42/EWG e seus Anexos, EN ISO 14155-1: pesquisas clínicas de dispositivos médicos para voluntários humanos – requisitos gerais, EN ISO 14155-1: pesquisas clínicas de



human subjects – clinical investigation plans, and the Declaration of Helsinki.	dispositivos médicos para voluntários humanos – planos de pesquisa clínica e com a Declaração de Helsinki.
8.2 Parties agree that the collection, processing and disclosure of personal data, such as patient health and medical information, and personal data related to any investigational staff (e.g., name, hospital or clinic address and phone number, curriculum vitae) is subject to compliance with applicable personal data protection and security laws and regulations. When collecting and processing personal data, the parties agree to take appropriate measures to safeguard these data, to maintain the confidentiality of patient health and medical information, to properly inform the concerned data subjects about the collection and processing of their personal data, to grant data subjects reasonable access to their personal data and to prevent access by unauthorized persons.	8.2 As partes concordam que a coleta, processamento e divulgação de dados pessoais, como informações médicas e de saúde do paciente, bem como dados pessoais relacionados à equipe do estudo (ex: nome, endereço e número de telefone do hospital ou clínica, curriculum vitae), estão sujeitos à conformidade com as leis e regulamentos aplicáveis para proteção e segurança de dados pessoais. Ao coletar e processar os dados pessoais, as partes concordam em tomar as medidas cabíveis para salvaguardar esses dados, a fim de manter a confidencialidade das informações médicas e de saúde do paciente, informar adequadamente aos pacientes, relativos a esses dados, sobre a coleta e processamento de seus dados pessoais, conceder aos pacientes acesso considerável a seus dados pessoais e prevenir o acesso de pessoas não autorizadas.
8.3 In the event that any part of this Agreement is determined to violate applicable laws and regulations the parties agree to negotiate in good faith revisions to the provision or provisions that are in violation. In the event the parties are unable to agree to new or modified terms as required to bring the entire Agreement into compliance, either party may terminate this Agreement on sixty (60) calendar days prior written notice to the other party.	8.3 Caso uma das partes deste Contrato seja identificada por violar leis e regulamentos aplicáveis, as partes concordam em negociar em boa fé para obter revisões das disposições ou revisar as disposições sob violação. Caso as partes não consigam entrar em acordo para obter termos novos ou modificados, conforme requerido para que o Contrato esteja em conformidade, qualquer uma das partes pode rescindir este Contrato, dentro de sessenta (60) dias corridos antes da notificação por escrito à outra parte.
9. <u>Ownership - Use of Data – Confidentiality – Registry - Publication</u>	9. <u>Propriedade - Uso dos Dados - Confidencialidade - Registro - Publicação</u>
9.1 All case report forms and other data (including without limitation, written, printed, graphic, video and audio material, and information contained in any computer database or computer readable form) created or developed during the course of the Study (the "Data") shall be the property of Center and Principal Investigator, which may utilize the Data in any way it deems appropriate, subject to and in accordance with applicable privacy laws and the terms of this Agreement. However, Company shall have access to the Data, and shall have the right to use Study Data and results for regulatory submissions and internal research purposes.	9.1 Todos os formulários de relatório de caso e outros dados (incluindo, sem limitação, material escrito, impresso, gráfico, em vídeo e áudio, e informações contidas em qualquer banco de dados ou de forma legível por computador) gerados ou desenvolvidos no curso do Estudo (os "Dados"), serão de propriedade do Centro e Pesquisador Principal, que poderão utilizar os Dados de qualquer modo que considerarem adequado, sujeito a e de acordo com as leis de privacidade aplicáveis e aos termos deste Contrato. No entanto, a Companhia terá acesso aos Dados, e terá o direito de usar os Dados e os resultados do Estudo para fins de declarações



<p>9.2 All information concerning Company's operations, such as Company's patent applications, formulas, manufacturing processes, basic scientific data, prior clinical data and formulation information supplied by Company to Center or Principal Investigator and not previously published (the "Company Confidential Information") are considered confidential and shall remain the sole property of Company. Both during and after the term of this Agreement, Center and Principal Investigator will use diligent efforts to maintain in confidence and use only for the purposes contemplated in this Agreement information which is identified in the preceding sentence as confidential or which a reasonable person would conclude is the confidential and proprietary property of Company and which is disclosed by or on behalf of Company to Center or Principal Investigator. The preceding obligations shall not apply to Data or information (a) which has been published through no fault of Center or Principal Investigator, (b) which Company agrees in writing, may be used or disclosed, (c) which is published in accordance with sub-paragraph 9.4 of this Paragraph, or (d) that is developed independently at Center by persons who had no direct or indirect access to the Company Confidential Information, as shown by contemporaneous written records. All Party's Confidential Information shall be returned to the other Party at the earlier of the conclusion of this Study or termination of this Agreement.</p> <p>Furthermore, the Parties agree to adhere to the principles of personal data confidentiality in relation to the patients, Principal Investigator, Center and Collaborator. The Company shall inform its employees about the confidential nature of the Study and shall only provide it with the Confidential Information that would be strictly necessary for the accomplishment of its acts.</p>	<p>regulamentares e pesquisa interna.</p> <p>9.2 Todas as informações relativas a operações da Companhia, como o pedido de patente, fórmulas, processos de fabricação, dados científicos básicos, dados clínicos anteriores e informações de formulação da Companhia e fornecidas pela Companhia ao Centro ou Pesquisador Principal e não publicadas anteriormente (as "Informações Confidenciais da Companhia"), serão consideradas confidenciais e permanecerão de propriedade exclusiva da Companhia. Tanto durante quanto após a vigência deste Contrato, o Centro e o Pesquisador Principal empreenderão todos os seus esforços diligentes para manter em sigilo e usar apenas para os fins contemplados neste Contrato as informações identificadas na frase anterior como confidenciais ou que uma pessoa sensata consideraria como confidenciais e de propriedade exclusiva da Companhia, e que sejam divulgadas por ou em nome da Companhia para o Centro ou para o Pesquisador Principal. As obrigações precedentes não se aplicam aos Dados ou informações (a) que tenham sido publicados sem culpa do Centro ou Pesquisador Principal, (b) que a Companhia concorde por escrito que possam ser utilizados ou divulgados, ou (c) que sejam publicados em conformidade com o subparágrafo 9.4 desse Parágrafo, ou (d) que sejam desenvolvidos independentemente no Centro por pessoas que não tenham acesso, direto ou indireto às Informações Confidenciais da Companhia, conforme demonstrado por registros escritos contemporâneos. Todas as Informações Confidenciais das Partes deverão ser devolvidas à outra Parte logo na conclusão do Estudo ou rescisão deste Contrato.</p> <p>Além disso, as Partes concordam em aderir aos princípios de confidencialidade de dados pessoais em relação aos pacientes, Investigador Principal, Centro e Colaboradora. A Companhia deve informar seus funcionários da natureza confidencial do Estudo e só irá lhe fornecer a informação confidencial que for estritamente necessária para a realização de seus atos.</p>
<p>9.3 Prior to initiating enrollment, Center and Principal Investigator shall register the Study in the public registry accessible for free (e.g., www.clinicaltrials.gov) in a manner</p>	<p>9.3 Antes de iniciar o recrutamento, o Centro e o Pesquisador Principal devem registrar o Estudo no registro público, de acesso grátis (ex.: www.clinicaltrials.gov) de forma que</p>



<p>that comports to prevailing editorial standards and statements (see e.g., International Committee of Medical Journal Editors). Upon completion of the Study, Center and Principal Investigator will seek to publish in the peer-reviewed literature the results of the Study and any background information provided by Company that is necessary to include in any publication of Study results or necessary for other scholars to verify such research results. Once published Center and Principal Investigator, shall cite the publication on a clinical study results web site (e.g., www.clinicalstudyresults.org). If the results are not accepted for publication within 18 months of completion of the Study, Center and Principal Investigator will post the results on a clinical study results web site (e.g., www.clinicalstudyresults.org) in the form of a clinical study report synopsis using the ICH E-3 format.</p>	<p>seja compatível com normas e declarações editoriais prevalecentes (veja, por exemplo, <i>International Committee of Medical Journal Editors</i>). Na conclusão do Estudo, o Centro e o Pesquisador Principal se empenharão em publicar, em uma literatura revisada por pares, os resultados do Estudo e qualquer informação geral fornecida pela Companhia, que seja necessária incluir na publicação dos resultados do Estudo ou necessária para outros estudiosos verificarem os resultados de tal pesquisa. Uma vez publicada, o Centro e o Pesquisador Principal devem citar a publicação em um website de resultados de estudos clínicos (ex: www.clinicalstudyresults.org). Se os resultados não forem aceitos para publicação dentro de 18 meses da conclusão do Estudo, o Centro e o Pesquisador Principal publicarão os resultados em um website de resultados de estudos clínicos (e.g., www.clinicalstudyresults.org) no formato de uma sinopse de relatório de estudo clínico, usando o formulário ICH E-3.</p>
<p>9.4 Center and Principal Investigator shall be free to publish or publicly present the results of the Study and any background information provided by Company that is necessary to include in any publication of Study results or necessary for other scholars to verify such research results. Prior to submission for publication or presentation, Center and Principal Investigator will provide Company with at least sixty (60) days for review of a manuscript. Company, Center and Principal Investigator will arrange expedited reviews for abstracts, poster presentations or other materials. Notwithstanding the foregoing, no paper that incorporates Company Confidential Information will be submitted for publication without prior written consent of Company. If requested in writing, Center and Principal Investigator will withhold such publication for up to an additional sixty (60) days to allow for filing of a patent application. Center and Principal Investigator warrant the compliance of all Study Investigators and other personnel involved with the Study with the provisions of this paragraph.</p>	<p>9.4 O Centro e o Pesquisador Principal terão a liberdade de publicar ou apresentar publicamente os resultados do Estudo e qualquer informação geral fornecida pela Companhia, que seja necessária incluir na publicação dos resultados do Estudo ou necessária para outros estudiosos verificarem os resultados de tal pesquisa. Antes de submeter um manuscrito para publicação ou apresentação, o Centro e o Pesquisador Principal devem permitir à Companhia, no mínimo, sessenta (60) dias para análise do manuscrito. A Companhia, o Centro e o Pesquisador Principal organizarão revisões diligentes dos resumos, apresentação em pôsteres ou outros materiais. Não obstante as disposições precedentes, nenhum documento que contenha Informações Confidenciais da Companhia será submetido para publicação, sem o consentimento prévio e por escrito da Companhia. Se solicitado por escrito, o Centro e o Pesquisador Principal reterão tal publicação por até sessenta (60) dias adicionais, a fim de permitir a submissão de uma aplicação de patente. O Centro e o Pesquisador Principal garantem a conformidade de todos os Pesquisadores do Estudo, e qualquer outro pessoal envolvido no Estudo, com as disposições deste</p>



	parágrafo.
10. Patents	10. Patentes
All rights to any patent application or patent as a result of the work conducted under this Agreement in accordance with the Protocol shall be based on inventorship under Brazilian and European patent laws and shall be assigned to the owner of the resulting patent or patent application based on existing or executed employee or other agreements between the inventors and the Center and/or Principal Investigator.	Todos os direitos sobre qualquer aplicação de patente ou de patente resultante do trabalho realizado sob os termos deste Contrato de acordo com o Protocolo, devem se basear na invenção sob os termos das leis de patentes brasileiras e europeias e devem ser atribuídos ao proprietário da patente ou da aplicação de patente resultante, com base no contrato existente ou realizado com o funcionário ou com base em outros contratos firmados entre os inventores e o Centro e/ou Pesquisador Principal.
In consideration of Company's support and funding for the Study, Center and Principal Investigator will grant to Company a non-exclusive, worldwide, royalty-free license for commercial and non-commercial purposes on any patent applications or patents that arise out of the Study that are owned or co-owned by Center and/or Principal Investigator. Center and Principal Investigator shall promptly disclose to Company any invention or discovery arising under this Agreement. To the extent permitted by the policy of a medical-professional journal, medical institution, educational institution, or medical association relating to any publication or presentation of Study results hereunder, ownership of the copyright in any publication, abstract, or presentation approved under this section will belong to Principal Investigator. To the extent that Principal Investigator owns such copyright, Principal Investigator may grant to Company an unlimited and royalty free license to use, reproduce and distribute such publications, abstract or presentation, at his sole discretion.	Em consideração ao apoio e financiamento da Companhia para o Estudo, o Centro e o Pesquisador Principal concederão à Companhia uma licença não exclusiva, mundial e livre de royalties, para fins comerciais e não comerciais em qualquer aplicação de patente ou patente que resulte do Estudo, que sejam de propriedade ou copropriedade do Centro e/ou Pesquisador Principal. O Centro e o Pesquisador Principal devem divulgar prontamente para a Companhia todas as Invenções ou descobertas geradas sob este Contrato. Até o ponto em que permitido pela política de um jornal médico-profissional, instituição médica, instituição de educação ou associação médica, no tocante a qualquer publicação ou divulgação dos resultados do Estudo, a titularidade do direito autoral em qualquer publicação, resenha ou divulgação aprovada sob esta seção pertencerá ao Investigador Principal. Até o ponto em que o Investigador Principal detenha tal direito autoral, o Investigador Principal poderá conceder à Companhia uma licença ilimitada, sem comissão, de uso, reprodução e distribuição de tais publicações, resenhas ou divulgações, a seu exclusivo critério.
11. Debarment	11. Impedimento
Center and Principal Investigator shall not employ, contract with or retain any person directly or indirectly to perform services under this Agreement if such a person (i) is debarred by a competent Health Authority (including, if applicable, the US FDA) or (ii) has been sentenced for malpractice related to the conduct of clinical trials. Upon written request from Company, Center and Principal Investigator shall, within ten (10) days, provide written confirmation that it has	O Centro e o Pesquisador Principal não devem empregar, contratar ou reter qualquer pessoa, direta ou indiretamente, para a realização de serviços sob este Contrato, se essa pessoa (i) estiver impedida por uma Autoridade Sanitária competente (incluindo, se aplicável, o FDA dos EUA) ou (ii) tiver sido sentenciada por imperícia relacionada a estudos clínicos. Mediante solicitação por escrito da Companhia, o Centro e o Pesquisador



<p>complied with the foregoing obligation. This shall be an ongoing representation and warranty during the term of this Agreement and Center and Principal Investigator shall immediately notify Company of any change in the status of the representation and warranty set forth in this Section.</p>	<p>Principal devem, dentro de dez (10) dias, fornecer confirmação por escrito de que está em conformidade com a obrigação referida acima. Isso deve constituir uma representação e garantia contínuas durante a vigência deste Contrato, e o Centro e o Pesquisador Principal devem notificar imediatamente a Companhia sobre qualquer mudança no status da representação e garantia estabelecidas neste item.</p>
<p>12. Insurance</p>	<p>12. Seguro</p>
<p>The Center shall be exclusively responsible for negligence, including any acts or omissions, but not limited to them, on the part of the Principal Investigator involved in the Study. In addition, the Center shall bear exclusive responsibility for maintaining an adequate level of financial resources for protection from liabilities that may arise as a result of activities related to this Study. Company shall not be responsible for acts of gross negligence by the Center or the Principal Investigator, the Collaborator or their respective officers, directors, employees, subcontractors and agents.</p>	<p>O Centro deve ser exclusivamente responsável por negligência, incluindo, mas sem limitação, quaisquer atos e omissões de parte do Investigador Principal envolvido no Estudo. Adicionalmente, o Centro deverá arcar com a responsabilidade exclusiva de manter um nível adequado de recursos financeiros que seja capaz de assegurar eventuais responsabilidades que possam surgir como resultado das atividades relacionadas ao Estudo. A Companhia não deve ser responsabilizada por atos flagrantes de negligência pelo Centro ou pelo Investigador Principal, a Colaboradora ou seus respectivos executivos, diretores, empregados, subcontratados e agentes..</p>
<p>13. Indemnification</p>	<p>13. Indenização</p>
<p>13.1 Each Party shall be responsible for the injury that has caused damage to the other Party, either through action or omission, relating to any obligation before third parties. Center and Principal Investigator agree that neither Company, nor any of its affiliates or subsidiaries, their respective officers, directors, or employees will bear any responsibility or liability for claims, losses, injuries, or other damages arising under this Agreement and the related Study, research, and/or meetings or publications regarding same, and Center and Principal Investigator will indemnify, defend, and hold Company harmless and its respective subsidiaries and affiliates, and their respective officers, directors and employees harmless from such liability.</p>	<p>13.1 Cada Parte será responsável pelo prejuízo acarretado que tenha causado dano à outra Parte, por ação ou omissão, em relação a qualquer obrigação frente a terceiros. O Centro e o Pesquisador Principal concordam que a Companhia ou qualquer uma de suas afiliadas ou subsidiárias, seus respectivos representantes, diretores ou funcionários não terão qualquer responsabilidade ou não poderão ser penalizados devido a reivindicações, perdas, lesões ou quaisquer outros danos resultantes deste Contrato e do Estudo relacionado à pesquisa e/ou reuniões ou publicações relacionados ao mesmo, e o Centro e o Pesquisador Principal indenizarão, defenderão e manterão íntegras a Companhia e suas respectivas subsidiárias ou afiliadas, bem como manterão seus respectivos representantes, diretores e funcionários livres de tal responsabilidade.</p>
<p>13.2 Center and Principal Investigator UNDERSTAND AND AGREE THAT Company MAKES NO WARRANTY, EITHER EXPRESS OR IMPLIED,</p>	<p>13.2 O Centro e o Pesquisador Principal ENTENDEM E CONCORDAM QUE A Companhia NÃO OFERECE NENHUMA GARANTIA, EXPRESSA OU IMPLÍCITA,</p>



REGARDING THE USE OF THE STUDY PRODUCT IN THE STUDY. WITHOUT LIMITING THE FOREGOING, Company EXPRESSLY DISCLAIMS ANY IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE.	NO QUE DIZ RESPEITO AO USO DO PRODUTO NO ESTUDO. SEM LIMITAÇÃO AO MENCIONADO ACIMA, A Companhia EXPRESSAMENTE NÃO ASSUME QUAISQUER GARANTIAS IMPLÍCITAS DE COMERCIALIZAÇÃO OU ADEQUAÇÃO PARA UMA FINALIDADE EM PARTICULAR.
13.3 Center and Principal Investigator understand that Company will not be liable for any injuries or damages suffered by any person as a result of the correct conduct of the Study, unless such liability is based on a proven fault by Company.	13.3 O Centro e o Pesquisador Principal entendem que a Companhia não é responsável por lesões ou danos sofridos por qualquer pessoa como resultado da correta condução do Estudo, salvo se comprovada a existência de culpa da Companhia.
14. Term and Termination	14. Vigência e Rescisão
14.1 The term of this Agreement shall begin on the Effective Date stated above and end upon Company's receipt of a final Study report or written notification that the Study Data have been submitted for publication in a peer-reviewed journal as described in Section 9 above but no later than 2 years from the Effective Date unless extended by mutual written agreement of the parties or earlier terminated in accordance with Section 14.2. Center and Principal Investigator will strive to adhere to the following timelines:	14.1 A vigência deste Contrato deve iniciar na Data Efetiva informada acima e finalizar no momento em que a Companhia receber um relatório final do Estudo ou uma notificação por escrito de que os Dados do Estudo foram submetidos para publicação em um periódico revisado por pares, como descrito no parágrafo 9 acima, mas, no máximo, 2 anos da Data Efetiva, a menos que estendido por acordo escrito mútuo das partes ou encerrado precocemente, de acordo com o parágrafo 14.2. O Centro e o Pesquisador Principal se empenharão para adotar os seguintes prazos:
(i) approximate date of commencement of the Study: 01/08/2018, but no later than six months after the Effective Date;	(i) data aproximada do início do Estudo: 01/08/2018, mas, no máximo, seis meses após a Data Efetiva;
(ii) approximate date of last patient enrolled in the Study: 01/08/2019;	(ii) data aproximada do último paciente inscrito no Estudo: 01/08/2019;
(iii) approximate date of completion of final Study report for the treatment phase of the Study: 01/10/2020, but no later than six months after last patient off treatment;	(iii) data aproximada da conclusão do relatório final do Estudo para a fase de tratamento do Estudo: 01/10/2020, mas, no máximo, seis meses após o tratamento do último paciente;
(iv) approximate date of completion of final Study report for the follow-up phase of the Study: 01/10/2020, but no later than six months after last patient out of the Study.	(iv) data aproximada da conclusão do relatório final do Estudo para a fase de seguimento do Estudo: 01/10/2020, mas, no máximo, seis meses após a saída do último paciente do Estudo.
14.2 This Agreement may be terminated by Company at any time in the exercise of its sole discretion upon fifteen (15) days prior written notice to Center and Principal Investigator. Reasons for termination of this Agreement may include but are not limited to:	14.2 Este Contrato poderá ser rescindido pela Companhia a qualquer momento, no exercício de sua liberdade de ação, com notificação por escrito com quinze (15) dias de antecedência para o Centro e Pesquisador Principal. Os motivos para rescisão deste Contrato podem incluir, mas não se limitam a:
(i) breach of contract;	(i) violação do contrato;
(ii) receipt of safety information that makes it	(ii) recebimento de informações de



prudent to do so; or	segurança que tornem prudente a rescisão; ou
(iii) receipt of data suggesting lack of sufficient efficacy; or	(iii) recebimento de dados que sugiram falta de eficácia suficiente; ou
(iv) non compliance with applicable laws and regulations.	(iv) não conformidade com as leis e regulamentos aplicáveis.
<p>Company may also terminate the Study if the first Study Subject is not enrolled within sixty (60) days of contract execution and first milestone payment or if Study not completed within stated timeframe or Study is closed because Center did not meet enrollment goals or an acceptable Principal Investigator is not found after the original Principal Investigator is no longer associated with the Study. In the event of termination for either of condition, all remaining distributed finds shall be returned to Company within forty-five (45) days of receipt of notice of termination. Notwithstanding the foregoing, Company agrees to reimburse Center and/or Principal Investigator for any prepaid or committed expenses that Company has agreed to support under the Study and which Center and/or Principal Investigator is, upon reasonable effort, unable to recover</p>	<p>A Companhia poderá também encerrar o Estudo se o primeiro Paciente do Estudo não for inscrito dentro de sessenta (60) dias da execução do contrato e primeiro pagamento específico ou se o Estudo não for concluído dentro do prazo definido ou o Estudo for cancelado porque o Centro não atendeu às metas de recrutamento, ou um Pesquisador Principal aceitável não for encontrado, após o Pesquisador Principal original não mais estar vinculado ao Estudo. No caso de rescisão por qualquer condição, toda a verba distribuída remanescente deve ser devolvida para a Companhia dentro de quarenta e cinco (45) dias do recebimento do aviso da rescisão. Não obstante o acima exposto, a Companhia concorda em reembolsar o Centro e/ou Investigador Principal por quaisquer despesas pré-pagas ou assumidas que a Companhia houver concordado em custear sob o Estudo e que o Centro e/ou Investigador Principal estiver, mediante esforço razoável, impossibilitado de cobrar.</p>
<p>Notwithstanding the above, Company may immediately terminate this Agreement and require that the Study be stopped if, within its sole judgment, such immediate termination is necessary based upon considerations of patient safety. Upon receipt of notice of Study termination, Center and Principal Investigator agree to promptly terminate conduct of the Study to the extent medically permissible for any patients. In the event of termination hereunder, other than as a result of a material breach by Center or Principal Investigator, the total sums payable by Company pursuant to this Agreement shall be equitably prorated for actual work advanced to the date of termination, with any unexpended funds previously paid by Company to Center being promptly refunded to Company at Company's discretion. Such restitution to be made within forty-five (45) days of receipt of request to reimburse.</p>	<p>Não obstante o acima exposto, a Companhia poderá rescindir imediatamente este Contrato e exigir que o Estudo seja interrompido se, de acordo com seu julgamento, tal rescisão imediata seja necessária, com base em considerações de segurança dos pacientes. Após o recebimento da notificação de encerramento do Estudo, o Centro e o Pesquisador Principal concordam em encerrar prontamente a realização do Estudo, de acordo com o que for permitido medicamente em relação aos pacientes. No caso de tal encerramento, que não tenha como causa uma violação de material pelo Centro ou Pesquisador Principal, o valor total pagável pela Companhia, de acordo com este Contrato, deve ser equitativamente rateado para o trabalho real conduzido até a data do encerramento, sendo que os valores não gastos, mas pagos previamente pela Companhia para o Centro, sejam prontamente devolvidos para a Companhia, a critério da Companhia. Tal restituição deve ser realizada dentro de quarenta e cinco (45) dias do recebimento</p>



In case the Agreement or Study is terminated by the Center or Principal Investigator, Center or Principal Investigator agree to inform the Company in writing, outlining the reasons for such earlier termination.	da solicitação de reembolso. Na hipótese de o Contrato ou Estudo ser rescindido/encerrado pelo Centro ou Pesquisador Principal, o Centro ou Pesquisador Principal concordam em informar a Companhia por escrito, explicando os motivos para tal encerramento precoce.
15. Independent Parties Center and Principal Investigator are acting in the capacity of independent parties hereunder and not as employees or agents of Company.	15. Partes Independentes O Centro e o Pesquisador Principal estarão atuando na capacidade de partes independentes, sob este Contrato, e não como funcionários ou agentes da Companhia.
16. Conflict of Interest Center and Principal Investigator confirm that there is no conflict of interest between the parties that would inhibit or affect Center and/or Principal Investigator's performance under this Agreement and confirm that their performance under this Agreement does not violate any other agreement with third parties. Center and Principal Investigator will promptly inform Company if any conflict of interest arises during the performance of this Agreement.	16. Conflito de Interesse O Centro e o Pesquisador Principal confirmam que não há qualquer conflito de interesse entre as partes, o qual possa impedir ou afetar as atividades do Centro e/ou Pesquisador Principal, de acordo com este Contrato, bem como confirmam que seu trabalho, sob este Contrato, não viola nenhum outro acordo com terceiros. O Centro e o Pesquisador Principal informarão prontamente a Companhia em caso de conflito de interesse que possa originar-se durante a vigência do Contrato.
17. Publicity None of the parties shall use the name of any other party for promotional purposes without prior written consent of the party whose name is proposed to be used, nor shall either party disclose the existence or substance of this Agreement except as required by law.	17. Publicidade Nenhuma das partes deve usar o nome da outra parte, para fins promocionais, sem o consentimento prévio e por escrito da parte, cujo nome está em proposta de uso, nem qualquer uma das partes deve divulgar a existência ou conteúdo deste Contrato, exceto se exigido por lei.
18. Controlling Law This Agreement shall be governed by and shall be construed in accordance with the laws of Brazil without regard to any conflict of laws provisions. The parties consent to the exclusive jurisdiction of the courts located in the city of São Paulo, State of São Paulo, Brazil for the resolution of all disputes or controversies between the parties hereto that the parties are unable to settle amicably.	18. Lei Governante Este Contrato será governado por, e construído de acordo com as leis do Brasil, sem considerar qualquer conflito entre as disposições de lei. As partes concordam com a exclusividade de jurisdição do foro localizado na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, Brasil para a resolução de todas as disputas e controvérsias entre as partes, quando essas não conseguirem entrar em acordo amigavelmente.
19. Notice Any notices given hereunder shall be sent by (i) mail, return receipt requested, (ii) overnight courier service, or (iii) personally delivered as follows: FROM Center/Principal Investigator TO Company: BIOSENSE WEBSTER, INC.	19. Notificação Quaisquer notificações feitas sob este documento deverão ser enviadas por (i) correio, com solicitação de comprovante de recebimento, (ii) serviço de entrega noturno, ou (iii) entregue pessoalmente, como segue: DO Centro/Pesquisador Principal PARA Companhia: BIOSENSE WEBSTER, INC.



ATTN: IIS, Clinical Science & External Research 33 Technology Drive 92618 Irvine	ATT: IIS, Ciência Clínica e Pesquisa Externa 33 Technology Drive 92618 Irvine
FROM Company TO Center/Principal Investigator:	DA Companhia PARA Centro/Pesquisador Principal:
HEART INSTITUTE (INCOR) - UNIVERSITY OF SAO PAULO MEDICAL SCHOOL Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44 05403-000 Sao Paulo Brazil Attention: Mauricio Scanavacca	HEART INSTITUTE (INCOR) - UNIVERSITY OF SÃO PAULO MEDICAL SCHOOL Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44 05403-000 São Paulo Brasil Atenção: Mauricio Scanavacca
20. Assignment	20. Cessão
Company shall have the right to assign this Agreement to an affiliate of Company upon prior written notice to Center and Principal Investigator. In all other instances, neither party shall assign its rights or duties under this Agreement to another without prior written consent of the other party. Subject to the foregoing, this Agreement shall bind and inure to the benefit of the respective parties and their successors and assigns.	A Companhia terá o direito de transferir este Contrato para uma afiliada da Companhia, mediante notificação prévia e por escrito para o Centro e Pesquisador Principal. Em todas as outras circunstâncias, nenhuma das partes deve transferir os direitos e deveres, sob este Contrato, para terceiros sem o consentimento prévio e por escrito da outra parte. Sujeito ao precedente, este Contrato deve ser adotado e colocado em vigor para o benefício das respectivas partes e seus sucessores e designados.
21. Company's Policy on Data Safeguards.	21. Política da Companhia sobre a Salvaguarda dos Dados.
Not applicable.	Não Aplicável.
22. Anti-Corruption	22. Anticorrupção
Notwithstanding anything to the contrary in the Agreement the Parties hereby agree that:	Não obstante as disposições contrárias estabelecidas no Contrato, as Partes concordam que:
(i) Shall not perform any actions that are prohibited by local and other anti-corruption laws (collectively "Anti-Corruption Laws") that may be applicable to one or both Parties to the Agreement;	(i) Não devem realizar as ações que são proibidas por leis locais e outras leis anticorrupção (coletivamente "Leis Anticorrupção"), que possam ser aplicáveis a uma ou a ambas as Partes para o Contrato;
(ii) Shall not, directly or indirectly, make any payment, or offer or transfer anything of value, or agree or promise to make any payment or offer or transfer anything of value, to a government official or government employee, to any political party or any candidate for political office or to any other third party related to the transaction with the purpose of influencing decisions related to the other Party and/or its business in a manner that would violate Anti-Corruption Laws;	(ii) Direta ou indiretamente, não devem efetuar pagamentos ou oferecer ou transferir algo de valor, ou concordar ou prometer efetuar pagamentos ou oferecer ou transferir algo de valor para agentes do governo ou funcionários públicos, representantes de partido político ou candidatos de partidos políticos, ou terceiros relacionados à transação com a finalidade de influenciar as decisões relacionadas à outra Parte e/ou a seus negócios, de maneira que violaria as Leis Anticorrupção;
(iii) Shall not retain any government official	(iii) Não devem manter funcionários

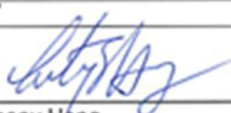
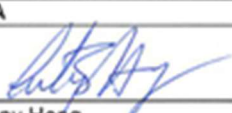






<p>or government employee in the performance of the Agreement unless it has been approved by the other Party and, if necessary, by the competent authority or authorities and such government official's or employee's employer. Furthermore, the Party shall immediately advise the other in writing in the event it becomes aware that any person engaged in the performance of the Agreement becomes a government official or employee, a political party official or a candidate for political office. The requirements of this subsection shall not apply with respect to employees of a Center and Principal Investigator that is a government owned entity;</p>	<p>públicos ou funcionários do governo na execução do Contrato, a menos que tenha sido aprovado pela outra Parte e, se necessário, pela autoridade ou autoridades competentes e pelo empregador do funcionário público ou funcionário do governo. Além disso, deve imediatamente informar por escrito a outra Parte no caso de tomar conhecimento que uma pessoa envolvida na execução do Contrato tenha se tornado um funcionário público ou funcionário do governo, um funcionário de partido político ou um candidato a cargo político. Os requisitos desta subseção não se aplicam em relação aos funcionários de um Centro e Pesquisador Principal que seja uma entidade de pertencente ao governo;</p>
<p>(iv) Center shall designate an individual within its organization to receive training from Company on Anti-Corruption Laws, as well as applicable rules on interactions with health care professionals, as mutually agreed to by the Parties. Such designated individual shall then provide such training on Anti-Corruption Laws, using applicable training materials to be provided by Company, on at least an annual basis to all persons employed by Center who perform work for Company and interact with government officials or health care professionals in the normal course of their responsibilities. Upon Company's and Center's mutual agreement, such training may also be provided directly by Company to such employees of Center. Center shall also provide such training or training materials to any subcontractors it uses in the performance of the Agreement (to the extent the use of such subcontractors by Center is permitted under the Agreement.) Any training and materials provided by Company does not relieve Center and Principal Investigator of any obligations it has independent of the Agreement and Center shall not rely on Company's training and materials for any such obligations;</p>	<p>(iv) O Centro deve designar um indivíduo de sua organização para receber treinamento da Companhia em Leis Anticorrupção, bem como nas regras aplicáveis sobre interações com profissionais da saúde, conforme acordado mutuamente entre as Partes. Esse indivíduo designado deve então fornecer esse treinamento em Leis Anticorrupção, usando os materiais de treinamento aplicáveis a serem fornecidos pela Companhia, pelo menos, uma vez por ano para todas as pessoas empregadas pelo Centro que realizam trabalho para Companhia e interagem com funcionários do governo ou profissionais da saúde no curso normal de suas responsabilidades. Mediante acordo mútuo entre a Companhia e o Centro, esse treinamento também pode ser fornecido diretamente pela Companhia a tais funcionários do Centro. O Centro também deve fornecer esse treinamento ou esses materiais de treinamento para qualquer subcontratado que ele usa na execução do Contrato (na medida em que o uso desses subcontratados pelo Centro seja permitido sob os termos deste Contrato). Os treinamentos e materiais fornecidos pela Companhia não dispensam o Centro e o Pesquisador Principal das obrigações que tenham independentemente do Contrato e o Centro não deve contar</p>



	com o treinamento e os materiais da Companhia para tais obrigações;
(v) Center shall certify on an annual basis in a format to be provided by Company that:	(v) Anualmente, o Centro deverá atestar em um formato a ser fornecido pela Companhia que:
(a) training and training materials on Anti-Corruption Laws as well as applicable rules on interactions with health care professionals have been provided to all persons employed by Center who perform work for Company and interact with government officials or health care professionals in the normal course of their responsibilities and that it has provided the Company training and training materials to subcontractors used by Center and Principal Investigator in the performance of the Agreement;	(a) o treinamento e os materiais de treinamento sobre as Leis Anticorrupção, bem como as regras aplicáveis sobre interações com profissionais da saúde, foram fornecidos a todas as pessoas empregadas pelo Centro e que realizam trabalho para a Companhia e interagem com funcionários do governo ou profissionais da saúde no curso normal de suas responsabilidades e que forneceu treinamento e os materiais de treinamento da Companhia para os subcontratados usados pelo Centro e Pesquisador Principal na execução do Contrato;
(b) to the best of Center's knowledge, there have been no violations of Anti-Corruption Laws by Center or persons employed by or subcontractors used by Center in the performance of the Agreement;	(b) no melhor do conhecimento do Centro, não houve violação das Leis Anticorrupção por parte do Centro ou das pessoas empregadas ou subcontratadas usadas pelo Centro na execução do Contrato;
(c) personnel of Center and Principal Investigator who may be designated as "Key Personnel" by mutual agreement of Company and Center have not changed, except as noted in a schedule attached to the certification provided by Center;	(c) não foi alterada a equipe do Centro e do Pesquisador Principal, a qual pode ser designada como "Pessoa-Chave" por acordo mútuo entre a Companhia e o Centro, exceto como indicado em um cronograma anexo à certificação fornecida pelo Centro;
(d) Center has made no changes in its use of subcontractors to perform the services for the Company under the Agreement, except as (1) permitted under the Agreement and (2) noted in a schedule attached to the certification provided by Center; and	(d) O Centro não fez alterações no uso dos subcontratados para realizar os serviços da Companhia de sob os termos deste Contrato, exceto quando (1) permitido pelo Contrato e (2) registrado em um cronograma anexo à certificação fornecida pelo Centro; e
(e) Center has maintained true and accurate records necessary to demonstrate compliance with the requirements of this Exhibit.	(e) O Centro manteve registros verdadeiros e precisos necessários para demonstrar a conformidade com os requisitos deste Anexo.
(vi) Center shall maintain and provide Company and its auditors and other representatives with access to records (financial and otherwise) and	(vi) O Centro deve manter e fornecer à Companhia, bem como a seus auditores e outros representantes acesso aos registros (financeiros e



supporting documentation related to the subject matter of the Agreement as may be requested by Company in order to document or verify compliance with the provisions of this Exhibit; and	outros registros) e documentação de suporte relacionada ao objeto do Contrato, conforme solicitado pela Companhia, para documentar ou verificar a conformidade com as disposições deste Anexo; e
(vii) If Center fails to comply with any of the provisions of this Exhibit, such failure shall be deemed to be a material breach of the Agreement and, upon any such failure, Company shall have the right to terminate the Agreement with immediate effect upon written notice to Center without penalty or liability of any nature whatsoever.	(vii) Se o Centro não cumprir com qualquer uma das disposições deste Anexo, tal falha será considerada uma violação material do Contrato e, mediante essa falha, a Companhia terá o direito de rescindir o Contrato com efeito imediato mediante notificação por escrito para o Centro, sem penalidade ou encargos de qualquer natureza.
23. Survival	23. Sobrevivência
The provisions of Articles 1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21 and 22 shall survive termination of this Agreement.	As disposições dos Artigos 1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 sobreviverão ao término deste Contrato.
24. Agreement Modifications	24. Modificações no Contrato
This Agreement, including the Exhibits, may not be altered, amended or modified except by written document signed by all parties.	Este Contrato, incluindo os Anexos, não poderá ser alterado, emendado ou modificado, exceto através de documento escrito e assinado por todas as partes.
IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Agreement to be executed by their duly authorized representatives as of the date first above written.	EM TESTEMUNHO DO QUE, as partes neste documento assinam este Contrato através de seus representantes devidamente autorizados, na primeira data acima mencionada.
COMPANY	COMPANHIA
By:  Name: Anthony Hong Title: Vice President, Clinical Research and Development Date: <u>Set 5, 2018</u>	Por:  Nome: Anthony Hong Titulo: Vice President, Clinical Research and Development Data: <u>Set 5, 2018</u>
CENTER	CENTRO
By:  Name: Prof. Dr. José Eduardo Krieger Title: Presidente da Comissão Científica INCOR/USP Date: <u>20/07/18</u>	Por:  Nome: Prof. Dr. José Eduardo Krieger Titulo: Presidente da Comissão Científica INCOR/USP Data: <u>20/07/18</u>
COLLABORATOR	COLABORADORA
By:  Name: Dr. Paulo Eduardo M. Rodrigues da Silva Title: Diretor Presidente Fundação Zerbini Date: <u>13-JUL-18</u>	Por:  Nome: Dr. Paulo Eduardo M. Rodrigues da Silva Titulo: Diretor Presidente Fundação Zerbini Data: <u>13-JUL-18</u>
COLLABORATOR	COLABORADORA



By: _____ Name: _____ Title: _____ Date: 16-07-18	Por: _____ Nome: _____ Título: _____ Data: 16-07-18
ACKNOWLEDGED AND AGREED TO:	RECONHECIDO E ACORDADO:
By: _____ Name: Mauricio Scanavacca Title: Principal Investigator Date: 17.08.18	Por: _____ Nome: Mauricio Scanavacca Título: Investigador Principal Data: 17.08.18
Include Exhibits: A. Protocol B. Not applicable C. Adverse Event Reporting D. Budget E. Not applicable F. Status Update Report G. Reserved	Incluir os Anexos: A. Protocolo B. Não Aplicável C. Relatos de Eventos Adversos: D. Orçamento E. Não Aplicável F. Relatório de Atualização de Status G. Reservado

EXHIBIT A PROTOCOL (and current amendments)	ANEXO A PROTOCOLO (e suas emendas atuais)
Protocol Number:	Número do Protocolo:
Title: Pre- and post-radiofrequency ablation investigation of abnormal electric potentials on electrophysiologic study and its correlation with noninvasive complementary tests in patients with Brugada syndrome.	Título: Investigação pré e pós-ablação por radiofrequência dos potenciais elétricos anormais no estudo de eletrofisiológico e sua correlação com testes complementares não invasivos em pacientes com síndrome de Brugada.
Original date:	Data original:
Amendment (if applicable).	Emenda (se aplicável).
Brugada syndrome is characterized by a distinct ST-segment elevation in the right precordial leads, associated to an increased risk for cardiac arrhythmias and sudden death ⁽¹⁾ in young and otherwise healthy adults, and less frequently in infants and children. ⁽²⁾	A síndrome de Brugada é caracterizada por uma elevação distinta do segmento ST nas derivações precordiais direitas, associada a um aumento no risco de arritmias cardíacas e morte súbita ⁽¹⁾ em adultos jovens e saudáveis e menos frequentemente em bebês e crianças. ⁽²⁾
The ECG manifestations of Brugada syndrome can be either spontaneous or unmasked sodium channel blockers and, although characteristic, they are usually dynamic or concealed. Consequently, data regarding Brugada syndrome epidemiology is not accurate and is likely underestimated. ^(2,3) The condition is believed to respond for 4-12% of all sudden deaths in the world, and for	As manifestações de ECG na síndrome de Brugada podem ser bloqueadores do canal de sódio espontâneos ou não mascarados e, embora característico, são geralmente dinâmicas ou ocultas. Consequentemente, os dados sobre a epidemiologia da síndrome de Brugada não são exatos e provavelmente subestimados ^(2,3) . Acredita-se que a condição responda por 4-12% de todas as mortes súbitas



<p>about 20% of those occurring in structurally normal hearts.^(2,4) It has a higher prevalence in Asia, with rates up to 1:1,000 reported in Southeast Asia, where it appears as the second most important cause of death in male individuals under 40 years of age.⁽⁵⁾ This condition, which is eight- to ten-fold more frequent in men, usually manifests between the fourth and fifth decades of life.⁽⁴⁾</p>	<p>no mundo e por 20% das que ocorrem em corações com estruturas normais^(2,4). Tem uma prevalência mais alta na Ásia, com taxas de até 1:1.000 reportadas no Sudeste Asiático, onde aparece como a segunda causa mais importante de mortes em homens com menos de 40 anos de idade⁽⁵⁾. Esta condição, que é oito a dez vezes mais frequente em homens, geralmente manifesta-se entre os 40 e 50 anos de idade⁽⁴⁾.</p>
<p>The symptoms are often associated with complex arrhythmias, varying from syncope and nocturnal gasping to sudden arrhythmic death, which can be the initial presentation of the disease in up to one third of the patients. Palpitations are less common and may be reported in the presence of atrial fibrillation. These symptoms generally happen at rest, during sleep, in febrile or vagotonic condition, rarely occurring during exertion.</p>	<p>Os sintomas geralmente são associados a arritmias complexas, variando de síncope e respiração ofegante noturna a morte súbita por arritmia, podendo ser a primeira manifestação da doença em até um terço dos pacientes. As palpitações são menos comuns e podem ser reportadas na presença de fibrilação atrial. Esses sintomas geralmente ocorrem em repouso, durante o sono, em condição febril ou vagotônica, ocorrendo raramente durante o esforço.</p>
<p>Originally, Brugada syndrome was recognized as a form of primary electric disorder occurring in the absence of any structural cardiac alteration, many times involving the cellular influx of sodium.^(2,4,6) Currently, a little more than two decades after its first description, the condition is known to be linked to a dysfunction of the proteins that transport sodium, potassium and/or calcium, with a total of 12 pathogenic genes that have been already identified.⁽⁷⁾ Besides the heterogeneity in myocardial repolarization resulting from the genetic and molecular disorders already mentioned, some more recently described disturbances of ventricular depolarization, which are often related to structural alterations of subepicardial and endocardial fibers, contribute to the constitution of the Brugada syndrome electroanatomical substrate.^(2,6)</p>	<p>Originalmente, a síndrome de Brugada foi reconhecida como uma forma de distúrbio elétrico primário, ocorrendo na ausência de alteração cardíaca estrutural, muitas vezes envolvendo influxo celular de sódio^(2,4,6). Atualmente, um pouco mais de duas décadas após ser descrita pela primeira vez, a condição é reconhecida por estar vinculada a uma disfunção das proteínas que transportam sódio, potássio e/ou cálcio, com um total de 12 genes patogênicos que já foram identificados⁽⁷⁾. Além da heterogenicidade na repolarização miocárdica resultante dos distúrbios genéticos e moleculares já mencionados, alguns distúrbios de despolarização ventricular descritos mais recentemente, que sempre estão relacionados a alterações estruturais das fibras subepicárdicas e endocárdicas, contribuem para a formação do substrato eletroanatômico na síndrome de Brugada^(2,6).</p>
<p>Although quinidine has been proposed as a pharmacological alternative to treat patients with Brugada syndrome, there is still a lack of randomized, controlled clinical studies supporting its use.⁽⁸⁾ Presently, the only first-</p>	<p>Embora a quinidina tenha sido proposta como uma alternativa farmacológica para tratar os pacientes com síndrome de Brugada, há ainda uma falta de estudos clínicos randomizados controlados que suportem o seu</p>



<p>line therapy for these patients with proven efficacy in the prophylaxis against arrhythmic sudden death is the implantable cardioverter defibrillator (ICD). However, in addition to being expensive and not always available, the ICD shows complication rates that are not negligible (8.9% a year).⁽⁹⁾ The current guidelines recommend ICD implantation in survivors of cardiac arrest (Class I), in patients with documented episodes of ventricular tachycardia/fibrillation (Class I) and in those with type I Brugada electrocardiographic pattern who have suggestive history of arrhythmic syncope (Class IIa), since in such cases the risk for recurrence of arrhythmic events is high.⁽⁸⁾ The majority of Brugada syndrome patients are asymptomatic at the time of diagnosis. As those are thought to be low-risk patients for arrhythmic events (0,5%/year), they are not considered for ICD implantation.⁽¹⁰⁾ However, sudden death may be the initial manifestation of the disease. Moreover, according to data from a study evaluating patients with Brugada syndrome who survived a cardiac arrest event, almost 70% of them did not fulfill the criteria for implantation of an ICD before the fatal event.⁽¹¹⁾</p>	<p>uso⁽⁸⁾. Atualmente, a única terapia de primeira linha para estes pacientes, com comprovada eficácia na profilaxia contra morte súbita arritmica é o desfibrilador cardioversor implantável (ICD). Contudo, além de ter alto custo e nem sempre estar disponível, o ICD apresenta taxas de complicação que não são insignificantes (8,9% por ano⁽⁹⁾). As diretrizes atuais recomendam o implante de ICD nos sobreviventes de parada cardíaca (Classe I), em pacientes com episódios documentados de taquicardia ventricular/fibrilação (Classe I) e naqueles com padrão eletrocardiográfico Brugada tipo I que têm histórico sugestivo de síncope arritmica (Classe IIa), desde que nestes casos o risco de recorrência dos eventos arrítmicos seja alto⁽⁸⁾. A maioria dos pacientes com síndrome de Brugada são assintomáticos no momento do diagnóstico. Como esses são considerados pacientes de baixo risco no caso de eventos arrítmicos (0.5%/ano), eles não são considerados para o implante de ICD⁽¹⁰⁾. Contudo, a morte súbita pode ser a manifestação inicial da doença. Além disso, de acordo com os dados de um estudo que avaliou pacientes com síndrome de Brugada, que sobreviveram a um evento de parada cardíaca, quase 70% deles não atenderam aos critérios para implante de ICD antes do evento fatal⁽¹¹⁾.</p>
<p>The abovementioned data illustrate the importance of further and more detailed risk stratification of Brugada syndrome carriers. Many studies were conducted with this same purpose. The presence of spontaneous or induced type I Brugada pattern,^(12,13) the PR interval⁽¹⁴⁾ and QRS complex⁽¹⁵⁾ durations, the corrected QT interval duration in the precordial leads and the ratio of T wave peak to its end,⁽¹⁶⁾ the amplitude of the Q and R waves in aVR,⁽¹⁷⁾ QRS complex fragmentation,⁽¹⁸⁾ among many other characteristics shown by the standard 12-lead electrocardiogram and the ECG upper leads, can contribute to the prognostic evaluation of these patients. Induction of the Brugada pattern during recovery from a stress test,⁽¹⁹⁾</p>	<p>Os dados acima ilustram a importância de estratificação do risco adicional e mais detalhada nos portadores da síndrome de Brugada. Muitos estudos foram realizados com este mesmo objetivo. A presença de padrão Brugada tipo I espontâneo ou induzido^(12,13), intervalo PR⁽¹⁴⁾ e durações complexas de QRS⁽¹⁵⁾, duração do intervalo QT corrigido nas derivações precordiais e a proporção do pico de onda T com seu extremo⁽¹⁶⁾, amplitude das ondas Q e R em aVR⁽¹⁷⁾, fragmentação complexa de QRS⁽¹⁸⁾, entre muitas outras características demonstradas pelo eletrocardiograma padrão de 12 derivações e derivações superiores de ECG, podem contribuir para a avaliação prognóstica destes pacientes. A indução do padrão Brugada</p>



<p>increase of the micro T-wave alternans indices⁽²⁰⁾ and variations of the autonomic tone⁽²¹⁾ as assessed by 24-hour ambulatory Holter-ECG monitorization, the presence of late potentials on the signal-averaged electrocardiogram (SAECG),²² and some types of genetic mutations, all consist in factors implying a worse prognosis in this syndrome.^(23,24)</p>	<p>durante a recuperação de um teste de esforço⁽¹⁹⁾, aumento dos índices de microalternância da onda T⁽²⁰⁾ e variações do tom autônomo⁽²¹⁾, como avaliados por um monitoramento de Holter-ECG ambulatorial de 24 horas, a presença de potenciais tardios no eletrocardiograma de sinais médios (SAECG),²² e alguns tipos de mutações genéticas, tudo isso consiste em fatores que implicam em um pior prognóstico nesta síndrome.^(23,24)</p>
<p>The autonomous control of the cardiovascular system plays a significant role in the genesis of cardiac arrhythmias, noticeably in patients with Brugada syndrome. Studies using 123I MIBG myocardial perfusion scintigraphy have shown a defective ventricular uptake of the radiopharmaceutical in these individuals, indicating a certain degree of sympathetic denervation.^(25,26) Sleep respiratory disturbances are associated to a deterioration of the cardiac autonomous regulation during sleep.^(27,28) Such disturbances, apparently more common in Brugada syndrome carriers,⁽²⁷⁾ seem to increase the risk for ventricular arrhythmias and sudden death during sleep in affected patients.⁽²⁸⁾</p>	<p>O controle autônomo do sistema cardiovascular tem um papel significativo na gênese das arritmias cardíacas, notavelmente nos pacientes com síndrome de Brugada. Estudos usando cintilografia de perfusão miocárdica com MIBG-123I demonstram uma tomada ventricular defeituosa dos radiofármacos nestes indivíduos, indicando um certo grau de denervação simpática^(25,26). Os distúrbios respiratórios durante o sono estão associados a uma deterioração da regulação autônoma cardíaca durante o sono^(27,28). Tais distúrbios, aparentemente mais comuns nos portadores da síndrome de Brugada⁽²⁷⁾, parecem aumentar o risco de arritmias ventriculares e morte súbita durante o sono nos pacientes afetados.⁽²⁸⁾</p>
<p>In 2002, the Brugada brothers proposed the use of ventricular tachycardia/fibrillation inducibility by programmed electrical stimulation as a tool to identify individuals at higher risk for sudden death⁽²⁹⁾. Three years later, during the second consensus of specialists on Brugada syndrome⁽²⁾, the electrophysiologic study (EPS) was incorporated into the clinical practice and started to be recommended for risk stratification of asymptomatic patients with type I spontaneous (degree IIa) or induced (degree IIb) electrocardiographic pattern. Since then, important studies such as the FINGER⁽³⁰⁾ (1,029 patients) and the PRELUDE⁽³¹⁾ (308 patients) failed to demonstrate the value of programmed electric stimulation for prediction of sudden death in</p>	<p>Em 2002, os irmãos Brugada propuseram o uso da indutibilidade da taquicardia/fibrilação ventricular por estímulo elétrico programado, como um meio de identificar indivíduos com risco mais elevado de morte súbita⁽²⁹⁾. Três anos mais tarde, durante o segundo consenso de especialistas sobre a síndrome de Brugada⁽²⁾, o estudo eletrofisiológico (EPS) foi incorporado na prática clínica e passou a ser recomendado para estratificação do risco em pacientes assintomáticos com padrão eletrocardiográfico espontâneo (grau IIa) ou induzido (grau IIb) tipo I. Desde então, importantes estudos, como FINGER⁽³⁰⁾ (1.029 pacientes) e PRELUDE⁽³¹⁾ (308 pacientes) não conseguiram demonstrar o valor do estímulo elétrico programado para prever a morte súbita na síndrome de Brugada.</p>



<p>Brugada syndrome. This is still a controversial subject that was recently challenged by a meta-analysis⁽¹²⁾ that observed 1,104 patients of 12 studies, and found that the induction of ventricular arrhythmias resulted in increased risk for future arrhythmic events. Apart from the induction or not of ventricular arrhythmias, the measurement of the ventricular refractory period on EPS proved to have prognostic value⁽³¹⁾, correlating to an increased risk for arrhythmias when it is shorter than 200 milliseconds.</p>	<p>Esse é ainda um assunto controverso que foi recentemente desafiado por uma meta-análise⁽¹²⁾, que observou 1104 pacientes de 12 estudos, e descobriu que a indução de arritmias ventriculares resultou em maior risco de futuros eventos arrítmicos. Independentemente da indução ou não de arritmias ventriculares, a medição do período refratário ventricular no EPS provou ter um valor prognóstico⁽³¹⁾, correlacionando a um maior risco de arritmias quando for mais curto que 200 milissegundos.</p>
<p>EPS, when it is associated with the radiofrequency catheter ablation technique, has also been studied as an option to treat individuals with Brugada syndrome. A little more than a decade ago, Haissaguerre and col.⁽³²⁾ reported on three patients with Brugada syndrome who had ventricular tachycardia/fibrillation episodes initiated by the same morphology of premature ventricular contraction (PVC). The elimination of the initiating premature ventricular contraction by radiofrequency catheter ablation, in the three individuals, prevented the recurrence of sustained ventricular arrhythmia. During the following years, other reports showed that the initiating PVC focus in both VT/FV was generally located in the right ventricle outflow tract and its ablation not only prevented the occurrence of sustained ventricular arrhythmia, but also resulted in disappearance of the typical ECG Brugada pattern in some patients after the procedure.^(33,34,35) In 2009, an experimental study⁽³⁶⁾ using canine models with Brugada syndrome showed that the application of radiofrequency in the right ventricle (RV) outflow tract, at the earlier point of electric activation of the premature ventricular contraction, was only successful when it was performed at the epicardium. Two years later, Nademanee and col.⁽³⁷⁾ postulated that the electroanatomical substrate of this condition involved subepicardial or subendocardial myocardial fibers of the RV outflow tract. They performed endo- and</p>	<p>O EPS, quando associado à técnica de ablação de radiofrequência por cateter, também foi estudado como uma opção para tratar os indivíduos com síndrome de Brugada. Há pouco mais de uma década, Haissaguerre e col.⁽³²⁾ reportaram sobre três pacientes com síndrome de Brugada, que apresentavam episódios de taquicardia/fibrilação ventricular iniciados pela mesma morfologia de contração ventricular prematura (CVPs). A eliminação, por meio de ablação por cateter de radiofrequência, da contração ventricular prematura inicial em três indivíduos, preveniu a recorrência de arritmia ventricular sustentada. Durante os anos seguintes, outros relatórios demonstraram que o foco de CVP inicial na TV/FV geralmente estava localizado no trato de saída do ventrículo direito e sua ablação não apenas preveniu a ocorrência de arritmia ventricular sustentada, mas também resultou no desaparecimento do padrão típico de Brugada no ECG, no caso de alguns pacientes após o procedimento^(33,34,35). Em 2009, um estudo experimental⁽³⁶⁾, usando modelos caninos com síndrome de Brugada, demonstrou que a aplicação de radiofrequência no trato de saída do ventrículo direito (VD), no ponto mais inicial da ativação elétrica da contração ventricular prematura, somente obteve sucesso quando foi realizada no epicárdio. Dois anos depois, Nademanee e col.⁽³⁷⁾ postularam que o substrato eletroanatômico desta condição envolveu as fibras miocárdicas subepicárdicas e</p>



<p>epicardial electroanatomical mapping in nine patients with Brugada syndrome and appropriate ICD therapy. The selected ablation targets were the abnormal electric potentials, which characteristically were of low voltage, prolonged duration (late potentials) and fragmented. After the procedure, they could not induce VT/VF in seven of the nine patients, and ECGs became normal in 89% of the cases. During the two-year follow-up, all the patients underwent ablation and remained free from VT/VF recurrence. In 2012,⁽³⁸⁾ the Thai investigators Sunsaneewitayakul B. et al. also used electroanatomical mapping in 10 symptomatic individuals, four of whom had electric storm. All the patients underwent EPS with endocardial mapping and radiofrequency ablation of the late activation area (the region in the isopotential map showing electrical activity during the interval from the J point to the QRS final 60 ms in V₁ and V₂), with favorable results. In August 2015, Brugada et al.⁽³⁹⁾ reported the results of their work with 14 asymptomatic patients who underwent ablation of fractionated electrograms at the RV outflow tract. In these patients it was not possible to induce sustained ventricular arrhythmia after the ablation, and during a 5-month period after the procedure, the surface electrocardiogram did not show any evidence of surface electrocardiographic alterations consistent with Brugada syndrome.</p>	<p>subendocárdicas do trato de saída do VD. Eles realizaram um mapeamento eletroanatômico endo e epicárdico em nove pacientes com síndrome de Brugada, bem como a terapia com ICD apropriada. Os alvos de ablação selecionados foram os potenciais elétricos anormais, que caracteristicamente eram de baixa voltagem, duração prolongada (potenciais tardios) e fragmentados. Após o procedimento, eles não conseguiram induzir TV/FV em sete dos nove pacientes, e os ECGs ficaram normais em 89% dos casos. Durante o seguimento de dois anos, todos os pacientes foram submetidos à ablação e permaneceram livres da recorrência de TV/FV. Em 2012⁽³⁸⁾, os pesquisadores tailandeses Sunsaneewitayakul B. et al. também usaram o mapeamento eletroanatômico em 10 pacientes sintomáticos, quatro dos quais apresentaram tempestade elétrica. Todos os pacientes submetidos ao EPS com mapeamento endocárdico e ablação por radiofrequência da área de ativação tardia (a região no mapa isopotencial demonstrando atividade elétrica durante o intervalo a partir do ponto J até QRS final 60 ms em V₁ e V₂), apresentaram resultados favoráveis. Em agosto de 2015, Brugada et al.⁽³⁹⁾ reportaram os resultados de seu trabalho com 14 pacientes assintomáticos submetidos à ablação de eletrogramas fracionados no trato de saída do VD. Nestes pacientes, não foi possível induzir a arritmia ventricular sustentada após a ablação, e durante um período de 5 meses após o procedimento, o eletrograma superficial não demonstrou nenhuma evidência de alterações eletrocardiográficas superficiais consistentes com a síndrome de Brugada.</p>
<p>Recently, Zhang and col.⁽⁴⁰⁾ described the electrophysiologic substrate of 25 individuals with Brugada syndrome compared with six patients without the condition, but who presented with right bundle-branch block, and with seven healthy controls. For their study the authors used a noninvasive technique, not yet available for clinical use,</p>	<p>Recentemente, Zhang e col.⁽⁴⁰⁾ descreveram o substrato eletrofisiológico de 25 indivíduos com síndrome de Brugada, em comparação com seis pacientes sem a condição, mas que apresentaram bloqueio de ramo direito, e sete controles saudáveis. Para o estudo, os autores usaram uma técnica não invasiva, não ainda disponível para uso</p>



<p>which associates the use of body surface potential mapping to cardiac computerized tomography. They observed that in patients with Brugada syndrome, the abnormal electrical substrate was located exclusively at the RV outflow tract and was composed by delayed local electric activation, by fragmented, low amplitude electrograms, and by prolonged recovery time.</p>	<p>clínico, que associa o uso de mapeamento do potencial da superfície corporal à tomografia computadorizada cardíaca. Eles observaram que em pacientes com síndrome de Brugada, o substrato elétrico anormal localizava-se exclusivamente no trato de saída do VD e era composto por ativação elétrica local retardada, por eletrogramas fragmentados de baixa amplitude e por tempo de recuperação prolongado.</p>
<p>Until now no reports could be found using invasive electrophysiologic study, in addition to endocavitary and epicardial mapping, and showing a detailed analysis of the electroanatomical substrate of asymptomatic individuals with Brugada syndrome.</p>	<p>Até agora, não foi possível encontrar nenhum relatório com o uso de estudo eletrofisiológico invasivo, além de mapeamento endocavitário e epicárdico e demonstrando uma análise detalhada do substrato eletroanatômico de indivíduos assintomáticos com síndrome de Brugada.</p>
<p>Revision of the abovementioned literature suggests that the abnormal electroanatomical substrate in Brugada syndrome presents itself not only in symptomatic patients, but also in some asymptomatic individuals. Ablation of this substrate apparently modifies the inducibility to sustained ventricular arrhythmias and the 12-lead electrocardiographic characteristics of these patients. However, little is known about the implications of this procedure on the autonomic function of the heart, and in the long term evolution of these patients; the impact of radiofrequency ablation on the results of noninvasive examinations used for risk stratification in Brugada syndrome has also not been assessed.</p>	<p>A revisão da literatura mencionada acima sugere que o substrato eletroanatômico anormal na síndrome de Brugada apresenta-se não somente em pacientes sintomáticos, mas também em alguns indivíduos assintomáticos. A ablação deste substrato aparentemente modifica a indutibilidade a arritmias ventriculares sustentadas e as características eletrocardiográficas de 12 derivações destes pacientes. Contudo, pouco se sabe sobre as implicações deste procedimento na função autônoma do coração e, na evolução de longo prazo destes pacientes, o impacto da ablação por radiofrequência sobre os resultados de exames não invasivos usados para estratificação do risco na síndrome de Brugada também foi avaliado.</p>
<p>Objective</p>	<p>Objetivo</p>
<p>The aims of this study are: 1) to determine by electrophysiologic study, in patients with Brugada syndrome, the frequency and location of abnormal electrograms and their correlation with inducibility to malignant ventricular arrhythmias during programmed ventricular stimulation; 2) to evaluate the impact of ablating epi- and/or endocardial abnormal potentials on the inducibility of malignant ventricular arrhythmias, and 3) to correlate the</p>	<p>Os objetivos deste estudo são: 1) determinar, por meio de estudo eletrofisiológico e em pacientes com síndrome de Brugada, a frequência e local de eletrogramas anormais e sua correlação com a indutibilidade a arritmias ventriculares malignas durante o estímulo ventricular programado; 2) avaliar o impacto dos potenciais de ablação anormais epi e/ou endocárdicos sobre a indutibilidade a arritmias ventriculares malignas, e 3) correlacionar a</p>



pre- and post-ablation presence or absence of abnormal electrograms with the findings of the main complementary examinations used for a noninvasive prognostic evaluation of these patients.	presença ou ausência pré e pós-ablação de eletrogramas anormais com achados de exames complementares importantes usados para avaliação prognóstica não invasiva destes pacientes.
Methods	Métodos
<ul style="list-style-type: none"> • Study design <p>Twenty individuals seen at the cardiac arrhythmia outpatient clinic of InCor, who have either spontaneous or drug-induced electrocardiographic Brugada type I pattern will undergo, after clinical examination, an invasive electrophysiologic study (EPS) and an electroanatomical mapping, to have their abnormal potentials characterized. The patients presenting with abnormal potentials on EPS will be randomly selected for one of two groups: the first will undergo radiofrequency ablation of their abnormal potentials; the second will be a control group.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Delineamento do Estudo <p>Vinte indivíduos, avaliados na clínica ambulatorial de arritmia cardíaca do InCor e apresentando padrão Brugada eletrocardiográfico tipo I espontâneo ou induzido por medicamentos, serão submetidos, após exame clínico, a um estudo eletrofisiológico invasivo (EPS) e a um mapeamento eletroanatômico, para caracterização de seus potenciais anormais. Os pacientes com potenciais anormais no EPS serão selecionados aleatoriamente para um dos dois grupos: o primeiro será submetido à ablação por radiofrequência de seus potenciais anormais; o segundo será o grupo de controle.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients older than 18 years of age, presenting with type I Brugada ECG pattern, as characterized by ST-segment elevation (≥ 2mm) with upward concavity associated with T-wave inversion, in at least one of the right precordial leads, positioned at the second, third or fourth intercostal space, either spontaneously or induced by provocative test with Class I antiarrhythmic drugs according to Vaughan Williams. ○ Symptomatic and asymptomatic patients. 	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios de Inclusão <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes maiores de 18 anos, apresentando padrão ECG Brugada tipo I, conforme caracterizado pela elevação do segmento ST (≥ 2mm) com concavidade ascendente associada à inversão de onda T em, no mínimo, uma das derivações precordiais direitas, posicionadas no segundo, terceiro ou quarto espaço intercostal, seja espontânea ou induzida por teste provocado com drogas antiarrítmicas Classe I, de acordo com Vaughan Williams. ○ Pacientes sintomáticos e assintomáticos.
<ul style="list-style-type: none"> • Exclusion Criteria <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients younger than 18 years of age. ○ Pregnant patients. ○ Patients with cardiac structural disease, such as previous myocardial infarction, 	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios de Exclusão <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes com menos de 18 anos de idade. ○ Gestantes. ○ Pacientes com doença estrutural cardíaca, como infarto do miocárdio anterior, cardiomiopatia



cardiomyopathy or left ventricular hypertrophy.	ou hipertrofia ventricular esquerda.
<ul style="list-style-type: none"> • Invasive electrophysiologic study 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo eletrofisiológico invasivo
<p>After deep sedation (with Fentanil and Midazolam) and local anesthesia, two punctures will be made in the femoral vein, one in the femoral artery and the other an epicardial puncture with insertion of multipolar catheters in the coronary sinus, in the right ventricle, in the left ventricle and in the epicardial space, respectively. The standard electrophysiologic study will be followed by endocavitary and epicardial electroanatomical mapping, to detect the presence, localization and the area of the abnormal electric potentials in the ventricles.</p>	<p>Após sedação profunda (com Fentanil e Midazolam) e anestesia local, serão realizadas duas punções na veia femoral, uma na artéria femoral e a outra será uma punção epicárdica com inserção de cateteres multipolares no seio coronário, no ventrículo direito, no ventrículo esquerdo e no espaço epicárdico, respectivamente. O estudo eletrofisiológico padrão será seguido por mapeamento eletroanatômico endocavitário e epicárdico para detectar a presença, localização e a área de potenciais elétricos anormais nos ventrículos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Noninvasive complementary cardiological examinations 	<ul style="list-style-type: none"> • Exames cardiológicos não invasivos complementares
a) 12-lead electrocardiogram	a) Eletrocardiograma de 12 derivações
b) Electrocardiogram with the upper right precordial leads (3 rd and 2 nd right and left intercostal spaces)	b) Eletrocardiograma com derivações precordiais direitas superiores (3 ^o e 2 ^o espaços intercostais direitos e esquerdos)
c) Treadmill exercise stress test	c) Teste de esforço em esteira
d) Vectorcardiogram	d) Vetorcardiograma
e) Signal-averaged ECG (SAECG)	e) ECG de sinal médio (SAECG)
f) 24-hour Holter/ECG with analysis of micro T-wave alternans	f) Holter/ECG de 24 horas com análise de microalternância de onda T
g) Body surface potential mapping	g) Mapeamento dos potenciais da superfície corporal
h) Color Doppler echocardiogram	h) Ecocardiograma com Doppler colorido
i) Cardiac magnetic resonance imaging (in the absence of ICD)	i) Imagem de ressonância magnética cardíaca (na ausência de ICD)
j) 123I myocardial perfusion scintigraphy	j) Cintilografia de perfusão miocárdica com 123I
k) Polysomnography	k) Polissonografia
l) Genetic study	l) Estudo genético
<ul style="list-style-type: none"> • Statistical analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Análise estatística
<p>This is an exploratory study, therefore it is not possible to calculate the number of individuals to be studied in order to determine the benefit of ablation of fragmented potentials. This pilot study</p>	<p>Este é um estudo exploratório; portanto, não é possível calcular o número de indivíduos que serão estudados para determinar o benefício da ablação de potenciais fragmentados. Este estudo</p>



involving 20 patients was proposed, because they consist in a reasonable sample size considering the rarity of the syndrome. Continual variables will be expressed as mean and standard deviation, and the non-paired T test will be used for these. Categorical variables will be expressed as percentages and will use the Fisher exact test. Results will be considered significant if $p \leq 0.05$.	piloto envolvendo 20 pacientes foi proposto porque eles consistem em um tamanho de amostra razoável, considerando a raridade da síndrome. As variáveis contínuas serão expressas como média e desvio padrão, e o teste T não emparelhado será usado para elas. As variáveis categóricas serão expressas como porcentagens e usarão o teste exato de Fisher. Os resultados serão considerados significativos se $p \leq 0,05$.
• Timetable	• Cronograma
First visit:	Primeira visita:
○ 12-lead electrocardiogram	○ Eletrocardiograma de 12 derivações
○ Electrocardiogram with upper right precordial leads	○ Eletrocardiograma com derivações precordiais direitas superiores
○ Treadmill exercise stress test	○ Teste de esforço em esteira
○ Vectorcardiogram	○ Vetorcardiograma
○ Blood collection for genetic study	○ Coleta de sangue para estudo genético
○ Placement of Holter-ECG device (analysis of micro T-wave alternans)	○ Colocação do dispositivo de Holter-ECG (análise de microalternância de onda T)
○ Polysomnography	○ Polissonografia
Second visit (day after the first visit):	Segunda visita (dia após a primeira visita):
○ Holter will be removed	○ Remoção do Holter
○ SAECG	○ SAECG
○ Body surface potential mapping	○ Mapeamento dos potenciais da superfície corporal
○ Color Doppler transthoracic echocardiogram	○ Ecocardiograma transtorácico com Doppler colorido
○ Cardiac magnetic resonance imaging (in the absence of ICD)	○ Imagem de ressonância magnética cardíaca (na ausência de ICD)
Third visit:	Terceira visita:
○ 123I MIBG cardiac scintigraphy	○ Cintilografia cardíaca com MIBG 123I
Fourth visit – Patient will be admitted into hospital:	Quarta visita - O paciente será admitido no hospital
○ Electrophysiologic study (EPS)	○ Estudo eletrofisiológico (EPS)
Fifth visit (one day after EPS):	Quinta visita (um dia após EPS)
○ 12-lead ECG	○ ECG de 12 derivações
○ ECG with upper right precordial leads	○ ECG com derivações precordiais direitas superiores



○ Vectorcardiogram	○ Vetorcardiograma
○ SAECG	○ SAECG
Sixth visit (one month after EPS):	Sexta visita (um mês após EPS)
○ 12-lead ECG	○ ECG de 12 derivações
○ ECG with upper right precordial leads	○ ECG com derivações precordiais direitas superiores
○ Treadmill exercise stress test	○ Teste de esforço em esteira
○ Vectorcardiogram	○ Vetorcardiograma
○ SAECG	○ SAECG
○ 24-hour Holter-ECG with analysis of micro T-wave alternans	○ Holter/ECG de 24 horas com análise de microalternância de onda T
○ Body surface potential mapping	○ Mapeamento dos potenciais da superfície corporal
Seventh visit (six months after EPS):	Sétima visita (seis meses após EPS)
○ 12-lead ECG	○ ECG de 12 derivações
○ ECG with upper right precordial leads	○ ECG com derivações precordiais direitas superiores
○ Treadmill exercise stress test	○ Teste de esforço em esteira
○ Vectorcardiogram	○ Vetorcardiograma
○ SAECG	○ SAECG
○ 24-hour Holter-ECG with analysis of micro T-wave alternans	○ Holter/ECG de 24 horas com análise de microalternância de onda T
○ Body surface potential mapping	○ Mapeamento dos potenciais da superfície corporal
○ 123I MIBG cardiac scintigraphy	○ Cintilografia cardíaca com MIBG 123I

References	Referências
1) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. <i>J Am Coll Cardiol.</i> v 20: p 1391-6, 1992.	1) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. <i>J Am Coll Cardiol.</i> v 20: p 1391-6, 1992.
2) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, <i>et al.</i> Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. <i>Circulation</i> 2005; 111: 659-670.	2) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, <i>et al.</i> Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. <i>Circulation</i> 2005; 111: 659-670.
3) Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, <i>et al.</i> A prospective study on spontaneous	3) Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, <i>et al.</i> A prospective study on spontaneous



fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. <i>Eur Heart J</i> 2006; 27: 2544.	fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. <i>Eur Heart J</i> 2006; 27: 2544.
4) Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, <i>et al.</i> Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. <i>Circulation</i> 2002; 106: 2514-2519.	4) Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, <i>et al.</i> Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. <i>Circulation</i> 2002; 106: 2514-2519.
5) Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. <i>Am J Cardiol</i> 1997; 79:10.	5) Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. <i>Am J Cardiol</i> 1997; 79:10.
6) Gray B, Semsarian C, Sy R. Brugada syndrome: a heterogeneous disease with a common ECG phenotype? <i>J Cardiovasc Electrophysiol</i> 2014 Apr; 25(4): 450-6.	6) Gray B, Semsarian C, Sy R. Brugada syndrome: a heterogeneous disease with a common ECG phenotype? <i>J Cardiovasc Electrophysiol</i> 2014 Apr; 25(4): 450-6.
7) Mizusawa Y and Wilde A. Brugada Syndrome. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> , 2012. 5(3): p 606-16.	7) Mizusawa Y and Wilde A. Brugada Syndrome. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> , 2012. 5(3): p 606-16.
8) Priori S, Wilde A, Horie M, <i>et al.</i> HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES and AEPC in June 2013. <i>Heart Rhythm</i> 2013 Dec; 10(12): 1932-63.	8) Priori S, Wilde A, Horie M, <i>et al.</i> HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES and AEPC in June 2013. <i>Heart Rhythm</i> 2013 Dec; 10(12): 1932-63.
9) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, <i>et al.</i> Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. <i>Circulation</i> 2006; 114: 2317-2324.	9) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, <i>et al.</i> Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. <i>Circulation</i> 2006; 114: 2317-2324.
10) Naseef A, Behr E, Batcharov V. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. <i>J Saudi Heart Assoc.</i> 2015 Apr; 27(2): 96-108.	10) Naseef A, Behr E, Batcharov V. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. <i>J Saudi Heart Assoc.</i> 2015 Apr; 27(2): 96-108.
11) Haju H, Papadakis M, Govindan M, Bastiaenen R, Chandra N, O'Sullivan A, Baines G, Sharma S, Behr E. Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2011 Jun 7;	11) Haju H, Papadakis M, Govindan M, Bastiaenen R, Chandra N, O'Sullivan A, Baines G, Sharma S, Behr E. Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2011 Jun 7;



57(23): 2340-2345.	57(23): 2340-2345.
12) Letsas K, Liu T, Shao Q <i>et al.</i> Meta-analysis on risk stratification of asymptomatic individuals with the Brugada phenotype. <i>Am J Cardiol.</i> 2015 Apr 8.	12) Letsas K, Liu T, Shao Q <i>et al.</i> Meta-analysis on risk stratification of asymptomatic individuals with the Brugada phenotype. <i>Am J Cardiol.</i> 2015 Apr 8.
13) Okamura H, Kamakura T, Morita H <i>et al.</i> Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. <i>Circ J.</i> 2015; 79(2):310-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1059. Epub 2014 Nov 26.	13) Okamura H, Kamakura T, Morita H <i>et al.</i> Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. <i>Circ J.</i> 2015; 79(2):310-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1059. Epub 2014 Nov 26.
14) Maury P, Rollin A, Sacher F, <i>et al.</i> Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. <i>Am J Cardiol.</i> 2013 Nov 1; 112(9): 1384-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.06.033. Epub 2013 Sep 3.	14) Maury P, Rollin A, Sacher F, <i>et al.</i> Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. <i>Am J Cardiol.</i> 2013 Nov 1; 112(9): 1384-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.06.033. Epub 2013 Sep 3.
15) Takagi M(1), Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2007 Dec; 18(12):1244-51. Epub 2007 Sep 24.	15) Takagi M(1), Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2007 Dec; 18(12):1244-51. Epub 2007 Sep 24.
16) Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2006 May 2;47(9):1828-34. Epub 2006 Apr 17.	16) Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2006 May 2;47(9):1828-34. Epub 2006 Apr 17.
17) Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. <i>Heart Rhythm.</i> 2007 Aug; 4(8): 1009-12. Epub 2007 May 4.	17) Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. <i>Heart Rhythm.</i> 2007 Aug; 4(8): 1009-12. Epub 2007 May 4.
18) Naseef A, Behr E, Batchvarov VN. Electrocardiographic methods for	18) Naseef A, Behr E, Batchvarov VN. Electrocardiographic methods for



diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. <i>J Saudi Heart Assoc.</i> 2015 Apr; 27(2):96-108. doi: 10.1016/j.jsha.2014.06.004. Epub 2014 Jul 3.	diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. <i>J Saudi Heart Assoc.</i> 2015 Apr; 27(2):96-108. doi: 10.1016/j.jsha.2014.06.004. Epub 2014 Jul 3.
19) Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamagata K, Kawata H, Okamura H, et al. Diagnostic and prognostic value of augmented ST-segment elevation at exercise testing in patients with Brugada syndrome. <i>Circulation.</i> 2008;118(Suppl. 2):S674	19) Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamagata K, Kawata H, Okamura H, et al. Diagnostic and prognostic value of augmented ST-segment elevation at exercise testing in patients with Brugada syndrome. <i>Circulation.</i> 2008;118(Suppl. 2):S674
20) Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Sugioka K, Hanatani A, Yoshiyama M. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. <i>Heart Vessels.</i> 2015 May 20. [Epub ahead of print].	20) Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Sugioka K, Hanatani A, Yoshiyama M. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. <i>Heart Vessels.</i> 2015 May 20. [Epub ahead of print].
21) Tokuyama T, Nakano Y, Awazu A, et al. Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation. <i>J Cardiol.</i> 2014 Aug; 64(2):133-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.12.001. Epub 2014 Feb 1.	21) Tokuyama T, Nakano Y, Awazu A, et al. Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation. <i>J Cardiol.</i> 2014 Aug; 64(2):133-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.12.001. Epub 2014 Feb 1.
22) Huang Z, Patel C, Li W et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. <i>Heart Rhythm.</i> 2009 Aug; 6(8):1156-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.05.007. Epub 2009 May 8.	22) Huang Z, Patel C, Li W et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. <i>Heart Rhythm.</i> 2009 Aug; 6(8):1156-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.05.007. Epub 2009 May 8.
23) Schwartz P, Ackerman M, George A, Wilde A. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2013 Jul 16; 62(3):169-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.	23) Schwartz P, Ackerman M, George A, Wilde A. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2013 Jul 16; 62(3):169-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
24) Meregalli P, Tan H, Probst V et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. <i>Heart Rhythm.</i> 2009 Mar; 6(3):341-8. doi:	24) Meregalli P, Tan H, Probst V et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. <i>Heart Rhythm.</i> 2009 Mar; 6(3):341-8. doi:



10.1016/j.hrthm.2008.11.009. Epub 2008 Nov 11.	10.1016/j.hrthm.2008.11.009. Epub 2008 Nov 11.
25) Wichter T, Matheja P, Eckardt L, <i>et al.</i> Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. <i>Circulation</i> . 2002 Feb 12;105(6):702-6.	25) Wichter T, Matheja P, Eckardt L, <i>et al.</i> Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. <i>Circulation</i> . 2002 Feb 12;105(6):702-6.
26) Kawaguchi T, Nomura M, Tujikawa T, Nakaya Y, Ito S. 123I-metaiodo-benzylguanidine myocardial scintigraphy in the Brugada-type ECG. <i>J Med Invest</i> . 2006 Feb; 53(1-2):95-102.	26) Kawaguchi T, Nomura M, Tujikawa T, Nakaya Y, Ito S. 123I-metaiodo-benzylguanidine myocardial scintigraphy in the Brugada-type ECG. <i>J Med Invest</i> . 2006 Feb; 53(1-2):95-102.
27) Macedo P, Brugada J, LeinVeber P, <i>et al.</i> Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada Syndrome. <i>Am J Cardiol</i> 2011;107:709–713.	27) Macedo P, Brugada J, LeinVeber P, <i>et al.</i> Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada Syndrome. <i>Am J Cardiol</i> 2011;107:709–713.
28) Tobaldini E, Brugada J, Benito B, <i>et al.</i> Cardiac autonomic control in Brugada syndrome patients during sleep: the effects of sleep disordered breathing. <i>International Journal of Cardiology</i> 168 (2013) 3267–3272.	28) Tobaldini E, Brugada J, Benito B, <i>et al.</i> Cardiac autonomic control in Brugada syndrome patients during sleep: the effects of sleep disordered breathing. <i>International Journal of Cardiology</i> 168 (2013) 3267–3272.
29) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, <i>et al.</i> Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. <i>Circulation</i> . 2002; 105:73-78.	29) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, <i>et al.</i> Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. <i>Circulation</i> . 2002; 105:73-78.
30) Probst V, Veltman L, Eckardt P, <i>et al.</i> Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. <i>Circulation</i> . 2010; 121: 635-643.	30) Probst V, Veltman L, Eckardt P, <i>et al.</i> Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. <i>Circulation</i> . 2010; 121: 635-643.
31) Priori S, Gasparini M, Napolitano C, <i>et al.</i> Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2012 Jan 3; 59(1):37-45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.	31) Priori S, Gasparini M, Napolitano C, <i>et al.</i> Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2012 Jan 3; 59(1):37-45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064.
32) Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, <i>et al.</i> Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. <i>Circulation</i> . 2003 Aug 26;108(8):925-8. Epub 2003 Aug 18.	32) Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, <i>et al.</i> Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. <i>Circulation</i> . 2003 Aug 26;108(8):925-8. Epub 2003 Aug 18.
33) Darmon J, Bettouche S, Deswardt P, Tiger F, Ricard P, Bernasconi F, Saoudi N.	33) Darmon J, Bettouche S, Deswardt P, Tiger F, Ricard P, Bernasconi F, Saoudi N.



Radiofrequency ablation of ventricular fibrillation and multiple right and left atrial tachycardia in a patient with Brugada syndrome. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2004 Dec;11(3):205-9.	Radiofrequency ablation of ventricular fibrillation and multiple right and left atrial tachycardia in a patient with Brugada syndrome. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2004 Dec;11(3):205-9.
34) Shan Q1, Yang B, Chen M, Zou J, Chen C, Xu D, Cao K. Short-term normalization of ventricular repolarization by transcatheter ablation in a patient with suspected Brugada Syndrome. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2008 Jan; 21(1):53-7. doi: 10.1007/s10840-007-9193-y. Epub 2008 Feb 26.	34) Shan Q1, Yang B, Chen M, Zou J, Chen C, Xu D, Cao K. Short-term normalization of ventricular repolarization by transcatheter ablation in a patient with suspected Brugada Syndrome. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2008 Jan; 21(1):53-7. doi: 10.1007/s10840-007-9193-y. Epub 2008 Feb 26.
35) Nakagawa E1, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. <i>Circ J.</i> 2008 Jun; 72(6):1025-9.	35) Nakagawa E1, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M. Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. <i>Circ J.</i> 2008 Jun; 72(6):1025-9.
36) Morita H, Zipes D, Morita S, Lopshire J, Wu J. Epicardial ablation eliminates ventricular arrhythmias in an experimental model of Brugada syndrome. <i>Heart Rhythm.</i> 2009 May;6(5):665-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.01.007. Epub 2009 Jan 16.	36) Morita H, Zipes D, Morita S, Lopshire J, Wu J. Epicardial ablation eliminates ventricular arrhythmias in an experimental model of Brugada syndrome. <i>Heart Rhythm.</i> 2009 May;6(5):665-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.01.007. Epub 2009 Jan 16.
37) Nademane K, Veerakul G, Chandanamatta P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. <i>Circulation.</i> 2011 Mar 29; 123(12):1270-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612. Epub 2011 Mar 14.	37) Nademane K, Veerakul G, Chandanamatta P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. <i>Circulation.</i> 2011 Mar 29; 123(12):1270-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612. Epub 2011 Mar 14.
38) Sunsaneewitayakul B, Yao Y, Thamaree S, Zhang S. Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation prevention in Brugada syndrome. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2012 Nov; 23 Suppl 1:S10-6. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02433.x. Epub 2012 Sep 18.	38) Sunsaneewitayakul B, Yao Y, Thamaree S, Zhang S. Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation prevention in Brugada syndrome. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2012 Nov; 23 Suppl 1:S10-6. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02433.x. Epub 2012 Sep 18.
39) Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada	39) Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada



Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> 2015 Aug 19.	Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> 2015 Aug 19.
40) Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K, <i>et al.</i> Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrocardiogram abnormalities in Brugada syndrome patients. <i>Circulation</i> . 2015; 131: 1950-1959.	40) Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K, <i>et al.</i> Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrocardiogram abnormalities in Brugada syndrome patients. <i>Circulation</i> . 2015; 131: 1950-1959.

EXHIBIT B NOT APPLICABLE	ANEXO B NÃO APLICÁVEL
-------------------------------------	----------------------------------

EXHIBIT C ADVERSE EVENT REPORTING	ANEXO C RELATÓRIO DE EVENTOS ADVERSOS
<u>Procedures for AE and SAE reporting</u>	<u>Procedimentos para relatório de EA e EAS</u>
Center and the Principal Investigator shall be solely responsible for complying, within the required timelines, with any safety reporting obligation towards the competent Health Authorities, the Ethics Committee(s) and the participating (co- or sub-) investigators, as defined in the applicable laws and regulations.	O Centro e o Investigador Principal serão os únicos responsáveis por cumprir, dentro dos prazos necessários, todas as obrigações de relatórios de segurança perante as Autoridades Sanitárias, Comitês de Ética em Pesquisa e pesquisadores (co ou sub) participantes, conforme definido nas leis e regulamentos aplicáveis.
As provided for in Article 3 of the Research Funding Agreement, the Center and Principal Investigator will submit to the identified Company Representative using forms provided, the following safety information:	Como disposto no Artigo 3 do Contrato de Financiamento de Pesquisa, o Centro e o Pesquisador Principal apresentarão ao Representante identificado da Companhia, usando os formulários fornecidos, as seguintes informações de segurança:
<ul style="list-style-type: none"> all Study and procedure-related Serious Adverse Events reports for the Study (including reports unblinded as to treatment for blinded studies) involving the Study Product regardless of whether causality with the use of the Study Product is suspected by the investigator. The Center and Principal Investigator will transmit these serious adverse event reports by facsimile in English within 24 hours of becoming aware of the event(s). Follow-up information will be transmitted within the same timelines; 	<ul style="list-style-type: none"> todos os relatórios de Estudo e Eventos Adversos Sérios relacionados ao procedimento para o Estudo (incluindo os relatórios não cegos para tratamentos em estudos cegos), envolvendo o Produto do Estudo, independentemente se o pesquisador suspeitar da causalidade na administração do Produto do Estudo. O Centro e o Pesquisador Principal transmitirão estes relatórios de eventos adversos sérios por fax, em inglês, dentro de 24 horas da tomada de conhecimento do evento(s). As informações de seguimento serão transmitidas dentro dos mesmos prazos;
<ul style="list-style-type: none"> copies of all expedited Study and procedure-related serious adverse event and serious adverse device effect reports sent to the Health Authorities and Ethics Committees (following causality and expectedness assessments made as applicable for the current Study Centered by 	<ul style="list-style-type: none"> cópias dos relatórios de todos os relatórios de Estudo e de eventos adversos sérios relacionados ao procedimento e de efeito adverso grave do dispositivo enviados para as Autoridades Sanitárias e Comitês de Ética em Pesquisa (após as avaliações de causalidade



the Center and/or Principal Investigator.	e expectativa realizadas, conforme aplicável, para o Estudo atual patrocinado pelo Centro e/ou Pesquisador Principal;
The Center and Principal Investigator shall notify Company immediately in case of a suspension of recruitment or premature termination of the Study because of a safety concern; preferably by means of a telephone contact with the Company Representative, alternatively by facsimile within 24 hours of the decision;	O Centro e o Pesquisador Principal notificarão a Companhia imediatamente, no caso de suspensão do recrutamento ou término precoce do Estudo devido a uma preocupação de segurança; preferencialmente por contato telefônico com o Representante da Companhia, ou como alternativa, por fax, dentro de 24 horas da decisão;
As provided for in Article 7 of the Research Funding Agreement, at the end of the operative treatment phase (= "last patient off treatment") as well as the end of the follow-up phase (= "last patient last follow-up") of the Study, the Center and Principal Investigator shall provide details of all serious adverse device effects, in report format within ninety (90) days after completion of the treatment or follow-up respectively.	Como disposto no Artigo 7 do Contrato de Financiamento de Pesquisa, ao final da fase de tratamento cirúrgico ("tratamento do último paciente"), bem como ao final da fase de seguimento ("seguimento do último paciente") do Estudo, o Centro e o Pesquisador Principal informarão todos os efeitos adversos graves do dispositivo, em formato de relatório, dentro de noventa (90) dias da conclusão do tratamento ou seguimento, respectivamente.
Company will provide the Center and Principal Investigator with any new information, which becomes available during the course of the Study, which may affect the overall safety profile of the Study Product.	A Companhia fornecerá ao Centro e Pesquisador Principal qualquer nova informação, que seja disponibilizada durante o curso do Estudo e que possa afetar o perfil de segurança geral do Produto do Estudo.
Definitions:	Definições:
Adverse Event: any untoward medical event in a subject	Evento Adverso: qualquer evento médico indesejado em um paciente
NOTE: This definition does not imply that there is a relationship between the adverse event and the device under investigation.	NOTA: Esta definição não implica que exista uma relação entre o evento adverso e o dispositivo sob pesquisa.
Serious Adverse Event: an adverse event that:	Evento Adverso Sêrio: um evento adverso que:
<ul style="list-style-type: none"> • led to a death, • led to a serious deterioration in the health of the subject that <ul style="list-style-type: none"> a. resulted in a life-threatening illness or injury, b. resulted in a permanent impairment of a body structure or a body function, c. required in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, d. resulted in medical or surgical intervention to prevent permanent impairment to body structure or a body function • led to fetal distress, fetal death or a congenital abnormality or birth defect. 	<ul style="list-style-type: none"> • causou uma morte, • causou a uma séria deterioração na saúde do paciente que <ul style="list-style-type: none"> a. resultou em uma doença ou lesão com risco de vida, b. resultou em uma deficiência permanente de uma estrutura ou função do corpo, c. necessitou de hospitalização ambulatorial ou prolongou uma hospitalização existente, d. resultou em intervenção médica ou cirúrgica para evitar a deficiência permanente de uma estrutura ou função do corpo. • causou sofrimento fetal, morte fetal ou uma anomalia congênita ou defeito de nascença.
Important medical events may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the subject's safety or may require intervention to prevent a Serious Adverse Event.	Eventos médicos importantes podem não ser imediatamente de ameaça à vida ou resultarem em morte ou hospitalização, mas podem afetar a segurança do paciente ou requerer intervenção para prevenir um Evento Adverso Sêrio.



Adverse Device Effect: any untoward and unintended response to a medical device	Efeito Adverso do Dispositivo: qualquer resposta indesejável e não intencional a um dispositivo médico.
This definition includes any event resulting from insufficiencies or inadequacies in the instructions for use or the deployment of the device.	Esta definição inclui qualquer evento resultante de insuficiências ou inadequações nas instruções de uso ou na implantação do dispositivo.
Serious Adverse Device Effect: an adverse device effect that has resulted in any of the consequences characteristic of a serious adverse event or that might have led to any of these consequences if	Efeito Adverso Grave do Dispositivo: um efeito adverso grave que resultou em uma característica por consequência de um evento adverso sério ou que possa ter causado qualquer uma dessas consequências, se
<ul style="list-style-type: none"> • suitable action had not been taken or 	<ul style="list-style-type: none"> • uma ação adequada não tivesse sido tomada ou
<ul style="list-style-type: none"> • intervention had not been made or 	<ul style="list-style-type: none"> • uma intervenção não tivesse sido feita ou
<ul style="list-style-type: none"> • if circumstances had been less opportune. 	<ul style="list-style-type: none"> • se as circunstâncias tivessem sido menos oportunas.

EXHIBIT D	ANEXO D
BUDGET	ORÇAMENTO

Milestones	Grant Delivery	Marcos	Entrega do Subsídio
<ul style="list-style-type: none"> • Execution of Agreement by all parties • Receipt of IRB Approved Protocol, Informed Consent Form and Case Report Forms (if applicable) • COMPANY open Purchase Order • Receipt of invoice from Center 	10 CARTO patch+10 Smartablate tubing+10 PENTARAY® NAV Catheter+10 NAVISTAR® STCatheter	<ul style="list-style-type: none"> • Assinatura do Contrato por todas as partes • Recebimento do Protocolo, Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido e Formulários de Relatórios de Casos (se aplicável) aprovados pelo CEP • Pedido de Compra aberto da COMPANHIA • Recebimento da fatura do Centro 	10 CARTO patch+10 Smartablate tubing+10 PENTARAY® NAV Catheter+10 NAVISTAR® STCatheter
<ul style="list-style-type: none"> • Enrollment of 10 subjects • Formal/Informal Status Update Report • Receipt of invoice from Center 	10 CARTO patch+10 Smartablate tubing+10 PENTARAY® NAV Catheter+10 NAVISTAR® STCatheter	<ul style="list-style-type: none"> • Recrutamento de 10 pacientes • Relatório de Atualização de Status Formal/Informal • Recebimento da fatura do Centro 	10 CARTO patch+10 Smartablate tubing+10 PENTARAY® NAV Catheter+10 NAVISTAR® STCatheter
Total	20 CARTO patch+20 Smartablate tubing+20 PENTARAY® NAV Catheter+20 NAVISTAR® STCatheter	Total	20 CARTO patch+20 Smartablate tubing+20 PENTARAY® NAV Catheter+20 NAVISTAR® STCatheter



Any changes to Milestones must be, approved by Company if modifications are not approved, Company has the option to terminate. If approved, must be agreed upon in a writing signed by both parties and requires re-assessment from Company.	Qualquer alteração nos Marcos deve ser aprovada pela Companhia; se as modificações não forem aprovadas, a Companhia terá a opção de rescindir o contrato. Se aprovada, o acordo deve ser por escrito e assinado pelas duas partes, requerendo a reavaliação por parte da Companhia.
--	---

EXHIBIT E NOT APPLICABLE	ANEXO E NÃO APLICÁVEL
-------------------------------------	----------------------------------

EXHIBIT F STATUS UPDATE REPORT	ANEXO F RELATÓRIO DE ATUALIZAÇÃO DE STATUS
---	---

Study Information		Informações do Estudo
Contract Number	Número do Contrato	
Protocol Title	Título do Protocolo	
Primary Investigator	Pesquisador Principal	

Section 1: Status Report Information (Required)		Item 1: Informações do Relatório de Status (Necessário)
Please provide a detailed summary of research to date as well as any changes that have occurred.		Por favor, faça um resumo detalhado sobre a pesquisa até o momento, bem como sobre quaisquer mudanças que tenham ocorrido.
Name of Status Report Preparer	Nome do Elaborador do Relatório de Status	



Date	Data	
Comments / detailed summary	Comentários / resumo detalhado	

Section 2: Study Update	Item 2: Atualização do Estudo
--------------------------------	--------------------------------------

Section 2.1: Current Patient Enrollment to Date (if applicable)	Item 2.1: Recrutamento de Pacientes Atual Até o Momento (se aplicável)
Please indicate the total number in the fields below.	Por favor, informe o número total nos campos abaixo.
Patient Enrollment	Recrutamento de Pacientes
Target Enrollment	Meta de Recrutamento
Screened	Triados
Enrolled for Company purposes, ENROLLED equals any patients who met screening criteria and were accepted to the study.	Recrutado para Companhia, RECRUTADO significa qualquer paciente que atendeu os critérios de triagem e foram aceitos no estudo.
Withdrawn Patients removed from study after enrollment and prior to completion of the study.	Pacientes retirados do estudo após o recrutamento e antes da conclusão do estudo.
Completed	Concluídos
In Follow-up	Em Seguimento

Section 2.2: Process Milestones Update	Item 2.2: Atualização dos Marcos do Processo				
Please provide proposed or actual dates for each of the following fields below. If the milestone has not been achieved, provide your best estimate under the proposed column as to when you anticipate it will occur using the following format: 30Oct2009.	Por favor, informe as datas propostas ou reais para cada um dos campos abaixo. Se o marco não tiver sido atingido, informe sua melhor estimativa de quando isso ocorrerá, usando o seguinte formato na coluna de data proposta: ex.: 30Out2009.				
	Proposed Date Data Proposta Actual Date Data Real Comments Comentários				
First Patient Enrolled or milestone	Primeiro Paciente Recrutado ou marco				
50% Patient Enrollment or 2 nd milestone	50% de Pacientes Recrutados ou 2 ^o marco				
100% Patient Enrollment or 3 rd milestone	100% de Pacientes Recrutados ou 3 ^o marco				
End	Fim				
Final report/abstract/Manuscript submitted to Company	Relatório final/resumo/Manuscrito apresentado para a Companhia				

Section 2.3: Clinical supplies for this research (if applicable)	Item 2.3: Suprimentos clínicos para esta pesquisa (se aplicável)
Please indicate the amount of study supplies that has been received to date and if additional supplies are needed. To be	Por favor, indique a quantidade de suprimentos do estudo que foram recebidos até o momento e se serão necessários
	Name of Study Device Nome do Produto do Estudo Name of Other Company Products Nome dos Outros Produtos da Companhia Name of Other Company Products Nome dos Outros Produtos da Companhia Name of Other Company Products Nome dos Outros Produtos da Companhia



completed only if study supplies were provided by Company.	suprimentos adicionais. A ser preenchido somente se os suprimentos do estudo forem fornecidos pela Companhia.							
List all clinical supplies on-hand.	Informe todos os suprimentos clínicos em mãos.							
Do you need additional study supplies? If yes, please submit a supply request form (for larger studies, please follow the prearranged ordering procedure).	Você precisa de mais suprimentos do estudo? Se sim, por favor, envie um formulário de solicitação de suprimentos (para estudos maiores, por favor, siga o procedimento de pedidos pré-estabelecido).	<input type="checkbox"/> No/Não <input type="checkbox"/> Yes/Sim						

Section 2.4: Serious Adverse Event (SAEs)		Item 2.4: Evento Adverso Sérico (EASs)
Please indicate if any SAEs have occurred to date. If so, please make sure Company has received a copy of the appropriate documentation (e.g., MedWatch form).		Por favor, informe se ocorreu algum EAS até o momento. Se sim, por favor, verifique se a Companhia recebeu uma cópia da documentação apropriada (ex: formulário MedWatch).
Have any SAEs, which qualified for expedited reporting, occurred during this quarter? If yes, please indicate the dates they occurred. If you neglected to report SAEs in a previous quarter, please include those as well.	Ocorreu algum EAS, que requer um relatório urgente, durante este trimestre? Se sim, por favor, informe as datas em que ocorreram. Se deixou de reportar um EAS no trimestre anterior, por favor, os inclua também.	<input type="checkbox"/> No/Não <input type="checkbox"/> Yes/Sim # of SAE's/Nº de EASs Date(s)/ Data(s):
If yes, were any SAE reports sent to the appropriate regulatory authorities?	Se sim, os relatórios de EAS foram enviados às autoridades regulatórias apropriadas?	<input type="checkbox"/> No/Não <input type="checkbox"/> Yes/Sim # of SAE's/Nº de EASs Date(s)/ Data(s):
Have any SAEs, which did not qualify for expedited reporting to the regulatory authorities (e.g., considered to be expected and/or not related) occurred during this quarter? If yes, please indicate the dates they occurred. If you neglected to report SAEs in a previous quarter, please include those as well.	Ocorreu algum EAS, que não requer um relatório urgente para as autoridades regulatórias (ex: considerados como esperados e/ou não relacionados) durante este trimestre? Se sim, por favor, informe as datas em que ocorreram. Se deixou de reportar um EAS no trimestre anterior, por favor, os inclua também.	<input type="checkbox"/> No/Não <input type="checkbox"/> Yes/Sim # of SAE's/Nº de EASs Date(s)/ Data(s):

Section 2.5: Protocol Revisions and/or IRB/ IEC Approval Updates	Item 2.5: Revisões do Protocolo e/ou Atualizações das Aprovações do CEP
Please indicate if there have been any protocol revisions and/or IRB/IEC renewals.	Por favor, informe se foi feita alguma revisão no protocolo e/ou renovação do CEP.



Poster Presentation	Apresentação em Pôster						
Slide Kit Presentation	Apresentação em Slides						
Targeted Meetings	Meta de Reuniões						
Publication Milestones	Marcos de Publicações	Proposed Date	Data Proposta	Actual Date	Data Real	Comments	Comentários
Draft Submitted to Company	Draft Apresentado para a Companhia						
Manuscript Submitted	Apresentação do Manuscrito						
Publication Date	Data da Publicação						
Publication/Abstract Status Update	Atualização do Status da Publicação/Resumo						
Targeted Journals	Meta de Periódicos						

Please confirm that Company has been acknowledged as a supporter of the research utilizing the following language on all posters, as a sentence within all abstracts and as an acknowledgment in all manuscripts and presentations in addition to any required financial disclosure information:	Por favor, confirme se a Companhia foi reconhecida como apoiadora da pesquisa, utilizando o seguinte texto em todos os pôsteres, como parte de todos os resumos e como agradecimento em todos os manuscritos e apresentações, além de em todas as informações de declaração financeira necessárias:
<i>"This research was conducted with support from the Investigator-Initiated Study Program of [Insert Name of Company]."</i>	<i>"Esta pesquisa foi realizada com o apoio do Programa de Estudo Iniciado por Pesquisador da [Inserir o Nome da Companhia]."</i>



Anexo E – Contrato de Doação de Material – Emenda 1

DocuSign Envelope ID: 7EED600E-38D6-4016-A84F-62F3DB5E61BE

Amendment No. 2 to Research Funding Agreement	Emenda n.º 2 ao Acordo de Financiamento de Pesquisa
This is an amendment No. 2 ("Amendment") made by and between:	Emenda n.º 2 ("Emenda") celebrada entre:
Biosense Webster, Inc. (hereinafter referred to as "Company") located at 33 Technology Drive, Suite 92618, Irvine, California, USA;	Biosense Webster, Inc. (doravante denominada a "Empresa") com sede na 33 Technology Drive, Suite 92618, Irvine, Califórnia, EUA;
and	e
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HCFMUSP (hereinafter referred to as "Center") located at Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, zip code 05403-000, São Paulo/SP, Brazil, entity of education research and assistance organized in accordance with article 6, II, of decree # 9.720, as of April 20 th , 1977, represented for the purposes hereof by its legal representative	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HCFMUSP (doravante denominado o "Centro") com sede na Av. Dr. Enéas, de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo/SP, Brasil, entidade de pesquisa e assistência educacional constituída de acordo com o artigo 6, II, do decreto n.º 9.720, de 20 de abril de 1977, representada neste ato por seu representante legal
and	e
Fundação Zerbini, enrolled with the National Corporate TaxPayers Register – CPNJ: 50.644.053/001-13 (hereinafter referred to as "Collaborator") at Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 05403-000, São Paulo/SP, Brazil	Fundação Zerbini, inscrita no CNPJ: sob o n.º 50.644.053/001-13 (doravante denominada "Colaboradora") com sede na Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 05403-000, São Paulo/SP, Brasil
and	e
Mauricio Scanavacca, M.D. (hereinafter referred to as "Principal Investigator") at Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 05403-000, São Paulo, Brazil.	Dr. Mauricio Scanavacca (doravante denominado "Investigador Principal") na Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 05403-000, São Paulo, Brasil.
Whereas the parties have executed a Research Support Agreement on 05 September 2018 and the amendment n.º 1 on 27 July 2021 (together as the "Agreement").	Considerando que as partes assinaram um Acordo de Apoio à Pesquisa em 5 de setembro de 2018 e a emenda n.º 1 em 27 de julho 2021 (Coletivamente "o Contrato").
Whereas the parties have expressed their desire to amend certain terms and conditions of the Agreement for the purpose of extending the timelines of the Study and updating the products being provided as further set forth below, in accordance with the terms of the Agreement.	Considerando que as partes expressaram seu desejo de alterar certos termos e condições do Contrato, com a finalidade de estender os prazos do Estudo e atualizar os produtos que estão sendo fornecidos conforme estabelecido abaixo, de acordo com os termos do Contrato.

Amendment 2/Emenda 2
ICD # 1121554

Page 1 of 5

DocuSign Envelope ID: 7EED600E-38D6-4016-A84F-62F3DB5E61BE

Now therefore, in consideration of the mutual covenants set forth herein, the parties hereby agree that the Agreement shall be varied as follows:	Isso posto, em consideração às mútuas avenças estipuladas neste instrumento, as partes concordam que o Contrato será alterado da seguinte forma:
1. Pursuant to Article 24 of the Agreement, subsection (iv) of Article 14.1 (Term and Termination) shall be deleted in its entirety and replaced by the following:	1. De acordo com o Artigo 24 do Contrato mencionado acima, a subseção (iv) do Artigo 14.1 (Vigência e Rescisão) deve ser deletada integralmente e substituída por este instrumento e passa a ter a seguinte redação:
(iv) approximate date of completion of final Study report for the follow-up phase of the Study 31 December 2025.	(iv) data aproximada da conclusão do relatório final do estudo para a fase de acompanhamento do Estudo: 31 de dezembro de 2025
2. The Parties hereby agree to deleted in its entirety the Exhibit D Budget of the Agreement and replace by the following: <u>Exhibit D.1</u> (Budget), as follows:	2. As Partes concordam em deletar em sua integridade o Anexo D do Contrato e substituir pelo Anexo D.1 (orçamento), conforme segue:

Exhibit D.1
Budget

Milestones	Grant Delivery
<ul style="list-style-type: none"> • Execution of Agreement by all parties • Receipt of IRB Approved Protocol, Informed Consent Form and Case Report Forms (if applicable) • COMPANY open Purchase Order • Receipt of invoice from Collaborator 	10 CARTO patch, 10 NAVISTAR® SMARTTOUCH Catheter, 10 DEVANAV Catheters, 10 COOLFLOW Pump tubing, 10 Vizigo Sheaths
<ul style="list-style-type: none"> • Enrollment of 10 subjects • Formal/Informal Status Update Report • Receipt of invoice from Collaborator 	10 CARTO patch, 10 NAVISTAR® SMARTTOUCH Catheter, 10 DEVANAV Catheters, 10 COOLFLOW Pump tubing, 10 Vizigo Sheaths
<ul style="list-style-type: none"> • Enrollment of 20 subjects • Formal/Informal Status Update Report • Receipt of invoice from Collaborator 	12 Carto Patches, 12 NAVISTAR® SMARTTOUCH Catheters, 12 DEVANAV Catheters, 12 COOLFLOW Pump Tubing, 12 Vizigo Sheaths
Total	32 Carto Patches, 32 NAVISTAR® SMARTTOUCH Catheters, 32 DEVANAV Catheters, 32

DocuSign Envelope ID: 7EED600E-38D6-4016-A84F-62F3DB5E61BE

COOLFLOW Pump Tubing, 32 Vizigo Sheaths

Anexo D.1
Orçamento

Marcos	Entrega das concessões
<ul style="list-style-type: none"> Assinatura do Contrato por todas as partes Recebimento do protocolo aprovado pela IRB, termo de consentimento livre e esclarecido e fichas clínicas (se aplicável) Pedido de compra em aberto da EMPRESA Recebimento de fatura do Colaborador 	10 adesivos CARTO+ *+10 cateteres NAVISTAR* ST+ 10 Cateteres DEVANAV +10 Tubagens COOLFLOW+8 bainhas Vizigo
<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de 10 participantes Relatório de atualização de status formal/informal Recebimento de fatura do Colaborador 	10 adesivos CARTO+ 10 cateteres NAVISTAR* ST + 10 Cateteres DEVANAV + 10 Tubagens COOLFLOW +8 bainhas Vizigo
<ul style="list-style-type: none"> Inclusão de 20 participantes Relatório de atualização de status formal/informal Recebimento de fatura do Colaborador 	12 adesivos CARTO+12 Cateteres NAVISTAR* SMARTTOUCH + 12 Cateteres DEVANAV + 12 Tubagens COOLFLOW+16 bainhas Vizigo
Total	32 adesivos CARTO+32 cateteres NAVISTAR* ST + 32 Cateteres DEVANAV + 32 Tubagens +32 bainhas Vizigo

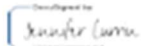
Where counterparts are permitted according to applicable law, this Amendment may be executed in two or more counterparts, each of which shall be deemed an original, and all such counterparts together shall constitute one and the same instrument. Where counterparts are not permitted according to applicable law, this Amendment must be executed (i) either in paper form, in as many original copies as there are parties to the Agreement, each copy to be signed

Quando as vias adicionais forem permitidas de acordo com a lei aplicável, esta Emenda poderá ser assinada em duas ou mais vias, cada uma das quais será considerada um original, e todas essas vias juntas constituirão um único instrumento. Quando vias adicionais não forem permitidas de acordo com a lei aplicável, esta Emenda deverá ser assinada (i) em formato impresso, em tantas cópias originais quanto as partes do Contrato, cada cópia deverá ser assinada integralmente por

DocuSign Envelope ID: 7EED600E-38D6-4016-A84F-62F3DB5E61BE

<p>in full by each party on the same instrument, or (ii) in electronic form through a validated electronic signing software or (iii) by pdf scan signatures, where the electronic version or pdf scan is signed in full by each party on the same electronic instrument. Electronically executed or electronically transmitted (including via email) signatures shall have the full force and effect or original signatures.</p>	<p>cada parte no mesmo instrumento, ou (ii) em formato eletrônico por meio de um software de assinatura eletrônico validado ou (iii) por assinaturas digitalizadas em PDF, cuja versão eletrônica ou digitalização em PDF será assinada integralmente por cada parte no mesmo instrumento eletrônico. As assinaturas eletrônicas ou transmitidas eletronicamente (incluindo por e-mail) terão pleno vigor e efeito como as assinaturas originais.</p>
<p>All above stated provisions shall be effective as from the last party signature. Except as specifically provided herein, all other terms and conditions in the Agreement shall remain unchanged and in full force and effect and this Amendment shall not be construed to amend or waive any provisions of the Agreement except as specifically set forth above.</p>	<p>Todas as disposições acima mencionadas entrarão em vigor a partir da data da última assinatura das partes. Salvo se expressamente disposto neste instrumento, todos os outros termos e condições do Contrato permanecerão inalterados e em pleno vigor e efeito, e esta Emenda não será interpretada como uma modificação ou renúncia a quaisquer disposições do Contrato, exceto conforme especificamente estipulado acima.</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives, on the date set forth below, each party acknowledging receipt of one copy.</p>	<p>EM TESTEMUNHO DO QUE, as Partes providenciaram a assinatura desta Emenda por seus representantes devidamente autorizados na data estipulada abaixo, e cada qual declara ter recebido uma cópia do Contrato.</p>
<p>The parties agree to execute this Amendment in paper form or by way of an electronic signature and agree this shall constitute a valid and enforceable agreement between the parties.</p>	<p>As partes concordam em assinar esta Emenda em forma de papel ou por meio de uma assinatura eletrônica e concordam que esta constituirá um acordo válido e exequível entre as partes.</p>
<p>The signature below indicates agreement with the above provisions:</p>	<p>A assinatura abaixo indica concordância com as disposições acima:</p>

COMPANY / EMPRESA

By / Por: 

 Jennifer Currin


Vice President Scientific Affairs SSC / Vice-presidente, assuntos científicos SSC
 03-Mar-2025 | 07:51 EST

Date / Data: _____

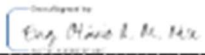
Amendment 2/Emenda 2
 ICD # 1121554

DocuSign Envelope ID: 7EED600E-38D6-4016-A84F-62F3DB5E61BE

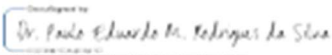
CENTER / CENTRO

By / Por: 
 Name / Nome: Paulo Manuel Pego Fernandes
 Title / Cargo: President of the Scientific
 Committee
 Date / Data: 27-fev-2025 | 02:30 PST

COLLABORATOR / COLABORADOR

By / Por: 
 Name / Nome: Otávio A. M. Nese
 Title / Cargo: Project Superintendent
 Date / Data: 21-fev-2025 | 08:37 PST

COLLABORATOR / COLABORADOR

By / Por: 
 Name / Nome: Paulo Eduardo M. Rodrigues
 da Silva
 Title / Cargo: President
 Date / Data: 21-fev-2025 | 10:03 PST

INVESTIGATOR:


Acknowledged and agreed to by the PRINCIPAL / Reconhecido e acordado pelo INVESTIGADOR

PRINCIPAL:

By / Por: 
 Mauricio Scanavacca
 Date / Data: 25-fev-2025 | 11:30 BRT

WITNESSES / TESTEMUNHAS

By / Por: 
 Name / Nome: Adriana Fatima Victoria
 Date / Data: 26-fev-2025 | 07:49 EST

By / Por: 
 Name / Nome: Jason Jaw
 Date / Data: 28-Feb-2025 | 19:25 EST

Amendment 2/Emenda 2
 ICD # 1121554

Page 5 of 5



Certificate Of Completion

Envelope ID: 7EED600E-38D6-4016-A84F-62F3DB5E61BE Status: Completed
 Subject: Complete with DocuSign: IIS470 Scanavacca InCor HCFMUSP RFA AMD 2 21FEB2025.pdf
 Source Envelope:
 Document Pages: 5 Signatures: 7 Envelope Originator:
 Certificate Pages: 6 Initials: 0 Kristen Giorgi
 AutoNav: Enabled kgjorgi@ITS_JNJ.com
 EnvelopeID Stamping: Enabled IP Address: 136.226.51.31
 Time Zone: (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)

Record Tracking

Status: Original Holder: Kristen Giorgi Location: DocuSign
 2/21/2025 10:04:44 AM kgjorgi@ITS_JNJ.com

Signer Events

Eng. Otávio A. M. Nese
 otavio.nese@fz.org.br

Superintendente de Projetos
 Security Level: Email, Account Authentication
 (None)

Electronic Record and Signature Disclosure:
 Accepted: 2/21/2025 11:36:55 AM
 ID: d144e25d-d02d-4261-95f6-243311267438

Dr. Paulo Eduardo M. Rodrigues da Silva
 paulao@fz.org.br
 DIRETOR PRESIDENTE

Security Level: Email, Account Authentication
 (None)

Electronic Record and Signature Disclosure:
 Accepted: 2/21/2025 1:03:22 PM
 ID: af90feab-20ff-479c-8624-3061a8ca4300

Mauricio Scanavacca
 mauricio.scanavacca@hc.fm.usp.br
 Security Level: Email, Account Authentication
 (None)

Electronic Record and Signature Disclosure:
 Accepted: 2/24/2025 2:28:42 PM
 ID: 4953e228-8625-466a-bff8-b5042c9e5e7b

Adriana Victoria
 adriana.victoria@hc.fm.usp.br
 Diretora Executiva da Comissão Científica
 Security Level: Email, Account Authentication
 (None)

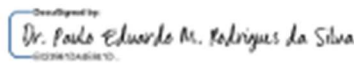
Electronic Record and Signature Disclosure:
 Accepted: 2/26/2025 7:48:48 AM
 ID: ea921f74-9fc3-48ae-96da-555edafa7c8d

Signature

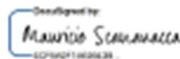
Digitally signed by

 Eng. Otávio A. M. Nese
DN: cn=Otavio Nese, o=fz.org.br

Signature Adoption: Pre-selected Style
 Using IP Address: 177.81.12.162
 Signed using mobile

Digitally signed by

 Dr. Paulo Eduardo M. Rodrigues da Silva
DN: cn=Paulo Eduardo M. Rodrigues da Silva, o=fz.org.br

Signature Adoption: Pre-selected Style
 Using IP Address: 187.106.32.164
 Signed using mobile

Digitally signed by

 MAURICIO SCANAVACCA
DN: cn=Mauricio Scanavacca, o=fm.usp.br

Signature Adoption: Pre-selected Style
 Using IP Address: 200.144.29.77

Digitally signed by

 Adriana Victoria
DN: cn=Adriana Victoria, o=fm.usp.br

Signature Adoption: Pre-selected Style
 Using IP Address: 200.144.29.77

Timestamp


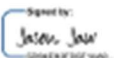

Sent: 2/21/2025 10:17:08 AM
 Viewed: 2/21/2025 11:36:55 AM
 Signed: 2/21/2025 11:37:13 AM

Sent: 2/21/2025 11:37:14 AM
 Viewed: 2/21/2025 1:03:22 PM
 Signed: 2/21/2025 1:03:28 PM

Sent: 2/21/2025 1:03:30 PM
 Resent: 2/24/2025 9:29:51 AM
 Viewed: 2/24/2025 2:28:42 PM
 Signed: 2/25/2025 9:30:19 AM

Sent: 2/25/2025 9:30:21 AM
 Resent: 2/25/2025 3:58:24 PM
 Viewed: 2/26/2025 7:48:48 AM
 Signed: 2/26/2025 7:49:09 AM

Signer Events	Signature	Timestamp
<p>Prof. Dr. Paulo Manuel Pego Fernandes paulopego@incor.usp.br Presidente da Comissão Científica Security Level: Email, Account Authentication (None)</p>	<p> Signature Adoption: Drawn on Device Using IP Address: 200.144.29.77</p>	<p>Sent: 2/26/2025 7:49:11 AM Resent: 2/26/2025 12:02:50 PM Viewed: 2/27/2025 5:30:17 AM Signed: 2/27/2025 5:30:36 AM</p>
<p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 2/27/2025 5:30:17 AM ID: 56c520b9-f6de-4992-a3b8-97ca58964680</p>		
<p>Jason Jaw jjaw@its.jnj.com Security Level: Email, Account Authentication (None)</p>	<p> Signature Adoption: Pre-selected Style Using IP Address: 66.215.166.129</p>	<p>Sent: 2/27/2025 5:30:38 AM Resent: 2/28/2025 4:17:27 PM Viewed: 2/28/2025 7:25:38 PM Signed: 2/28/2025 7:25:53 PM</p>
<p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 2/28/2025 7:25:38 PM ID: 11f53b90-ba8b-460d-bb50-a3c11fa8e7f3</p>		
<p>Kristen Giorgi kgorgi@its.jnj.com Security Level: Email, Account Authentication (None)</p>	<p>Completed Using IP Address: 199.65.29.22</p>	<p>Sent: 2/28/2025 7:25:55 PM Viewed: 2/28/2025 8:30:35 PM Signed: 2/28/2025 8:30:45 PM</p>
<p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 3/20/2024 1:15:25 PM ID: a183ea38-d77a-4ee8-a390-5b0feef48b2e</p>		
<p>Jennifer Currin jcurrin@its.jnj.com VP Scientific Affairs CSS Security Level: Email, Account Authentication (None)</p>	<p> Signature Adoption: Pre-selected Style Using IP Address: 99.123.155.185 Signed using mobile</p>	<p>Sent: 2/28/2025 8:30:48 PM Viewed: 3/2/2025 10:26:45 AM Signed: 3/3/2025 7:51:17 AM</p>
<p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 12/6/2023 11:51:50 AM ID: 93840d89-a43b-434c-befb-cd576bd4a02</p>		
In Person Signer Events	Signature	Timestamp
Editor Delivery Events	Status	Timestamp
Agent Delivery Events	Status	Timestamp
Intermediary Delivery Events	Status	Timestamp
Certified Delivery Events	Status	Timestamp
Carbon Copy Events	Status	Timestamp
Witness Events	Signature	Timestamp
Notary Events	Signature	Timestamp
Envelope Summary Events	Status	Timestamps
Envelope Sent	Hashed/Encrypted	2/21/2025 10:17:08 AM

Signer Events	Signature	Timestamp
<p>Prof. Dr. Paulo Manuel Pego Fernandes paulopego@incor.usp.br Presidente da Comissão Científica Security Level: Email, Account Authentication (None)</p> <p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 2/27/2025 5:30:17 AM ID: 56c520b9-f6da-4992-a3b8-97ca58964680</p>	<p> <small>Digitally signed by Paulo Manuel Pego Fernandes...</small></p> <p>Signature Adoption: Drawn on Device Using IP Address: 200.144.29.77</p>	<p>Sent: 2/26/2025 7:49:11 AM Resent: 2/26/2025 12:02:50 PM Viewed: 2/27/2025 5:30:17 AM Signed: 2/27/2025 5:30:36 AM</p>
<p>Jason Jaw jaw@its.jnj.com Security Level: Email, Account Authentication (None)</p> <p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 2/28/2025 7:25:38 PM ID: 11f53b90-be8b-460d-bb50-a3c11fa8e7f3</p>	<p> <small>Digitally signed by Jason Jaw...</small></p> <p>Signature Adoption: Pre-selected Style Using IP Address: 66.215.166.129</p>	<p>Sent: 2/27/2025 5:30:38 AM Resent: 2/28/2025 4:17:27 PM Viewed: 2/28/2025 7:25:38 PM Signed: 2/28/2025 7:25:53 PM</p>
<p>Kristen Giorgi kgjorgi@its.jnj.com Security Level: Email, Account Authentication (None)</p> <p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 3/20/2024 1:15:25 PM ID: a183ea38-d77a-4ee8-a390-5b0feef48b2e</p>	<p>Completed</p> <p>Using IP Address: 199.65.29.22</p>	<p>Sent: 2/28/2025 7:25:55 PM Viewed: 2/28/2025 8:30:35 PM Signed: 2/28/2025 8:30:45 PM</p>
<p>Jennifer Currin jcurrin@its.jnj.com VP Scientific Affairs CSS Security Level: Email, Account Authentication (None)</p> <p>Electronic Record and Signature Disclosure: Accepted: 12/6/2023 11:51:50 AM ID: 93840d89-a43b-434c-befb-cdf576bd4a02</p>	<p> <small>Digitally signed by Jennifer Currin...</small></p> <p>Signature Adoption: Pre-selected Style Using IP Address: 99.123.155.185 Signed using mobile</p>	<p>Sent: 2/28/2025 8:30:48 PM Viewed: 3/2/2025 10:26:45 AM Signed: 3/3/2025 7:51:17 AM</p>
In Person Signer Events	Signature	Timestamp
Editor Delivery Events	Status	Timestamp
Agent Delivery Events	Status	Timestamp
Intermediary Delivery Events	Status	Timestamp
Certified Delivery Events	Status	Timestamp
Carbon Copy Events	Status	Timestamp
Witness Events	Signature	Timestamp
Notary Events	Signature	Timestamp
Envelope Summary Events	Status	Timestamps
Envelope Sent	Hashed/Encrypted	2/21/2025 10:17:08 AM

Envelope Summary Events	Status	Timestamps
Certified Delivered	Security Checked	3/2/2025 10:26:45 AM
Signing Complete	Security Checked	3/3/2025 7:51:17 AM
Completed	Security Checked	3/3/2025 7:51:17 AM

Payment Events	Status	Timestamps
Electronic Record and Signature Disclosure		

Anexo E – Contrato de Doação de Material – Emenda 2



Biosense Webster, Inc.
31 Technology Drive,
Suite 200
Irvine, CA 92618 USA
www.biosensewebster.com

December 18, 2024

Mauricio Scanavacca, MD, PhD
Heart Institute (InCor) – University of Sao Paulo Medical School
Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44
Sao Paulo-SP, Brazil. 05403-000

RE: Pre- and post-radiofrequency ablation investigation of abnormal electric potentials on electrophysiologic study and its correlation with noninvasive complementary tests in patients with Brugada syndrome
Investigator Initiated Study Proposal: BWI-IIS-470

Dear Dr. Scanavacca,

I am pleased to inform you that Biosense Webster has reviewed and tentatively approved the above-cited Investigator Initiated Study for up to 32 Carto Patches, 32 NAVISTAR SMARTTOUCH Catheters, 32 DECANAV Catheters, 32 COOLFLOW Pump Tubing, and 32 Vizigo Sheaths. This grant approval is however subject to and conditional upon Fair Market Value assessment and execution of a Research Funding Agreement within a reasonable period of time from the date of this letter. Upon completion of the study, it is expected that the principal investigator will submit publication(s) to peer-review journal(s).

The next step in the process will be to negotiate a Research Funding Agreement between Biosense Webster and your institution. The manager of the IIS Program will be contacting you shortly to start this process. Please note that Biosense Webster does not provide indemnification, warranties for products provided as part of the IIS grant (if applicable), or insurance coverage in connection with research funding agreements. Should you or your institution be unable to agree to such terms, Biosense Webster will be unable to proceed with support for your Study.

During the process of contract negotiation, please submit the following regulatory documentation to attention of Angela Lu at alu15@es.inj.com

- Completed Detailed Protocol
- Curriculum Vitae & Medical License
- Ethics Committee Approval
- IRB Approval & IRB Approved Consent (if applicable)
- Case Report Forms (if applicable)

Please feel free to contact me at strved4@its.inj.com if you have any questions. We look forward to working closely with you to support this study.

Best regards,

Swati Trivedi

Electronically signed by: Swati Trivedi
Reason: I have reviewed this document
Date: Dec 18, 2024 02:07 EST

Swati Trivedi
Associate Director, Clinical Science & External Research







2024.12.18 IIS-470 Approval Letter

Final Audit Report

2024-12-19

Created:	2024-12-19
By:	Angela Lu (ALu15@ITS.JNJ.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAC9_4QLwbHbDxsBOzGf8uGXazOiq97JE

"2024.12.18 IIS-470 Approval Letter" History

-  Document created by Angela Lu (ALu15@ITS.JNJ.com)
2024-12-19 - 3:26:23 AM GMT - IP address: 136.226.67.18
-  Document emailed to Swati Trivedi (strived4@ITS.JNJ.com) for signature
2024-12-19 - 3:26:44 AM GMT
-  Email viewed by Swati Trivedi (strived4@ITS.JNJ.com)
2024-12-19 - 5:05:28 AM GMT - IP address: 136.226.64.250
-  Swati Trivedi (strived4@ITS.JNJ.com) authenticated with Adobe Acrobat Sign.
Challenge: The user clicked on the signature field: 'Signature 1'.
2024-12-19 - 5:06:17 AM GMT
-  Document e-signed by Swati Trivedi (strived4@ITS.JNJ.com)
Signing reason: I have reviewed this document
Signature Date: 2024-12-19 - 5:07:22 AM GMT - Time Source: server - IP address: 136.226.64.250
-  Agreement completed.
2024-12-19 - 5:07:22 AM GMT