

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

EDUARDO NOLLA SILVA PEREIRA

Estudo da avaliação do eletrocardiograma durante o teste de inclinação com derivações superiores em pacientes com Síndrome de Brugada

São Paulo
2026

EDUARDO NOLLA SILVA PEREIRA

Estudo da avaliação do eletrocardiograma durante o teste de inclinação com derivações superiores em pacientes com Síndrome de Brugada

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Francisco Carlos da Costa
Darrieux

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

Pereira, Eduardo Nolla Silva

Estudo da avaliação do eletrocardiograma durante o teste de inclinação com derivações superiores em pacientes com Síndrome de Brugada / Eduardo Nolla Silva Pereira; Francisco Carlos da Costa Darrieux, orientador. -- São Paulo, 2026.

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

1.Síndrome de Brugada 2.Teste da mesa inclinada 3.Sistema nervoso autônomo I.Darrieux, Francisco Carlos da Costa, orient.
II.Título

USP/FM/DBD-326/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: PEREIRA, Eduardo Nolla Silva

Título: Estudo da avaliação do eletrocardiograma durante o teste de inclinação com derivações superiores em pacientes com Síndrome de Brugada

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de doutor
em Cardiologia.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr./Profa. Dra.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof. Dr./Profa. Dra.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof. Dr./Profa. Dra.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____

DEDICATÓRIA

Aos pacientes com doenças raras. Que continuemos a busca para ajudar as minorias. Os mesmos se ofereceram para ajudar minha pesquisa sem nenhum ganho.

À ciência. Que continuemos em busca das melhores evidências para os nossos
pacientes.

À minha esposa Bertha, que trilha ao meu lado para sermos uma família melhor
para nossa filha.

À Nina. Você é uma luz na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Darrieux, meu orientador: seu conhecimento sobre diversos temas sempre me impressiona. Agradeço pela sua dedicação aos *fellows* de arritmia. Desde o início, o senhor me incentivou no doutorado e me fez acreditar que seria possível. Sou muito grato por essa oportunidade.

À Gabrielle Pessente, por toda ajuda no início do doutorado. Seus esforços foram muito importantes em momentos que tive vontade de desistir. Uma peça importantíssima presente em São Paulo me ajudando enquanto eu estava em Minas Gerais.

À Dra Denise Hachul pela ajuda no doutorado. Um conhecimento enorme em disautonomia e uma capacidade impressionante de escrita.

À Dra Luciana Sacilotto por ter sido incrível desde a época do *fellow*. Sempre sendo acessível e empática. Uma das pessoas mais queridas que eu conheço. Sem suas tabelas nada seria possível.

À Dra Tan que por diversas vezes me recebeu para me ajudar a fazer os testes de inclinação.

Aos assistentes da equipe de arritmologia Incor: Dra Sália Bueno, Dr Esteban Rivarola e Dr Nemer Pichara. Ao Prof Dr Mauricio Scanavacca pela confiança.

Às secretárias Roberta e Simone. Quantas vezes vocês me ajudaram de forma distante.

Ao Hospital Odilon Behrens. Principalmente Dr Reginaldo Valácio e Dr Leonardo Paixão. Me ensinaram a importância da humildade e empatia com os pacientes. Vocês foram os alicerces do meu conhecimento.

Ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Principalmente Dr Marco Paulo. Me ensinou o caminho árduo do estudo e foco nos pacientes para ser o melhor possível. Sua dedicação é contagiante.

Aos casais Daniel/Amanda e Ciro/Nathalia. Me deram local para ficar nas diversas idas a São Paulo, sempre com boas conversas e comida.

Agradeço a minha mãe Lana. Você sacrificou tanto por mim. Esteve ao meu lado todos os momentos. Não há palavras para poder te agradecer por tudo.

Ao meu pai João. Por ser uma inspiração de trabalho árduo e esforço. Sempre se dedicando à medicina e aos pacientes.

Ao meu irmão Rafael por sempre estar me ajudando, meu irmão e amigo.

Aos meus tios Victor e Margot. Foram segundos pais para mim.

À minha esposa Bertha, que sempre torce e me incentiva a ser alguém melhor. Nunca me deixando para baixo. Sem você não teria tantas conquistas. Minha parceira em todas as lutas.

*"A vida é breve, a arte é longa, a oportunidade passageira,
a experiência enganosa, e o julgamento difícil."*

Hipócrates

Pereira ENS. Estudo da avaliação do eletrocardiograma durante o teste de inclinação com derivações superiores em pacientes com Síndrome de Brugada. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026

Introdução: O padrão eletrocardiográfico tipo 1 de Brugada (PBr1) varia de acordo com influências autonômicas. O teste de inclinação (TI) induz alterações tanto na atividade simpática quanto parassimpática, podendo fornecer informações sobre o comportamento dinâmico do PBr1 quando combinado com o posicionamento de derivações precordiais superiores. A capacidade de desmascarar o PBr1 durante o estímulo vagal no TI e o significado clínico da variabilidade do PBr1 durante o TI permanecem pouco definidos.

Métodos: Este estudo transversal avaliou pacientes com Síndrome de Brugada, previamente confirmada, submetidos ao TI com monitoramento contínuo do eletrocardiograma por meio de derivações precordiais superiores. O comportamento do PBr1 foi avaliado durante fases predefinidas: posição supina basal, inclinação ortostática, administração de nitrato, recuperação e síncope quando presente. Posteriormente, as características clínicas e os resultados do teste foram analisados quanto às associações com a expressão dinâmica do PBr1.

Resultados: Quarenta e quatro pacientes (idade média de 49 anos; 72,7% homens) foram incluídos. Trinta e cinco pacientes (79,5%) apresentavam PBr1 espontâneo e nove (20,5%) apresentavam a PBr1 fármaco-induzido. A expressão do PBr1 variou de forma dinâmica e heterogênea durante o TI. Nenhum paciente sem PBr1 à admissão desenvolveu o padrão em qualquer fase do teste. Trinta pacientes (68,2%) permaneceram negativos ao longo de todo o teste, cinco perderam o padrão durante o exame (11,4%) e nove (20,5%) apresentaram PBr1 persistente em todas as fases. O PBr1 persistente e transitório foi associado a maior frequência de síncope presumivelmente arritmica e o PBr1 persistente foi associado ao implante de cardioversor-desfibrilador implantável ($p<0,05$). Não ocorreram arritmias atriais ou ventriculares, nem complicações relacionadas ao dispositivo.

Conclusões: O TI com derivações precordiais superiores não desmascarou o PBr1 e não deve ser utilizado como ferramenta de provocação diagnóstica. No entanto, permite a caracterização da modulação autonômica e da estabilidade fenotípica na síndrome de Brugada. Qualquer relevância prognóstica potencial do comportamento dinâmico do PBr1 permanece especulativa e requer avaliação em estudos prospectivos com poder estatístico adequado.

Palavras-Chave: Síndrome de Brugada. Teste da mesa inclinada. Sistema nervoso autônomo.

Pereira ENS. Electrocardiographic evaluation during tilt table testing using superior leads in patients with Brugada Syndrome [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2026.

Introduction: The Brugada type 1 electrocardiographic pattern (BrP1) varies according to autonomic influences. Tilt table testing (TTT) induces changes in both sympathetic and parasympathetic activity, potentially providing information about the dynamic behavior of BrP1 when combined with high precordial lead positioning. The ability to unmask BrP1 during vagal stimulation in TTT, and the clinical significance of BrP1 variability during TTT, remain poorly defined.

Methods: This cross-sectional study evaluated patients with previously confirmed Brugada Syndrome who underwent TTT with continuous electrocardiographic monitoring using high precordial leads. BrP1 behavior was assessed during predefined phases: baseline supine position, orthostatic tilt, nitrate administration, recovery, and syncope when present. Subsequently, clinical characteristics and test results were analyzed for associations with the dynamic expression of BrP1.

Results: Forty-four patients (mean age 49 years; 72.7% men) were included. Thirty-five patients (79.5%) had spontaneous BrP1, and nine (20.5%) had drug-induced BrP1. BrP1 expression varied dynamically and heterogeneously during TTT. No patient without BrP1 at admission developed the pattern at any phase of the test. Thirty patients (68.2%) remained negative throughout the entire test, five lost the pattern during the exam (11.4%), and nine (20.5%) exhibited persistent BrP1 across all phases. Persistent and transient BrP1 were associated with a higher frequency of presumably arrhythmic syncope, and persistent BrP1 was associated with implantable cardioverter-defibrillator implantation ($p<0.05$). No atrial or ventricular arrhythmias occurred, nor were there any device-related complications.

Conclusions: TTT with high precordial leads did not unmask BrP1 and should not be used as a diagnostic provocation tool. However, it allows for the characterization of autonomic modulation and phenotypic stability in Brugada syndrome. Any potential prognostic relevance of the dynamic behavior of BrP1 remains speculative and requires evaluation in prospective, adequately powered studies.

Keywords: Brugada syndrome. Tilt-table Test. Autonomic nervous system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Posicionamento dos eletrodos para registro de derivações superiores	23
Figura 2 -	Protocolo do teste de inclinação	25
Figura 3 -	Paciente representando o Grupo A	31
Figura 4 -	Paciente representando o Grupo B.....	32
Figura 5 -	Paciente representando o Grupo C.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição das características clínicas dos pacientes, teste de ajmalina, teste genético e estudo eletrofisiológico	27
Tabela 2 -	Avaliação da presença do PBr1 nas derivações superiores e inferiores durante o teste de inclinação	28
Tabela 3 -	Correlação entre os dados clínicos, teste genético, estudo eletrofisiológico, comportamento da pressão arterial, frequência cardíaca e as respostas hemodinâmicas com a presença ou não e sua manutenção ou não do PBr1 durante o teste de inclinação	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BRD	Bloqueio de ramo direito
D	Direito
DCI	Desfibrilador cardíaco implantável
DPI	Derivação precordial inferior
DPS	Derivação precordial superior
E	Esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
EEF	Estudo eletrofisiológico
EIC	Espaço intercostal
PBr1	Padrão de Brugada tipo 1
PRF	Período refratário ventricular
SBr	Síndrome de Brugada

RESUMO	9
Abstract.....	11
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	14
INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Síndrome de Brugada.....	16
1.2 Teste de ajmalina	17
1.3 Sistema nervoso autônomo e a Síndrome de Brugada.....	18
1.4 Teste de inclinação.....	18
1.5 Racional	19
2. OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo primário	20
2.2 Objetivos secundários	20
3. METODOLOGIA.....	21
3.1 Desenho do Estudo	21
3.2 Seleção dos participantes.....	21
3.3 Critérios de inclusão	21
3.4 Critérios de exclusão	21
3.5 Dados demográficos e história clínica.....	22
3.6 Teste de inclinação.....	22
3.7 Avaliação eletrocardiográfica durante o teste de inclinação.....	24
3.8 Análise estatística.....	25
4. RESULTADOS	26
4.1 Dados clínicos.....	26
4.2 Teste de ajmalina, teste genético e estudo eletrofisiológico	26
4.3 Achados eletrocardiográficos durante o teste de inclinação.....	27
4.4 Complicações	33
5. DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÕES.....	37
Citação completa dos artigos.....	38

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ARTIGOS PUBLICADOS.....	45
Artigo 1.....	45
Artigo 2.....	50

INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada (SBr) é uma doença de herança autossômica dominante, mais frequentemente observada em homens adultos (1), especialmente em países da Ásia, sendo sua prevalência aproximada de um para 1.000 a um para 10.000 indivíduos na população geral (2).

O padrão de Brugada tipo 1 (PBr1) é caracterizado pelo supra desnivelamento do segmento ST e ondas T negativas nas derivações precordiais V1 a V2 do eletrocardiograma, associado à predisposição de fibrilação ventricular espontânea e morte súbita. Primeiramente descrita por Martini em 1989 (3), a partir de 1992, após a publicação de uma série de pacientes com essas características pelos irmãos Pedro e Ramon Brugada, passou a ser conhecida como SBr (4).

Mutações no gene SCN5A, que codifica a subunidade alfa no canal de sódio cardíaco (Nav1.5), são as mais comumente associadas à doença, embora tenham sido identificadas em apenas 11 a 35% dos pacientes (5,6). Até o momento, foram descritas mais de 300 mutações no gene SCN5A que cursam com alteração da fase zero e um do potencial de ação cardíaco (7,8).

O PBr1 é caracterizado pela elevação de 2 mm ou mais do ponto J nas derivações V1 e V2, seguido de um descenso lento do segmento ST com convexidade superior e terminando com a inversão da onda T (9,10). É atualmente o único padrão eletrocardiográfico aceito como diagnóstico de certeza. Os padrões antes denominados de tipo 2 e 3, agora são considerados um único grupo como “não tipo 1” e são caracterizados pela elevação do segmento ST de 1 a 2mV, com morfologia em sela e onda T positiva (9–11).

Essa síndrome costuma se manifestar em indivíduos sem cardiopatia estrutural aparente, porém associada a um alto risco de arritmias ventriculares malignas e morte súbita (4,12). Apesar de inicialmente descrito nas derivações convencionais V1 a V3, o PBr1 pode ser obtido por meio de modificação da posição dos eletrodos, o que provoca sensibilização do eletrocardiograma: os eletrodos são alocados em regiões paraesternais direita (D) e esquerda (E) mais altas no tórax, ou seja, no segundo, terceiro e quarto espaços intercostais (EIC) (13,14).

Um dos grandes desafios na abordagem diagnóstica e terapêutica dos pacientes com SBr é o fato de que as alterações clássicas eletrocardiográficas nem sempre são persistentes (15,16).

Assim, é de fundamental importância compreender a natureza dinâmica da doença. Outros métodos diagnósticos complementares podem auxiliar neste aspecto (16–19).

Quando um paciente apresenta o eletrocardiograma (ECG) com PBr1 algumas questões precisam ser resolvidas, em especial as relacionadas ao real diagnóstico (afastar fenocópias) e ao prognóstico, uma vez que a confirmação da SBr implica em risco potencial de morte súbita em indivíduos aparentemente saudáveis. A história de síncope inexplicada ou evento arritmico prévio caracteriza um dos principais fatores de risco, além de caracterizar os pacientes com maior benefício do desfibrilador cardíaco implantável (DCI) (20). Além disso, aproximadamente 12% dos pacientes com SBr que não apresentam inicialmente o PBr1, ou seja, aqueles com o outrora padrão tipo 2 ou 3 ou um ECG normal, podem desenvolver o PBr1 em algum momento, seja espontaneamente ou após a provocação com medicamentos, sendo em geral o padrão espontâneo confirmado após uma média de 17 meses de seguimento (21). O PBr1 espontâneo representa maior risco em relação ao induzido por fármacos (22). Além da sensibilização farmacológica, outros fatores podem deflagrar o PBr1, tais como febre e alguns medicamentos, principalmente os bloqueadores do canal de sódio (23).

Entretanto, para os pacientes sem história de síncope ou evento arritmico, ainda não está bem definida a melhor forma de estratificação de risco (10). O estudo eletrofisiológico (EEF) tem sido utilizado, porém o valor preditivo desta ferramenta ainda é controverso (24,25).

1.2 Teste de ajmalina

A infusão de ajmalina é aplicada na avaliação de pacientes com suspeita de SBr pela sua propriedade de desmascarar o PBr1. É capaz de diagnosticar em 30 a 50% dos casos (20,26), assim como outros antiarrítmicos da classe 1, por acentuarem a elevação do segmento ST (27–29).

A ajmalina endovenosa tem meia vida curta e alto poder de bloqueio dos canais de sódio (27,28,30,31). Sua infusão é considerada segura, porém pode desencadear arritmias ventriculares em 0,3 a 15% dos casos, sendo a maioria autolimitada (28,32–35).

No caso das fenocópias, o teste de ajmalina é sempre negativo (36).

É importante ressaltar que este fármaco não é amplamente disponível no Brasil, exceto por importação.

1.3 Sistema nervoso autônomo e a Síndrome de Brugada

A ocorrência de fibrilação ventricular e morte súbita cardíaca na SBr ocorre com mais frequência no período noturno (37–40). A modulação do sistema nervoso autônomo, particularmente o aumento do tônus vagal é considerado um dos gatilhos responsáveis pelos eventos arrítmicos nesses pacientes (39,41,42). Por esse motivo, a estimulação do sistema nervoso parassimpático tem sido utilizada para sensibilização e estratificação de risco quando induz o PBr1.

Considerando que o aumento do tônus vagal pode desmascarar o PBr1, os métodos diagnósticos empregados para esta finalidade são a monitorização eletrocardiográfica com Holter de 24 horas (para observação das alterações dinâmicas do ECG durante períodos de maior vagotonia, como o noturno ou o pós prandial) e a fase de recuperação do teste ergométrico, a qual com a interrupção do exercício, faz com que a atividade vagal seja exacerbada e o PBr1 possa ser desmascarado (16–18).

1.4 Teste de inclinação

Desde o estudo inicial de Kenny e colaboradores em 1986 (43), o teste de inclinação (TI) tem demonstrado segurança e efetividade para identificar pacientes susceptíveis a síncope vasovagais entre aqueles com síncope de origem inexplicada. A postura ortostática passiva promove redução do retorno venoso, com consequente estimulação do arco barorreflexo e aumento da atividade simpática sobre o sistema cardiovascular. A liberação de norepinefrina pelo sistema nervoso central provoca aumento do inotropismo e cronotropismo cardíaco e da resistência vascular periférica. A não compensação da volemia central observada em indivíduos susceptíveis, origina-se na maioria das vezes de uma deficiência da vasorreatividade periférica. O incremento da frequência e inotropismo cardíacos, numa cavidade ventricular “vazia” pelo retorno venoso insuficiente, estimula os receptores mecânicos intramiocárdicos, cuja resposta eferente é a exacerbção da atividade vagal e a supressão da atividade simpática sobre o sistema cardiovascular, com consequente hipotensão e bradicardia, caracterizando o reflexo vasovagal (43).

Mesmo quando o TI é negativo, quando o reflexo vagal não é deflagrado, o reposicionamento da maca da postura ortostática para horizontal ou de *Trendelenburg* provoca

aumento súbito da volemia central e uma importante modificação do balanço autonômico do paciente, com supressão simpática e aumento da atividade vagal (44,45).

Esses são os dois momentos (síncope e reposicionamento da maca para horizontal) do TI nos quais o surgimento ou exacerbação do PBr1 podem ser observados.

Yokokawa e colaboradores (46), avaliando 46 pacientes portadores do PBr1 espontâneo no ECG convencional e 35 indivíduos controles, observaram que a ocorrência de síncope vasovagal foi mais comum em pacientes com SBr e que houve elevação do segmento ST em derivações precordiais direitas em 69% dos pacientes durante o TI.

1.5 Racional

Embora pouco tenha sido estudado na literatura até o momento, por ser um método não invasivo, pouco oneroso e de fácil execução, o TI pode ser mais uma ferramenta a ser empregada na confirmação diagnóstica da SBr. Não há também estudos avaliando essas possíveis alterações dinâmicas do eletrocardiograma com a colocação de eletrodos em posições superiores nas derivações precordiais, durante o teste de inclinação, bem como a associação desses achados com eventos arrítmicos.

Consideramos que a monitorização do ECG de pacientes com suspeita de SBr durante as diversas fases do TI, utilizando derivações precordiais superiores, poderia facilitar o aparecimento do PBr1 e suas alterações eletrocardiográficas durante os vários momentos do teste.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Avaliar se o TI com monitorização eletrocardiográfica utilizando derivações precordiais superiores resulta no aparecimento do PBr1.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar a relação entre os achados eletrocardiográficos do PBr1 e a temporalidade no exame;
- Avaliar a relação entre o surgimento do PBr1 no TI e características clínicas, teste genético, estudo eletrofisiológico.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de natureza exploratória, prospectivo, transversal, com análise de associação de dados, cuja principal hipótese é a de que o TI com monitorização eletrocardiográfica utilizando derivações precordiais superiores resulta no aparecimento do PBr1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (protocolo nº 54223421.8.0000.0068)

3.2 Seleção dos participantes

Foram selecionados participantes com SBr tipo 1 espontâneo ou fármaco induzido a partir de um banco de dados do Ambulatório da Unidade Clínica de Arritmias Cardíacas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

3.3 Critérios de inclusão

- Foram incluídos pacientes com idade superior ou igual a 18 anos e com PBr1 em uma ou mais derivações precordiais direitas, espontâneo ou induzido por bloqueadores dos canais de sódio (ajmalina, flecainida, procainamida ou pilsicainide), com eletrodos alocados no 2º, 3º ou 4º EIC (19);
- Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A) no momento da inclusão.

3.4 Critérios de exclusão

- Pacientes que já tivessem realizado ablação para prevenção de arritmias em SBr;
- Arritmias ventriculares malignas nos últimos 6 meses

3.5 Dados demográficos e história clínica

a. Dados de anamnese:

Foram coletados os seguintes dados: idade, gênero, história familiar de morte súbita precoce (<45 anos), síncope arritmica ou não arritmica, outras arritmias associadas, morte súbita abortada, respiração agônica noturna, presença de DCI e se foi indicado como profilaxia primária ou secundário, choque prévio e se o choque foi apropriado ou inapropriado.

b. Exames subsidiários não obrigatórios obtidos através de coleta de dados quando disponível:

Teste genético

Teste de ajmalina

Estudo eletrofisiológico

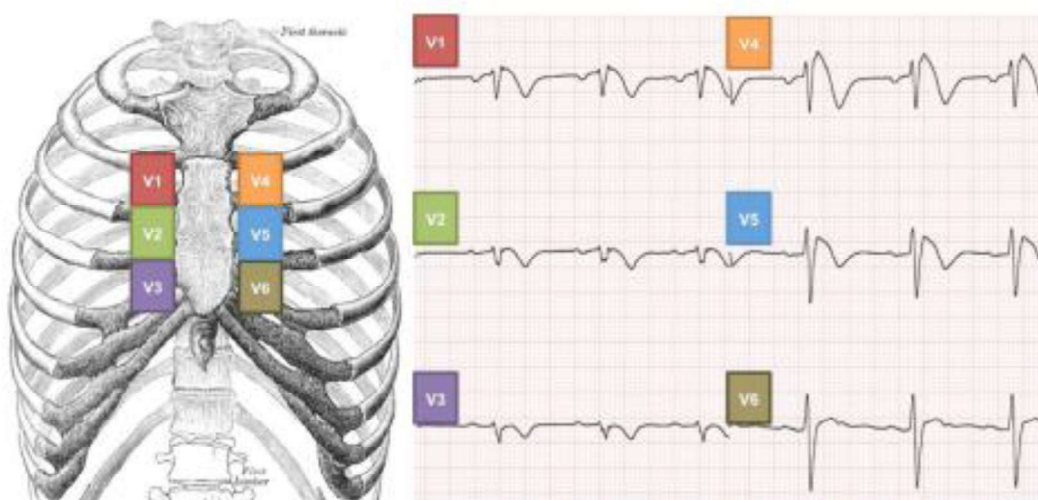
3.6 Teste de inclinação

Os pacientes foram submetidos ao TI em jejum, em um ambiente com pouca luminosidade e com o mínimo de ruídos ambientais. Os medicamentos usados em nível ambulatorial foram mantidos.

Para a realização do TI, foi utilizada uma maca inclinável motorizada (prancha ortostática - Carci Ind. e Com. - São Paulo), com cintos de segurança, plataforma para os pés e inclinação ortostática máxima de 70° e mínima de 30°.

Em decúbito dorsal horizontal, os pacientes foram monitorizados de forma contínua e não invasiva quanto à pressão arterial, com monitor digital e quanto ao eletrocardiograma, com eletrodos alocados no segundo, terceiro e quarto EIC direito e esquerdo (Figura 1).

Figura 1 - Posicionamento dos eletrodos para registro de derivações superiores.



Fonte: Gentilmente cedida por Luciana Sacilotto(8)

Os pacientes permaneceram em repouso por 5 minutos, em decúbito dorsal horizontal. Na sequência do procedimento foi feita a inclinação da maca, em aproximadamente 10 a 15 segundos, até 70° em ortostase, posição na qual os pacientes foram observados por mais 20 minutos. Caso não fosse administrado o nitrato, o paciente permanecia nessa posição por 40 minutos.

Caso não houvesse sintomas, poderia ser administrado comprimido de 1,25mg de dinitrato de isossorbida via sublingual e mantida a monitorização em ortostase por mais 20 minutos ou até a ocorrência de critérios de positividade do exame: queda da pressão arterial sistólica >30 mmHg com ou sem queda da frequência cardíaca, associada a sintomas pré sincopais, ou síncope/ou arritmia ventricular. A maca era imediatamente reposicionada em *Trendelenburg* e, se necessário, o paciente era submetido a medidas para correção das alterações hemodinâmicas ou reversão de arritmias.

De acordo com o comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca, as respostas hemodinâmicas positivas foram classificadas, de acordo com European Federation of Autonomic Societies (47), em:

- vasodepressora: queda da pressão arterial sem alteração significativa da frequência cardíaca;
- mista: hipotensão arterial com concomitante queda da frequência cardíaca;
- cardioinibitória: queda da frequência cardíaca acentuada podendo ser dividido em duas apresentações. 2a: queda da frequência cardíaca abaixo de 40

batimentos/minuto por mais de 10 segundos, sem que ocorra assistolia maior que 3 segundos e 2b: assistolia maior que 3 segundos;

- síndrome postural ortostática taquicardizante: aumento da FC superior a 30% em relação à basal, durante o período de monitorização em decúbito ortostático, ou frequência cardíaca >120 batimentos/ minuto nos primeiros 10 minutos de ortostase passiva, com sintomas de intolerância postural, porém sem queda significativa da PA nem ocorrência do reflexo vasovagal.

3.7 Avaliação eletrocardiográfica durante o teste de inclinação

Durante o teste de inclinação (TI), foram incluídas e definidas as seguintes fases na avaliação eletrocardiográfica:

- **T1:** 5 minutos de repouso em decúbito dorsal;
- **T2:** 20 minutos iniciais de inclinação ortostática se usar nitrato e 40 minutos se não utilizar nitrato;
- **T3:** 20 min após administração de medicação sensibilizante SL;
- **T4:** imediatamente depois do reposicionamento da maca em decúbito horizontal em *Trendelenburg*;
- **TS:** ocorrência do reflexo vasovagal e/ou síncope. (figura 2).

As alterações eletrocardiográficas foram consideradas positivas em caso de elevação de 2 mm ou mais do ponto J em qualquer uma das derivações superiores, seguido de um descenso lento do segmento ST com convexidade superior e terminando com a inversão da onda T. Foi também feita a avaliação caso houvesse o desaparecimento do PBr1 durante algum momento do teste. As alterações eletrocardiográficas foram avaliadas por dois arritmologistas de forma independente e não cega. Em caso de discordância, um terceiro arritmologista avaliava o eletrocardiograma de forma cega.

4. RESULTADOS

4.1 Dados clínicos

Foram realizados TI em 44 pacientes no período de maio/2022 até setembro/2025. Os dados gerais dos pacientes estão descritos na tabela 1. A idade média foi de $49,1 \pm 14,7$ anos. O sexo masculino foi mais frequente em 32 pacientes (72,7%). A história familiar positiva para morte súbita estava presente em 29 (65,9%) pacientes.

Em relação à doença, a SBr era espontânea em 35 casos (79,5%) e fármaco-induzida em 9 pacientes (20,5%). A presença de síncope presumidamente arritmica prévia estava presente em 3 pacientes (6,8%) e síncope não arritmicas em 7 pacientes (15,9%). Morte súbita abortada estava presente em 2 pacientes (4,5%) e respiração agônica noturna em 9 pacientes (20,5%).

Em relação à presença de dispositivos implantáveis, 17 pacientes (38,6%) possuíam um DCI, sendo 13 (29,5%) para profilaxia primária e 4 (9,1%) para profilaxia secundária. Entre os portadores de DCI, 8 (47,1%) tiveram pelo menos um choque, sendo 3 choques apropriados e 6 choques não apropriados (um paciente teve os dois eventos). O motivo dos choques inapropriados foram: *oversensing* de onda T, fibrilação atrial, taquicardia paroxística supra ventricular (n=2) e disfunção de eletrodo (n=2).

4.2 Teste de ajmalina, teste genético e estudo eletrofisiológico

Foram realizados 14 testes de ajmalina. Todos foram positivos, uma vez que se fosse negativo o paciente não entraria no estudo (critério de inclusão era PBrI espontâneo ou fármaco-induzido). Cinco desses pacientes eventualmente apresentam o PBrI de forma espontânea sendo reclassificados como SBr espontâneo.

O teste genético foi realizado em 30 (68,1%) pacientes, sendo encontrada uma variante provavelmente patogênica ou patogênica em 9 (30%) e de significado incerto ou não presente em 21 (70%) pacientes.

O EEF foi realizado em 26 pacientes (59,1%). A avaliação do período refratário ventricular foi avaliada e descrita em 17 exames, sendo essa medida menor que 200ms em 4/17 (23,5%) pacientes e acima de 200ms em 13/17 (76,5%) pacientes. A presença de arritmia ventricular induzida esteve presente em 11/26 (42,3%) casos e ausente em 15/26 (57,7%) casos.

Variáveis	Descrição (n=44)
Idade média $\pm$ Desvio padrão	49.1 $\pm$ 14,7
Sexo masculino, n (%)	32 (72,7)
SBr espontâneo, n (%)	35 (79,5)
SBr fármaco-induzido, n (%)	9 (20,5)
História familiar de morte súbita, n (%)	29 (65,9)
Síncope arritmica, n (%)	3 (6,8)
Síncope não arritmica, n (%)	7 (15,9)
Morte súbita abortada, n (%)	2 (4,5)
Respiração agônica noturna, n (%)	9 (20,5)
Teste genético positivo*, n/N (%)	9/30 (30)
Implante de DCI, n (%)	17 (38,6)
DCI para prevenção primária, n (%)	13 (29,5)
DCI para prevenção secundária, n (%)	4 (9,1)
Choque de DCI, n/N (%)	8/17 (47,1)
Choque de DCI apropriado, n/N (%)	3/17 (17,6)
Choque de DCI inapropriado, n/N (%)	6/17 (35,3)
Estudo eletrofisiológico, n (%)	26 (59,1)
PRF<200 ms, n/N (%)	4/17 (23,5)
Arritmia ventricular induzida no EEF, n/N (%)	11/26 (42,3)

Tabela 1: Descrição das características clínicas dos 44 pacientes, teste de ajmalina, teste genético e estudo eletrofisiológico. DCI: desfibrilador cardíaco implantável; PRF: período refratário ventricular. *Teste genético foi considerado positivo quando o resultado foi patogênico ou provavelmente patogênico.

4.3 Achados eletrocardiográficos durante o teste de inclinação

Foram analisados os comportamentos eletrocardiográficos dinâmicos durante o TI. O padrão foi positivo nas derivações precordiais superiores (DPS) em 14 (31,8%) pacientes, sendo que 5 pacientes também tinham o PBr1 em derivações precordiais inferiores (DPI). Nenhum paciente apresentou o PBr1 somente em DPI (tabela 2).

Presença do PBr1 durante o teste				
Todos os pacientes n=44				
T1 DPS n (%)	T2 DPS n (%)	T3 DPS n/N (%)	T4 DPS n/N (%)	TS DPS n/N (%)
14 (31,8)	9 (20,5)	4/21 (19)	10/36 (27,8)	2/8 (25)
T1 DPI n (%)	T2 DPI n (%)	T3 DPI n/N (%)	T4 DPI n/N (%)	TS DPI n/N (%)
5 (11,4)	4 (9,1)	1/21 (4,8)	5/36 (13,9)	0/8 (0)
Grupo A (%): 30 (68,2) / Grupo B (%): 5 (11,4) / Grupo C (%): 9 (20,5)				
Protocolo COM nitrato n=21				
T1 DPS n (%)	T2 DPS n (%)	T3 DPS n (%)	T4 DPS n/N (%)	TS DPS n/N (%)
7 (33,3)	4 (19)	4 (19)	4/15 (26,7)	1/6 (16,7)
T1 DPI n (%)	T2 DPI n (%)	T3 DPI n (%)	T4 DPI n/N (%)	TS DPI n/N (%)
1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0)	1/15 (6,7)	0/6 (0)
Grupo A (%): 14 (66,7) / Grupo B (%): 3 (14,3) / Grupo C (%): 4 (19)				
Protocolo SEM nitrato n=23				
T1 DPS n (%)	T2 DPS n (%)	T3 DPS	T4 DPS n/N (%)	TS DPS n/N (%)
7 (30,4)	5 (21,7)	-	6/21 (28,6)	1/2 (50)
T1 DPI n (%)	T2 DPI n (%)	T3 DPI	T4 DPI n/N (%)	TS DPI n/N (%)
4 (17,4)	3 (13)	-	4/21 (19,0)	0/2 (0)
Grupo A (%): 16 (69,6) / Grupo B (%): 2 (8,7) / Grupo C (%): 5 (21,7)				
Protocolo nos quais os pacientes tiveram síncope n=8				
T1 DPS n (%)	T2 DPS n (%)	T3 DPS n/N (%)	T4 DPS n/N (%)	TS DPS n (%)
3 (37,5)	1 (12,5)	1/6 (16,7)	-	2/8 (25)
T1 DPI n (%)	T2 DPI n (%)	T3 DPI n/N (%)	T4 DPI n/N (%)	TS DPI n (%)
0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Grupo A (%): 5 (62,5) / Grupo B (%): 2 (25) / Grupo C (%): 1 (12,5)				
Protocolo nos quais os pacientes NÃO tiveram síncope n=36				
T1 DPS n (%)	T2 DPS n (%)	T3 DPS n/N (%)	T4 DPS n (%)	TS DPS n (%)
11 (30,5)	8 (22,2)	3/15 (20)	10 (27,8)	-
T1 DPI n (%)	T2 DPI n (%)	T3 DPI n/N (%)	T4 DPI n (%)	TS DPI n (%)
5 (13,9)	4 (11,1)	0/15 (0)	5 (13,9)	-
Grupo A (%): 25 (69,4) / Grupo B (%): 3 (8,3) / Grupo C (%): 8 (22,2)				

Tabela 2. Avaliação da presença do PBr1 nas derivações superiores e inferiores durante o teste de inclinação. Grupo A: Ausência do PBr1 na admissão e se manteve sem o PBr1 durante todo o exame; Grupo B: Presença do PBr1 na admissão, porém com desaparecimento do PBr1 durante a inclinação; Grupo C: Presença do PBr1 e que se manteve durante todo o teste; PBr1: Padrão de Brugada tipo 1; T1: repouso em decúbito dorsal; T2: 20 ou 40 minutos iniciais de inclinação ortostática; T3: Após administração de nitrato durante 20 minutos; T4: Após reposicionamento da maca em decúbito horizontal em *Trendelenburg*; TS: ocorrência do reflexo vasovagal e/ou síncope.

Durante o T2, quando os pacientes eram inclinados antes do uso do nitrato ou inclinados sem o uso do nitrato, a presença do PBr1 em DPS ocorreu em 9 (20,5%) e em DPI em 4 desses pacientes. O desaparecimento do PBr1 durante o T2 em derivações superiores e inferiores ocorreu em 5 (35,7%) pacientes e em 1 (20%) paciente, respectivamente.

O protocolo com nitrato foi realizado em 21 dos TI (47,7%). Primeiro tentamos fazer os TI sem o nitrato para desmascarar o PBr1, porém como não tivemos sucesso, incorporamos o

nitrito no protocolo. Entre os pacientes submetidos ao exame com administração de nitrito (n=21), sete apresentavam o PBr1 na DPS e um na DPI no T1. Na fase T2, quatro apresentavam o PBr1 (em três pacientes o PBr1 desapareceu) na DPS e um na DPI no T1. Na fase T3 (avaliação eletrocardiográfica com o paciente inclinado após o uso do fármaco), observou-se manutenção do padrão PBr1 nas DPS em comparação à fase T2. Por outro lado, houve desaparecimento do PBr1 na DPI no único paciente que tinha o PBr1 presente. Desses pacientes, 6 apresentaram síncope. Na fase T4/TS 5 apresentavam o PBr1 na DPS e um na DPI (reapareceu o PBr1 em um paciente na DPS e um na DPI).

Durante o TI, 8 pacientes (18,2%) apresentaram síncope. Dentre eles, três exibiam o padrão PBr1 em DPS, e nenhum em DPI. Durante a fase de inclinação, somente um desses manteve o padrão PBr1. Após a ocorrência da síncope e o retorno para a posição de *Trendelenburg*, esse paciente manteve o PBr1, enquanto outro paciente passou a apresentar novamente o PBr1. Das 8 síncope ocorridas durante os TI, uma foi mista, duas foram cardioinibitórias, quatro vasodepressoras e uma foi considerada como resposta exagerada ao nitrito.

Nos pacientes que não tiveram síncope (n= 36; 81,8%), durante T4 (posição de *Trendelenburg* após final do teste), 10 pacientes (27,8%) mantiveram/retornaram o PBr1 em DPS e, desses dez pacientes, cinco também tinham o PBr1 em DPI.

Após estes resultados iniciais, em relação à mudança do PBr1 durante o teste, os pacientes foram divididos em 3 grupos (tabela 3):

Grupo A: Ausência do PBr1 na admissão e se manteve sem o PBr1 durante todo o exame (n=30; 68,2%); Apesar de não ter o PBr1 no início do teste, todos os pacientes já tinha o diagnóstico de SBr confirmado, seja espontâneo ou fármaco-induzido;

Grupo B: Presença do PBr1 na admissão, porém com desaparecimento do PBr1 durante a inclinação (n=5; 11,4%);

Grupo C: Presença do PBr1 na admissão e que se manteve durante todo o teste (n=9; 20,5%);

Nenhum paciente foi admitido sem o PBr1 e desmascarado durante o TI.

Variável	Grupo			P
	Grupo A N=30	Grupo B N=5	Grupo C N=9	
Idade em anos média $\pm$ DP	51,1 $\pm$ 15,8	52,8 $\pm$ 6	40,2 $\pm$ 11,4	0.126
Sexo feminino, n (%)	11 (36,7)	0 (0)	1 (11,1)	0.054
Morte súbita familiar, n (%)	19 (63,3)	3 (60)	7 (77,8)	0.681
Síncope arritmica, n (%)	0 (0)	1 (20)	2 (22,2)	0.025
Síncope não-arritmica, n (%)	6 (20)	1 (20)	0 (0)	0.171
Morte súbita abortada, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0.455
Respiração agônica noturna, n (%)	7 (23,3)	0 (0)	2 (22,2)	0.293
Implante de DCI, n (%)	8 (26,7)	1 (20)	8 (88,9)	0.010
DCI profilaxia primária, n (%)	6 (20)	1 (20)	6 (66,7)	-
DCI profilaxia secundária, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	2 (22,2)	-
Choque pelo DCI, n/N (%)	3/8 (37,5)	0/1 (0)	5/8 (62,5)	0,448
Choque pelo DCI apropriado, n/N (%)	2/8 (25)	0/1 (0)	1/8 (12,5)	0,639
Choque pelo DCI não apropriado, n/N (%)	2/8 (25)	0/1 (0)	4/8 (50)	0,560
Teste genético, n/N (%)	3/17 (17,6)	2/5 (40)	4/8 (50)	0,225
EEF, n (%)	18 (60)	2 (40)	6 (66,7)	0,617
PRV, n/N (%)	3/11 (27,3)	0/1 (0)	1/5 (20)	0,721
Arritmia ventricular induzida no EEF, n/N (%)	6/18 (33,3)	1/2 (50)	4/6 (66,7)	0,404
Síncope durante o TI, n (%)	5 (16,7)	2 (40)	1 (11,1)	0,289
Tipo de síncope				0,191
Mista, n/N (%)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	
Cardioinibitória, n/N (%)	0 (0)	1 (50)	1 (100)	
Vasodepressora, n/N (%)	3 (75)	1 (50)	0 (0)	
Resposta exagerada ao nitrato n/N	1/14 (7,1)	0/3 (0)	0/4 (0)	0,658

Tabela 3. Correlação entre os dados clínicos, teste genético, estudo eletrofisiológico, comportamento da pressão arterial, frequência cardíaca e as respostas hemodinâmicas com a presença ou não e sua manutenção ou não do PBr1 durante o teste de inclinação. Os únicos achados com diferença estatisticamente significativa foram a presença de síncope arritmica, mais comum nos pacientes do grupo C, e a presença de DCI mais comum nos pacientes do grupo C. DCI: Desfibrilador cardíaco implantável; EEF: Estudo eletrofisiológico; Grupo A: Ausência do PBr1 na admissão e se manteve sem o PBr1 durante todo o exame; Grupo B: Presença do PBr1 na admissão, porém desaparecendo o PBr1 durante algum tempo do teste de inclinação; Grupo C: Presença do PBr1 e que se manteve durante todo o teste; PBr1: Padrão de Brugada tipo 1; PRF: período refratário ventricular; TI: Teste de inclinação.

Foi feita uma correlação dos dados clínicos e outros testes com a variação do PBr1 durante o TI. A tabela 3 mostra que houve associação estatisticamente significativa na presença de síncope arritmica, de forma que no grupo A não houve síncope arritmica e no grupo B e C a prevalência de síncope arritmica foi de 20% e 22,2% respectivamente ($p = 0,025$). A presença de DCI foi menos presente nos grupos A e B em relação com o grupo C (26,7% x 20% x 88,9% respectivamente com $p = 0,010$).

Podem ser vistos nas figuras 3, 4 e 5 os exemplos de padrão do ECG do grupo A, B e C respectivamente. Na figura 3, o paciente não apresentou o PBr1 no TI. Na figura 4, o paciente apresentou o PBr1 em 5 derivações (2º EIC D, 3º EIC D, 4º EIC D, 2º EIC E e 3º EIC E), porém na fase de inclinação o PBr1 desapareceu em todas as derivações e na fase de recuperação o PBr1 retornou nas mesmas derivações. Na figura 5, o paciente apresentava o PBr1 nas seis derivações e manteve o PBr1 em todos os tempos do TI.

Figura 3 - Paciente representando o Grupo A. Apesar de ser portador da Síndrome de Brugada, durante o teste de inclinação o padrão de Brugada tipo 1 não foi evidenciado. D: Direito; E: Esquerdo; EIC: Espaço intercostal.

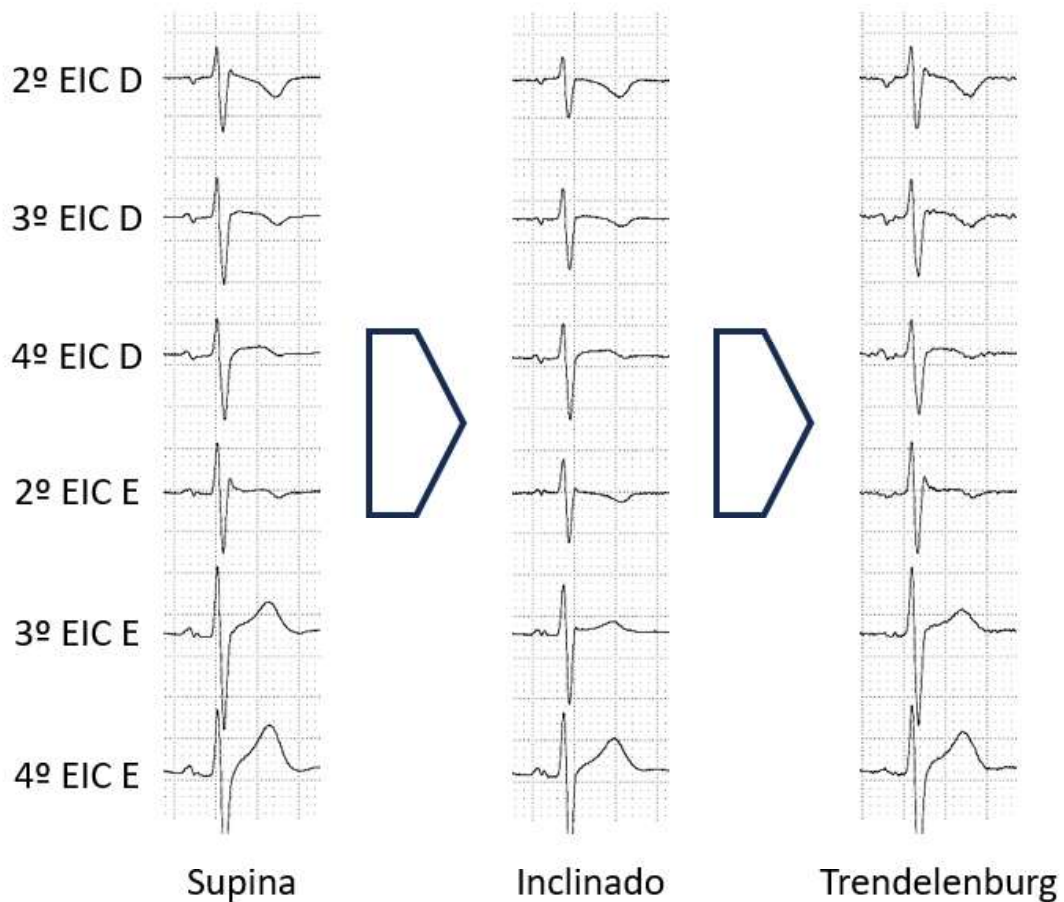


Figura 4: Paciente representando o Grupo B. O paciente apresenta o padrão de Brugada tipo 1 em 5 derivações (2º EIC D, 3º EIC D, 4º EIC D, 2º EIC E e 3º EIC E), porém na fase de inclinação o padrão desapareceu em todas as derivações e na fase de recuperação retornou nas mesmas derivações. D: Direito; E: Esquerdo; EIC: Espaço intercostal.

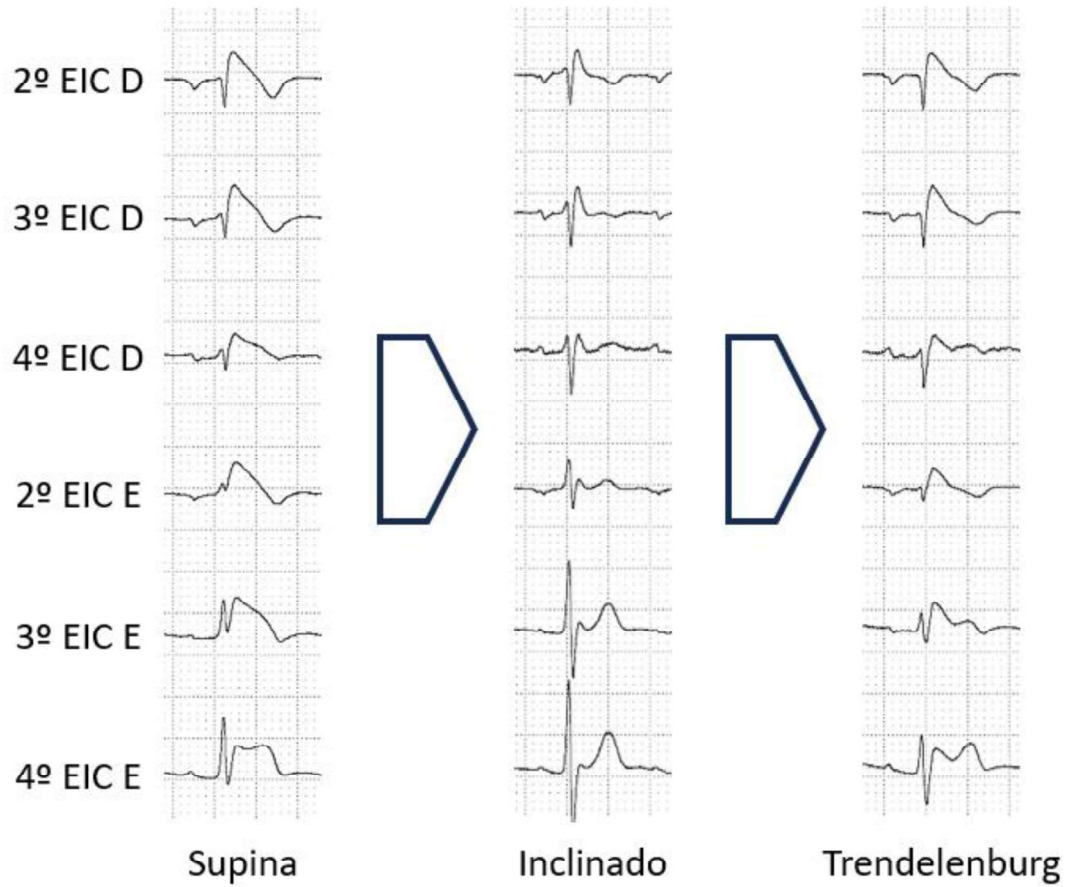
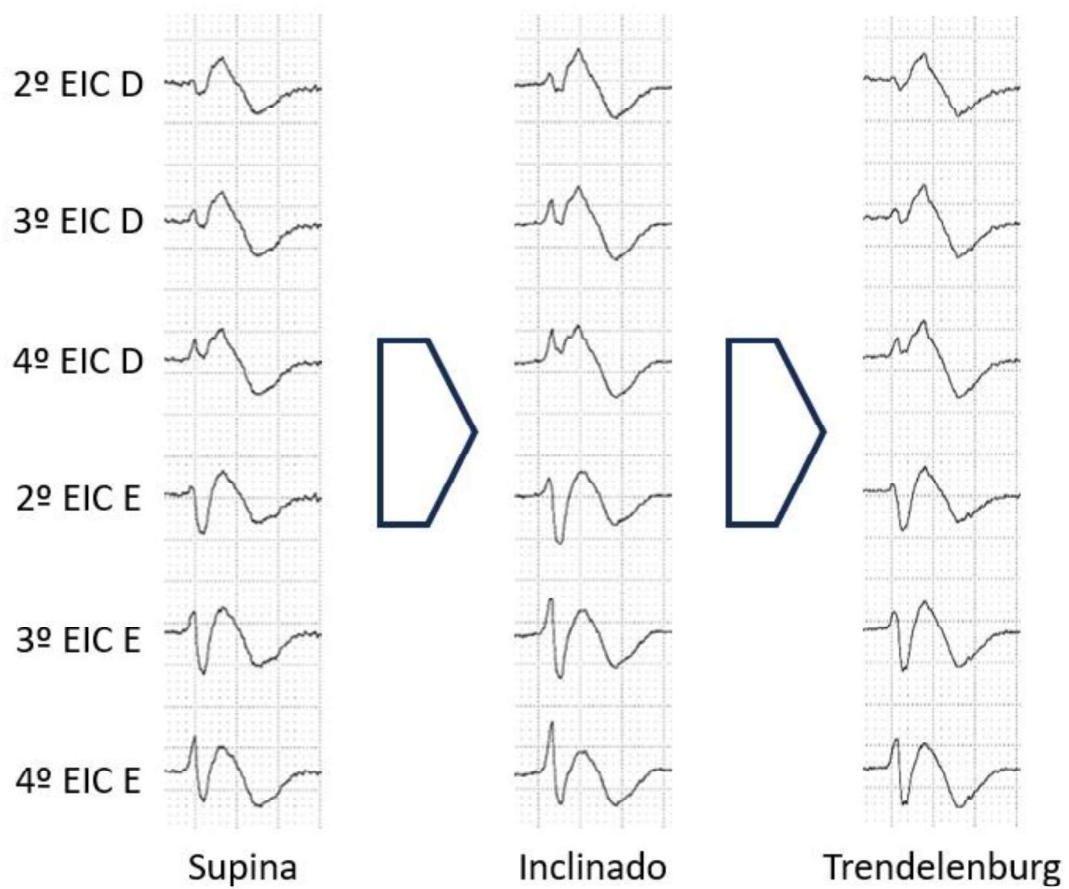


Figura 5: Paciente representando o Grupo C. O paciente apresentava o padrão de Brugada tipo 1 nas seis derivações e manteve em todos os momentos do teste. D: Direito; E: Esquerdo; EIC: Espaço intercostal.



4.4 Complicações

Não houve nenhuma complicação durante os 44 exames de TI. Nos episódios de síncope não houve trauma. Nenhum paciente apresentou arritmia atrial ou ventricular. Nos pacientes com DCI, também não houve complicações, sem ocorrência de choque.

5. DISCUSSÃO

Este estudo fornece a primeira avaliação sistemática do comportamento eletrocardiográfico dinâmico do PBr1 durante o TI com o uso de derivações precordiais superiores em uma coorte de pacientes com SBr. Ao expandir substancialmente esses dados preliminares, o presente estudo reforça a interação entre a modulação autonômica e a expressão fenotípica da SBr.

A expressão do PBr1 durante o TI mostrou-se altamente dinâmica, com os pacientes demonstrando respostas eletrocardiográficas variáveis ao longo das diferentes fases do exame. O predomínio da expressão do PBr1 nas derivações precordiais superiores reforça o valor diagnóstico já estabelecido do posicionamento das derivações precordiais altas na SBr e sugere que o monitoramento isolado pelo ECG convencional de 12 derivações provavelmente subestimaria a extensão dinâmica da expressão fenotípica durante a provocação autonômica (14,48).

O TI não revelou o PBr1 em nenhum paciente que não apresentasse o padrão já na admissão. Considerando que o teste foi incapaz de desmascarar o PBr1 mesmo em pacientes com diagnóstico confirmado de SBr, a ausência de um grupo controle de indivíduos sem SBr não representa uma limitação relevante nesse contexto, uma vez que o teste de inclinação seria virtualmente incapaz de induzir o PBr1 em pacientes que não possuem o substrato subjacente. Portanto, o principal achado deste estudo é que o TI não deve ser utilizado nem recomendado como ferramenta de provocação diagnóstica para desmascarar a SBr. Isso possui particular relevância clínica, visto que pacientes com suspeita de SBr — seja por história familiar da síndrome ou por sintomas como síncope ou morte súbita cardíaca abortada — requerem uma investigação diagnóstica criteriosa que inclui realização de ECG com posicionamento de derivações precordiais superiores em diferentes momentos e, quando necessário, provocação farmacológica com bloqueadores dos canais de sódio, como a ajmalina (1,4). Além disso, o teste ergométrico modificado com posicionamento de derivações precordiais superior também tem emergido como uma estratégia potencial para desmascarar o padrão eletrocardiográfico de Brugada (19,49).

A administração de nitrato foi introduzida no decorrer do estudo, resultando em heterogeneidade de protocolo entre os participantes. O achado principal deste estudo — de que o teste de inclinação ortostática não foi capaz de desmascarar o PBr1 — mostrou-se consistente independentemente da administração de nitratos. No entanto, a mudança de protocolo pode ter introduzido variabilidade nas observações secundárias, particularmente aquelas relacionadas ao

comportamento dinâmico do ECG durante as fases individuais do teste. Dado o tamanho amostral limitado, análises de acordo com o uso de nitratos não foram realizadas.

As alterações dinâmicas na expressão do PBr1 durante o TI provavelmente refletem mudanças no equilíbrio autonômico (39,42). A SBr é fortemente influenciada pela atividade parassimpática, com elevação do segmento ST e arritmias ventriculares malignas ocorrendo em condições de tônus vagal elevado (37,38). Nesse contexto, o desaparecimento do PBr1 durante o estresse ortostático e seu reaparecimento durante a recuperação ou o posicionamento de Trendelenburg corroboram a hipótese de que a ativação simpática pode atenuar a expressão fenotípica, ao passo que a predominância vagal pode intensificá-la.

Uma observação adicional foi a associação entre a expressão persistente do PBr1 durante o teste de inclinação ortostática e as características clínicas basais. Os pacientes que mantiveram o PBr1 em todas as fases do teste apresentaram maior prevalência de síncope presumivelmente arritmica e maior frequência de implante de DCI em comparação àqueles nos quais o padrão estava ausente ou foi transitório. No entanto, esses achados devem ser interpretados com considerável cautela. Os subgrupos analisados eram pequenos, com alguns compreendendo apenas cinco a nove pacientes, e o número de eventos em determinadas categorias — particularmente a síncope presumivelmente arritmica — foi extremamente baixo em termos absolutos. Além disso, comparações múltiplas entre subgrupos pequenos aumentam ainda mais a probabilidade de resultados falso-positivos. Nessas condições, mesmo resultados estatisticamente significativos carregam um risco substancial de erro tipo I. Adicionalmente, o implante de DCI reflete primariamente decisões clínicas prévias e a avaliação de risco basal, e não um desfecho arritmico direto.

Nesse contexto, nossos achados podem ser consistentes com o conceito de "carga de Brugada", pelo qual a extensão e a estabilidade da expressão fenotípica eletrocardiográfica podem ter implicações prognósticas (16,50,51). Estudos anteriores demonstraram que a expressão espontânea e persistente do PBr1 está associada a um pior prognóstico em comparação com padrões intermitentes ou induzidos por fármacos (22). Nossos achados também são consistentes com as observações de Veltmann et al. (52), que demonstraram prospectivamente uma marcada flutuação espontânea entre ECG diagnósticos e não diagnósticos em pacientes com SBr, com apenas 2% dos pacientes exibindo um PBr1 continuamente diagnóstico durante o seguimento. De forma semelhante, no presente estudo, a maioria dos pacientes com SBr previamente confirmada não apresentava o PBr1 no momento da admissão do TI, reforçando ainda mais a natureza altamente dinâmica da expressão fenotípica dessa condição. Vale ressaltar, contudo, que o estudo desses autores não empregou

o posicionamento de derivações precordiais superiores, o que pode ter contribuído para uma subestimação do PBr1 em sua coorte. Notavelmente, Veltmann et al. também relataram que pacientes com o PBr1 presente no ECG em mais de 50% dos registros seriados apresentaram taxas significativamente mais elevadas de arritmias ventriculares induzíveis durante estudos eletrofisiológicos (52).

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, apenas 44 pacientes de um único centro foram incluídos, o que pode restringir a generalizabilidade dos nossos achados. Além disso, conforme discutido anteriormente, os tamanhos dos subgrupos resultantes foram pequenos, com pouquíssimos eventos em determinadas categorias, o que limita a robustez das comparações entre subgrupos. Segundo, o desenho transversal não permitiu a avaliação de desfechos a longo prazo nem a análise das implicações prognósticas do comportamento dinâmico do PBr1 durante o TI. Terceiro, a administração de nitratos foi introduzida no decorrer do protocolo do estudo em razão do baixo rendimento diagnóstico inicial, resultando em condições heterogêneas de teste entre os participantes. No entanto, isso reflete o caráter exploratório e gerador de hipóteses do estudo, bem como o refinamento iterativo do protocolo ao longo de sua condução. Quarto, nem todos os participantes foram submetidos ao teste genético, provocação com ajmalina ou estudo eletrofisiológico, o que limitou a avaliação abrangente das associações entre fatores clínicos ou genéticos e o comportamento dinâmico do PBr1. Quinto, a interpretação inicial do ECG foi realizada sem cegamento ao contexto do procedimento, o que pode ter introduzido viés do observador na avaliação do comportamento dinâmico do PBr1, embora revisão independente e adjudicação cega nos casos de discordância tenham sido realizadas para mitigar essa limitação. Investigações futuras devem abordar essas limitações por meio de estudos multicêntricos prospectivos de maior porte, com protocolos padronizados, testagem complementar abrangente e seguimento prolongado, a fim de elucidar o significado clínico e prognóstico do comportamento dinâmico do ECG de Brugada durante o TI.

Devido ao tamanho amostral limitado e ao pequeno número de participantes em alguns subgrupos, a análise multivariada não foi viável sem um risco substancial de sobreajuste do modelo e estimativas não confiáveis. Dessa forma, todas as comparações entre os subgrupos baseiam-se em análises univariadas.

6. CONCLUSÕES

O teste de inclinação ortostática com derivações precordiais superiores não desmascarou o PBr1 e não deve ser utilizado como ferramenta de provocação diagnóstica. No entanto, o teste corrobora evidências prévias de que a modulação autonômica influencia o padrão eletrocardiográfico na síndrome de Brugada. A expressão persistente do PBr1 ao longo do teste de inclinação ortostática foi associada à síncope presumivelmente arritmica e ao implante mais frequente de CDI.

Citação completa dos artigos

Os dois artigos que compõem esta tese foram publicados em periódicos de acesso aberto, sob licença *Creative Commons Attribution* (CC BY 4.0), a qual permite a reprodução, distribuição e adaptação do conteúdo, desde que citada a fonte original — condição atendida na presente tese por meio das referências completas abaixo. Os mesmos estão disponíveis na seção artigos adiante.

Artigo 1:

Pereira ENS, Sacilotto L, Wu TC, Pessente GD, Hachul DT, Scanavacca MI, Darrieux FCC. Brugada pattern changes during tilt table test with high precordial leads. An exploratory data to better understand the dynamic profile. *Clinics* (Sao Paulo). 2025;80:100647. doi:10.1016/j.clinsp.2025.100647 *Status*: Publicado. Recebido em 11/12/2024; aceito em 23/03/2025; publicado online em 04/04/2025. *Licença*: Artigo de acesso aberto sob licença CC BY 4.0, publicado pela Elsevier España, S.L.U. em nome do HCFMUSP.

Artigo 2:

Pereira ENS, Sacilotto L, Wu TC, Pessente GD, Pichara NL, Hachul DT, Scanavacca MI, Darrieux FCC. Dynamic expression of the type 1 Brugada ECG pattern during tilt table testing using continuous high precordial lead positioning. *Diagnostics* (Basel). 2026;16(11):1718. doi:10.3390/diagnostics16111718 *Status*: Publicado. Recebido em 09/04/2026; aceito em 02/06/2026; publicado em 03/06/2026. *Licença*: Artigo de acesso aberto sob licença CC BY 4.0, publicado pela MDPI (Basel, Suíça).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Jun;17(6):577–83. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00455.x PubMed PMID: 16836701.
2. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol*. 2009 Jan;24(1):74–81. doi:10.1097/hco.0b013e32831cb920 PubMed PMID: 19102039.
3. 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 Dec;118(6):1203–9. doi:10.1016/0002-8703(89)90011-2 PubMed PMID: 2589161.
4. 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 Nov 15;20(6):1391–6. doi:10.1016/0735-1097(92)90253-j PubMed PMID: 1309182.
5. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010 Jan;7(1):33–46. doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.069 PubMed PMID: 20129283; PubMed Central PMCID: PMC2822446.
6. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998 Mar 19;392(6673):293–6. doi:10.1038/32675 PubMed PMID: 9521325.
7. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(12):744–56. doi:10.1038/nrcardio.2016.143 PubMed PMID: 27629507.
8. Fernandes LS. Estudo de análise genotípica e sua associação com características fenotípicas em pacientes com síndrome do QT longo e síndrome de Brugada [Doutorado Direto em Cardiologia] [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2019 [cited 2026 Jul 21]. Available from: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-16102019-120736/> doi:10.11606/T.5.2019.tde-16102019-120736
9. Samesima N, God EG, Kruse JCL, Leal MG, Pinho C, França FFDAC, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Sep 9. doi:10.36660/abc.20220623
10. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793–867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316 PubMed PMID: 26320108.
11. 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 Sep;45(5):433–42. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004 PubMed PMID: 22920782.

12. 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 Feb 8;111(5):659–70. doi:10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51 PubMed PMID: 15655131.
13. Curcio A, Mazzanti A, Bloise R, Monteforte N, Indolfi C, Priori SG, et al. Clinical Presentation and Outcome of Brugada Syndrome Diagnosed With the New 2013 Criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(8):937–43. doi:10.1111/jce.12997 PubMed PMID: 27098113.
14. Nagase S, Hiramatsu S, Morita H, Nishii N, Murakami M, Nakamura K, et al. Electroanatomical Correlation of Repolarization Abnormalities in Brugada Syndrome: Detection of Type 1 Electrocardiogram in the Right Ventricular Outflow Tract. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):2143–5. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.050
15. 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 Apr;27(5):1061–70. doi:10.1016/0735-1097(95)00613-3 PubMed PMID: 8609322.
16. Gray B, Kirby A, Kabunga P, Freedman SB, Yeates L, Kanthan A, et al. Twelve-lead ambulatory electrocardiographic monitoring in Brugada syndrome: Potential diagnostic and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):866–74. doi:10.1016/j.hrthm.2017.02.026 PubMed PMID: 28528724.
17. Ikeda T, Abe A, Yusu S, Nakamura K, Ishiguro H, Mera H, et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Jun;17(6):602–7. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00424.x PubMed PMID: 16836706.
18. Pospiech T, Jaussaud J, Sacher F, Hooks DA, Haïssaguerre M, Douard H. Characterization of repolarization in Brugada syndrome patients during exercise testing: Dynamic angle evaluation. *J Electrocardiol*. 2015 Oct;48(5):879–86. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.06.008 PubMed PMID: 26228931.
19. Pichara NL, Sacilotto L, Scanavacca MI, Cardoso AF, Soares BMAF, Falcochio PPPF, et al. Evaluation of a new treadmill exercise protocol to unmask type 1 Brugada electrocardiographic pattern: can we improve diagnostic yield? *Europace*. 2023 Jul 6;25(7):euad157. doi:10.1093/europace/euad157 PubMed PMID: 37410808; PubMed Central PMCID: PMC10325004.
20. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1342–7. doi:10.1161/hc1102.105288 PubMed PMID: 11901046.
21. Gaita F, Cerrato N, Giustetto C, Martino A, Bergamasco L, Millesimo M, et al. Asymptomatic Patients With Brugada ECG Pattern: Long-Term Prognosis From a Large Prospective Study. *Circulation*. 2023 Nov 14;148(20):1543–55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064689
22. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):3027–9. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.146 PubMed PMID: 23642819.

23. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, Leong-Sit P, Gula LJ, Yee R, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Dec;4(6):958–64. doi:10.1161/CIRCEP.111.965947 PubMed PMID: 22203660.
24. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):e85-108. doi:10.1016/j.hrthm.2013.07.021 PubMed PMID: 23916535.
25. 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 Jan 3;59(1):37–45. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.064 PubMed PMID: 22192666.
26. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K. Brugada syndrome: 1992–2002: A historical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1665–71. doi:10.1016/S0735-1097(03)00310-3
27. Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997 Mar;8(3):325–31. doi:10.1111/j.1540-8167.1997.tb00796.x PubMed PMID: 9083883.
28. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000 Feb 8;101(5):510–5. doi:10.1161/01.cir.101.5.510 PubMed PMID: 10662748.
29. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Breithardt G, Borggrefe M, Haverkamp W. Transient local changes in right ventricular monophasic action potentials due to ajmaline in a patient with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Jul;10(7):1010–5. doi:10.1111/j.1540-8167.1999.tb01272.x PubMed PMID: 10413381.
30. Brugada P, Brugada J, Brugada R. “Localized” right ventricular morphological abnormalities in patients with the Brugada syndrome: what is their significance? *Eur Heart J*. 2001 Jun;22(12):982–4. doi:10.1053/euhj.2000.2522 PubMed PMID: 11428831.
31. Padriani R, Piovan D, Javarnaro A, Cucchini F, Ferrari M. Pharmacokinetics and electrophysiological effects of intravenous ajmaline. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Nov;25(5):408–14. doi:10.2165/00003088-199325050-00006 PubMed PMID: 8287634.
32. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Napolitano C, Galimberti P, Ceriotti C, et al. Flecainide test in Brugada syndrome: a reproducible but risky tool. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2003 Jan;26(1P2):338–41. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.00045.x PubMed PMID: 12687841.
33. Veltmann C, Wolpert C, Sacher F, Mabo P, Schimpf R, Streitner F, et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2009 Oct;11(10):1345–52. doi:10.1093/europace/eup189 PubMed PMID: 19589796.
34. Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, et al. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1624–31. doi:10.1016/j.jacc.2003.06.004 PubMed PMID: 14607450.

35. 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 Jun;24(12):1104–12. doi:10.1016/s0195-668x(03)00195-7 PubMed PMID: 12804924.
36. Hospital Militar Central, López Díez JC, Queen's University and Kingston General Hospital, Baranchuk A, Queen's University and Kingston General Hospital, Xu G. Fenocopias de Brugada: Avances en su reconocimiento y abordaje [Internet]. Buenos Aires: siicsalud.com; 2018 Oct [cited 2025 Jun 23]. Available from: https://www.siicsalud.com/acise_viaje/ensiicas.php?id=154295 doi:10.21840/siic/154295
37. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(6):465–70. doi:10.1053/euhj.1998.1332 PubMed PMID: 10213350.
38. Itoh H, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Fujino N, et al. Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiographic findings. *Jpn Circ J*. 2001 Jun;65(6):483–6. doi:10.1253/jcj.65.483 PubMed PMID: 11407726.
39. Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, Kishi R, Osada K, Nanke T, et al. Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2003 Jun;67(6):511–4. doi:10.1253/circj.67.511 PubMed PMID: 12808268.
40. Kittayaphong R, Veerakul G, Nademanee K, Kangkagate C. Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand. *Eur Heart J*. 2003 Oct;24(19):1771–8. doi:10.1016/j.ehj.2003.06.005 PubMed PMID: 14522573.
41. 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 May 6;95(9):2277–85. doi:10.1161/01.cir.95.9.2277 PubMed PMID: 9142005.
42. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, et al. Vagal Activity Modulates Spontaneous Augmentation of ST Elevation in the Daily Life of Patients with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(6):667–73. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03601.x
43. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet Lond Engl*. 1986 Jun 14;1(8494):1352–5. doi:10.1016/s0140-6736(86)91665-x PubMed PMID: 2872472.
44. Aponte-Becerra L, Novak P. Tilt Test: A Review. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2021 Jul 1;38(4):279–86. doi:10.1097/WNP.0000000000000625 PubMed PMID: 34009851.
45. Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL, et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol*. 1999 Jun 1;517 (Pt 2)(Pt 2):617–28. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0617t.x PubMed PMID: 10332107; PubMed Central PMCID: PMC2269357.
46. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Neurally mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Feb;21(2):186–92. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01599.x PubMed PMID: 19793146.

47. Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Freeman R, Guaraldi P, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness : Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Auton Neurosci*. 2021 Jul 1;233:102792. doi:10.1016/j.autneu.2021.102792
48. Achmad C, Kamarullah W, Putra ICS, Firmansyah DK, Iqbal M, Karwiky G, et al. Investigation of High-Risk Electrocardiographic Markers as Predictors of Major Arrhythmic Events in Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Aug;48(8):101727. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101727 PubMed PMID: 36997139.
49. Chakraborty P, Rahimi M, Suszko AM, Massin S, Laksman Z, Spears D, et al. Exercise-Induced QRS Prolongation in Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024 Aug;10(8):1813–24. doi:10.1016/j.jacep.2024.04.016
50. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, Messali A, Denjoy I, Leenhardt A. Type 1 electrocardiographic burden is increased in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2010 Sep;43(5):408–14. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.06.011
51. Yinadsawaphan T, Rattanawong P, Kulthamrongsri N, Shen WK, Sorajja D. Paroxysmal, Persistent, and Permanent Type-1 Brugada Pattern: Does Burden Matter? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025 Feb;12(2):65. doi:10.3390/jcdd12020065
52. 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 Nov;27(21):2544–52. doi:10.1093/eurheartj/ehl205 PubMed PMID: 16952922.

Artigo 1

Clinics 80 (2025) 100647

CLINICS

OFFICIAL SCIENTIFIC JOURNAL
OF FACULDADE DE MEDICINA
AND HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - SÃO PAULO, BRAZIL

Contents lists available at ScienceDirect

Clinics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinsp

Original articles

Brugada pattern changes during tilt table test with high precordial leads.
An exploratory data to better understand the dynamic profile

Eduardo Nolla Silva Pereira , Luciana Sacilotto, Tan Chen Wu , Gabriele D'Arezzo Pessente, Denise Tessariol Hachul, Mauricio Ibrahim Scanavacca , Francisco Carlos da Costa Darrieux

Instituto do Coração – (InCor), Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil



ARTICLE INFO

Keywords:

Brugada syndrome
ST-segment elevation
Autonomic nervous system
Tilt table test

ABSTRACT

Introduction: Brugada Syndrome (BrS) typically manifests with a dynamic type 1 Brugada pattern (Br1ECGp) that depends on the dominance of the sympathetic or parasympathetic nervous system. This pattern is more prominent during activities that stimulate the vagus nerve, such as sleeping and after meals. By conducting the tilt table test and adding high precordial leads to the standard protocol, it is possible to provoke sympathetic or parasympathetic responses, providing valuable information.

Materials and methods: This was an observational, cross-sectional and hypothesis-generating pilot study. The tilt table test was performed with high precordial leads on three Brugada patients to assess the Br1ECGp during the test. The ECG features were continuously recorded to analyze variations during all phases of the test.

Results: The first patient exhibited a significant Br1ECGp that disappeared during the upward phase of the tilt table test and reappeared during the recovery phase. The second patient had a Br1ECGp in three leads that persisted during both the upward and recovery phases of the tilt table test. The third patient displayed a Br1ECGp in three leads, which was maintained during the upward phase in two leads and recovered during the recovery phase. The third patient was the only one to experience cardioinhibitory syncope.

Conclusion: This study provided insights into the dynamics of the Br1ECGp during the tilt table test when enhanced by high precordial leads. It reaffirmed that the Brugada ECG pattern is influenced by sympathetic or parasympathetic dominance.

Introduction

Brugada Syndrome (BrS) is an autosomic dominant inherited disease more frequently affecting male adults.¹ It is characterized by the presence of type 1 Brugada ECG pattern (Br1ECGp), which is defined as a coved-shaped 2 mm ST-segment elevation in at least V1 or V2 on a 12-lead Electrocardiogram (ECG), in standard or High Precordial Leads (HPL).²

Ventricular fibrillation and Sudden Death (SD) occur mainly during sleep and rest.³ The typical ECG patterns are dynamic and modulated by exercise or pharmacologic interventions that interact with the autonomic nervous system or the cardiac sodium channel (e.g. ajmaline, flecainide, and procainamide).³⁻⁵

The pursuit of the Br1ECGp is significant due to its prognostic impact.⁶ However, it is complicated by the variability in its pattern.³⁻⁵ High Precordial Leads (HPL) have been used to elicit the Brugada

pattern for increasing sensitivity when screening.⁷ The authors hypothesize that performing the tilt table test, which also tests the vagal component, may provide a window of opportunity for potential unmasking or augmentation of this BrS pattern.

The authors performed tilt table test on 3 patients with BrS using high precordial leads to evaluate the dynamic changes during the test. All patients signed a consent form, and this pilot protocol was approved by the local ethics committee.

Material and methods

This study was performed in accordance with the principles of the STROBE Statement. The patients signed an informed consent form, and the study protocol was approved by the local ethics committee (CAE 5422,341.8.0000.0068, CAPPesq – HCFMUSP, on 05/01/2022).

The patients were randomly selected from the ambulatory clinic of a

* Corresponding author.

E-mail address: Eduardonolla@hotmail.com (E.N.S. Pereira).<https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2025.100647>

Received 11 December 2024; Received in revised form 22 February 2025; Accepted 23 March 2025

Available online 4 April 2025

1807-5932/© 2025 HCFMUSP. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

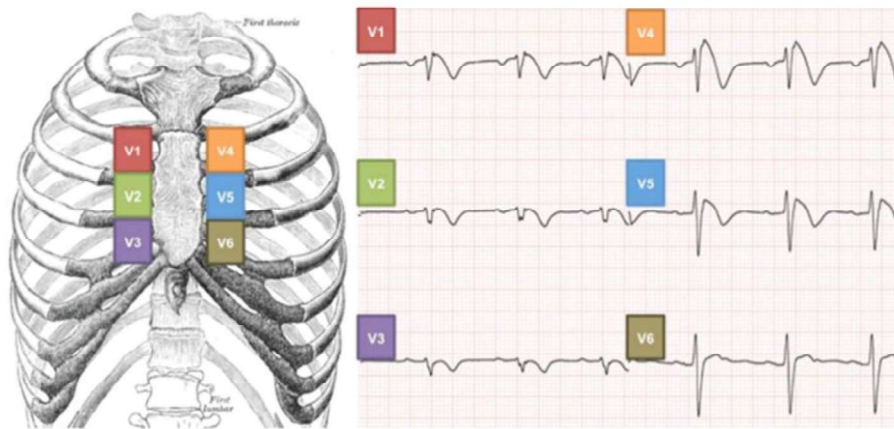


Fig. 1. High precordial leads using the respective second, third and fourth intercostal spaces. He presented a Br1ECGp in V2ndR, V3rdR, V4thR, V2ndL and V3rdL (black arrow). During table upward phase, all Br1ECGp disappeared, however, the Br1ECGp returned in the same derivations (blue arrow). Br1ECGp, type 1 Brugada ECG pattern.

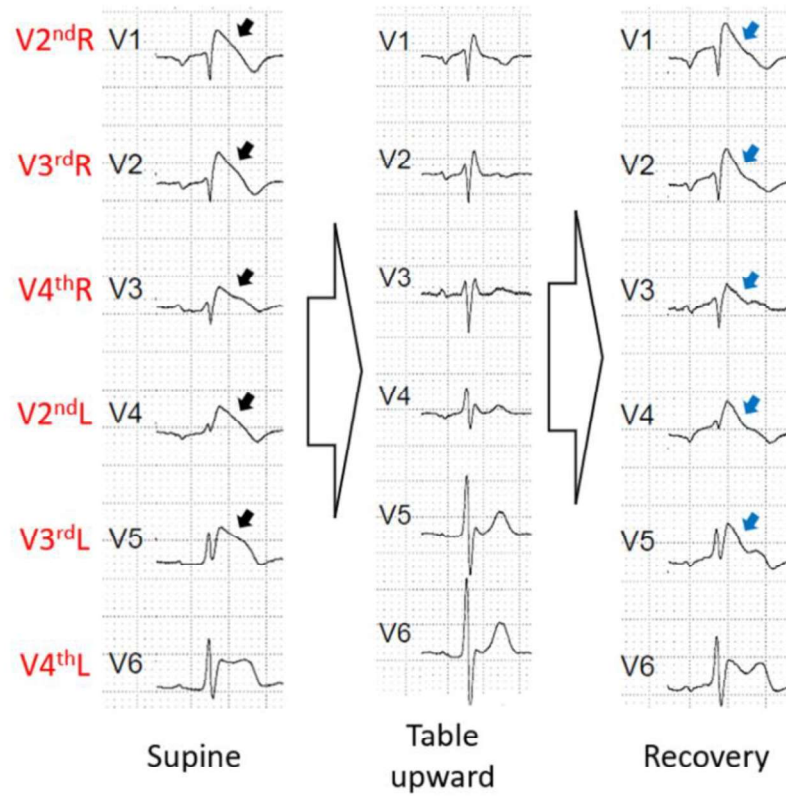


Fig. 2. The ECG phases of the first patient's exam. He presented a Br1ECGp in V2ndR, V3rdR, V4thR, V2ndL and V3rdL (black arrow). During table upward phase, all Br1ECGp disappear, however, the Br1ECGp returned in the same derivations (blue arrow). Br1ECGp, type 1 Brugada ECG pattern.

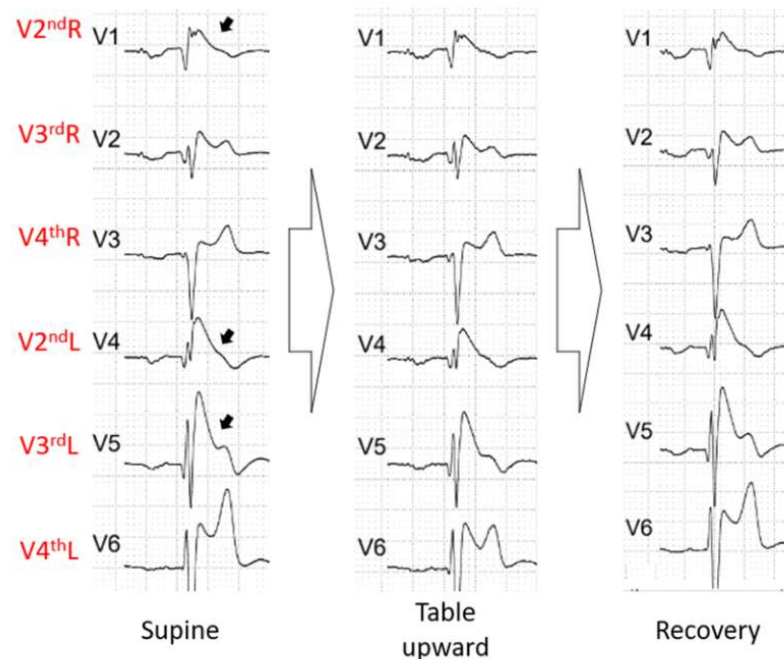


Fig. 3. The ECG phases of the second patient's exam. He presented a Br1ECGp in V2ndR, V2ndL and V3rdL (black arrow). No alteration was seen during the exam. Br1ECGp, type 1 Brugada ECG pattern.

tertiary hospital in São Paulo, Brazil. The inclusion criteria were the presence of the Br1ECGp pattern during the initiation of the test, being over 18 years old, and signing the informed consent.

Due to the rarity of the disease, only three patients could be included in this pilot study. The tilt table test was performed on the three BrS patients using high precordial leads to assess the dynamic changes during the test.

The tilt table test was conducted according to the local protocol, with some adaptations, as follows. Blood pressure was measured every 2 min and with continuous oximetry. The ECG was performed with high precordial leads (Fig. 1). The V1 lead is placed at V2ndR, V2 is placed at V3rdR, V3 is placed at V4thR, V4 is placed at V2ndL, V5 is placed at V3rdL, and V6 is placed at V4thL. The patient remains in the supine position for 5 mins. The table is tilted up to 60°–80°. When nitrate is used, the passive tilt test lasts 20 mins, then the authors administer 1.25 mg of sublingual dinitrate isosorbide, and the position is maintained for another 20 mins. If nitrate is not used, the tilt test lasts 30 mins. If symptomatic hypotension/bradycardia happens, the authors promptly return the table to the supine position.

Fig. 1 High precordial leads using the respective second, third and fourth intercostal spaces. (with permission).⁸

Results

The first patient was a 57-year-old male with Brugada syndrome. He was asymptomatic and had lost multiple family members to SD, including his father, uncle, cousins, and nephew during sleep. The genetic test found no pathogenic mutations. He discovered his disease during a consultation in the emergency department for other reasons.

The tilt test was done without nitrate. During the supine phase, the patient had Br1ECGp from V2ndR to V3rdL. In the table upward phase, he

had no Br1ECGp. No nitrate was administered. He had no symptoms of hypotension/bradycardia during the exam. During the recovery phase, the pattern returned very similar to the first phase with the Br1ECGp from V2ndR to V3rdL (Fig. 2).

The second patient was a 32-year-old male with Brugada syndrome. He had an Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) due to an arrhythmic syncope he suffered in 2006. His cousin had a sudden death at the age of 23. He had inappropriate shocks, but never an appropriate one. He carried a pathogenic mutation at the SNC5A gene (p.Y1009*).

The test was performed without nitrate. During the supine phase, the patient exhibited Br1ECGp in V2ndR, V2ndL and V3rdL, and a first-degree atrioventricular block as well. During the whole exam, he maintained the same pattern (Fig. 3).

The third patient was a 59-year-old male with Brugada syndrome. He also had an ICD due to an arrhythmic syncope and had received appropriate shock therapy. There was no SD in his family, and the genetic testing found no pathogenic mutation.

The test was performed with nitrate. During the supine phase, the patient exhibited Br1ECGp from V2ndR to V4thR. However, in the table upward phase, the Br1ECGp disappeared in lead V4thR due to ST elevation no longer than 2 mm. He had a cardioinhibitory syncope, and when he was laid down, the Br1ECGp returned from V2ndR to V4thR (Fig. 4).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study involving patients with BrS submitted to a modified tilt table testing with HPL. In these three first cases, the exam was not able to augment the Brugada pattern, however it showed the dynamic pattern of BrS. The most dynamic Brugada pattern was observed in the first case, reaching no Br1ECGp in

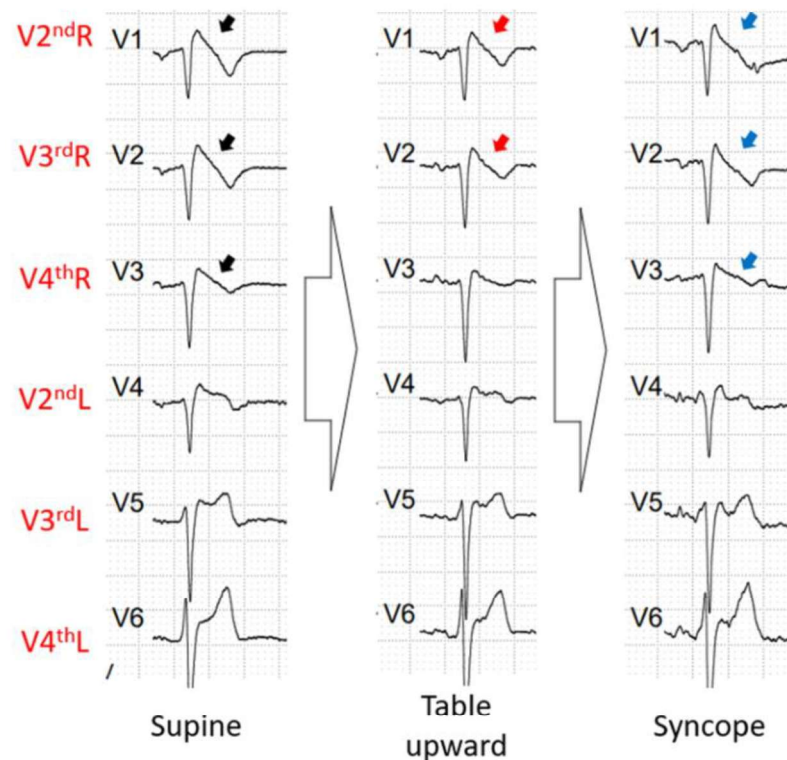


Fig. 4. The ECG phases of the third patient's exam. He presented a Br1ECGp in V2ndR, V3rdR, V4thR (black arrow). During table upward phase, V2ndR and V3rdR maintained the Br1ECGp, however V4thR (red arrow) had a reduced ST elevation to a <2 mm. After the syncope, the Br1ECGp returned from V2ndR to V4thR (blue arrow). Br1ECGp, type 1 Brugada ECG pattern.

the orthostatic position. One might argue that this could be the “worst” Br1ECGp, however, it is extremely dynamic, and the patient was asymptomatic. In the second case, only in the HPL was the Br1ECGp seen, and a minimal variation of this pattern was observed. In the third case, the variation was very subtle, however, the Br1ECGp disappeared in V4thR due to an ST-elevation less than 2 mm. The two latter cases were symptomatic, suggesting that maybe the absence of dynamicity can be worse than the pattern itself. These issues still require further case studies to be validated.

A possible cause for the ST variation could be due to the positional change. Indeed, Markendorf et al.⁹ evaluated heart rate, QT interval, QTc interval, T-wave vector and direction, and ST-segment deviation in supine and upright positions from 1,028 patients. Positional change from supine to upright resulted in an increased heart rate, reduced QT interval, increased QTc interval, variation in T-wave direction, and ST-segment elevation in 0.4 % and ST-segment depression in 0.2 %. Such a small ST-segment deviation in this study, would make it improbable that the changes seen in the present study would be due only to positional change. Another point is that the variations presented in this study did not occur immediately after the positional change, they appeared after a few minutes in the table's upward position.

The Br1ECGp disappearance during table upward was physiopathology expected. During the upward position in the tilt table test, there is a reduction in the ventricular filling causing an immediate fall in arterial pressure. The carotid sinus and aortic arch baroreceptor induce

an increase in the heart rate and sympathetic tone.¹⁰ This can explain the Br1ECGp disappearance.

Mizumaki et al.³ reported that augmentation of ST elevation (≥ 1.5 mm/20 min) occurred more frequently during 24-hour monitoring in symptomatic Brugada patients. The maximum ST elevation was accompanied by an increase in high-frequency power (HF 0.15–0.4 Hz) and the RR interval, along with a decrease in the ratio of the low-frequency component (LF 0.04–0.15 Hz) to the High-Frequency component (LF/HF).

The ECG signs of BrS can be augmented by the selective stimulation of alpha-adrenoceptors, muscarinic receptors, or IA antiarrhythmic class drugs, but they can be reduced using drugs such as beta-adrenoceptors stimulation or alpha-adrenoceptor blockade.¹¹ Indeed, isoproterenol has been used to treat ventricular arrhythmias and electrical storms associated with multiple ICD shocks in Brugada patients.^{12,13}

Bigi et al.¹⁴ investigated the role of Cardiac Autonomic Neuropathy (CAN) risk stratification in 28 patients with Br1ECGp and 87 non-type 1 BrS. Four standard cardiac autonomic tests were performed and the presence of at least 2 were considered positive for CAN. None of the non-type 1 patterns had CAN. Among the patients with Br1ECGp, CAN was detected in 13 (46%). Of 13 patients with CAN, 11 (84%) had previous cardiac events compared with only two of 15 patients (13%) without CAN. This study found no difference in risk stratification based on sex category.

Other situations involving the autonomic system have been tested.

Recently, a new treadmill exercise protocol to unmask the Br1ECGp during the recovery phase and using HPL was tested. Pichara et al.⁵ reported that this test increased by 32.4% the diagnostic yield compared to HPL alone. Another test evaluated is the “full stomach test”, using large meals as a stimulation. These studies enhanced diagnostic accuracy in patients with Brugada syndrome.^{15,16}

The first observations may generate new hypotheses regarding the complexity of mechanisms and risk profiles in BrS. The authors will need to extend the initial observations in patients with a suspicious BrS profile and perhaps incorporate family members screened for this purpose into the routine.

Conclusions

These findings strongly highlight the role of the autonomic nervous system in the pathophysiology and potential risk stratification of Brugada syndrome. Parasympathetic tone can influence ECG patterns and may play a significant role in the occurrence of arrhythmias. These autonomic-focused tests may have the potential to become incremental diagnostic tools, as they provide unmasking of the Br1ECGp, as well as identification of patients who could benefit from an ICD.

Authors' contributions

All authors read and approved the final manuscript.
E. Nolla S. Pereira: Conceptualization; Methodology; Investigation; Writing-Original draft preparation.
L. Sacilotto: Data curation; Software; Reviewing and Validation.
T. Chen Wu: Visualization; Investigation.
G. D. Pessente: Investigation; Visualization.
D. T. Hachul: Visualization; Validation.
M. I. Scanavacca: Supervision; Validation.
F. C. C. Darrieux: Supervision; Project Management; Reviewing and Editing.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Financial disclosure

The authors do not have any financial agreement with a company whose product is prominently featured in the present manuscript or with a company that produces a competing product.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

Not applicable.

References

1. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(6):577–583.
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. ESC scientific document group. 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.
3. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(6):667–673.
4. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Kamakura S. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(5):508–512.
5. Pichara NL, Sacilotto L, Scanavacca MI, Cardoso AF, Soares BMAF, Falcochio PPPF, et al. Evaluation of a new treadmill exercise protocol to unmask type 1 Brugada electrocardiographic pattern: can we improve diagnostic yield? *Europace.* 2023;25(7):euad157.
6. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation.* 2010;121(5):635–643.
7. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(4):396–404.
8. Fernandes, Luciana Sacilotto. Estudo de análise genotípica e sua associação com características fenotípicas em pacientes com síndrome do QT longo e síndrome de Brugada [A genotype-phenotype association study in a cohort of patients with Long QT and Brugada syndrome]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019. Doctoral Thesis in Cardiology. Figure 4, page 7. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-16102019-120736/publico/LucianaSacilottoFernandes.pdf> [access 2025-01-23].
9. Markendorf S, Lüscher TF, Gerds-Li JH, Schönrath F, Schmied CM. Clinical impact of repolarization changes in supine versus upright body position. *Cardiol J.* 2018;25(5):589–594.
10. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet.* 1986;1(8494):1352–1355.
11. 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):1061–1070.
12. Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita II, Miura D, Sumida W, et al. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2006;27(13):1579–1583.
13. Maury P, Couderc P, Delay M, Boveda S, Brugada J. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace.* 2004;6(2):130–133.
14. Bigi MA, Aslani A, Aslani A. Significance of cardiac autonomic neuropathy in risk stratification of Brugada syndrome. *Europace.* 2008;10(7):821–824.
15. Ikeda T, Abe A, Yusu S, Nakamura K, Ishiguro H, Mera H, et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(6):602–607.
16. Mizumaki K, Fujiki A, Nishida K, Iwamoto J, Sakamoto T, Sakabe M, et al. Postprandial augmentation of bradycardia-dependent ST elevation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(8):839–844.

Artigo 2



Article

Dynamic Expression of the Type 1 Brugada ECG Pattern During Tilt Table Testing Using Continuous High Precordial Lead Positioning

Eduardo Nolla Silva Pereira ^{*}, Luciana Sacilotto, Tan Chen Wu, Gabrielle D'Arezzo Pessente, Nemer Luis Pichara, Denise Tessariol Hachul, Mauricio Ibrahim Scanavacca and Francisco Carlos da Costa Darrieux

Cardiac Arrhythmias Unit, Instituto do Coração—InCor-HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo 05403-900, Brazil; lu.sacilotto@gmail.com (L.S.); tanchencardio@gmail.com (T.C.W.); gabrielle.pessente@hc.fm.usp.br (G.D.P.); nlpichara@gmail.com (N.L.P.); denise.hachul@gmail.com (D.T.H.); mauricio.scanavacca@gmail.com (M.I.S.); francisco.darrieux@incor.usp.br (F.C.d.C.D.)

* Correspondence: eduardonolla@hotmail.com; Tel.: +55-(11)-2661-5341

Abstract

Background/Objectives: The Type 1 Brugada ECG pattern (BrP1) fluctuates according to autonomic influences. Tilt table testing induces changes in both sympathetic and parasympathetic activity. It may provide insights into the dynamic behavior of BrP1 when combined with high-precordial lead placement. However, the clinical significance of BrP1 variability during tilt table testing remains poorly defined. **Methods:** This cross-sectional study evaluated patients with confirmed Brugada syndrome who underwent tilt table testing with continuous ECG monitoring using high-precordial leads. BrP1 behavior was assessed during predefined phases: baseline supine position, orthostatic tilt, nitrate administration, recovery, and syncope when present. Subsequently, clinical characteristics and test results were analyzed for associations with dynamic BrP1 expression. **Results:** Forty-four patients (mean age 49 years; 72.7% men) were included. Thirty-five patients (79.5%) had a spontaneous type 1 Brugada ECG pattern, and nine (20.5%) had a drug-induced pattern. BrP1 expression varied dynamically/heterogeneously during tilt table testing. No patient without BrP1 at admission developed the pattern during tilt phases. Thirty patients (68.1%) remained negative throughout testing, while five lost the pattern during the test (11.3%), and nine (20.4%) showed persistent BrP1 in all phases. Persistent BrP1 was associated with more frequent presumed arrhythmic syncope and implantable cardioverter defibrillator implantation ($p < 0.05$). No atrial or ventricular arrhythmias or device-related complications occurred. **Conclusions:** Tilt table testing with high precordial leads does not unmask BrP1 and should not be used as a diagnostic provocation tool. However, it allows for the characterization of autonomic modulation and phenotypic stability in Brugada syndrome. Any potential prognostic relevance of dynamic BrP1 behavior remains speculative and requires evaluation in adequately powered prospective studies.

Keywords: Brugada syndrome; Brugada type-1 ECG pattern; tilt table test; high precordial leads; autonomic modulation



Academic Editor: Yiqing Yang

Received: 9 April 2026

Revised: 26 May 2026

Accepted: 2 June 2026

Published: 3 June 2026

Copyright: © 2026 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.

1. Introduction

Brugada syndrome (BrS) is an autosomal dominant inherited disorder characterized by coved-type ST-segment elevation in the right precordial leads and an increased risk

of ventricular arrhythmias [1,2]. Both arrhythmic events and the type 1 Brugada pattern (BrP1) are known to occur preferentially under conditions of heightened vagal tone [3,4]. High right-precordial lead placement is also an established technique to enhance detection of BrP1 [5,6]. Tilt table testing can induce marked vagal stimulation, particularly during the recovery phase and following syncope [7,8]. Nevertheless, the characteristics of the electrocardiographic phenotype during tilt table testing with high precordial lead placement in patients with Brugada syndrome are not yet well defined.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This is a cross-sectional study with data analysis aimed at evaluating electrocardiographic pattern in high right-precordial leads of patients with BrS throughout all phases of the tilt table test and determining whether the test can unmask BrP1.

The study was approved by the Institutional Ethics Committee of Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (protocol number 54223421.8.0000.0068), ensuring compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Inclusion criteria: All patients were ≥ 18 years old and had a confirmed diagnosis of BrS, documented by at least one ECG demonstrating a BrP1, either spontaneously or drug-induced. BrP1 was defined as a J-point elevation ≥ 2 mm in high right or left precordial leads (2nd, 3rd, or 4th intercostal spaces), accompanied by a coved-type ST-segment elevation and negative T waves. Written informed consent was obtained from all participants.

Exclusion criteria: Prior BrS ablation and ventricular arrhythmic events within the previous 6 months.

Clinical data were obtained from all patients, including demographic and relevant medical history information. Genetic testing, ajmaline provocation, and electrophysiological study (EPS) when available were also reviewed.

2.2. Tilt Test Protocol

The test was conducted in a quiet, dimly lit room. Patients underwent continuous noninvasive blood pressure monitoring and continuous electrocardiographic recording using electrodes placed in the 2nd, 3rd, and 4th right and left intercostal spaces. When nitrate was administered, a dose of 1.25 mg of sublingual isosorbide dinitrate was used.

During the tilt table test, electrocardiographic evaluation followed the predefined phases below (Figure 1).

Electrocardiographic changes were considered positive when a J-point elevation ≥ 2 mm appeared in any high precordial lead (2nd, 3rd, or 4th intercostal spaces, right or left), accompanied by coved-type ST-segment elevation with negative T waves. Disappearance of a pre-existing BrP1 at any phase of the test was also recorded. All ECGs were independently reviewed by two electrophysiologists without blinding. In cases of disagreement, a third electrophysiologist provided blinded adjudication.

2.3. Statistical Analysis

Analyses were performed using IBM SPSS for Windows, version 22.0. Qualitative variables were summarized as absolute and relative frequencies, whereas quantitative variables were described using standard summary measures (mean, standard deviation, median, and quartiles). Patients were categorized according to the electrocardiographic behavior of the BrP1 throughout the tilt test, and clinical, demographic, and disease-related characteristics were compared across groups. Associations between categorical variables and BrP1 behavior were evaluated using likelihood-ratio tests, except for age, which

was compared using analysis of variance (ANOVA), following the recommendations of Kirkwood and Sterne. All analyses adopted a two-tailed alpha level of 0.05. Data tabulation was performed using Microsoft Excel 2013.

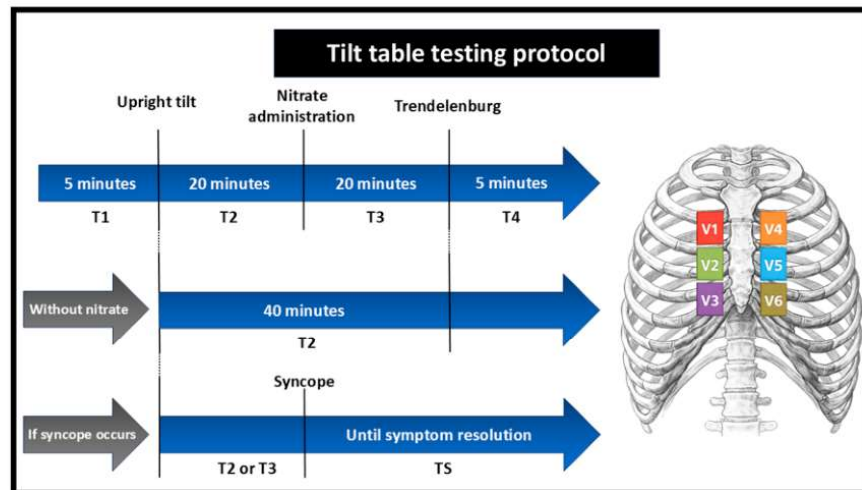


Figure 1. Tilt table testing protocol. Schematic representation of the tilt table test phases, including baseline supine position (T1), upright tilt (T2), nitrate administration when used (T3), and recovery in Trendelenburg position (T4). Alternative pathways are shown for protocols performed without nitrate and for tests interrupted due to syncope. High precordial leads were utilized throughout the protocol. T1: resting supine baseline. T2: first 20 min of orthostatic tilt or 40 min if no nitrate was administered. T3: 20 min after sublingual nitrate administration. T4: immediately after returning the table to the horizontal position in the Trendelenburg posture. TS: occurrence of vasovagal reflex and/or syncope.

3. Results

3.1. Clinical Characteristics

A total of 44 patients underwent tilt table testing between May 2022 and September 2025. Baseline clinical characteristics and medical history are summarized in Table 1. The mean age was 49.1 years, and 32 patients (72.7%) were male. A positive family history of sudden cardiac death was observed in 29 patients (65.9%).

A spontaneous BrS pattern was identified in 35 patients (79.5%), whereas nine patients (20.5%) exhibited a drug-induced pattern. Presumed arrhythmic syncope was documented in three patients (6.8%), while non-arrhythmic syncope occurred in seven patients (15.9%). Two patients (4.5%) had a history of aborted sudden cardiac death, and nocturnal agonal respiration was reported in nine patients (20.5%).

Regarding device therapy, 17 patients (38.6%) had an implantable cardioverter defibrillator (ICD), implanted for primary prevention in 13 patients (29.5%) and for secondary prevention in four patients (9.1%). Among ICD recipients, eight patients (47.1%) experienced at least one shock. Three shocks were appropriate, whereas six were inappropriate (one patient experienced both). Causes of inappropriate shocks included T wave oversensing, atrial fibrillation, supraventricular tachycardia ($n = 2$), and lead dysfunction ($n = 2$).

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

Variable	Descriptive (n = 44)
Age, years, mean $\pm$ SD	49.1 $\pm$ 14.7
Male sex, n (%)	32 (72.7)
Spontaneous BrS, n (%)	35 (79.5)
Drug-induced BrS, n (%)	9 (20.5)
Family history of SCD, n (%)	29 (65.9)
Arrhythmic syncope, n (%)	3 (6.8)
Non-arrhythmic syncope, n (%)	7 (15.9)
Aborted sudden cardiac death, n (%)	2 (4.5)
Nocturnal agonal respiration, n (%)	9 (20.5)
Positive genetic test *, n/N (%)	9/30 (30)
ICD implantation, n (%)	17 (38.6)
Primary prevention ICD, n (%)	13 (29.5)
Secondary prevention ICD, n (%)	4 (9.1)
ICD shock, n/N (%)	8/17 (47.1)
Appropriate ICD shock, n/N (%)	3/17 (17.6)
Inappropriate ICD shock, n/N (%)	6/17 (35.3)
EPS, n (%)	25 (56.8)
VRP < 200 ms, n/N (%)	4/17 (23.5)
Inducible ventricular arrhythmias, n/N (%)	11/25 (44)

* Genetic test was considered positive when a pathogenic or likely pathogenic variant was identified. BrS = Brugada syndrome; EPS = electrophysiological study; ICD = implantable cardioverter defibrillator; VRP = ventricular refractory period.

3.2. Ajmaline Test, Genetic Testing, and Electrophysiological Study

An ajmaline challenge was performed in 14 patients, confirming the diagnosis in nine individuals with a drug-induced Brugada pattern. In five patients, although the ajmaline test was positive, the ECG pattern was later reclassified as spontaneous BrP1 after subsequent documentation of spontaneous ST-segment elevation.

Genetic testing was conducted in 30 patients (68.1%). Pathogenic or likely pathogenic variants were identified in nine patients (30%), while variants of uncertain significance or negative results were observed in 21 patients (70%).

An electrophysiological study was performed in 25 patients (56.8%). Ventricular refractory period assessment was available in 17 studies, with a refractory period <200 ms in four patients (23.5%) and $\geq$ 200 ms in 13 patients (76.5%). Inducible ventricular arrhythmias were identified in 11 patients (44%), while 14 patients (56%) did not exhibit inducible arrhythmias.

3.3. Dynamic Electrocardiographic Behavior During Tilt Table Testing

Dynamic electrocardiographic changes during tilt table testing were analyzed. At baseline (T1), a BrP1 was present in superior precordial leads (SPL) in 14 patients (31.8%), of whom five also exhibited a BrP1 in inferior precordial leads (IPL). No patient demonstrated a BrP1 exclusively in IPL (Figure 2).

During the upright phase before nitrate administration (T2), a BrP1 was observed in SPL in nine patients (20.5%), with concomitant involvement of IPL in four of these patients. Disappearance of the BrP1 during T2 occurred in five patients (35.7%) in SPL and in one patient (20%) in IPL.

The nitrate protocol was performed in 21 tilt table tests (47.7%). Initially, nitrates were omitted from the protocol. Due to the low diagnostic yield for unmasking the type 1 Brugada ECG pattern, nitrates were later incorporated into the protocol. Among patients who underwent tilt table testing with nitrate administration (n = 21), four exhibited BrP1 in SPL and one in IPL during phase T2. During phase T3 (electrocardiographic assessment in

the upright position after nitrate administration), BrP1 persisted in superior leads in all four patients, whereas the pattern disappeared in inferior leads in the patient who had previously exhibited IPL involvement. The remaining three patients with IPL involvement during T2 belonged to the group that did not receive nitrate.

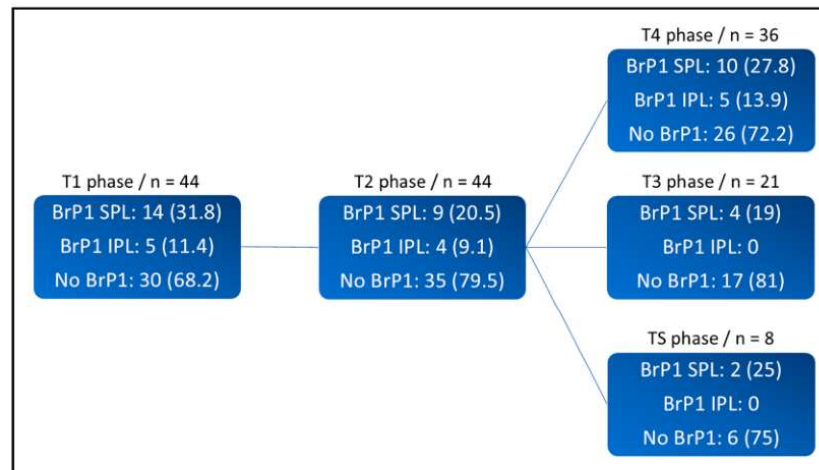


Figure 2. Dynamic behavior of the type 1 Brugada ECG pattern during tilt table testing. Distribution of BrP1 expression across tilt table test phases. SPL = superior precordial leads; IPL = inferior precordial leads; BrP1 = type 1 Brugada pattern; n = number of patients. T1 = resting supine baseline; T2 = first 20 min of upright tilt or 40 min when nitrate was not administered; T3 = upright tilt after nitrate administration; T4 = recovery in Trendelenburg position; TS = syncope phase.

During tilt table testing, syncope occurred in eight patients (20.5%). Among them, three patients exhibited a BrP1 pattern in SPL, and none in IPL during the T1 phase. During the upright phase, only one patient maintained the BrP1. After syncope and repositioning to the Trendelenburg position, this patient continued to exhibit the BrP1, whereas another patient demonstrated reappearance of the pattern. Of the eight syncopal events, one was classified as mixed, two as cardioinhibitory, four as vasodepressor and one as an exaggerated response to nitrate administration.

During phase T4, corresponding to the Trendelenburg position in the absence of syncope ($n = 36$; 81.2%), 10 patients (27.8%) maintained or exhibited reappearance of a BrP1 in SPL. Among these patients, five also demonstrated the pattern in IPL.

Based on changes in the BrP1 during tilt table testing, patients were classified into three groups (Table 2).

Group A comprised patients without a BrP1 at admission who remained negative throughout the test ($n = 30$; 68.2%). Although no BrP1 was present on the admission ECG, all patients in this group had a previously confirmed diagnosis of Brugada syndrome based on prior spontaneous or drug-induced documentation of a type 1 Brugada pattern.

Group B included patients with a BrP1 at admission who exhibited transient disappearance of the pattern during tilt table testing ($n = 5$; 11.4%).

Group C consisted of patients with a BrP1 at admission that persisted throughout the entire test ($n = 9$; 20.4%).

Table 2. Comparison of clinical characteristics according to BrP1 behavior during tilt table testing.

Variable	Group			<i>p</i>
	A	B	C	
Number of patients, <i>n</i> (%)	30 (68.1)	5 (11.3)	9 (20.4)	NA
Age, years, mean $\pm$ SD	51.1 $\pm$ 15.8	52.8 $\pm$ 6	40.2 $\pm$ 11.4	0.126
Female sex, <i>n</i> (%)	11 (36.7)	0 (0)	1 (11.1)	0.054
Family history of SCD, <i>n</i> (%)	19 (63.3)	3 (60)	7 (77.8)	0.681
Syncope during tilt test, <i>n</i> (%)	5 (16.6)	2 (40)	1 (11.1)	0.380
Syncope type during tilt test				0.191
- Mixed, <i>n/N</i> (%)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	-
- Cardioinhibitory, <i>n/N</i> (%)	0 (0)	1 (50)	1 (100)	-
- Vasodepressor, <i>n/N</i> (%)	3 (60)	1 (50)	0 (0)	-
- Exaggerated response to nitrate administration, <i>n/N</i> (%)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	-
Aborted sudden cardiac death, <i>n</i> (%)	2 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0.455
Nocturnal agonal respiration, <i>n</i> (%)	7 (23.3)	0 (0)	2 (22.2)	0.293
Arrhythmic syncope, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (20)	2 (22.2)	0.025
Non-arrhythmic syncope, <i>n</i> (%)	6 (20)	1 (20)	0 (0)	0.171
Positive genetic test *, <i>n/N</i> (%)	3/17 (17.6)	2/5 (40)	4/4 (50)	0.225
ICD implantation, <i>n</i> (%)	8 (26.7)	1 (20)	7 (87.5)	0.010
- Primary prevention ICD, <i>n/N</i> (%)	6 (20)	1 (20)	6 (66.7)	-
- Secondary prevention ICD, <i>n/N</i> (%)	2 (6.7)	0 (0)	2 (22.2)	-
ICD shock, <i>n/N</i> (%)	3/8 (37.5)	0/1 (0)	5/8 (62.5)	0.311
Appropriate ICD shock, <i>n/N</i> (%)	2/8 (25)	0/1 (0)	1/8 (12.5)	0.664
Inappropriate ICD shock, <i>n/N</i> (%)	2/8 (25)	0/1 (0)	4/8 (50)	0.370
EPS, <i>n</i> (%)	18 (60)	2 (40)	6 (66.7)	NA
VRP < 200 ms, <i>n/N</i> (%)	3/11 (27.3)	0/1 (0)	1/5 (20)	0.721
Inducible ventricular arrhythmias, <i>n/N</i> (%)	6/17 (35.3)	1/1 (50)	4/6 (66.7)	0.404

Values are presented as mean $\pm$ SD or *n* (%). *p* values refer to comparisons across groups A, B, and C using likelihood-ratio tests for categorical variables and analysis of variance for continuous variables. *p* values < 0.05 are shown in bold. NA indicates not applicable for descriptive sample size. * Genetic test was considered positive when a pathogenic or likely pathogenic variant was identified. EPS = electrophysiological study; ICD = implantable cardioverter defibrillator; VRP = ventricular refractory period.

No patient was admitted without a BrP1 pattern that was subsequently unmasked during tilt table testing.

Representative ECG examples of Groups A, B, and C are shown in Figure 3, Figure 4, and Figure 5, respectively. In Figure 3, the patient did not exhibit a BrP1 pattern at any time during tilt table testing. In Figure 4, the patient exhibited a BrP1 in five leads (right 2nd, 3rd, and 4th intercostal spaces; left 2nd and 3rd intercostal spaces), which disappeared during the upright phase and reappeared during recovery in the same leads. In Figure 5, the patient exhibited a BrP1 in all six leads, which persisted throughout all phases of the tilt table test.

Clinical characteristics and ancillary test results were correlated with dynamic changes in the BrP1 pattern during tilt table testing. As shown in Table 2, the presence of presumed arrhythmic syncope was significantly associated with ECG pattern variability: no arrhythmic syncope occurred in Group A, whereas its prevalence was 20% in Group B and 22% in Group C (*p* = 0.025). Implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation was less frequent in Groups A and B compared with Group C (26.7%, 20%, and 88.9%, respectively; *p* = 0.010).

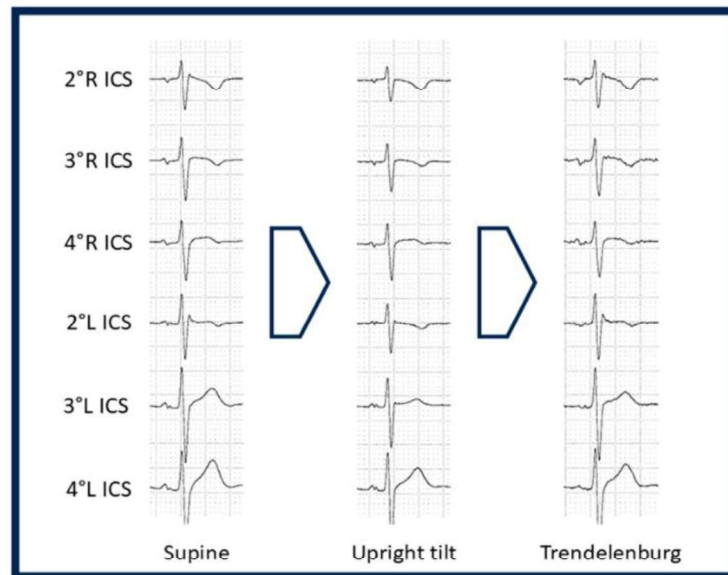


Figure 3. Representative patient from Group A. Despite a diagnosis of Brugada syndrome, the type 1 Brugada ECG pattern was not observed during any phase of the tilt table test. ICS = intercostal space; L = left; R = right.

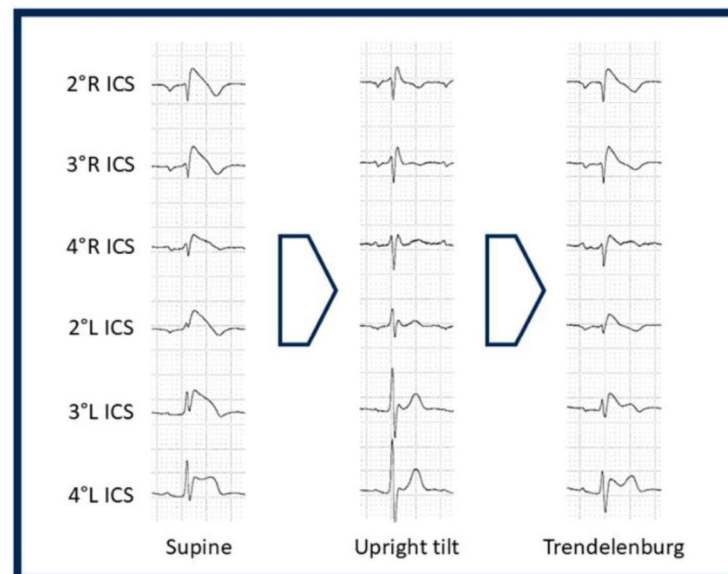


Figure 4. Representative patient from Group B. The patient exhibits a type 1 Brugada ECG pattern in five leads (2nd, 3rd, and 4th right intercostal spaces and 2nd and 3rd left intercostal spaces). During the upright tilt phase, the Brugada pattern disappeared in all leads and reappeared in the same leads during the recovery (Trendelenburg) phase. ICS = intercostal space; L = left; R = right.

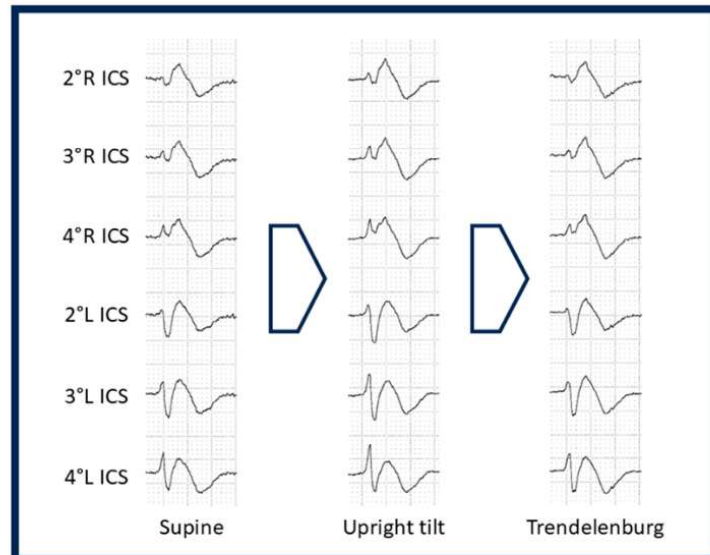


Figure 5. Representative patient from Group C. The patient exhibited a type 1 Brugada ECG pattern in all six leads, which persisted throughout all phases of the tilt table test. ICS = intercostal space; L = left; R = right.

3.4. Complications

No complications occurred during the 44 tilt table tests. Syncope episodes were not associated with trauma. No atrial or ventricular arrhythmias were observed. Among patients with ICD, no device-related complications or ICD shocks occurred during testing.

4. Discussion

This study provides the first systematic evaluation of the dynamic electrocardiographic behavior of the type 1 Brugada pattern (BrP1) during tilt table testing using high precordial leads in a cohort of patients with BrS. Previous observations addressing this topic were limited to very small samples, including an initial exploratory report from our group involving only three patients [9]. By substantially expanding these preliminary data, the present study further supports the interaction between autonomic modulation and phenotypic expression of BrS.

BrP1 expression during tilt table testing was highly dynamic, with patients demonstrating variable electrocardiographic responses across different test phases. The predominance of BrP1 expression in superior precordial leads reinforces the established diagnostic value of high precordial lead positioning in BrS and suggests that conventional 12-lead ECG monitoring alone would likely underestimate the dynamic extent of phenotypic expression during autonomic provocation [10].

Tilt table testing failed to reveal BrP1 in any patient who did not display the pattern upon initial admission. Given that the test was unable to unmask BrP1 even in patients with a confirmed diagnosis of BrS, the absence of a control group of individuals without BrS does not represent a meaningful limitation in this context, as tilt table testing would be virtually unable to induce BrP1 in patients who do not carry the underlying substrate. Therefore, the main finding of this study is that tilt table testing should not be used or recommended as a diagnostic provocation tool to unmask BrS. This is of particular clinical relevance,

since patients with suspected BrS—whether due to a family history of the syndrome or presenting symptoms such as syncope or aborted sudden cardiac death—require a thorough diagnostic workup that includes serial ECG recordings with high precordial lead positioning at different time points, and, when necessary, pharmacological provocation with sodium-channel blockers such as ajmaline [1,2]. Furthermore, modified treadmill exercise testing with high precordial lead positioning has also emerged as a potential strategy for unmasking the Brugada ECG pattern [11,12].

Nitrate administration was introduced midway through the study, resulting in protocol heterogeneity across participants. The primary finding of this study—that tilt table testing failed to unmask BrP1—was consistent regardless of whether nitrates were administered. Nevertheless, the change in protocol may have introduced variability in secondary observations, particularly those related to dynamic ECG behavior during individual test phases. Given the limited sample size, stratified analyses according to nitrate use were not performed.

Dynamic changes in BrP1 expression during tilt table testing likely reflect shifts in autonomic balance [13,14]. BrS is strongly influenced by parasympathetic activity, with both ST-segment elevation and malignant ventricular arrhythmias occurring under conditions of heightened vagal tone [3,4]. In this context, the disappearance of BrP1 during orthostatic stress and its reappearance during recovery or Trendelenburg positioning support the hypothesis that sympathetic activation may attenuate phenotypic expression, whereas vagal predominance may enhance it.

An additional observation was the association between persistent BrP1 expression during tilt table testing and baseline clinical features. Patients who maintained BrP1 across all phases of the test exhibited a higher prevalence of presumed arrhythmic syncope and more frequent ICD implantation than those in whom the pattern was absent or transient. However, these findings should be interpreted with considerable caution. The subgroups analyzed were small, with some comprising as few as five to nine patients, and the number of events in certain categories—particularly presumed arrhythmic syncope—was extremely low in absolute terms. Moreover, multiple comparisons across small subgroups further increase the probability of false-positive findings. Under these conditions, even statistically significant results carry a substantial risk of type I error. In addition, ICD implantation primarily reflects prior clinical decision-making and baseline risk assessment rather than a direct arrhythmic endpoint.

Within this context, our findings may be consistent with the concept of a “Brugada burden,” whereby the extent and stability of ECG phenotypic expression may carry prognostic implications [15–17]. Previous studies have demonstrated that spontaneous and persistent expression of the BrP1 is associated with a worse prognosis compared with intermittent or drug-induced patterns [18]. Our findings are also consistent with the observations of Veltmann et al. [19], who prospectively demonstrated marked spontaneous fluctuation between diagnostic and non-diagnostic ECGs in patients with BrS, with only 2% of patients exhibiting a continuously diagnostic BrP1 during follow-up. Similarly, in the present study, most patients with previously confirmed BrS did not exhibit BrP1 at the time of tilt test admission, further underscoring the highly dynamic nature of phenotypic expression of this condition. It is worth noting, however, that their study did not employ high precordial lead positioning, which may have contributed to an underestimation of BrP1 prevalence in their cohort. Notably, Veltmann et al. also reported that patients with diagnostic type 1 ECGs in more than 50% of serial recordings had significantly higher rates of inducible ventricular arrhythmias during electrophysiological studies [19].

This study has some limitations. First, only 44 patients from a single center were included, which may restrict the generalizability of our findings. Furthermore, as previously

discussed, the resulting subgroup sizes were small, with very few events in certain categories, which limits the robustness of subgroup comparisons. Second, the cross-sectional design did not allow for assessment of long-term outcomes or evaluation of the prognostic implications of dynamic BrP1 behavior during tilt table testing. Third, nitrate administration was introduced partway through the study protocol because of the low initial diagnostic yield, resulting in heterogeneous test conditions across participants. However, this reflects the exploratory and hypothesis-generating nature of the study and the iterative refinement of the protocol during its course. Fourth, not all participants underwent genetic testing, ajmaline provocation, or electrophysiological studies, thus limiting the comprehensive assessment of associations between clinical or genetic factors and dynamic BrP1 behavior. Fifth, the initial ECG interpretation was performed without blinding to the procedural context, which may have introduced observer bias in the assessment of dynamic BrP1 behavior, although independent review and blinded adjudication in cases of disagreement were performed to mitigate this limitation. Future investigations should address these limitations by adopting larger prospective multicenter studies, with standardized protocols, comprehensive ancillary testing, and extended follow-up, to clarify the clinical and prognostic significance of dynamic Brugada ECG behavior during tilt table testing.

Due to the limited sample size and small subgroup distribution, multivariate analysis was not feasible without a substantial risk of model overfitting and unreliable estimates. Accordingly, all subgroup comparisons are based on univariate analyses.

5. Conclusions

Tilt table testing with high precordial leads does not unmask BrP1 and should not be used as a diagnostic provocation tool. However, the test corroborates previous evidence that autonomic modulation influences the electrocardiographic pattern in Brugada syndrome. Persistent BrP1 expression throughout tilt table testing was associated with presumed arrhythmic syncope and more frequent ICD implantation.

Author Contributions: Conceptualization, E.N.S.P., L.S., T.C.W., G.D.P., D.T.H., N.L.P. and M.I.S.; Methodology, D.T.H.; Software, Validation, E.N.S.P. and F.C.d.C.D.; Investigation, E.N.S.P.; Resources, M.I.S.; Data curation, E.N.S.P.; Writing—original draft preparation, E.N.S.P.; Writing—review and editing, E.N.S.P. and F.C.d.C.D.; Visualization, D.T.H. and M.I.S.; Supervision, F.C.d.C.D.; Project administration, F.C.d.C.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Institutional Ethics Committee of Hospital das Clinicas da Universidade de São Paulo (protocol number 54223421.8.0000.0068, 5 January 2022), ensuring compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors on request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

BrS Brugada syndrome
BrP1 Type 1 Brugada pattern

EPS	Electrophysiological study
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
ICS	Intercostal space
IPL	Inferior precordial leads
SPL	Superior precordial leads
VRP	Ventricular refractory period

References

1. Gehi, A.K.; Duong, T.D.; Metz, L.D.; Gomes, J.A.; Mehta, D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: A meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2006**, *17*, 577–583. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. 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*, 1391–1396. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Matsuo, K.; Kurita, T.; Inagaki, M.; Kakishita, M.; Aihara, N.; Shimizu, W.; Taguchi, A.; Suyama, K.; Kamakura, S.; Shimomura, K. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* **1999**, *20*, 465–470. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Itoh, H.; Shimizu, M.; Ino, H.; Okeie, K.; Yamaguchi, M.; Fujino, N.; Mabuchi, H.; Hokuriku Brugada Study Group. Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiographic findings. *Jpn Circ. J.* **2001**, *65*, 483–486. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Curcio, A.; Mazzanti, A.; Bloise, R.; Monteforte, N.; Indolfi, C.; Priori, S.G.; Napolitano, C. Clinical Presentation and Outcome of Brugada Syndrome Diagnosed With the New 2013 Criteria. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2016**, *27*, 937–943. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Hasegawa, Y.; Watanabe, H.; Ikami, Y.; Otsuki, S.; Iijima, K.; Yagihara, N.; Izumi, D.; Minamino, T. J point elevation in high precordial leads associated with risk of ventricular fibrillation. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2021**, *26*, e12820. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Kenny, R.A.; Ingram, A.; Bayliss, J.; Sutton, R. Head-up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* **1986**, *1*, 1352–1355. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Brignole, M.; Moya, A.; de Lange, F.J.; Deharo, J.-C.; Elliott, P.M.; Fanciulli, A.; Fedorowski, A.; Furlan, R.; Kenny, R.A.; Martin, A.; et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Kardiol. Pol.* **2018**, *76*, 1119–1198. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Pereira, E.N.S.; Sacilotto, L.; Wu, T.C.; Pessente, G.D.A.; Hachul, D.T.; Scanavacca, M.I.; Darrieux, F.C.D.C. Brugada pattern changes during tilt table test with high precordial leads. An exploratory data to better understand the dynamic profile. *Clinics* **2025**, *80*, 100647. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Achmad, C.; Kamarullah, W.; Putra, I.C.S.; Firmansyah, D.K.; Iqbal, M.; Karwiky, G.; Pramudyo, M.; Martha, J.W.; Akbar, M.R. Investigation of High-Risk Electrocardiographic Markers as Predictors of Major Arrhythmic Events in Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* **2023**, *48*, 101727. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Pichara, N.L.; Sacilotto, L.; Scanavacca, M.I.; Cardoso, A.F.; Soares, B.M.A.F.; Falcochio, P.P.F.; Falcão, A.M.G.; Olivetti, N.; da Costa Darrieux, F.C.; Chalela, W.A. Evaluation of a new treadmill exercise protocol to unmask type 1 Brugada electrocardiographic pattern: Can we improve diagnostic yield? *Europace* **2023**, *25*, eua4157. [\[CrossRef\]](#)
12. Chakraborty, P.; Rahimi, M.; Suszko, A.M.; Massin, S.; Laksman, Z.; Spears, D.; Gollob, M.H.; Chauhan, V.S. Exercise-Induced QRS Prolongation in Brugada Syndrome. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2024**, *10*, 1813–1824. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Nakazawa, K.; Sakurai, T.; Takagi, A.; Kishi, R.; Osada, K.; Nanke, T.; Miyake, F.; Matsumoto, N.; Kobayashi, S. Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ. J.* **2003**, *67*, 511–514. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Mizumaki, K.; Fujiki, A.; Tsuneda, T.; Sakabe, M.; Nishida, K.; Sugao, M.; Inoue, H. Vagal Activity Modulates Spontaneous Augmentation of ST Elevation in the Daily Life of Patients with Brugada Syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2004**, *15*, 667–673. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Extramiana, F.; Maison-Blanche, P.; Badilini, F.; Messali, A.; Denjoy, I.; Leenhardt, A. Type 1 electrocardiographic burden is increased in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J. Electrocardiol.* **2010**, *43*, 408–414. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Yinadsawaphan, T.; Rattanawong, P.; Kulthamrongsri, N.; Shen, W.K.; Sorajja, D. Paroxysmal, Persistent, and Permanent Type-1 Brugada Pattern: Does Burden Matter? *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2025**, *12*, 65. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Gray, B.; Kirby, A.; Kabunga, P.; Freedman, S.B.; Yeates, L.; Kanthan, A.; Medi, C.; Keech, A.; Semsarian, C.; Sy, R.W. Twelve-lead ambulatory electrocardiographic monitoring in Brugada syndrome: Potential diagnostic and prognostic implications. *Heart Rhythm.* **2017**, *14*, 866–874. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

18. Fauchier, L.; Isorni, M.A.; Clementy, N.; Pierre, B.; Simeon, E.; Babuty, D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: An updated meta-analysis of worldwide published data. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *168*, 3027–3029. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Veltmann, C.; Schimpf, R.; Echternach, C.; Eckardt, L.; Kuschyk, J.; Streitner, F.; Spehl, S.; Borggreffe, M.; Wolpert, C. 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*, 2544–2552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.