



## Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di  
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE  
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCJ

Pediatric Anesthesia and  
Critical Care Journal



ITALIAN CHAPTER



## GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SINDROME DI BRUGADA IN AMBITO PEDIATRICO



### BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP - AUTORI

**Jessica Silvestri**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Matteo Ciuffreda**, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Emanuele Pisello**, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Umberto Winga Basso**, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

**Monica Caimmi**, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Barbara Brunettini**, U.O.C. Anestesia e Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Mariella Borghi**, U.O.C. Cardiologia-Utic, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Miriam Mariotti**, U.O.C. Cardiologia-Utic, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Cristiano Piangatelli**, Direttore U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Pietro Scipione**, Direttore U.O.C. Cardiologia-Utic, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

**Dario Galante**, Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Cerignola (FG)

# Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

## **GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SINDROME DI BRUGADA IN AMBITO PEDIATRICO**

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP  
Pubblicato il 29/07/2022  
Contatti: [siaatip@gmail.com](mailto:siaatip@gmail.com); [siaatip@siaatip.it](mailto:siaatip@siaatip.it)  
Tel.: 06/92949240

## Sommario

- 1. Scopo e campo di applicazione**
- 2. Destinatari**
- 3. Definizione**
- 4. Introduzione e cenni storici**
- 5. Epidemiologia**
- 6. Eziopatogenesi**
- 7. Diagnosi**
- 8. Manifestazioni cliniche**
- 9. Management anestesiológico perioperatorio**
  - 9.1. Considerazioni generali
  - 9.2. Scelta dei farmaci
  - 9.3. Anestesia ostetrica
  - 9.4. Monitoraggio post-operatorio
- 10. Conclusioni**

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento esamina le problematiche cliniche ed anestesiolgiche riguardanti la Sindrome di Brugada in età pediatrica, fondate sulla letteratura scientifica indicizzata e sulla casistica clinica in essere alla data di pubblicazione del presente documento. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire e documento di studio e ricerca.

## 2. DESTINATARI

Il documento è destinato a Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore nonché a tutto il Personale Infermieristico e Medico coinvolto nella gestione perioperatoria del paziente pediatrico.

## 3. DEFINIZIONE

La Sindrome di Brugada (SB) è una patologia aritmogena ereditaria caratterizzata da un tipico quadro elettrocardiografico: blocco di branca destra completo od incompleto e sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni elettrocardiografiche V1-V3 con morfologia “a tenda” o “a sella”. La malattia si associa ad elevato rischio di arresto cardiaco e di morte cardiaca improvvisa<sup>1,2</sup>.

## 4. INTRODUZIONE E CENNI STORICI

Nel 1953 Osher e Wolff pubblicarono il caso di un paziente sano, privo di alterazioni cardiache strutturali, ischemiche e privo di alterazioni elettrolitiche, descrivendone per la prima volta il tipico quadro elettrocardiografico, simile a quello riscontrato nell'infarto miocardico acuto.

Nel 1989, Martin e coll. identificarono 6 pazienti, senza evidenti cardiopatie, sopravvissuti ad apparente fibrillazione ventricolare (FV) idiopatica.

La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1988 dagli autori italiani Andrea Nava, Bortolo Martini e colleghi; per questo, oltre che di Brugada, la sindrome è detta anche **di Nava-Martini-Thiene**.

Nel 1992 Josep e Pedro Brugada, in uno studio condotto su 8 pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco, descrissero una nuova entità clinica, successivamente denominata sindrome di Brugada (SB), caratterizzata da una alta incidenza di morte cardiaca improvvisa in assenza di patologia cardiaca evidenziabile con la diagnostica convenzionale, contraddistinta da un quadro elettrocardiografico caratterizzato da blocco di branca destro (BBDx) e persistente sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3 .

Nel 1998 è stato scoperto il primo gene correlato alla Sindrome di Brugada, chiamato SCN5A, localizzato sul cromosoma 3 e codificante la subunità alfa del canale del sodio cardiaco; la mutazione a carico di questo gene è trasmessa in via autosomica dominante ed è presente in circa il 20% degli affetti da SB.

Nel 2002 è stato chiarito come la *Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome*, nota come *SUNDS* ed endemica nel Sudest asiatico, e la SB rappresentino fenotipicamente, geneticamente e funzionalmente la stessa entità<sup>3</sup>.

## 5. EPIDEMIOLOGIA

La sindrome di Brugada si caratterizza per la comparsa di aritmie maligne, insorgenti soprattutto durante il sonno, in età media di 40 anni (range da 1 a 77 anni), con predominanza maschile e rapporto maschi/femmine di 8 a 1<sup>4-7</sup>.

Si pensa che la latenza nelle manifestazioni cliniche sia da attribuire alla progressiva degradazione dei cardiomiociti, mentre la prevalenza maschile sarebbe riconducibile ad influenze ormonali.

Sebbene la SB sia ubiquitaria, è apparentemente più frequente nel Sudest asiatico rispetto ad Europa e USA, tanto da essere anche denominata, a seconda del paese, *Pokkuri* – morte improvvisa ed inaspettata durante la notte (Giappone), *Banungut* - urlo seguito da morte improvvisa durante il sonno (Filippine), *Lai Tai* - morte nel sonno (Tailandia).

Incidenza prevalenza risultano difficili da stimare a causa della penetranza incompleta (ovvero presenza di portatori silenti), alcuni studi tuttavia indicano una prevalenza che va da 5 su 1000 nelle popolazioni caucasiche a 14 su 1000 nella popolazione giapponese.

Si pensa possa essere causa di 4-10 morti improvvise per 10.000 abitanti all'anno, ovvero la causa più frequente di morte naturale nei maschi di età inferiore ai 50 anni nel Sudest asiatico.

## 6. EZIOPATOGENESI

Le ipotesi eziopatogenetiche di SB più avvalorate sono due<sup>3</sup>:

- Ipotesi funzionale, secondo cui la SB sarebbe dovuta a canalopatie le quali, risultato di mutazioni genetiche, provocherebbero un'alterazione della conduttanza al sodio nelle diverse fasi del potenziale d'azione, in particolare nella fase di ripolarizzazione della fibrocellula miocardica. Questo comporterebbe una disomogenea ripolarizzazione tra epicardio ed endocardio, da cui le alterazioni tipiche all'ECG basale nelle derivazioni precordiali destre e la formazione di circuiti di rientro favorenti aritmie ventricolari ripetitive.
- Ipotesi strutturale, secondo cui la SB sarebbe dovuta ad una miocardiopatia familiare autosomica dominante a carico del sistema di conduzione e della parete libera del ventricolo destro, con presenza di lesioni morfologiche a livello settale e/o nel tratto di efflusso del ventricolo destro che giustificherebbero sia il quadro elettrocardiografico sia l'instabilità elettrica.

A seconda delle casistiche, in circa il 20-30% dei pazienti affetti da sindrome di Brugada sono state evidenziate mutazioni del gene SCN5A, codificante per la subunità alfa del canale cardiaco del sodio. Non tutti i pazienti clinicamente affetti da sindrome di Brugada presentano tuttavia alterazioni a carico di tale gene. Dal 1998, complessivamente più di 100 mutazioni di SCN5A sono state collegate alla SB, con il riscontro, inoltre, anche di sporadiche mutazioni spontanee.

Negli ultimi anni sono stati identificate altre mutazioni a carico di geni correlati a SB:

- GPD1L: la sua mutazione, scoperta nel 2022, è caratterizzata da una bassa prevalenza (< 5%) ed è responsabile di una ridotta espressione dei canali del sodio.
- CACNA1C - CACNB2b: geni codificanti le subunità A dei canali cardiaci del calcio di tipo L, si pensa siano coinvolti anche nella sindrome del QT corto.
- KCND3 - KCNE3: geni che modulano la corrente rettificante esterna del potassio "Ito".
- SCN1B - SCN3b: geni che codificano le subunità B dei canali del sodio.

La frequenza del loro coinvolgimento causale nella malattia è molto bassa: queste mutazioni sono state infatti identificate in pochissime famiglie<sup>2</sup>.

Al momento, le anomalie genetiche conosciute giustificano il 28% circa di tutte le SB, il che significa che il 72% dei casi rimane ancora non identificato sotto il profilo genetico<sup>3</sup>.

## 7. DIAGNOSI

La diagnosi elettrocardiografica di SB si basa sulla presenza di soprasslivellamento del tratto ST maggiore o uguale a 2 mm in almeno due derivazioni precordiali destre (V1- V3), associato a blocco di branca destra (BBD) completo o incompleto.

Sono state descritte diverse morfologie di soprasslivellamento del tratto ST (Figura 1.):

- tipo 1 o “a tenda”
- tipo 2 o “a sella”
- tipo 3, con aspetto a tenda o a sella ma con soprasslivellamento di entità inferiore, comunque maggiore uguale a 1 mm.

Nella comunità scientifica è ormai assodato come solo un ECG con una morfologia di tipo 1 possa essere diagnostico per la malattia.

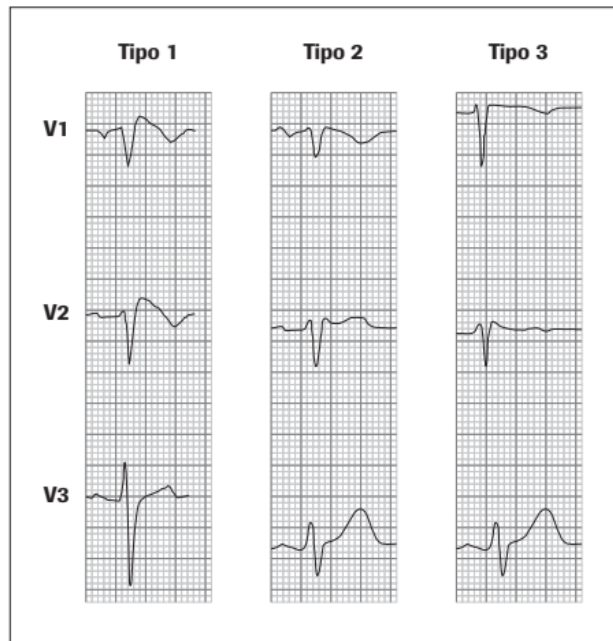
Sebbene il pattern elettrocardiografico di Brugada tipo 1 si riscontri in circa l'1 per mille nella popolazione generale, le aritmie gravi si osservano fortunatamente in un numero limitato di casi.

È diagnostica per SB l'associazione fra quadro ECG spontaneo di tipo 1 caratterizzato da tratto ST soprasslivellato in V1-V2 > 2 mm associato a BBD completo o non, con una delle seguenti condizioni:

- FV o TV polimorfa documentate
- storia familiare di morte cardiaca improvvisa (età < 45 anni)
- presenza di ECG di tipo 1 in membri della famiglia
- inducibilità di aritmie ventricolari con studio elettrofisiologico
- sincopi o respiro agonico notturno

È stato inoltre dimostrato come nel singolo paziente il pattern elettrocardiografico possa subire cambiamenti nel tempo: questo giustifica l'utilizzo di un monitoraggio ECG Holter a 12 derivazioni per una più accurata valutazione diagnostica. La maggior parte dei pazienti con SB presenta blocco di conduzione destro (BBD completo o incompleto). In alcuni casi, pazienti con SB presentano anche un intervallo PR prolungato. La presenza di un blocco AV di primo grado sembra essere più frequente nei pazienti con mutazioni del gene SCN5. Nei bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi è spesso presente un complesso QRS e una fase di ripolarizzazione che possono determinare molti falsi positivi/negativi.

Nella diagnostica della sindrome di Brugada nell'adulto uno step importante è il test alla flecainide, necessario per slantizzare pattern sospetti. Sebbene l'uso della flecainide a scopo terapeutico sia di comune impiego anche in bambini molto piccoli, allo stato attuale non esistono evidenze scientifiche circa il suo utilizzo a scopo diagnostico in ambito pediatrico (anche per la sua rilevante azione pro-aritmica nel bambino).



**Fig. 1** - Alterazioni del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre tipiche per la sindrome di Brugada. Il soprasslivellamento del tratto ST di **tipo 1** è caratterizzato da un aspetto definito “a tenda” seguito da un'onda T negativa e soprasslivellamento  $\geq 2$  mm; il **tipo 2** presenta una morfologia definita “a sella”,  $\geq 2$  mm ed è seguito da un'onda T positiva o bifasica. Il **tipo 3** può presentare una morfologia “a tenda” o “a sella” ed ha un soprasslivellamento < 2 mm. Soltanto l'ECG con morfologia di tipo 1 (sia spontanea, sia resa manifesta da somministrazione di bloccanti del canale del sodio) è diagnostico per la malattia.

Poiché l'utilizzo di alcuni farmaci e la presenza di alcune condizioni metaboliche (soprattutto la febbre alta) possono slatentizzare il pattern elettrocardiografico e scatenare aritmie in pazienti affetti da sindrome di Brugada, si suggerisce l'esecuzione di un ECG durante febbre (>38°C) in bambini con familiarità positiva per sindrome di Brugada ed ECG negativo o con pattern non di tipo 1.

Nei bambini asintomatici (familiari di probandi sicuramente affetti da SB o con genetica positiva o con pattern di tipo 1) è sufficiente l'esecuzione di controlli elettrocardiografici standard e Holter con cadenza annuale<sup>1,2</sup>.

La diagnosi differenziale si pone con tutte le condizioni cliniche potenzialmente associate a sincope o morte cardiaca improvvisa (Tabella 1.)

**Tabella 1.** Diagnosi differenziale di Sindrome di Brugada: condizioni cliniche associate a sincope o morte cardiaca improvvisa<sup>3</sup>.

Principali implicazioni di diagnostica differenziale.
• Displasia aritmogena del ventricolo destro
• Ipertrofia ventricolare sinistra
• Ripolarizzazione precoce
• Pericardite acuta
• Infarto miocardico acuto
• Angina di Prinzmetal
• Embolia polmonare
• Distrofia muscolare di Duchenne
• Iperpotassiemia
• Carezza di tiamina (Beri-beri cardiaco)
• Ipercalcemia
• Blocco di branca destro atipico
• <i>Pectus excavatum</i>
• Iperpiressia
• Intossicazioni da farmaci, alcol

## 8. MANIFESTAZIONI CLINICHE

I soggetti affetti da SB possono essere del tutto asintomatici, presentare sintomi minori come cardiopalmo e/o vertigine, o manifestare sincope, respiro agonico notturno, perdita del controllo degli sfinteri, contrazioni tonico-cloniche, perdita della memoria a breve termine ed anossia cerebrale fino al decesso per arresto cardiaco.

Gli eventi clinici maggiori sarebbero scatenati da fasi di ipervagotonia, ipotesi secondo cui gli episodi aritmici (dalla semplice extrasistolia ventricolare o sopraventricolare a episodi di tachicardia ventricolare sostenuta o non, fino alla fibrillazione ventricolare) si instaurerebbero con meccanismo bradicardia-dipendente. Questa ipotesi giustificherebbe l'elevato riscontro di eventi notturni.

Il quadro ECG è spesso intermittente e può variare come entità e morfologia in funzione dell'equilibrio autonomico. La stimolazione adrenergica e l'esercizio tendono a mascherare, normalizzandolo, il reperto ECG, mentre l'incremento del tono vagale o particolari condizioni di stress, come la febbre o la somministrazione di farmaci antiaritmici a scopo diagnostico o somministrati in corso di altre aritmie, tendono ad accentuarlo.

Approssimativamente il 20% dei pazienti con SB sviluppa un'aritmia sopraventricolare: nel 10-20% di questi casi si tratta di fibrillazione atriale. La fibrillazione atriale è la più comune aritmia atriale riscontrata nei pazienti affetti da SB, mentre più rare sono le aritmie da rientro intranodale e quelle da rientro atrio-ventricolare su via anomala. Le aritmie atriali sono la più frequente causa di shock erogati inappropriatamente dall'ICD nei pazienti con SB.

Manifestazioni cliniche sono state descritte anche nell'infanzia, slatentizzate soprattutto da episodi febbrili.

Studi recenti hanno dimostrato che, contrariamente a quanto ipotizzato in passato, solo il 10-15% dei soggetti affetti presenta un arresto cardiaco prima dei 60 anni di età. Si stima che la sindrome di Brugada sia responsabile del 4% di tutte le morti improvvise e più del 20% delle morti improvvise in pazienti con cuore strutturalmente sano. In particolare:

- la morte improvvisa tende a colpire i maschi verso i 35-40 anni ed è rara nelle donne, nei bambini e negli anziani
- i soggetti a maggior rischio di morte improvvisa sono quelli che hanno un ECG tipo 1 in condizioni basali e sintomatici per sincope e/o arresto cardiaco (Figura 2.)
- i soggetti con ECG tipo 1 basale asintomatici hanno un rischio di morte improvvisa relativamente basso (1-3% all'anno)

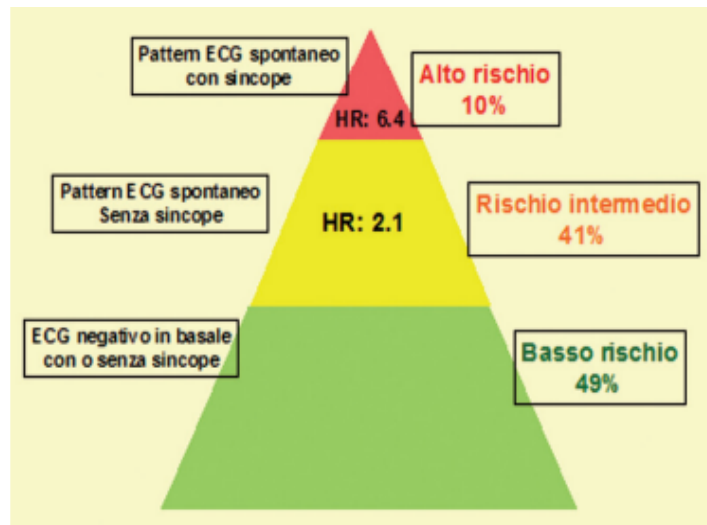


Figura 2. Stratificazione del rischio di morte improvvisa per SB<sup>3,8</sup>.

## 9. MANAGEMENT ANESTESIOLOGICO PERIOPERATORIO

### 9.1 CONSIDERAZIONI GENERALI<sup>9-12</sup>

- Particolare attenzione deve essere posta all'anamnesi personale e familiare (storia documentata di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare polimorfa, storia familiare di morte cardiaca improvvisa in età < 45 anni, presenza di ECG di tipo 1 in membri della famiglia, inducibilità di aritmie ventricolari con studio elettrofisiologico, sincopi o respiro agonico notturno), al fine di rilevare con congruo anticipo quadri accertati o sospetti di sindrome di Brugada.
- Tutti i pazienti con pattern Brugada di tipo 1 devono essere considerati a rischio di morte improvvisa in ambito chirurgico.
- Il riscontro di un quadro elettrocardiografico sospetto per SB su ECG di routine preoperatorio dovrebbe richiedere ulteriori approfondimenti cardiologici ed elettrofisiologici prima dell'anestesia, in particolare se presenti elementi clinici aggiuntivi quali storia documentata di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare polimorfa, storia familiare di morte cardiaca improvvisa in età < 45 anni, presenza di ECG di tipo 1 in membri della famiglia, inducibilità di aritmie ventricolari con studio elettrofisiologico, sincopi o respiro agonico notturno.
- Particolare attenzione dovrebbe essere posta alla premedicazione al fine di una corretta gestione dello stato ansioso del paziente.
- È raccomandabile, anche in relazione al tipo di intervento da eseguire, il posizionamento di un accesso venoso centrale e di un accesso arterioso per il monitoraggio emodinamico continuo.
- È fondamentale il mantenimento della normotermia nell'intero periodo perioperatorio: l'ipertermia può slatentizzare la sindrome di Brugada.



- L'attivazione del sistema parasimpatico può innescare aritmie legate alla sindrome di Brugada; andranno pertanto evitate nel perioperatorio tutte le condizioni che possono portare ad un'iperattivazione del sistema parasimpatico come lunghi periodi di digiuno, rapidi cambi di posizione durante la procedura chirurgica e/o le manovre diagnostiche, inadeguata profondità del piano anestetico (evitabile con un corretto monitoraggio intraoperatorio della profondità di anestesia).
- In caso di ricorso ad anestesia neuroassiale, dovrebbe essere evitata una troppo rapida insorgenza del blocco simpatico.
- Tutte le anomalie elettrolitiche devono essere ricercate e corrette prima dell'intervento chirurgico: iper o ipokaliemia ed ipercalcemia possono infatti peggiorare il sopraslivellamento del tratto ST nel paziente con SB.
- Andrebbero evitati episodi ipotensivi e di bradicardia.
- È consigliabile applicare le piastre del defibrillatore al paziente prima dell'induzione dell'anestesia, tenendo nelle immediate vicinanze un defibrillatore pronto all'uso.
- È consigliabile valutare la disponibilità di un posto letto in terapia intensiva.

## 9.2 SCELTA DEI FARMACI <sup>9-15,38,39</sup>

- **Anestetici locali:** alcuni ricercatori preferiscono evitare l'anestesia locoregionale in pazienti con SB, a causa di un rischio teoricamente aumentato di aritmia da riassorbimento di anestetici locali. In caso di impiego di anestetici locali, sarebbe preferibile l'utilizzo di molecole a breve durata d'azione.  
In letteratura sono riportati casi di utilizzo di lidocaina (preferibile, nonostante vengono riportati casi di sopraslivellamento del tratto ST dopo il suo utilizzo) mepivacaina e ropivacaina (anestetico locale di tipo amidico a lunga durata di azione che dimostra avere una tossicità ridotta del 50% rispetto alla bupivacaina, la quale risulta invece uno degli anestetici con maggiore potenziale pro-aritmico e cardiottossico).
- **Anestetici volatili:** sembrano essere complessivamente più sicuri rispetto a quelli per via endovenosa. L'agente inalatorio di scelta dovrebbe essere il sevofluorano, poiché non ha influenza sul tratto Q-T. È noto come l'isoflurano allunghi il Q-T, mentre l'alotano lo accorci.
- **Agenti endovenosi:** l'utilizzo del propofol è controverso poiché può alterare la funzionalità dei canali ionici. L'infusione prolungata risulta essere molto rischiosa (è infatti controindicata con livello di evidenza 2A) mentre l'esperienza clinica non scoraggia l'eventuale uso in boli per l'induzione. La combinazione tra propofol ed anestetici locali può aumentare il rischio di insorgenza di aritmie collegate alla sindrome di Brugada.  
Tiopentone e midazolam non sembrano mostrare problematiche.
- **Oppiodi:** sebbene l'effetto bradicardico possa facilitare la comparsa di quadri aritmici, la stragrande maggioranza degli oppioidi non sembra tuttavia mostrare complicazioni. Andrebbe favorito l'utilizzo di oppioidi a breve durata di azione. Nel periodo postoperatorio andrebbe preferito l'impegno della morfina rispetto a fentanyl, sufentanil e tramadolo, poiché questi ultimi sono in grado di bloccare i canali del sodio in maniera più rilevante.
- **Bloccanti neuromuscolari e loro reversal:** i bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti non hanno mostrato problematiche, mentre la succinilcolina è stata associata a casi di

sovraslivellamento del tratto ST dopo la somministrazione e a quadri di bradicardia da sensibilizzazione dei recettori muscarinici del nodo senoatriale (soprattutto negli adulti e dopo dosi ripetute). Per quanto riguarda il reversal, il sugammadex risulta essere una valida opzione mentre la stimolazione parasimpatica da parte della neostigmina può causare alterazioni del tratto ST (il suo uso è quindi controverso).

SAFE DRUGS
Muscle relaxants (rocuronium, vecuronium, mivacurium)
Autonomic nervous system related drugs (ephedrine, phenylephrine, dopamine, propranolol, atropine, isoproterenol)
Local anesthetics (lidocaine)
Antiemetics (droperidol, ondansetron, dexamethasone)
Induction agents (propofol, barbiturates, nitrous oxide, volatile anesthetics)
Analgesics (narcotics, ketorolac, paracetamol)
Benzodiazepines
Hypotensive agents (diltiazem, nifedipine, nitroglycerine) <sup>A</sup>
LEGENDA: A- class III evidence; B- class IIa and IIb evidence; C- class I evidence

**Tabella 2.** Farmaci che possono essere somministrati in sicurezza in pazienti affetti da sindrome di Brugada<sup>15,38,39</sup>.

<b>DRUGS TO BE PREFERABLY AVOIDED</b>				
<b>NAME</b>	<b>BRAND NAME</b>	<b>CLINICAL USE</b>	<b>REFERENCES</b>	<b>CLASS</b>
<b>Amiodarone</b>	e.g. Cordarone®	Antiarrhythmic Agent (class 3 - also 1A, 2, and 4 effects) / Arrhythmias	Chalvidan 2000, Paul 2006, D'Aloia 2012, Wu 2008	I Ib
<b>Cibenzoline</b>	e.g. Cipralan®	Antiarrhythmic Agent (class 1A: Na-blocker) / Arrhythmias	Tada 2000, Sarkozy 2005, Niwa 1998	I Ib
<b>Disopyramide</b>	e.g. Dicorantil®, Norpace®, Ritmoforine®	Antiarrhythmic Agent (class 1A: Na-blocker) / Arrhythmias	Miyazaki 1996, Chinushi 1997, Shimizu 2000, Sugao 2005, Sumi 2010, Belhassen 2015, Grant 2000	I Ib
<b>Lidocaine (safe for local anesthesia)</b>	e.g. Xylocaine®	Antiarrhythmic Agent (class 1A: Na-blocker) / Arrhythmias	Miyazaki 1996, Barajas 2008	I Ib
<b>Propranolol (suitable when PMK or ICD is present)</b>	e.g. Inderal®	Antiarrhythmic Agent (class 2: B-blocker) / Arrhythmias	Miyazaki 1996, Shimada 1996, Kasanuki 1997, Nademanee 2003, Aouate 2005, Shimada 1999	I Ib
<b>Verapamil</b>	e.g. Covera®, Isoptin®	Antiarrhythmic Agent (class 4: Ca-blocker) / Arrhythmias	Miyazaki 1996, Chinushi 2006, Yakut 2017, Fish 2008	I Ib
<b>Vernakalant</b>	e.g. Brinavess®, Kynapid®	Antiarrhythmic Agent (class 1 and 3)	Zografos 2014, Wettwer 2013	I Ib
<b>Bupropion</b>	e.g. Amfebutamone®, Aplenzin®, Wellbutrin®	Antidepressive Agent, unicyclic	Alampay 2014, Caillier 2012	I Ib
<b>Carbamazepine</b>	e.g. Carbatrol®, Tegretol®	Anticonvulsant Agent	Megarbane 2006, Ota 2018, Bräu 2001	I Ib
<b>Clothiapine</b>	e.g. Clotiapine®, Entumin®	Antipsychotic Agent	Adler 2013	I Ib
<b>Cyamemazine</b>	e.g. Cianatil®	Antidepressive Agent, Phenothiazine	Rouleau 2001, Crumb 2006	I Ib
<b>Dosulepine</b>	e.g. Dothiepin®, Prothiaden®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Meert 2010, Kiran 2010	I Ib
<b>Doxepin</b>	e.g. Sinequan®, Triadapin® Zonalon®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Bebarta 2007, Muir 1982	I Ib
<b>Fluoxetine</b>	e.g. Prozac®, Sarafem®	Antidepressive Agent, SSRI	Rouleau 2001, Pacher 2000 Poulin 2014	I Ib
<b>Fluvoxamine</b>	e.g. Fevarin®, Luvox®	Antidepressive Agent, SSRI	Stirmimann 2009	I Ib
<b>Imipramine</b>	e.g. Declomipramine®, Norfranil®, Tofranil®	Antidepressive Agent, Tricyclic	Robert 1996	I Ib
<b>Lamotrigine</b>	e.g. Lamictal®	Anti-epileptic Agent, Bi-polar and depressive disorders	Chandra 2009, Strimel 2010 Rodrigues 2013, Banfi 2020, Lang 1993	I Ib
<b>Maprotiline</b>	e.g. Deprilept®	Antidepressive Agent, Tetracyclic	Bolognesi 1997, Igawa 1988	I Ib
<b>Paroxetine</b>	e.g. Paxil®, Seroxat®	Antidepressive Agent, SSRI	Sawhney 2009, Wang 2008 Yokota 1987	I Ib
<b>Perphenazine</b>	e.g., Perphenan®	Antidepressive Agent, Phenothiazine	Bolognesi 1997, Bébarová 2009	I Ib
<b>Phenytoin</b>	e.g. Dilantin®, Diphantoine® Epanutin®	Anticonvulsant, Antiarrhythmic Agent	Al Aloul 2007, Swe 2016, Xu 1991	I Ib
<b>Thioridazine</b>	e.g. Mellaril®, Ridazine®	Antipsychotic Agent	Copetti 2005	I Ib
<b>Ketamine</b>	e.g. Esketamine®, Ketanest®	Anesthetic Agent	Rollin 2011, Hara 1998	I Ib
<b>Tramadol</b>	e.g. Ryzolt®, Tramal® Zydol®	Narcotic analgesic	Cole 2010, Haeseler 2006	I Ib
<b>Dimenhydrinate</b>	e.g. Permital®	Antiemetic Agent / Histamine H1 antagonist	Pastor 2001, Kuo 2000	I Ib
<b>Diphenhydramine</b>	e.g. Benadryl®, Dimedrol®	Histamine H1 antagonist	Lopez 2005, Kuo 2000	I Ib
<b>Edrophonium</b>	e.g. Enlon®, Tensilon®	Cholinergic Agent	Miyazaki 1996, Kasanuki 1997	I Ib
<b>Indapamide</b>	e.g. Idapamide®, Lozol®	Diuretic Agent/Hypertension	Mok 2008	I Ib
<b>Metoclopramide</b>	e.g. Primperan®, Reglan®	Antiemetic Agent / dopamine antagonist	Bonilla 2011, Wu 1992	I Ib
<b>Terfenadine</b>	e.g. Seldane®, Teldane®	Antihistamine	Matsuki 2009, DiDiego 2002	I Ib

Tabella 2.1: Farmaci che sarebbe prudente non somministrare in pazienti affetti da SB.

DRUGS TO BE AVOIDED				
NAME	BRAND NAME	CLINICAL USE	REFERENCES	CLASS
<b>Ajmaline</b>	e.g., Gilurytmal®	Antiarrhythmic Agent (1A: Na-blocker) / Arrhythmias	Brugada 1997, Rolf 2003, Wolpert 2005, Bébarová 2005	I
<b>Allapinin</b>	e.g. Allapinine®, Glialin®, Lappaconite, Hydrobromide®	Antiarrhythmic Agent (1C: Na-blocker) / Arrhythmias	Sokolov 2014, Khisamutdinova 2007	IIb
<b>Ethacizin</b>	e.g., Ethacizine®, Etacizin®, Etmozin®	Antiarrhythmic Agent (1C: Na-blocker) / Arrhythmias	Makarov 2011, Bolotina 1992	IIb
<b>Flecainide</b>	e.g., Tambocor®	Antiarrhythmic Agent (1C: Na-blocker) / Arrhythmias	Krishnan 1998, Brugada 2000, Gasparini 2003, Meregalli 2006, Stokoe 2007	I
<b>Pilsicainide</b>	e.g., Sunrhythm®	Antiarrhythmic Agent (1C: Na-blocker) / Arrhythmias	Takenaka 1999, Fujiki 1999, Takagi 2002, Kimura 2004	I
<b>Procainamide</b>	e.g., Procan®, Pronestyl®	Antiarrhythmic Agent (1A: Na-blocker) / Arrhythmias	Miyazaki 1996, Brugada 1997, Joshi 2007, Villemaire 1992	I
<b>Propafenone</b>	e.g. Rythmol®	Antiarrhythmic Agent (1C: Na-blocker) / Arrhythmias	Matana 2000, Akdemir 2002, Hasdemir 2006, Shan 2008, Stark 1996	IIa
<b>Amitriptyline</b>	e.g., Elavil®, Sarotex®, Tryptizol®	Antidepressive (Tricyclic)	Bolognesi 1997, Rouleau 2001, Bebarta 2007, Nau 2000	IIa
<b>Clomipramine</b>	e.g., Anafranil®, Anafri®	Antidepressive (Tricyclic)	Goldgran 2002, Pacher 2000	IIa
<b>Desipramine</b>	e.g., Norpramin®, Pentofran®	Antidepressive (Tricyclic)	Babalarios 2002, Chow 2005, Akhtar 2006, Sudoh 2003	IIa
<b>Lithium</b>	e.g., Eskalith®	Antidepressive	Babalarios 2002, Darbar 2005, Wright 2010	IIb
<b>Loxapine</b>	e.g., Cloxazepine®, Loxitane®	Antipsychotic	Rouleau 2001, Kinugawa 1988	IIa
<b>Nortriptyline</b>	e.g., Nortrilen®, Pamelor®	Antidepressive (Tricyclic)	Bardai 2013, Tada 2001, Muir 1982, Sudoh 2003	IIa
<b>Oxcarbazepine</b>	e.g., Trileptal®	Anti-epileptic	El-Menyar 2011, Huang 2008	IIa
<b>Trifluoperazine</b>	e.g., Fluoperazine®, Stelazine®	Antipsychotic (Phenothiazine)	Rouleau 2001, Klöckner 1987	IIa
<b>Bupivacaine</b>	e.g., Marcaine®, Sensorcaine®	Anesthetic / analgesic	Phillips 2003, Vernooy 2006, Bramall 2011, Berman 1994 De la Coussaye 1992	IIa
<b>Procaine</b>	e.g., Procaine-Penicillin Novocain®	Analgesic	Arumugam 2012	IIa
<b>Propofol (prolonged infusion)</b>	e.g., Diprivan®	Anesthetic	Inamura 2006, Vernooy 2006, Robinson 2008, Flamee 2020, Saint 1998	IIa
<b>Acetylcholine</b>	-Not applicable-	Cholinergic / Vasospastic intracoronary	Miyazaki 1996, Noda 2002, Montgomery 1974	IIa
<b>Alcohol (overdose)</b>	-Not applicable-	Other substances / Beverage	Shimada 1996, Rouleau 2001, Ohkubo 2013, Habuchi 1995	IIb
<b>Cannabis</b>	-Not applicable-	Other substances / illicit drugs	Ghuran 2000, Turkanis 1991, Romero-Puche 2012, Kariyanna 2018, Stockholm 2020	IIb
<b>Cocaine</b>	-Not applicable-	Other substances / illicit drugs / Anesthetic	Littmann 2000, Ortega 2001 Bebarta 2007, El Mazloun 2015, Xu 1994	IIa
<b>Ergonovine</b>	e.g. Ergotrate®	Vasospastic intracoronary	Noda 2002, Müller 1980	IIb
<b>Neostigmine</b>	e.g. Bloxiverz®, Prostigmin®	Cholinergic muscle stimulants	-	C

**Tabella 2.2:** Farmaci da evitare in pazienti affetti da SB.

*Classe I: vi sono prove e/o consenso generale sul fatto che un determinato farmaco sia potenzialmente aritmico nei pazienti con SB. Classe IIa: vi sono prove contrastanti e/o divergenze di opinione sul farmaco, ma il peso dell'evidenza/opinione è a favore di un potenziale effetto aritmico nei pazienti con SB. Classe IIb: vi sono prove contrastanti e/o divergenze di opinione sul farmaco e il potenziale effetto aritmico nei pazienti con SB è meno ben stabilito dall'evidenza/opinione. Classe III: non vi sono o vi sono pochissime prove e/o un accordo generale sul fatto che un farmaco sia potenzialmente aritmico nei pazienti con SB<sup>15,38,39</sup>.*

### **9.3 ANESTESIA OSTETRICA <sup>9</sup>**

- Sono raccomandate una gestione multidisciplinare ed una corretta informazione della coppia.
- Evitare l'utilizzo della bupivacaina per l'anestesia epidurale o subaracnoidea.
- Per tecniche di anestesia locoregionale preferire la lidocaina e, se si necessita di effetto prolungato, la levobupivacaina.
- Porre particolare attenzione alle manovre strumentali al momento dell'estrazione del feto e della placenta, e, nel caso del taglio cesareo, all'apertura dell'utero.
- *NON USARE ERGONOVINA in caso di atonia uterina.*

### **9.4 MONITORAGGIO POST-OPERATORIO**

Poiché le aritmie cardiache associate a SB potrebbero svilupparsi anche successivamente al termine dell'anestesia, si consiglia il monitoraggio dei parametri vitale e dell'ECG in continuo per le 36 ore successive.

## **10. CONCLUSIONI**

Un'adeguata conoscenza della sindrome di Brugada da parte del medico anestesista e dell'intera equipe medico/infermieristica risulta fondamentale al fine di poter svolgere attività chirurgiche col maggior grado di sicurezza possibile.

L'attenzione alla sicurezza è uno dei principi ai quali deve ispirarsi lo svolgimento di ogni attività sanitaria, in quanto elemento fondamentale del rapporto di fiducia tra il paziente e le strutture alle quali sia affida per ristabilire il proprio stato di salute.

## BIBLIOGRAFIA

1. Monteforte N, Priori SG; La Sindrome di Brugada: aspetti clinici e valutazione prognostica; *Cardiology Science*, vol. 7, marzo-aprile 2009.
2. Drago et al., Raccomandazioni per il comportamento diagnostico-terapeutico da adottare nelle aritmie delle cardiopatie aritmogene nei pazienti in età pediatrica e nelle cardiopatie congenite dall'infanzia all'età adulta, Documento congiunto Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC)- Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP).
3. Comelli I, Cervellin G, Meschi T, Borghi L; Dalla sincope all'ICD: i percorsi clinici della sindrome di Brugada; *Emergency Care Journal*, n 3, settembre 2010.
4. Grillo M, Napoletano C, Bloise R et al. La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico. *Ital Heart J* 2002; 3: 919-927.
5. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-2519.
6. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A et al. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med* 2008; 149: 216-218.
7. Skinner JR, Chung SK, Nel CA et al. Brugada Syndrome Masquerading as Febrile Seizures. *Pediatrics* 2007; 119: 1206-1211.
8. Delise P, Allocca G, Marras E, Sitta N, Sciarra L, Sindrome di Brugada: diagnosi e stratificazione del rischio, Il Pensiero Scientifico Editore.
9. Espinosa A , Ripollés Melchor J , Rodríguez Bustamante V , Izarduy L , Prieto Gundin A , Atienza A , Abad A, Sd. de Brugada y Anestesia: Manejo anestésico, *anestesiario.org* 2016.
10. Carey SM, Hocking G, Brugada syndrome – a review of the implications for the anaesthetist, *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 571-577.
11. Smith D, Martz DG (2014) Brugada Syndrome: A Review of Peri-operative Management for the Anesthesiologist. *Int J Clin Anesthesiol* 2(1): 1019.
12. Ezgi Erkiliç, Ayça T. D. Özcan, Tülin Gümüş, Yüce İslamoğlu, Betül Akaycan, Orhan Kanbak, Brugada Syndrome: Anesthesia Management, *Journal of Biosciences and Medicines*, 2021, 9, 147-153.
13. Ranucci M, M.D., F.E.S.C, Challenge of Anesthesia Management in Brugada Syndrome, *Anesthesiology* 2020; 132:411–2.
14. Conde, R. and Pereira, M. (2013) Anesthetic Management of a Patient with Brugada Syndrome—The Use of Sugammadex in Major Abdominal Surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 63, 159-160.
15. Ribeiro, M. V., Cunha, A. S., Damas, A. M., & Rodrigues, I. (2019). Anesthesia Management of a Patient with Brugada Syndrome for an Urgent Procedure. *Revista Da Sociedade Portuguesa De Anestesiologia*, 28(1), 67–69. <https://doi.org/10.25751/rspa.15812>.
16. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, Priori SG, Tan HL, Hiraoka M, Brugada J, Wilde AA. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm* 2009;6(9):1335-1341.
17. Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block, persistent ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death- the Brugada syndrome. *Europace*.1999;1(3):156-166.
18. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arrhythmia and right heart disease: from genetic basis to clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Aug;63(8):963-83.
19. Santambrogio LG, Mencherini S, Fuardo M, et al. The surgical patient with Brugada syndrome: a four-case clinical experience. *Anesth Analg*. 2005;100(5):1263-1266.

20. Candiotti KA, Mehta V. Perioperative approach to a patient with Brugada syndrome. *J Clin Anesth.* 2004;16(7):529-532
21. Kim JS, Park SY, Min SK, et al. Anaesthesia in patients with Brugada syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(8):1058-1061.
22. Benito B, Brugada J, Brugada R, et al. Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(11):1297-1315
28. 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.
29. Staikou C, Chondrogiannis K, Mani A. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):730-744.
30. Edge CJ, Blackman DJ, Gupta K, et al. General anaesthesia in a patient with Brugada syndrome. *Br J Anaesth.* 2002;89(5):788-791.
31. Morgan GE, Maged S et al. *Clinical Anesthesiology*, fourth edition. 2006; 7:155-178.
32. Phillips N, Priestley M, Denniss R et al. Brugada-Type Electrocardiographic Pattern Induced by Epidural Bupivacaine. *Anesth Analg* 2003; 97:264–7
33. Cordery R, Lambiase P, Lowe M, Ashley E. Brugada syndrome and anesthetic management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20:407-13.
34. Vernoooy K, Sicouri S, Dumaine R, Hong K, Oliva A, Burashnikov E, et al. Genetic and biophysical basis for bupivacaine-induced ST segment elevation and VT/VF. *Anesthesia unmasked Brugada syndrome.* *Heart Rhythm* 2006; 3:1074-8.
35. Güler N, Kati I, Demirel CB, Bilge M, Eryonucu B, Topal C. The effects of volatile anesthetics on the Q-Tc interval. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:188-91.
36. Santambrogio LG, Mencherini S, Fuardo M, et al. The surgical patient with Brugada syndrome: a four-case clinical experience. *Anesth Analg.* 2005;100(5):1263-1266.
37. Kloesel B, Ackerman MJ, Sprung J, et al. Anesthetic management of patients with Brugada syndrome: a case series and literature review. *Can J Anaesth.* 2011;58(9):824-836.
38. Postema PG, Neville J, de Jong JS, Romero K, Wilde AA, Woosley RL. Safe drug use in long QT syndrome and Brugada syndrome: Comparison of website statistics. *Europace.* 2013 Jul;15(7):1042-9. doi: 10.1093/europace/eut018. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23533266; PMCID: PMC3857912.
39. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggreffe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: Review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *Heart Rhythm.* 2009 Sep;6(9):1335-41. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.002. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19716089; PMCID: PMC2779019.
40. Flamée P, De Asmundis C, Bhutia JT, Conte G, Beckers S, Umbrain V, et al. Safe single-dose administration of propofol in patients with established Brugada syndrome: A retrospective database analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36:1516-21.
41. Inamura M, Okamoto H, Kuroiwa M, Hoka S. General anesthesia for patients with Brugada syndrome. A report of six cases. *Can J Anaesth.* 2005 Apr;52(4):409-12.
42. Hara Y, Chugun A, Nakaya H, Kondo H. Tonic block of the sodium and calcium currents by ketamine in isolated guinea pig ventricular myocytes. *J Vet Med Sci.* 1998 Apr;60(4):479-83.
43. Rollin A1, Maury P, Guilbeau-Frugier C, Brugada J. Transient ST elevation after ketamine intoxication: a new cause of acquired brugada ECG pattern. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Jan;22(1):91-4.
44. Vaccarella A, Vitale P, Presti CA. General anaesthesia in a patient affected by Brugada syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2008 Apr;74(4):149-52.
45. Morgan GE, Maged S et al. *Clinical Anesthesiology*, fourth edition. 2006; 7:155-178

46. Bernal O, Moro C. Cardiac arrhythmias in women. *Revista Española de Cardiología*. 2006;59(6):609–618.
47. Sharif-Kazemi MB, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; 34(2):e18-21.
48. Pagel PS, et al. Use of ECMO to temporize circulatory instability during severe Brugada electrical storm. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep; 88(3):982-3.
49. Ambardekar AV, et al. Mastitis unmasks Brugada syndrome. *Int J Cardiol*. 2009 6; 132(3):e94-6.
50. Bramall J, et al. Caesarean section for twin pregnancy in a parturient with Brugada syndrome. *Int J Obstet Anesth*. 2011; 20(2):181-4.
51. Giambanco L, et al. Brugada Syndrome and Pregnancy: Highlights on Antenatal and Prenatal Management. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014; 2014: 531648. Published online 2014 May 22. doi: 10.1155/2014/531648
52. Glatzer KA, et al. Risk stratification in Brugada syndrome. *Lancet*. 2005 Aug 13-19; 366(9485):530-1.
53. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, 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.
54. Rutledge M, Witthed A, Khouzam RN. It took a RedBull to unmask Brugada syndrome. *Int J Cardiol*. 2012 Nov 1;161(1): e14-5.