

ARTIGO ORIGINAL

Síndrome de Brugada: conceitos atuais e antecedentes genéticos

Brugada syndrome: current concepts and genetic background

Andrés Ricardo Pérez-Riera^a, Joseane Elza Tonussi Mendes^a, Fabiola Ferreira da Silva^a, Frank Yanowitz^b, Luiz Carlos de Abreu^{a, f, g}, José Luiz Figueiredo^h, Rodrigo Daminello Raimundo^a, Raimundo Barbosa-Barros^c, Kjell Nikus^d, Pedro Brugada^e



^aLaboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica. Centro Universitário FMABC, Santo André, São Paulo, Brazil.

^bIntermountain Medical Center, Intermountain Heart Institute, Salt Lake City, UT, United States; The University of Utah, Department of Internal Medicine, Salt Lake City, UT, United States.

^cCoronary Center of the Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, Ceará, Brazil.

^dHeart Center, Tampere University Hospital and Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Finland.

^eScientific Director, Cardiovascular Division, Free University of Brussels (UZ Brussel) VUB, Brussels, Belgium.

^fAdjunct Professor. School of Medicine. University of Limerick, Ireland.

^gProfessor. Department of Integrated Health Education and Graduate Program in Collective Health. Federal University of Espírito Santo, ES, Brazil.

^hDepartment of Surgery, Experimental Surgery Unit, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

Autor correspondente
arperezriera@gmail.com
luizcarlos.deabreu@ul.ie

Manuscrito recebido: Dezembro 2020
Manuscrito aceito: Fevereiro 2021
Versão online: Março 2021

Resumo

Introdução: A Síndrome de Brugada (SBr) é uma entidade arritmica clínico-eletrocardiográfica hereditária com baixa prevalência mundial. A síndrome é causada por alterações na estrutura e função de certos canais iônicos cardíacos e redução da expressão da Connexina 43 (Cx43) no Ventrículo Direito (VD), predominantemente no Trato de Saída do Ventrículo Direito (VSVD), causando anormalidades eletromecânicas. O diagnóstico é baseado na presença de supradesnivelamento de ST espontâneo ou medicamentoso caracterizado por supradesnivelamento do ponto J e do segmento ST ≥ 2 mm, de convexidade superior “tipo covado” (subtipo 1A) ou modelo retilíneo descendente (subtipo 1B). A SBr está associado a um risco aumentado de síncope, palpitações, dor precordial, convulsões, dificuldade em respirar (respiração agonal noturna) e/ou Morte Cardíaca Súbita (MSC) secundária a PVT/VF, parada cardíaca inexplicada ou PVT/VF documentado ou Fibrilação atrial paroxística (FA) na ausência de doença cardíaca macroscópica ou estrutural aparente, distúrbio eletrolítico, uso de certos medicamentos ou coração coronário e febre. Em menos de três décadas desde a descoberta da síndrome de Brugada, o conceito de hereditariedade mendeliana se desfez. As enormes variantes e mutações encontradas significam que ainda estamos longe de sermos capazes de esclarecer concretamente uma relação genótipo-fenótipo. Não há dúvida de que a entidade é oligogenética associada a fatores ambientais, e que há variantes de significado incerto, principalmente as raras variantes da mutação SCN5A, com ancestrais europeus ou japoneses, bem como padrão espontâneo tipo 1 ou induzido, graças ao gnomAD (coalizão de pesquisadores que buscam agregar e harmonizar dados de sequenciamento de exoma e genoma de uma variedade de projetos de sequenciamento em grande escala e disponibilizar dados resumidos para a comunidade científica em geral). As enormes variantes e mutações encontradas significam que ainda estamos longe de sermos capazes de esclarecer concretamente uma relação genótipo-fenótipo. Assim, acreditamos que este estudo analítico em profundidade das inúmeras mutações atribuídas à BrS pode constituir uma verdadeira pedra angular que ajudará a compreender melhor esta síndrome intrigante.

Palavras-chave: Síndrome de Brugada, arritmica, ambiental, genótipo, fenótipo.

Suggested citation: Pérez-Riera AR, Mendes JET, Silva FF, Yanowitz F, de Abreu LC, Figueiredo JL, Raimundo RD, Barbosa-Barros R, Nikus K, Brugada P. Brugada syndrome: current concepts and genetic background. *J Hum Growth Dev.* 2021; 31(1):152-176. DOI: 10.36311/jhgd.v31.11074

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

Em menos de três décadas desde a descoberta da síndrome de Brugada, o conceito de hereditariedade mendeliana se desfez. Não há dúvida de que a entidade é oligogenética associada a fatores ambientais.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Pesquisa recente do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica/Associação de Patologia Molecular (ACMG/AMP) nos mostrou que variantes de significado incerto, especialmente as variantes raras da mutação SCN5A, com ancestrais europeus ou japoneses, bem como do tipo espontâneo 1 padrão ou induzido, graças ao Genome Aggregation Database (gnomAD) (coalizão de pesquisadores que buscam agregar e harmonizar dados de sequenciamento de exoma e genoma de uma variedade de projetos de sequenciamento em grande escala e disponibilizar dados resumidos para a comunidade científica em geral).

O que essas descobertas significam?

As enormes variantes e mutações encontradas significam que ainda estamos longe de sermos capazes de esclarecer concretamente uma relação genótipo-fenótipo. Assim, acreditamos que este estudo analítico em profundidade das inúmeras mutações atribuídas à BrS pode constituir uma verdadeira pedra angular que ajudará a compreender melhor esta síndrome intrigante.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Brugada (SBr) é uma entidade arritmica hereditária clínico-eletrocardiográfica com baixa prevalência mundial (0,5 por 1.000 ou 5 a 20 por 10.000 indivíduos), porém endêmica no Sudeste Asiático (prevalência de 3,7 por 1.000). A SBr claramente tem preponderância masculina com uma proporção masculino/feminino de 9:1 no sudeste da Ásia e 3:1 entre os caucasianos.

A síndrome é causada por alterações na estrutura e função de certos canais iônicos cardíacos e redução da expressão da Connexina 43 (Cx43) no Ventrículo Direito (VD), predominantemente no Trato de Saída do Ventrículo Direito (VSVD), causando anormalidades eletromecânicas. A expressão reduzida e heterogênea de Cx43 produz heterogeneidade eletrofisiológica funcionalmente significativa na parede ventricular e pode promover a dispersão transmural da repolarização. Até recentemente, a SBr era considerada uma entidade mendeliana autossômica dominante (AD) em perto de 25% dos casos ou, alternativamente, esporádica.

Atualmente, acredita-se que a SBr provavelmente seja um distúrbio oligogênico, em vez de uma condição mendeliana, afetando vários loci genéticos e sendo influenciada por fatores ambientais. O diagnóstico é baseado na presença de supradesnívelamento de ST espontâneo ou medicamentoso caracterizado por supradesnívelamento do ponto J e do segmento ST ≥ 2 mm, de convexidade superior “tipo covado” (subtipo 1A) ou retilíneo descendente (subtipo 1B) modelo. A elevação de ST é seguida por uma onda T negativa simétrica e ≥ 1 mm nas derivações precordiais direita e/ou alta direita.

No subtipo 1C, a elevação do ponto J está localizada nas derivações inferior ou ínfero-lateral, com ou sem associação com o padrão de repolarização precoce. A SBr está associado a um risco aumentado de síncope, palpitações, dor precordial, convulsões, dificuldade em respirar (respiração agonal noturna) e/ou Morte Cardíaca Súbita (MSC) secundária a PVT/VF, parada cardíaca inexplicada ou PVT/VF documentado ou Fibrilação atrial paroxística (FA) na ausência de doença cardíaca macroscópica ou estrutural aparente, distúrbio eletrolítico, uso de certos medicamentos ou coração coronário e febre.

O evento normalmente ocorre durante o período da meia-noite ao início da manhã em repouso (perto de 80% dos casos) ou em um baixo nível de atividade física,

especialmente durante o sono, o que sugere que o tônus parassimpático é um fator determinante na arritmogênese: maior modulação vagal e níveis mais elevados de Ito (corrente de potássio transitória cardíaca para fora) são evidentes durante frequências cardíacas mais lentas. Embora a SBr seja considerada uma doença genética, seu mecanismo permanece desconhecido em 70-75% dos casos e nenhuma mutação isolada é suficiente para causar o fenótipo de SBr. Embora perto de 20% dos pacientes com SBr carreguem mutações em SCN5A, que codifica a subunidade α formadora de poros dos canais de sódio cardíacos, os mecanismos moleculares subjacentes a essa condição ainda são amplamente desconhecidos. SCN5A, que foi identificado como o primeiro gene associado a SBr em 1998, surgiu como o gene mais comum associado à síndrome. O gene SCN5A é considerado o único gene definitivamente associado ao SBr.

Atualmente, o modelo de doença oligogênica é o modelo aceito¹. Mais de 400 mutações no gene SCN5A foram associadas ao SBr. Em uma revisão baseada em evidências de genes relatados como causadores de SBr, que estão em uso clínico, 20 dos 21 genes não tinham evidência genética suficiente para apoiar sua causalidade para SBr.

O padrão de ECG Brugada tipo 2 (eletrocardiográfico/eletrocardiograma) também foi associado a mutações em SCN5A (proteína semelhante a glicerol-3-fosfato desidrogenase 1 - GPD1L), que é o domínio responsável por um local homólogo de SCN5A e CACNA1C, o gene responsável pela subunidade α dos canais de cálcio cardíacos do tipo L.

Até o momento, mutações de mais de 20 genes, além de SCN5A, foram implicadas na patogênese da SBr. Múltiplas variantes patogênicas de genes foram mostradas para alterar a função normal de sódio perda de função (\downarrow LOF), potássio ganho de função (\uparrow GOF), e mutações em genes que codificam para canais de potássio também foram implicadas.

Os genes que influenciam Ito incluem KCNE3, KCND3 e SEMA3A (inibidor endógeno do canal de potássio) enquanto as mutações KCNJ8, HCN4, KCN5 e ABCC9 (codificando para SUR2A, o transportador de cassete de ligação de ATP para o canal KATP) afetaram o potássio sensível a ATP canal (ou canal KATP). KCNH2, que codifica para IKr foi proposto por Wang *et al.*,² para ser associado ao SBr.

A disfunção no KCNAB2, que codifica a subunidade $\beta 2$ do canal de potássio dependente de voltagem, foi associada ao aumento da atividade Ito e identificada como um gene putativo envolvido na SBr. A disfunção Kv $\beta 2$ pode contribuir para o padrão de Brugada ECG³.

Classificação de doenças hereditárias

o Monogênico ou Mendeliano, para ser transmitido à descendência de acordo com as leis de Mendel. Eles podem ser: 1) AD, 2) Recessivo autossômico (RA) ou 3) ligado ao X. A herança mendeliana se refere aos padrões de herança que são característicos dos organismos que se reproduzem sexualmente. Refere-se ao tipo de herança que pode ser facilmente compreendida como consequência de um único gene.

o Multifatorial ou poligênico, produzida por mutações em vários genes, geralmente de cromossomos diferentes e pela combinação de múltiplos fatores ambientais (idade, sexo, obesidade, uso de tabaco ou álcool, ambientes tóxicos ou uma infância limitada).

o Oligogênico*, existem alguns genes que têm mais influência do que o resto. No caso do SBr, é o caso do gene SCN5A. A herança também depende da expressão de outras mutações (epistasia: <https://academic.oup.com/hmg/article/11/20/2463/616080>). Apesar de sua importância, as mutações no gene SCN5A estão presentes em entre 20 a 30% dos casos.

As diferenças ancestrais também têm impacto na classificação da patogenicidade de variantes identificadas em pacientes com SBr⁴. A causalidade dos genes associados ao SB é muito contestada; muitos desses genes exigem mais pesquisas, mas podem ser clinicamente válidos. Embora ainda existam controvérsias, mais de duas décadas de extensas pesquisas em SBr ajudaram os pesquisadores a obter uma melhor compreensão do espectro geral da doença, incluindo sua fisiopatologia molecular, histórico genético e manejo.

O sequenciamento de Sanger foi considerado o padrão ouro para o sequenciamento de DNA, aplicado para a triagem de mutação de SBr⁵. Com novas tecnologias, como micro arranjos, sequenciamento de exoma completo e sequenciamento de genoma completo, é possível identificar uma variante em uma resolução de nucleotídeo único em regiões genômicas de tamanho relativamente médio a grande. Esses avanços tecnológicos genômicos possibilitam a detecção de variações genéticas nos pacientes, com alta acurácia e custo reduzido⁶. Portanto, provavelmente é apenas uma questão de tempo antes que o quebra-cabeça da genética na SBr seja resolvido^{7,8}.

Sequenciamento completo do exoma

Esta é uma técnica genômica para sequenciar todas as regiões codificadoras de proteínas dos genes em um genoma (conhecido como exoma). Consiste em duas etapas: a primeira etapa é selecionar apenas o subconjunto de DNA que codifica as proteínas. Essas regiões são conhecidas como exons - os humanos têm cerca de 180.000 exons, constituindo cerca de 1% do genoma humano, ou aproximadamente 30 milhões de pares de bases.

A segunda etapa é sequenciar o DNA exônico usando qualquer tecnologia de sequenciamento de DNA

de alto rendimento⁹. O objetivo dessa abordagem é identificar variantes genéticas que alteram as sequências de proteínas e fazer isso a um custo muito menor do que o sequenciamento do genoma completo. Uma vez que as variantes do gene podem ser responsáveis por doenças poligênicas mendelianas e comuns, o sequenciamento completo do exoma tem sido aplicado na pesquisa acadêmica e na prática clínica.

O sequenciamento do exoma é especialmente eficaz no estudo de doenças raras de Mendel, porque é uma forma eficiente de identificar as variantes genéticas em todos os genes de um indivíduo. Essas doenças são mais frequentemente causadas por variantes genéticas muito raras que estão presentes apenas em um pequeno número de indivíduos¹⁰. Por outro lado, técnicas como matrizes SNP só podem detectar variantes genéticas compartilhadas que são comuns a muitos indivíduos na população em geral¹¹.

Além disso, como as variantes causadoras de doenças graves são muito mais prováveis (mas de forma alguma exclusivamente) estarem na sequência de codificação da proteína¹², o foco neste 1% custa muito menos do que o sequenciamento do genoma inteiro, mas ainda detecta um alto rendimento de variantes relevantes. A forma tradicional de diagnóstico genético, em que os testes genéticos clínicos são escolhidos com base na apresentação clínica do paciente (ou seja, focados em um gene ou um pequeno número conhecido por estar associado a uma síndrome específica), ou pesquisados com base apenas em certos tipos de variação (por exemplo, hibridização genômica comparativa), forneceu diagnósticos genéticos definitivos em menos da metade de todos os pacientes¹³.

O sequenciamento de exoma é agora cada vez mais usado para complementar esses outros testes: tanto para encontrar mutações em genes já conhecidos por causar doenças quanto para identificar novos genes comparando exomas de pacientes com características clínicas semelhantes.

Sequenciamento do genoma completo

O sequenciamento do genoma completo é aparentemente o processo de determinar a sequência completa do DNA do genoma de um organismo em um único momento. Isso envolve o sequenciamento de todo o DNA cromossômico de um organismo, bem como do DNA contido na mitocôndria e, para as plantas, no cloroplasto. Na prática, as sequências do genoma que estão quase completas também são chamadas de sequências do genoma completo.

O sequenciamento do genoma inteiro tem sido amplamente usado como uma ferramenta de pesquisa, mas foi introduzido nas clínicas em 2014^{10,11,13}.

No futuro da medicina personalizada, os dados da sequência do genoma completo podem ser uma ferramenta importante para orientar a abordagem terapêutica¹⁴. A ferramenta de sequenciamento de genes em nível de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) também é usada para identificar variantes funcionais de estudos de associação e melhorar o conhecimento disponível para pesquisadores interessados em biologia

evolutiva e, portanto, pode estabelecer a base para prever a suscetibilidade a doenças e resposta a medicamentos.

O sequenciamento do genoma inteiro não deve ser confundido com o perfil de DNA, que apenas determina a probabilidade de que o material genético veio de um determinado indivíduo ou grupo, e não contém informações adicionais sobre relações genéticas, origem ou suscetibilidade a doenças específicas¹⁵. Além disso, o sequenciamento do genoma completo não deve ser confundido com métodos que sequenciam subconjuntos específicos do genoma - tais métodos incluem sequenciamento do exoma completo (1-2% do genoma) ou genotipagem SNP (<0,1% do genoma).

Em 2017, não havia genomas completos para mamíferos, incluindo humanos. Entre 4% a 9% do genoma humano, principalmente DNA satélite, não havia sido sequenciado (<https://www.statnews.com/2017/06/20/human-genome-not-fully-sequenced/>).

Diretrizes de interpretação de variantes rigorosas podem levar a altas taxas de Variantes de Significância Incerta (VUS) para doenças geneticamente heterogêneas como LQTS e SBr. A personalização quantitativa e específica da doença das diretrizes do Colégio Americano de Genética e Genômica Médica/Associação de Patologia Molecular (ACMG/AMP) pode abordar essa taxa de

falsos negativos.

Os autores compararam as frequências variantes raras de 1847 LQTS (KCNQ1/KCNH2/SCN5A) e 3335 casos de SBr (SCN5A) do “International LQTS/BrS Genetics Consort” com dados específicos de população do Genome Aggregation Database (gnomAD) e desenvolveram critérios específicos para a doença.

A prevalência da variante SCN5A rara diferiu entre pacientes europeus (20,8%) e japoneses (8,9%) com SBr e diagnóstico com ECG espontâneo (28,7%) versus induzido (15,8%) de Brugada tipo 1 (eletrocardiográfico/eletrocardiograma). Regiões transmembranares de canal iônico e domínios específicos N-terminal (KCNH2) e C-terminal (KCNQ1/KCNH2) foram caracterizados por alto enriquecimento de variantes de caso e mais de 95% de probabilidade de patogenicidade. Aplicando as regras personalizadas, 17,4% dos casos de SBr europeu e 74,8% dos casos de LQTS europeus tinham (prováveis) variantes patogênicas, em comparação com os rendimentos diagnósticos estimados (excesso de caso sobre gnomAD) de 19,2%/82,1%, reduzindo a prevalência de VUS para quase o raro histórico frequência variante.

Os autores concluíram que grandes conjuntos de dados de caso-controle permitem a implementação quantitativa das diretrizes ACMG/AMP e maior sensibilidade para testes genéticos de arritmia hereditária¹⁶.

Tabela 1: Lista as definições comuns usadas em genética.

Palavra	Significado
Teste genético	Processo de sequenciamento de DNA.
Sequenciamento do genoma	Sequenciamento de todo o genoma (incluindo regiões codificantes e não codificantes)
Sequenciamento de exoma	Sequenciamento apenas das regiões codificantes (exões), incluindo aproximadamente 22.000 genes
Proband	O caso índice na família, geralmente o primeiro ou o mais gravemente afetado.
Diagnóstico genético	Quando uma variante genética pode ser atribuída com segurança a uma doença em um indivíduo.
Fenótipo	As manifestações clínicas de um traço genético.
Variante	Uma mudança na sequência do DNA. Isso pode ser causador de doenças ou apenas parte da variação normal.
Patogênico	Descreve uma variante com 0,99% de confiança como causadora de doenças. Há evidências suficientes para oferecer testes genéticos em cascata para membros da família.
Provavelmente patogênico	Descreve uma variante com 90–95% de confiança como causadora de doenças. Há evidências suficientes para oferecer testes genéticos em cascata para membros da família.
VUS	Não há evidências suficientes ou conflitantes para a patogenicidade e a variante é, portanto, considerada incerta. O teste genético em cascata não pode ser oferecido a membros da família.
Provavelmente benigno/benigno	Descreve uma variante com evidências suficientes para afirmar que a variante não é a causa da doença.
Teste genético em cascata	Teste genético de parentes assintomáticos para determinar a presença ou ausência da variante causal em sua família.
Patogenicidade	O processo de determinar se uma variante é causal ou não, na maioria das vezes envolve a comparação de evidências com critérios sistemáticos.

Continuação - Tabela 1: Lista as definições comuns usadas em genética

Palavra	Significado
Penetração	Proporção de indivíduos que carregam uma determinada variante (ou alelo) de um gene (o genótipo) que também expressa uma característica associada (o fenótipo).
Expressão variável	Variação na maneira como um traço se manifesta. Quando há expressividade variável, o traço pode variar na expressão clínica de leve a grave. Isso pode incluir variação na gravidade da doença, idade de início, mas também diferença nas características da doença. Por exemplo, a condição neurofibromatose tipo 1 pode ser leve, apresentando apenas manchas café com leite, ou pode ser grave, apresentando neurofibromas e tumores cerebrais.
Cópia de variante/variação do número	Quando o número de cópias de um determinado gene varia de um indivíduo para outro. Após a conclusão do Projeto Genoma Humano, tornou-se aparente que o genoma experimenta ganhos e perdas de material genético.
Probando ou proposito. Do latim probandus, gerundivo de probāre para testar	Um indivíduo sendo estudado ou relatado. Um paciente que é o primeiro membro de uma família a entrar em estudo. Normalmente, é o primeiro indivíduo afetado em uma família que traz uma doença genética à atenção da comunidade médica.
Localização citogenética	Os geneticistas usam mapas para descrever a localização de um determinado gene em um cromossomo. Um tipo de mapa usa a localização citogenética para descrever a posição de um gene. A localização citogenética é baseada em um padrão distinto de bandas criadas quando os cromossomos são corados com certos produtos químicos.
Paralogos ou genes paralogos	Paralogos são cópias de genes criadas por um evento de duplicação dentro do mesmo genoma. Enquanto os genes ortólogos mantêm a mesma função, os genes parálogos frequentemente desenvolvem funções diferentes devido à falta de pressão seletiva em uma cópia do gene duplicado.
PNU	PNUs são o tipo mais comum de variação genética entre as pessoas. Cada PNU representa uma diferença em um único bloco de construção do DNA, chamado de nucleotídeo. Mais comumente, essas variações são encontradas no DNA entre os genes.
gnomAD	É uma coalizão de pesquisadores que buscam agregar e harmonizar dados de sequenciamento de exoma e genoma de uma variedade de projetos de sequenciamento em grande escala e disponibilizar dados resumidos para a comunidade científica mais ampla.

SNP: Polimorfismo de nucleotídeo único.

SÍNDROME DE BRUGADA - GENES DE SUSCETIBILIDADE
SÍNDROME 1 DE BRUGADA SBr-1; BRGDA1¹⁷

Locus: 3p21-23; OMIM: 601144; Gene: SCN5A. Apenas o gene SCN5A é classificado como tendo evidência definitiva como causa para SBr18; Canal de íons e efeito: INa+↓LOF; Proteína: Nav1.5- α subunidade do canal de sódio cardíaco que transporta a corrente de sódio INa+; Proporção de SBr atribuída a esta variante genética: 11-28%. Fenótipos: Mutações em SCN5A levam a um amplo espectro de fenótipos, no entanto, o gene SCN5A não está comumente envolvido na patogênese da SBr e distúrbios associados. Estudos revelaram sobreposição significativa entre fenótipos de ritmo aberrante, e mutações únicas foram identificadas que evocam distúrbios de ritmo múltiplos com lesões gating comuns¹⁹. A Figura 1 mostra os numerosos fenótipos com mutações SCN5A.

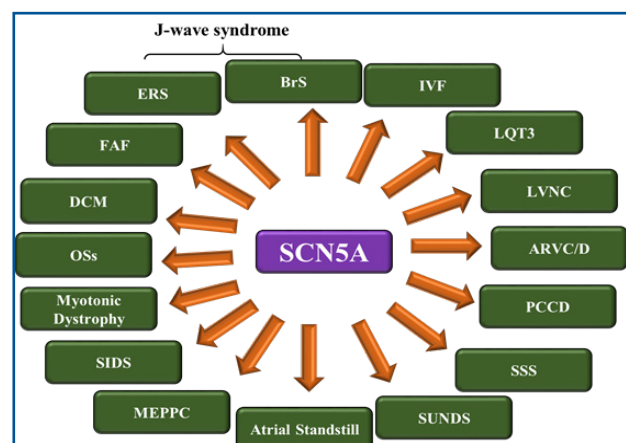


Figura 1. Representação de numerosos fenótipos consequência de mutações no gene SCN5A: SRP: Síndrome de Repolarização Precoce; SBr: Síndrome de Brugada; SQT3: Síndrome do QT Longo variante 3; DPCC: Doença Progressiva da Condução Cardíaca ou doença de Lenègre; SDNS: Síndrome da Doença do Nó Sinusal; SMSNI: Síndrome da Morte Súbita Noturna Inexplicável; CPMEP: Contrações Prematuras Multifocais Ectópicas originadas nas arborizações de Purkinje; SMSI: Síndrome da Morte Súbita Infantil; SFM: Síndromes de Fenótipos Mistos; CMD: Cardiomiopatia Dilatada; FVI: Fibrilação Ventricular Idiopática; DAVD/C: Displasia Arritmogênica do Ventricular Direito / Cardiomiopatia; VENC: Ventricular Esquerdo Não Compactado; FAF: Fibrilação Atrial Familiar.

↑GOF mutações em SCN5A levam a mais influxo de sódio nos cardiomiócitos por meio de passagem de canal aberrante e causam variante 3 da síndrome do QT longo congênito (LQT3)²⁰⁻²².

↓LOF mutações em SCN5A levam a níveis mais baixos de expressão de SCN5A ou produção de proteínas Nav1.5 defeituosas, causando assim SBr.

↓LOF e ↑GOF mutações podem causar cardiomiopatia dilatada (DCM).

Outras doenças relacionadas com SCN5A são: Contrações Prematuras Relacionadas a Purkinje Ectópico Multifocal (MEPPC) (mutações ↑GOF)²³, defeito de condução cardíaca isolado (mutações ↓LOF)²⁴, Síndrome do Sinus Doente (SSS) (mutações ↓LOF), Fibrilação Atrial Familiar (FAF) (mutações ↓LOF ou ↑GOF) e síndromes de sobreposição (mutações ↓LOF e ↑GOF). Cada vez mais percepções sobre o papel de SCN5A na saúde e na doença permitiram aos médicos estabelecer esquemas de estratificação de risco específicos para genes e estratégias

diagnósticas e terapêuticas específicas para mutações no manejo de pacientes com uma mutação SCN5A²⁵.

Com base em um estudo de FA em uma grande coorte de pacientes com SBr, Amin *et al.*,²⁶ levantaram a hipótese de que um número reduzido de contrações atriais prematuras (CAPs) potencialmente desencadeadoras na presença de um substrato mais extenso em portadores da mutação SCN5A pode explicar o fato de que a FA é não mais prevalente em pacientes com mutações SCN5A do que naqueles sem. Dadas as questões polêmicas e complexas subjacentes à fisiopatologia da SBr, deve-se considerar essa hipótese como um mecanismo potencial de muitos que influenciam a prevalência de FA na SBr.

A Figura 2 mostra a membrana citoplasmática do sarcolema atravessada pelo canal de sódio, os componentes deste canal e a correlação temporal entre o PA e o ECG de superfície (Eletrocardiográfico/Eletrocardiograma).

Mutações no gene SCN5A podem produzir ↑GOF, ↓LOF ou ambos no canal de sódio (figura 3).

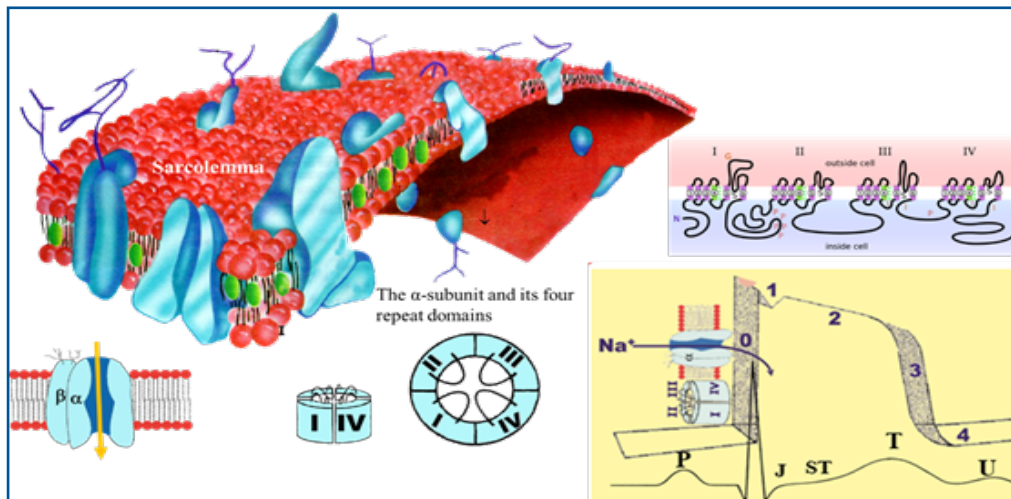


Figura 2: Representação da estrutura do canal de sódio atravessando o sarcolema, potencial de ação (PA) rápido e sua correlação temporal com o ECG (Eletrocardiograma) de superfície. Observe a abertura do canal de sódio durante a fase 0 do PA monofásico nas fibras rápidas.

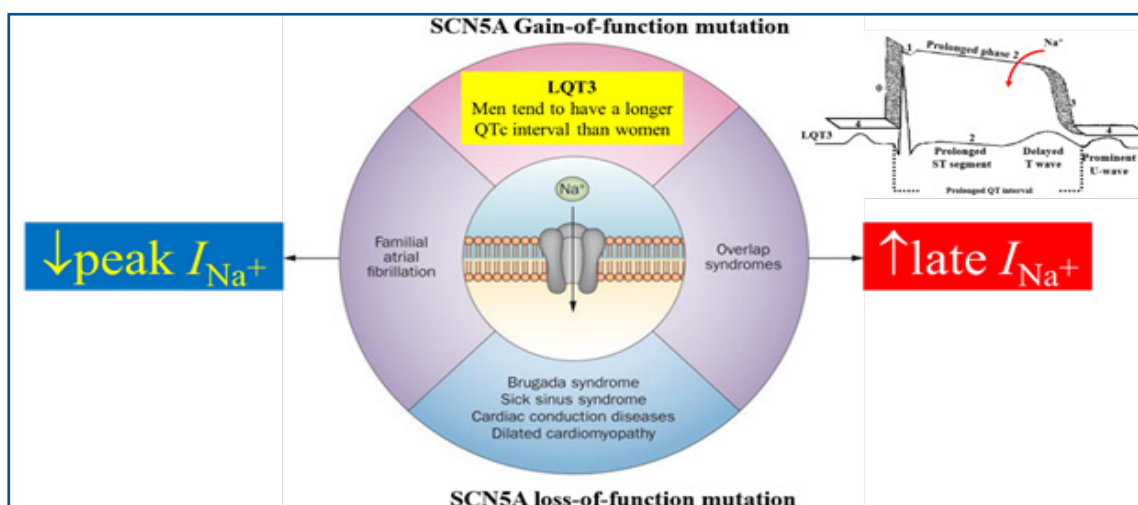


Figura 3: Mutações no gene SCN5A podem produzir vários fenótipos clínicos. Mutações SCN5A com ganho na função (GOF) podem resultar em aumento da entrada tardia de sódio (I_{Na+}), ocasionando a SQT3. As mutações no gene SCN5A que ocasionam perda na função (LOF) levam à diminuição na entrada do cátion, que está associado a SBr, SNSD, DPCC e possivelmente CMD. Além disso, as mutações SCN5A que causam um ganho tardio da entrada de sódio e uma diminuição da entrada do cátion na fase 0 podem estar associadas a SFMs (por exemplo, SBr e SQT3). Da mesma forma, as mutações com ganho e perda da função foram associadas ao FAF.

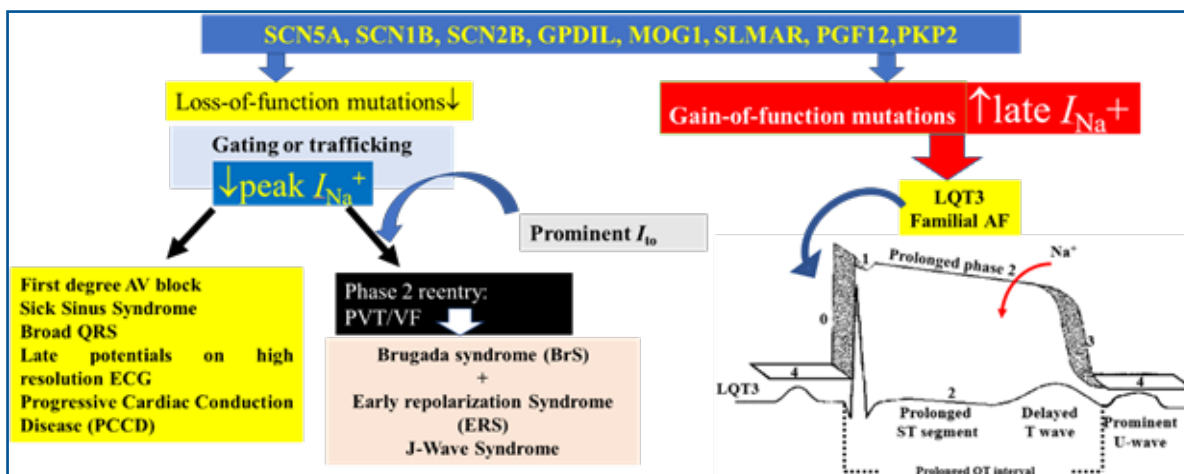


Figura 4: Representação do efeito das mutações SCN5A, SCN2B, GPDH, SLMAR, PGF12 e PKP2.

Síndromes de sobreposição resultantes de defeitos genéticos causados por \downarrow LOF da corrente do canal de sódio (I_{Na}) ou \uparrow GOF Late I_{Na} . Na ausência de I_{to} ou I_{K-ATP} proeminentes, as mutações \downarrow LOF nas correntes internas resultam em várias manifestações de PCCD. Na presença de I_{to} ou I_{K-ATP} proeminentes, as mutações \downarrow LOF em correntes internas causam doença de condução, bem como síndromes da onda J (SBr e ERS). As mutações \downarrow LOF da corrente interna na presença de I_{to} proeminente em certas regiões do Ventrículo Esquerdo (VE), particularmente na parede inferior, são consideradas fatores etiológicos de ERS (Síndrome de Repolarização Inicial). Os defeitos genéticos que contribuem para SBr e ERS também podem contribuir para o desenvolvimento de LQT3 e PCCD, em alguns casos causando múltiplas expressões dessas síndromes de sobreposição. Em alguns casos, defeitos estruturais contribuem para o fenótipo, como DCM, Ventrículo Esquerdo Não Compactado (LVNC).

Mais de 400 mutações foram identificadas no gene SCN5A. Embora os mecanismos de mutações SCN5A que levam a uma variedade de canalopatias possam ser classificados de acordo com a alteração da ação de I_{Na-P} e I_{Na-L} por meio de \uparrow GOF ou \downarrow LOF, poucos pesquisadores resumiram os mecanismos dessa forma²⁷. Mutações \uparrow GOF em SCN5A levam a mais influxo de sódio nos cardiomiócitos por meio de passagem de canal aberrante causando LQT3. A inativação retardada ou incompleta do canal $N_{aV}1.5$ resulta em uma corrente de entrada adicional, conhecida como corrente de sódio tardia ou persistente (I_{pst}), durante a fase de platô do potencial de ação ventricular com prolongamento do segmento ST e ocorrência de T tardia. Entre as mutações em SCN5A associadas a LQT3 está a 1795insD, que é caracterizada pela inserção de 3 nucleotídeos (TGA) na posição 5537 do domínio C-terminal da proteína $NaV1.5$ ²⁰. Os portadores desta mutação podem não apenas se apresentar com LQT3, mas também com características de ECG (eletrocardiográfico/eletrocardiograma) de bradicardia sinusal, PCCD e SBr, criando assim a primeira síndrome de sobreposição arritmica descrita²⁸.

Supõe-se que SCN5A 1795insD seja uma mutação \uparrow GOF à luz do prolongamento QT. Uma mutação \downarrow LOF causa bradicardia sinusal, PCCD e SBr. MEPPC é causado por mutações \downarrow LOF e \uparrow GOF. \downarrow LOF em SCN5A resulta

na redução da amplitude no pico da corrente de sódio, levando à disfunção da proteína do canal ou PCCD, uma entidade com doença cardíaca estrutural menor. Ambas as mutações \downarrow LOF e \uparrow GOF podem causar DCM e / ou AF²⁵. \uparrow GOF MEPPC é uma síndrome cardíaca rara que combina taquicardia ventricular polimórfica (PVT) com DCM²³.

Modelos animais experimentais mostraram que há um papel potencial para as fibras de Purkinje na iniciação de arritmias em diferentes entidades patológicas, como LQT3 (SCN5A), Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (CPVT) (RyR2) e Fibrilação Ventricular Idiopática (FIV) (DPP6). Este também é o caso em cenários clínicos experimentais em MEPPC (SCN5A), FIV (DPP6)²⁹. Recentemente, Haissaguerre *et al.*,³⁰ encontraram duas explicações potenciais na MSC arritmica sem doença cardíaca estrutural aparente: um fundo microestrutural (fibrose, inflamação, infiltração de gordura, displasia, etc.) ou doença cardíaca verdadeiramente elétrica no miocárdio ou nas fibras de Purkinje. Eles destacaram três mecanismos possíveis: 1) anormalidade de excitação focal (FIV, CPVT, MEPPC); 2) distúrbio dromotrópico (SBr, síndrome da onda J, FIV); e 3) anormalidade de repolarização (síndrome do QT longo [LQTS], síndrome do QT curto [SQTS], ERS)³⁰.

No ECG (Eletrocardiográfico/Eletrocardiograma), o prolongamento do intervalo PR é o único parâmetro que previu a presença de uma mutação SCN5A em SBr.

Potenciais tardios em ECG de alta resolução foram mais frequentemente observados em portadores da mutação SCN5A³¹.

A mutação SCN5A está associada a um risco aumentado de arritmia ventricular induzida por drogas em pacientes sem ECG de SBr tipo 1 basal. Em particular, Snon-missense e Smissense-TP representam alto risco³².

A base genética da SBr é pouco compreendida e há evidências crescentes de que muitos casos são poligênicos, com herança familiar raramente relatada. Os testes genéticos no ambiente clínico devem ser cuidadosamente considerados e limitados ao SCN5A. Pacientes com história familiar positiva de doença, padrão de ECG tipo 1 espontâneo e apresentações sintomáticas podem ter um rendimento genético maior, embora esta seja uma área que requer mais pesquisas.

As doenças poligênicas são causadas por vários fatores genéticos e não genéticos, sendo a doença arterial coronariana um exemplo bem descrito. Ao realizar estudos de associação de todo o genoma (GWAS), milhares de variantes de um único nucleotídeo, cada uma com um pequeno aumento do risco de doença, podem ser identificados³³. Um escore de risco poligênico (PRS) é o efeito aditivo previsto dessas variantes, que pode ser usado para prever o risco de desenvolver doenças. Embora não esteja atualmente na prática clínica, o estudo relatado por Khera e colegas ilustrou o potencial do PRS em fornecer valor prognóstico importante no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana³⁴. Combinando milhões de variantes comuns, um PRS foi calculado mostrando melhor previsão de doença arterial coronariana do que

qualquer fator de risco tradicional. Embora promissores, esses achados ainda não foram associados a intervenções clínicas claras e, até o momento, têm o maior poder preditivo em indivíduos europeus. No futuro, usado em conjunto com investigações clínicas e informações, PRS pode melhorar nossa capacidade de prever aqueles com maior risco de doenças complexas ou resultados adversos, ainda mais necessitando de acesso a conselheiros genéticos especificamente treinados.

Mutações nos genes SCN5A, GPDIL, KCND3 e KCNJ8, Kir6.1 causam \downarrow LOF em Na + \downarrow INa +/e \downarrow Ca ++ e \uparrow GOF em \uparrow I_{TO} \uparrow IK = canais de ATP afetando APs epi/endomiocárdicos, resultando em SBr tipo 1, gatilhos de PVCs curto-acoplados e, eventualmente, VT/VF (figura 5)

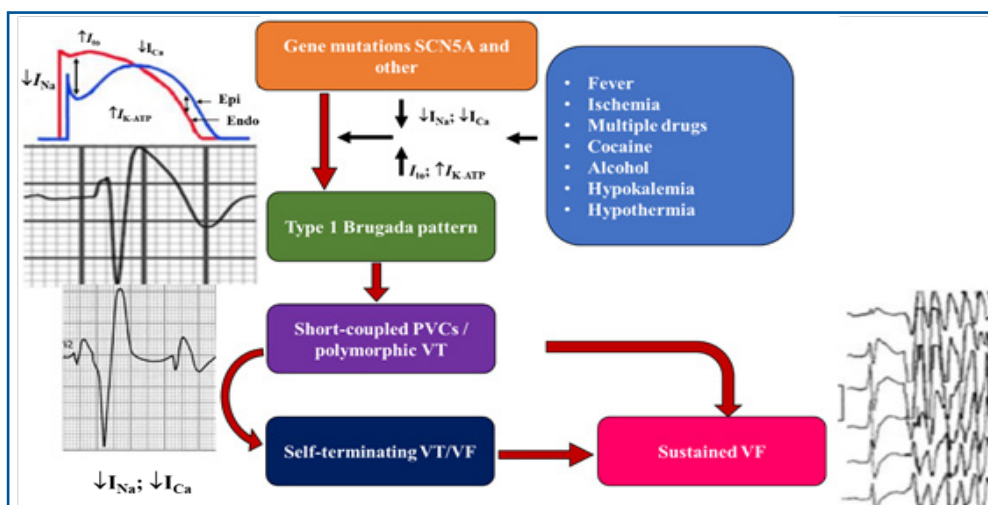


Figura 5: Efeito da mutação SCN5A nos potenciais de ação no epi/endomiocárdicos, padrão ECG de Brugada tipo 1, gatilhos de contrações ventriculares prematuras (CVP) de acoplamentos curtos e TV/FV.

Micagliu *et al.*, apresentaram um relato de caso, com uma nova mutação hereditária frameshift (c.4700_4701del p. Phe1567Cysfs*221) em uma única cópia do gene SCN5A associado com SBr. O probando experimentou eventos ventriculares tratados com sucesso com choque DC e ele também sofria de taquicardia supraventricular. Um teste de ajmalina confirmou o diagnóstico de SBr. A mesma mutação foi encontrada no pai e na irmã, ambos com diagnóstico de SBr. Os autores levantam a hipótese de que esta mutação SCN5A frameshift poderia ser responsável pela SBr e potencialmente ligada a supraventricular taquicardias³⁵.

Monaski *et al.*, relataram a nova variante heterozigótica NM_198056.2: c.1111C>T (p.Gln371*) no gene SCN5A, bem como sua segregação com SBr em uma grande família. O probando era uma jovem adulta italiana, que já havia realizado aconselhamento genético em outro lugar com um teste positivo para a variante heterozigótica familiar no gene SCN5A. Ela se queixou de palpitações. Ela foi submetida a um desafio ajmalina, que foi positivo. Posteriormente, teve TVP, realizou Estudo Eletrofisiológico (EEF), que foi positivo, e recebeu Cardioversor Desfibrilador Implantável (CDI). O probando foi então submetido à RF do AS, que foi encontrada no epicárdio da VSVD. Ajmalina foi administrado antes da ablação, sugerindo um efeito patogênico desta variante³⁶.

Monaski *et al.*, relataram a maior família até o momento com a segregação da variante heterozigótica NM_198056:c.4894C>T (p.Arg1632Cys) no gene SCN5A. A relação genótipo-fenótipo observada sugere um provável efeito patogênico desta variante. Estudos funcionais para melhor compreender os efeitos moleculares desta variante são necessários³⁷.

Micaglio *et al.*, relataram pela primeira vez uma família na qual a mutação sem sentido herdada [c.3946C>T (p.Arg1316*)] no gene SCN5A segregado em associação com SBr. Além disso, eles também relataram, pela primeira vez, a mutação frameshift [c.7686delG (p.Ile2563fsX40)] no gene NF1, bem como sua associação com neurofibromatose tipo 1 (NF1). Ambas as mutações e fenótipos associados foram descobertos na mesma família. Essa associação genética pode identificar um subconjunto de pacientes com maior risco de MSC. Esta série de casos destaca a importância do teste genético não só para confirmar a patologia molecular, mas também para identificar familiares assintomáticos, que precisam de exames clínicos e intervenções preventivas, bem como orientar sobre a possibilidade de evitar o risco de recorrência com a reprodução medicamente assistida³⁸.

Micaglio *et al.* apresentaram um probando do sexo masculino, 30 anos, italiano, com história de palpitações e síncope desde a puberdade. Ele recebeu um diagnóstico de SBr em outro lugar devido a um padrão de ECG de SBr

tipo 1 espontâneo. Seu irmão também foi diagnosticado com SBr e teve um CDI implantado. Antes da ablação por radiofrequência do substrato arritmogênico, o teste genético revelou a variante NM_198056.2: c.2091G>A (p.Trp697X) no gene SCN5A (Leiden Open Variation). Um ECG espontâneo tipo 1 foi observado. A nova variante heterozigótica (NM_198056 .2: c.2091G>A p.Trp697X) no gene SCN5A segregado com SBr na família apresentada, fornecendo dados humanos cruciais relevantes para a compreensão da patologia de SBr para pacientes com esta variante. Os resultados do estudo sugeriram um provável efeito patogênico da variante e pode ser usado como um trampolim para estudos funcionais para melhor compreender as vias moleculares envolvidas³⁹.

Smani *et al.*, relataram a mutação SCN5A L1393X, identificada em um paciente com fenótipos de sobreposição PCCD e SBr e polimorfismo SCN5A-E1784K e SCN5A-H558R causando fenótipo de sobreposição da síndrome do QT longo, SBr e defeito de condução⁴⁰.

Oito mutações sem sentido SCN5A foram identificadas em pacientes com SBr, L1393X⁴¹ não formou canais funcionais, o que pode afetar gravemente as propriedades eletrofisiológicas do coração. Curiosamente, nenhuma dessas oito mutações sem sentido foi relatada como causadora de PCCDs. Além disso, o paciente probando não apresentou fenótipos de SBr graves (ou seja, sem síncope ou MSC abortada), apesar dos graves defeitos funcionais dos canais de sódio. No entanto,

isso pode ser devido ao momento do diagnóstico. Probst relatou que defeitos de condução podem ser desenvolvidos ao longo do tempo em pacientes portadores das mutações SCN5A⁴². Além disso, alguns pacientes com padrão de ECG de Brugada tipo 1 espontâneo em repouso ou durante testes de provocação com drogas apresentam eventos ventriculares graves, enquanto outros pacientes ou familiares com as mesmas mutações às vezes permanecem assintomáticos⁴³. Por se tratar de um relato de caso único, há uma limitação em vincular esses dados experimentais ao cenário clínico⁴¹.

Existem quatro polimorfismos comuns conhecidos do gene SCN5A relacionados ao SBr, incluindo R34C, H558R, S1103Y e R1193Q^{44,45}. Esses polimorfismos podem diminuir a expressão de proteínas do canal de sódio e alterar as propriedades do canal, resultando em duração prolongada do QRS e condução lenta no coração⁴⁶. As mutações SCN5A podem estar associadas à recorrência precoce e frequente de Fibrilação Ventricular (FV) ou Parada Cardíaca Súbita em pacientes com SBr, que pode estar relacionada à fibrose na superfície epicárdica da via de saída do ventrículo direito⁴⁷. SCN5A - R1193Q é um marcador genético associado a defeitos de condução cardíaca e VF em pacientes sintomáticos de SBr.

A Tabela 2 mostra cardiomiopatias hereditárias e síndromes de arritmia hereditária com evidências robustas para a causa da doença e a figura 1 avalia o peso da evidência para patogenicidade usando Gnomad: Banco de Dados de Agregação de Genoma.

Tabela 2: Genes com evidências robustas de causação de doenças.

Fenótipo	Genes	Rendimento diagnóstico de testes genéticos
Cardiomiopatias hereditárias		
Cardiomiopatia hipertrófica	ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1	30–50%
Hipertrofia VE isolada	ACTN2, FLNC, GLA, LAMP2, PLN, PRKAG2, TTR	<5%
Cardiomiopatia dilatada	BAG3, DES, DMD, DSP, EYA4, FLNC, LMNA, MYH7, PLN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TTN, TPM1, VCL	20-30%
AC	DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, PLN, TMEM43	50%
Síndromes de arritmia herdada		
Síndrome do QT longo	KCNQ1, KCNH2, SCN5A	60-70%
CPVT	RYR2, CASQ2	50-60%
SBr	SCN5A	≈20%
Hipercolesterolemia familiar		
Hipercolesterolemia familiar	LDLR, APOB, PCSK9	30-40%
Aortopatias familiares		
Aneurismas da aorta torácica;	ACTA2, COL3A1, FBN1, LOX, MYH11, MYLK, PRKG1	≈20%
Loey-Deitz; síndrome de Marfan	SMAD3, TGFB2, TGFB1, TGFB2.	

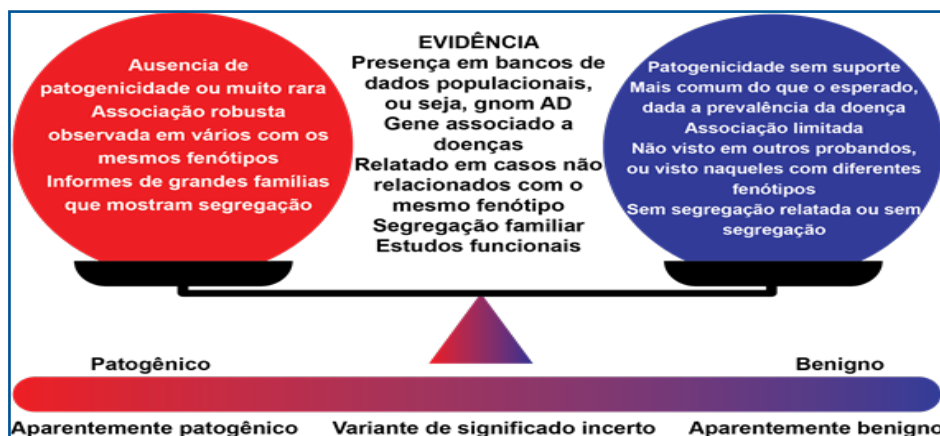


Figura 6: Peso relativo das evidências na patogenicidade⁴⁸. GnomAD: Banco de dados de agregação de genoma.

SÍNDROME BRUGADA 2 SBr-2; BRGDA2

Locus: 12p13.3; OMIM: #611777; Gene: GPD1L; Canal de íons e efeito: \downarrow INa⁺ LOF; Proteína: Proteína semelhante à glicerol-3fosfato desidrogenase 1. A atividade de GPD1-L reduzida por peptídeo leva à fosforilação de Nav1.5 e \downarrow INa⁺ diminui. Canais afetados e efeito: \downarrow INa⁺ LOF. Substituição de aminoácidos A280V⁴⁹; Proporção de SBr atribuída a esta variante: Rara <1%⁵⁰. Outros fenótipos: Defeitos neste gene também podem causar a Síndrome de Morte Súbita Infantil, às vezes conhecida como “morte no berço” (SIDS), também conhecida como “morte no berço” - morte súbita, inesperada e inexplicada de uma criança aparentemente saudável com menos de um ano de idade, apesar da investigação completa do caso, incluindo autópsia completa, exame da cena da morte e revisão da história clínica⁵¹.

SÍNDROME BRUGADA 3 SBr-3; BRGDA3

Locus: 12p13.33; braço do cromossomo 12 na posição 13.33; OMIM: 114205; Gene: CACNA1C, Cav1.2; Canal de íons e efeito: \downarrow Ica²⁺ LOF; Proteína: Subunidade α -1C/Cav1.2- a-subunidade do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem do canal de cálcio controlado por voltagem que transporta a corrente de Ca²⁺+tipo L Ica (L); Proporção de SBr atribuída a esta variante: 6.6%; Substituição de aminoácidos: A39V, G490R; Outros fenótipos: Síndrome de Timothy (TS1), SN5A e CACNA1C, complexo SBr⁵², anomalias cardíacas congênitas, cardiomiopatia, encefalopatia epiléptica de início neonatal⁵³, transtorno bipolar tipo I⁵⁴, esquizofrenia⁵⁵.

SÍNDROME BRUGADA 4 SBr-4; BRGDA4

Locus: 10p12.33; OMIM: 600003; Gene: CACNB2b, Cav β 2b; Canal de íons e efeito: \downarrow ICa⁺⁺ LOF; Proteína: A subunidade β -2 do canal de cálcio do tipo L dependente da voltagem ou a subunidade Cav β 2B- β -2 do canal de cálcio dependente da voltagem que transporta a corrente de cálcio do tipo L IcaL (LTCC) regula a entrada do cálcio nos cardiomiócitos. As subunidades auxiliares CACNB2 (β 2) LTCC trafegam a subunidade CACNA formadora de poros para a membrana e modulam a cinética do canal. β 2 é uma proteína guanilato quinase associada à membrana (MAGUK); Proporção de SBr atribuída a esta variante: 4.8%.

Nota: Um dos principais papéis das proteínas MAGUK é criar junções celulares e complexos multiproteicos. β 2.1 também pode funcionar no coração como uma unidade de andaime MAGUK para manter as junções aderentes à base de N-caderina e a integridade do tubo cardíaco⁵⁶. A proteína é necessária no coração para o controle da proliferação celular e integridade do tubo cardíaco⁵⁶.

SÍNDROME BRUGADA 5 SBr-5; BRGDA5

Locus: 19q13.1; OMIM: 600235; Gene: SCN1B, Na β 1; Canal de íons e efeito: \downarrow INa⁺ \downarrow LOF. Ensaios de expressão heteróloga ilustram que as mutações SCN1B relacionadas são \downarrow LOF e parecem interferir com a modulação de gating de canal⁵⁷; Proteína: Nav β 1. A subunidade β -1 do canal de sódio é uma proteína que em humanos é codificada pelo gene SCN1B: INa⁺.

Esta é a proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: 4.8%: 1.1%; Fenótipos: As mutações no gene SCN1B estão associadas a SBr e epilepsia generalizada com convulsões febris plus (GEFS+). GEFS+ é um distúrbio síndrômico autossômico dominante em que os indivíduos afetados podem exibir vários fenótipos de epilepsia. GEFS+ pode persistir além da primeira infância (ou seja, 6 anos de idade). GEFS+ também é acreditado agora para abranger três outros distúrbios de epilepsia: epilepsia mioclônica grave da infância (SMEI) ou síndrome de Dravet, SMEI limítrofe (SMEB) e epilepsia intratável da infância (IEC)⁵⁸. Mutações \downarrow LOF nas subunidades β (codificadas por C) também foram descritas para AF⁵⁹.

OMIN: # 612838. Um sinal de número (#) é usado com esta entrada devido à evidência de que SBr-5 e um defeito de condução cardíaca inespecífico são causados por mutação heterozigótica no gene SCN1B no cromossomo 19q13.1. Outras entidades não cardíacas relacionadas a mutações SCN1B: A mutação C121W ocorreu na epilepsia do lobo temporal⁶⁰, e uma única mutação SCN1B foi relatada na síndrome de Dravet (uma forma rara, catastrófica e vitalícia de epilepsia que começa no primeiro ano de vida com e/ou convulsões prolongadas)⁶¹.

SÍNDROME BRUGADA 6 SBr-6; BRGDA6

Locus: 11q13-14; OMIM: 604433; Gene: KCNE3, MiRP2; Canal de íons e efeito: \uparrow I_{to} na fase 1

do potencial de ação. ↑GOF; Proteína: Canal de potássio controlado por voltagem, subfamília E membro 3 MiRP2-subunidade para voltagem de canais de potássio. Modula a corrente de potássio externa transitória I_{to}; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara). #613119. Um sinal de número (#) é usado com esta entrada devido à evidência de que SBr-6 é causado por mutação heterozigótica no gene KCNE3 no cromossomo 11q13.

Delpont *et al.*, estudaram 105 probandos com o SBr, que foram selecionados para mutações no gene do canal iônico usando eletroforese de polimorfismo de conformação de fita simples e sequenciamento direto. Uma mutação missense (R99H) em KCNE3 (MiRP2) foi detectada em um probando. A mutação R99H foi encontrada em 4/4 membros da família com fenótipo positivo e 0/3 com fenótipo negativo. Células de ovário de hamster chinês-K1 foram co-transfectadas usando tipo selvagem (WT) ou KCNE3 mutante e WT KCND3 ou KCNQ1. Estudos de patch clamp de células inteiras foram realizados após 48 horas. As interações entre Kv4.3 e KCNE3 foram analisadas em experimentos de coimunoprecipitação em amostras atriais humanas.

A co-transfecção de R99H-KCNE3 com KCNQ1 não produziu alteração na magnitude da corrente de cauda ou na cinética. No entanto, a cotransfecção de R99H KCNE3 com KCND3 resultou em um aumento significativo na intensidade de I_{to} (↑GOF I_{to}) em comparação com WT KCNE3/KCND3.

Usando tecidos isolados dos apêndices atriais esquerdos de corações humanos, os autores também demonstraram que Kv4.3 e KCNE3 podem ser coimunoprecipitados. Esses resultados fornecem evidências de um papel funcional do KCNE3 na modulação de I_{to} no coração humano e sugerem que mutações no KCNE3 podem estar subjacentes ao desenvolvimento do SBr⁶². Uma mutação KCNE3 T4A foi identificada em um paciente japonês apresentando o padrão de ECG de Brugada e síncope neuromediada (NMS). Sua consequência funcional foi o ↑GOF de I_{to}, que poderia estar na base da patogênese desse padrão de ECG. Os dados fornecem novos insights sobre a base genética do SBr⁶³ japonês.

SÍNDROME BRUGADA 7 SBr-7; BRGDA7

Locus: 11q23.3; OMIM: 6081214; Gene: SCN3B; Canal de íons e efeito: ↓INa ↓LOF^{64,65}; Proteína: Fator de liberação de nucleotídeo de guanina Ran; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara).

Nota: Subunidade Navb-3 do canal de sódio cardíaco que transporta a corrente de sódio INa⁺; #613120. Um sinal numérico (#) é usado com esta entrada devido à evidência de que SBr-7 e AF-16 (18, 19) são causados por mutação heterozigótica no gene SCN3B no cromossomo 11q24.

A mutação Val110Ile de SCN3B é uma causa relativamente comum de SBr SCN5A-negativo no Japão, e tem uma corrente ↓ INa reduzida devido à perda de expressão da superfície celular de Nav1.5⁶⁶.

SÍNDROME BRUGADA 8 SBr-8; BRGDA8

Locus: 12q11.23; OMIM: 600935; Gene: KCNJ8; Proteína: Kir6.1; Canal de íons e efeito: ↑I_{K=ATP} ↑GOF; Proteína: Retificador de entrada sensível a ATP, canal de potássio 8 Kir6, transporta a corrente de potássio do retificador de entrada.

Esta é a proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: 2%. #613123. Um sinal de número (#) é usado com esta entrada devido à evidência de que SBr-8 é causado por mutação heterozigótica no gene HCN4 no cromossomo 15q2467; Autores: KCNJ8 é um gene de suscetibilidade para SBr e SRP (Síndrome da repolarização precoce) e aponta para S422L como uma possível mutação de hotspot. O ↑GOF induzido por S422L em ↑I_K = corrente do canal de potássio sensível ao ATP é devido à sensibilidade reduzida ao ATP intracelular⁶⁸.

SÍNDROME BRUGADA 9 SBr-9; BRGDA9

Locus: 7q21.11; OMIM: 114204; Gene: CACNA2D1, Cavα2δ; Canal de íons e efeito: ↓ICa++ LOF; Proteína: Subunidade α2/δ1 do canal de cálcio dependente de voltagem subunidade do canal de cálcio controlado por voltagem que transporta a corrente de cálcio do tipo L ICaL; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: 1.8%. #616399. Um sinal de número (#) é usado com esta entrada devido à evidência de que SBr-9 é causado por mutação heterozigótica no gene KCND3 no cromossomo 1p13⁶⁹.

Outros fenótipos: A síndrome do QT curto tipo 6 (SQT6) foi identificada em uma mulher de 17 anos que perdeu repentinamente a consciência. A VF foi encerrada por desfibrilação. No hospital, seu ECG mostrou um intervalo QTc curto (329 ms) e ondas T altas e estreitas⁷⁰. A estimulação elétrica programada pode desencadear FA e taquicardia ventricular (TV). A triagem genética revelou uma subunidade Cavα2δ-1 codificada por CACNA2D1 de substituição S755T do canal de Ca²⁺ tipo L. A co-expressão da subunidade Cavα2δ-1 mutante com Cav1.2α1 e Cavβ2b levou à redução de ICa, L (usando íons Ba²⁺ como portadores de carga) em comparação com o controle WT, sem um efeito óbvio na expressão de superfície, sugerindo uma modificação das propriedades de canal único pelo S755T Cavα2δ-1⁷¹ e susceptibilidade à hipertermia maligna⁷².

SÍNDROME BRUGADA 10 SBr-10; BRGDA10

Locus: 1p13.2; OMIM: 605411; Gene: KCND3, Kv4.3; Canal de íons e efeito: ↑I_{to} ↑GOF para a repolarização de fase 1 do potencial de ação; Proteína: Membro 3 da subfamília D do canal controlado por voltagem de potássio. Kv4.3, subunidade α do canal de potássio externo transiente I_{to}. Um aumento de I_{to} pode afetar diretamente a condução cardíaca. No entanto, os efeitos de um aumento de I_{to} na velocidade ascendente de AP ou na corrente de sódio no nível celular permanecem desconhecidos.

Esta é a proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1%. Há um papel proeminente do I_{to} na patogênese de SBr, as raras mutações ↑GOF em KCND3 servem como substrato patogênico para BrS. Giudicessi *et al.*, forneceram a primeira evidência molecular e

funcional implicando novas mutações KCND3 ↑GOF na patogênese e expressão fenotípica de SBr, com o potencial para uma arritmia letal sendo precipitada por um gradiente de corrente $I_{(to)}$ geneticamente aprimorado dentro do ventrículo direito onde a expressão KCND3 é mais alta⁶⁹.

Portero *et al.*,⁷³ investigaram as consequências da superexpressão de KV4.3 na corrente de $N_{av}1.5$ e a consequente disponibilidade do canal de sódio. Eles descobriram que a superexpressão da proteína KV4.3 em células HEK293 que expressam $N_{av}1.5$ de forma estável (células HEK293- $N_{av}1.5$) reduziu significativamente a densidade de corrente $N_{av}1.5$ sem afetar suas propriedades cinéticas. Além disso, a superexpressão de KV4.3 diminuiu a velocidade ascendente de AP em células HEK293- $N_{av}1.5$, conforme medido com a técnica de fixação de tensão/corrente alternada.

Esses efeitos de KV4.3 não puderam ser explicados por alterações na expressão da proteína $N_{av}1.5$ total. Usando simulações de computador empregando um modelo multicelular *in silico*, os autores demonstraram que o aumento experimentalmente observado na corrente KV4.3 e a diminuição concomitante nas correntes $N_{av}1.5$ podem resultar em um distúrbio dromotrópico, sublinhando a potencial relevância funcional. Este estudo dá a primeira prova de conceito de que KV4.3 impacta diretamente nas correntes $N_{av}1.5$ ⁷³.

Giudicessi *et al.*,⁶⁹ forneceu a primeira evidência molecular e funcional implicando novas mutações KCND3 ↑GOF na patogênese e expressão fenotípica de SBr, com o potencial para uma arritmia letal sendo precipitada por um gradiente de corrente $I_{(to)}$ geneticamente dentro do RV onde a expressão de KCND3 é a mais alta⁶⁹.

SÍNDROME DE BRUGADA 11 SBr-11; BRGDA11

Locus: 17p13.1; OMIM: 607954; Gene: RANGRF; Canal de íons e efeito: ↓INa+ ↓LOF; Proteína: A subunidade beta 3 do canal de sódio que codifica MOG1 - influencia o tráfego de Nav 1.5. A proteína MOG1 é um cofator do canal de sódio cardíaco, Nav1.5. A superexpressão de MOG1 em células que expressam Nav1.5 aumenta significativamente a corrente de sódio. Mutações nos genes que codificam Nav1.5 e suas proteínas acessórias foram associadas a arritmias cardíacas de impacto clínico significativo.

Esta é a proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara)⁷⁴; Olesen *et al.*, durante a triagem para o cofator Nav1.5 MOG1, descobriu uma nova variante sem sentido, que parecia estar presente com mais frequência entre os pacientes do que nos indivíduos de controle⁷⁵.

Em cardiomiócitos, MOG1 está principalmente localizado na membrana celular e co-localizado com Nav1.5. MOG1 é um regulador crítico da função do canal de sódio cardíaco. Wu *et al.*, demonstraram a diversidade funcional de proteínas de ligação a Nav1.5, que têm funções importantes para Nav1.5 em diferentes condições celulares⁷⁶.

Chakrabarti *et al.*,^{75,77} rastreando o cofator Nav1.5 MOG1, descobriram uma nova variante sem sentido que parecia ser mais frequente entre os pacientes do que nos controles. Esta variante causa MOG1 ↓LOF e, portanto,

pode ser causadora ou modificadora de doenças sob certas condições^{75,77}.

SÍNDROME DE BRUGADA 12 SBr-12; BRGDA12

Locus: 3p21.2-2-p14.3; OMIM: 602701; Gene: SLMAP; Canal de íons e efeito: ↓INa+ ↓LOF; Proteína: A proteína associada à membrana do sarcolema (SLMAP), um componente dos tubos T e do retículo sarcoplasmático - influencia o tráfego de Nav1.5;

Esta é a proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: Rara. Túbulos T e retículo sarcoplasmático são essenciais na excitação de cardiomiócitos, e SLMAP é uma proteína de função desconhecida localizada nos túbulos T e retículo sarcoplasmático. Esta proteína pertence à superfamília de proteínas de membrana ancoradas na cauda, que desempenham diversos papéis, incluindo o crescimento celular, o tráfego de proteínas e a regulação do canal iônico. Três isoformas SLMAP principais (SLMAP1 (35 kDa), SLMAP2 (45 kDa) e SLMAP3 (91 kDa)) são expressas no miocárdio, mas seu papel preciso é desconhecido⁷⁸.

As mutações em SLMAP podem causar SBr por meio da modulação do tráfego intracelular do canal hNav1.5⁷⁹.

SÍNDROME DE BRUGADA 13 SBr-13; BRGDA13

Locus: 12p12.1; OMIM: 601439; Gene: ABCC9 SUR2A; Canal de íons e efeito: ↑ $I_{K(ATP)}$ ↑GOF; Proteína: SUR2A, o transportador de cassete de ligação de trifosfato de adenosina (ATP) do canal $I_{K(ATP)}$; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: Rara. O ABCC9 é um AF relacionado a canais iônicos.

Os canais cardíacos de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) consistem em subunidades do canal retificador interno Kir6.1 ou Kir6.2 (codificado por KCNJ8 ou KCNJ11) e as subunidades do receptor de sulfonilureia SUR2A (codificado por ABCC9). KCNJ8 é um gene de suscetibilidade para SBr e ERS (Síndrome de repolarização precoce) e aponta para S422L como uma possível mutação de ponto de acesso.

O ↑GOF induzido por S422L na corrente do canal de potássio sensível ao ATP é devido à sensibilidade reduzida ao ATP intracelular. ABCC9 possui genes de susceptibilidade ERS e SBr. Um ↑GOF em I_{K-ATP} quando acoplado a um ↓LOF em SCN5A pode ser a base do ERS tipo 3, que está associado a um fenótipo arritmico grave^{68,80}. ↑ ↓

SÍNDROME DE BRUGADA 14 SBr-14; BRGDA14

Locus: 11q23; OMIM: 601327; Gene: SCN2B, Navβ2; Canal de íons e efeito: ↓INa+ LOF; Proteína: Subunidade β-2 do canal de sódio. Subunidade Navβ2β-2 do canal de sódio cardíaco transportando a corrente de sódio ↓INa+; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara).

Riuró *et al.*,⁵⁹ identificaram uma nova mutação missense na subunidade β2 de sódio codificada por SCN2B, em uma mulher com diagnóstico de BrS. Eles estudaram a corrente de sódio de células que co-expressam Nav 1.5 e subunidades β2 de tipo selvagem (β2WT) ou mutantes (β2D211G). A análise eletrofisiológica mostrou

uma redução na densidade de INa⁺ quando Nav 1.5 foi co-expresso com β 2D211G.

A análise de canal único mostrou que a mutação não afetou a condutância do canal unitário do Nav 1.5. Em vez disso, experimentos de detecção de membrana de proteína sugeriram que β 2D211G diminui a expressão da superfície celular de Nav 1.5.

O efeito da subunidade β 2 mutante no INa sugere fortemente que SCN2B é um gene candidato associado com SBr⁸¹.

Outros fenótipos: FAF⁵⁹. A deleção genética de SCN2B em camundongos resultou em arritmias ventriculares (VAs) e atriais, consistentes com mutações SCN2B relatadas em pacientes humanos⁸². Mutações \downarrow INa + \downarrow LOF foram identificadas em pacientes com FAF e foram associadas a um fenótipo distinto de ECG. A diminuição da corrente de Na⁺ aumenta a suscetibilidade à AF.

SÍNDROME DE BRUGADA 15 SBr-15; BRGDA15

Locus: 12p11; OMIM: 602861; Gene: PKP2; Proteína: *Desmosome protein Plakophilin-2*; Canal de íons e efeito: \downarrow INa⁺ LOF; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara).

A proteína desmossoma *Plakophilin-2* interage com INa⁺. Variantes de plakofilina-2 (PKP2) podem produzir um fenótipo de SBr, que é o mesmo distúrbio alélico de algumas variantes de Síndromes de Morte Noturna Inexplicável Súbita (SUNDS).

Todas as regiões codificantes do gene PKP2 em 119 vítimas SUNDS foram geneticamente selecionadas usando PCR e métodos de sequenciamento Sanger direto. Três novas mutações (p.Ala159Thr, p.Val200Val e p.Gly265Glu), um novo polimorfismo raro (p.Thr723Thr) e oito polimorfismos foram identificados.

Uma mutação composta (p.Ala159Thr e p.Gly265Glu) e um polimorfismo raro (p.Thr723Thr) foram encontrados em um caso SUNDS com ausência de doença cardíaca estrutural aparente. A mutação do composto detectada identificada nesta primeira investigação do fenótipo genético PKP2 em SUNDS foi considerada como a causa genética plausível deste caso SUNDS.

A rara incidência de mutação PKP2 em SUNDS (1%) apóia o ponto de vista anterior de que SUNDS é mais provavelmente uma doença alélica como SBr⁸³. Mutações em proteínas do desmossomo estão associadas à cardiomiopatia arritmogênica (AV). AVs com risco de vida muitas vezes ocorrem nas formas/fases ocultas do AC antes do início das mudanças estruturais.

Foi sugerido que a perda de integridade desmossomal (incluindo mutações ou perda de expressão de plakofilina-2; PKP2) leva à redução da corrente de sódio, a relação PKP2-INa pode ser parcialmente conseqüente ao fato de que PKP2 facilita o tráfego adequado de proteínas para os intercalados disco, e, mutações PKP2 podem estar presentes em pacientes XV com diagnóstico de SBr, apoiando assim a noção proposta anteriormente de que AC e SBr não são duas entidades completamente separadas⁸⁴.

Mutações no PKP2 são responsáveis pela maioria dos casos de AC, uma doença caracterizada por alta

incidência de AVs e uma cardiomiopatia progressiva com infiltração fibrogordurosa envolvendo predominantemente o VD. Embora a SBr tenha sido inicialmente descrita como uma condição puramente elétrica em corações intactos, agora é reconhecido que mudanças estruturais ocorrem principalmente na VSVD⁸⁵.

Essas descobertas apóiam a hipótese, sugerida no passado por alguns médicos, de que as duas condições poderiam estar nas extremidades de um espectro fenotípico comum. PKP2 é uma proteína estrutural do desmossoma, cujo papel principal é manter a integridade do tecido e a estabilidade célula a célula.

No entanto, dados de modelos celulares e de camundongos demonstraram que a perda de PKP2 pode facilitar arritmias ao diminuir a corrente de sódio⁸⁶ por meio de um efeito eletrofisiológico. Na verdade, a caracterização in vitro das mutações PKP2 detectadas em pacientes com um fenótipo de SBr mostrou uma diminuição da corrente de sódio, consistente com o fenótipo clínico.

Dados de microscopia de alta resolução mostraram que a perda de PKP2 pode afetar o tráfego adequado do canal de sódio na membrana, apoiando assim o conceito de que as proteínas poderiam ter papéis acessórios além do primário atribuído a elas.

O papel do disco intercalado cardíaco como unidade funcional com funções regulatórias estruturais e elétricas tem aberto novos caminhos de investigação sobre o possível substrato arritmogênico na SBr⁴⁷.

SÍNDROME DE BRUGADA 16 SBr-16; BRGDA16

Locus: 3q28-q29; OMIM: 601513; Gene: FGF12 (Fibroblast Growth Factor); Canal de íons e efeito: \downarrow INa⁺ LOF; Proteína: FHAF1 Fator de crescimento de fibroblastos homólogos fator-1- mutação diminui \downarrow INa⁺; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara)⁸⁷. Investigações multiníveis sugerem fortemente que Q7R-FGF12 é uma mutação de SBr associada à doença. Os efeitos FHF nos canais \downarrow INa⁺ e \downarrow ICa⁺⁺ são separáveis.

Mais significativamente, um estudo de Hennessey et estabeleceu um novo método para analisar os efeitos das mutações arritmogênicas humanas nas correntes iônicas cardíacas. Com base na recente demonstração de que fatores homólogos de FGF (FHF; FGF11-FGF14) regulam as correntes de canal \downarrow INa⁺ e \downarrow ICa⁺⁺ cardíacas, os FHF são loci SBr candidatos⁸⁸. A mutação FGF12 também causa epilepsia neonatal⁸⁹.

SÍNDROME DE BRUGADA 17 SBr-17; BRGDA17

Locus: 3p22.22; OMIM: 604427; Gene: SCN10A, Nav1.8; Canal de íons e efeito: \downarrow INa⁺ LOF β ; Proteína: Subunidade Nav1.8 α do canal de sódio neural; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: 5-16.7%.

Hu *et al.*,⁹⁰ identificaram SCN10A como o principal gene de suscetibilidade para SBr, aumentando muito nossa capacidade de genotipar e estratificar probandos de risco e membros da família. O SNP SCN10A V1073 está fortemente associado ao SBr⁹⁰, e é expresso no miocárdio e no sistema de condução, sugerindo um possível papel na função elétrica do coração⁹¹.

Mutações no gene SCN10A causam \downarrow LOF em INa: A co-expressão de SCN5A-WT com o mutante SCN10A

causa um ↓LOF principal em INa, em pacientes com SBr⁹⁰. É necessário realizar estudos em populações maiores para melhor compreender o papel do SCN10A na SBr e em outras arritmias cardíacas genéticas⁹².

Variantes raras nos genes associados ao QRS rastreados (incluindo SCN10A) não são responsáveis por uma proporção significativa de SBr com mutação negativa em SCN5A. O SNP comum SCN10A V1073 foi fortemente associado com SBr e demonstrou perda da função Nav1.8, assim como variantes raras em pacientes isolados⁹³.

A expressão do canal de sódio Nav1.8 no sistema nervoso cardíaco foi identificada, e variantes de SCN10A que codificam Nav1.8 contribuem para o desenvolvimento de SBr modificando a função de Nav1.5 ou reduzindo diretamente a corrente de sódio.

Fukuyama et al.⁹⁴ rastream o gene SCN10A usando um método de fusão de alta resolução e sequenciamento direto e comparados as características clínicas entre os probandos com mutações genéticas em SCN10A, 6 probandos com CACNA1C e 17 probandos com SCN5A. Eles identificaram seis portadores de variantes SCN10A (2,5%): W189R, R844H (em dois probandos não relacionados), N1328K, R1380Q e R1863Q.

Cinco eram do sexo masculino. Quatro eram sintomáticos: um morreu após SCD aos 35 anos, um sofreu de FV e dois tiveram síncope recorrente. Em comparação com pacientes com SBr portadores de mutações SCN5A ou CACNA1C, embora não houvesse diferenças significativas entre eles, os pacientes sintomáticos no grupo SCN10A tendiam a ser mais velhos do que aqueles nos outros grupos de genes⁹⁴.

El-Battrawy et al usaram um modelo celular de SBr para estudar mutações SCN10A usando cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (hiPSC-CMs). Eles observaram que hiPSC-CMs específicos do paciente são capazes de recapitular características do fenótipo de célula única com mutações SCN10A e podem fornecer novas oportunidades para elucidar ainda mais o mecanismo de doença celular⁹⁵.

Gray et al.⁹⁴ observaram que a falta de concordância genótipo-fenótipo entre famílias, combinada com a alta frequência de mutações relatadas anteriormente no navegador do banco de dados de agregação do genoma, sugere que SCN1B não é uma causa monogênica de SBr ou SADS⁹⁶.

Fenótipos de mutação SCN10A: possível associação entre variantes nos genes SCN5A (600163), SCN10A e HEY2 (604674) e SBr, ver 601144. Associações Pendentes de Confirmação; SBr+ERS3, SCN10A é um importante gene de susceptibilidade para SBr e outras síndromes cardíacas, incluindo defeito de condução cardíaca, ERS (Síndrome de Repolarização Precoce), AF, VT/VF, RBBB e bradicardia. SCN10A é conhecido por estar envolvido na nocicepção⁹⁷.

SÍNDROME DE BRUGADA 18 SBr-18; BRGDA18

Locus: 6q22.3; OMIM: 604674; Gene: fator de transcrição hélice-alça-hélice HEY2 (fator de transcrição). Hey2 é especificamente expresso nos ventrículos

embrionários de camundongos e é indispensável para a diferenciação de miócitos ventriculares, identidade de compartimento e morfogênese do coração⁹⁸.

No entanto, como a transcrição de Hey2 é precisamente regulada no coração, permanece obscura; Canal de íons e efeito: ↓INa+ LOF; Proteína: Fator de transcrição identificado em GWAS; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: Rara.

Variantes comuns de SCN5A, SCN10A e HEY2 estão associadas à SBr⁹⁹.

Os sinais de associação em SCN5A-SCN10A demonstram que polimorfismos genéticos que modulam a condução cardíaca também podem influenciar a suscetibilidade à arritmia cardíaca. A implicação da associação com HEY2, apoiada por novas evidências de que este gene regula a atividade elétrica cardíaca, mostra que a BrS pode se originar de programação transcricional alterada durante o desenvolvimento cardíaco⁹⁹.

O estudo de Veerman et al., descobriu um papel de HEY2 no gradiente eletrofisiológico transmural normal no ventrículo e forneceu evidências convincentes de que a variação genética em 6q22.31 (rs9388451) está associada com SBr por meio de uma alteração dependente de HEY2 da expressão do canal iônico através da parede ventricular cardíaca¹⁰⁰.

Andreasen et al.¹⁰¹ investigaram se três polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (rs11708996; G>C localizado intrônico para SCN5A, rs10428132; T>G localizado em SCN10A, e rs9388451; T>C localizado a jusante de HEY2) em loci associados com BrS em um GWAS também foram associados à FA. Eles concluíram que a prevalência de três alelos de risco previamente associados à SBr foi menor em pacientes com AF do que em pacientes sem AF, sugerindo um papel protetor desses loci no desenvolvimento de AF¹⁰¹.

Nakano et al.¹⁰² investigaram as relações entre genótipos de 3 polimorfismos de nucleotídeo único relatados em um fenótipo recente de GWAS e SBr. Seus achados sugerem que o genótipo HEY2 CC pode ser um marcador prognóstico favorável para SBr, atuando de forma protetora para prevenir a FV, presumivelmente regulando a corrente de repolarização¹⁰².

SÍNDROME DE BRUGADA 19 SBr-19; BRGDA19

Locus: 7p12.1; OMIM: 603961; Gene: SEMA3A, semaphoring; Canal de íons e efeito: I_{to} ↑GOF; Proteína: Nav1.5 - subunidade α do canal de sódio cardíaco que transporta a corrente de sódio INa; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara). Boczek et al.¹⁰³ foram os primeiros a demonstrar SEMA3A como uma proteína de ocorrência natural que inibe seletivamente Kv4.3 e SEMA3A como um possível gene de susceptibilidade a SBr através de um mecanismo Kv4.3 Ito ↑GOF¹⁰³.

A porção de SEMA3A é análoga à toxina Hanatoxina, que se liga e inibe os canais de potássio. ↑GOF dos canais de potássio Kv4.3 no coração pode levar a um fenótipo de SBr que pode estar associado à MSC.

Boczek et al.¹⁰³ identificou uma nova função para SEMA3A como um bloqueador de canal específico de Kv4.3. Especificamente, SEMA3A reduz a densidade

de corrente do canal Kv4.3 de uma maneira dependente da dose, altera a cinética do canal Kv4.3, mas não tem efeito em outros canais iônicos cardíacos. SEMA3A co-precipitou com Kv4.3, sugerindo uma interação de ligação direta entre essas duas proteínas. Com a identificação de mutações SEMA3A raras, levando a um ↑GOF geral na corrente Kv4.3, perturbações genéticas em SEMA3A podem contribuir para BrS¹⁰³.

SÍNDROME DE BRUGADA 20 SBr-20; BRGDA20

Locus: 1P36.3; OMIM: 601142; Gene: KCNAB2; Proteína: canal K (+) controlado por voltagem subunidade β2 (Kvβ2-R12Q) subfamília A; Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: <1% (rara). Disfunção no KCNAB2, que codifica a subunidade β2 do canal de potássio dependente de voltagem, foi associada ao aumento da atividade I_{to} e identificada como um gene putativo envolvido na SBr. A disfunção Kvβ2 pode contribuir para o padrão de Brugada ECG³.

Os canais de potássio dependentes de voltagem (K_v) representam a classe mais complexa de canais de íons dependentes de voltagem, tanto do ponto de vista funcional quanto estrutural. Suas diversas funções incluem a regulação da liberação de neurotransmissores, frequência cardíaca, secreção de insulina, excitabilidade neuronal, transporte de eletrólitos epiteliais, contração do músculo liso e volume celular. Quatro genes do canal de potássio relacionados à sequência - shaker, shaw, shab e shal - foram identificados em *Drosophila*, e cada um demonstrou ter homólogo(s) humano(s).

Este gene codifica um membro do canal de potássio, subfamília voltada para o shaker. Este membro é uma das subunidades β, que são proteínas auxiliares associadas às subunidades Kv-α funcionais. Este membro altera as propriedades funcionais do produto do gene KCNA4. A “emenda” alternativa deste gene resulta em múltiplas variantes de transcrição que codificam isoformas distintas.

Portero et al.³ combinaram o sequenciamento de todo o exoma e a análise de ligação para identificar a variante genética que provavelmente causa SBr em um pedigree para o qual as mutações SCN5A foram excluídas. Esta abordagem identificou seis variantes genéticas co-segregadas com o padrão Brugada ECG dentro do pedigree. A priorização de genes in silico apontou para uma variante residente em KCNAB2, que codifica a subunidade β2 do canal K (+) dependente de voltagem (Kvβ2-R12Q)³.

O Kvβ2 é amplamente expresso no coração humano e demonstrou interagir com a subunidade Kv4.3 do canal I_{to} rápido, aumentando sua densidade de corrente. Por sequenciamento direcionado do gene KCNAB2 em 167 pacientes não relacionados com SBr, os autores encontraram duas variantes raras adicionais de sentido errado (L13F e V114I). Eles então investigaram os efeitos fisiológicos das três variantes KCNAB2 usando eletrofisiologia celular e bioquímica³.

Experimentos de patch-clamp realizados em células COS-7 que expressam Kv4.3 e Kvβ2 revelaram um aumento significativo na densidade de corrente na presença dos mutantes R12Q e L13F Kvβ2. Embora os ensaios de biotilação não tenham mostrado diferenças na expressão de Kv4.3, a expressão total e submembrana

de Kvβ2-R12Q aumentaram significativamente em comparação com Kvβ2 de tipo selvagem. Ao todo, seus resultados indicam que a disfunção Kvβ2 pode contribuir para o padrão de Brugada ECG³.

Número BRGDA?

Locus: 3p25.1; OMIM: *612048; Gene: Telethonin (TCAP) TITIN-CAP. Este gene pertence à família TMEM43¹⁰⁴; Proteína: TMEM43 proteína transmembrana 43. Uma mutação missense, c.1073C>T (p.S358L) na proteína transmembrana 43 (TMEM43) é a causa da displasia ventricular direita arritmogênica familiar (ARVD) tipo 5 (ARVD5), também conhecida como cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica (ARVC) tipo 5 (ARVC5)¹⁰⁵, atualmente denominado AC.

É uma doença hereditária, muitas vezes envolvendo ambos os ventrículos, e é caracterizada por TV, insuficiência cardíaca, anemia falciforme e substituição fibrogordurosa de cardiomiócitos.

Esse gene contém um elemento de resposta para o receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPARγ) (um fator de transcrição adipogênico), que pode explicar a substituição fibrogordurosa do miocárdio, um achado patológico característico da CA. Usando uma abordagem de clonagem posicional em um estudo de 15 famílias com mapeamento ARVD/C para o cromossomo 3 (ARVD5; 604400)¹⁰⁶.

Merner *et al.*,¹⁰⁶ identificaram TMEM43 como o gene que sofreu mutação neste distúrbio. Uma mutação muito rara em TMEM43 para o desenvolvimento de AC tem uma conexão definitiva com proteínas desmossomais (placoglobina)¹⁰⁷ e resulta em uma forma altamente arritmogênica da doença com necessidade de implante de CDI em todos os pacientes do sexo masculino e em um número significativo de pacientes do sexo feminino.

Número BrS?

Locus: 12q15. Por análise de sequência genômica, Nakane *et al.*, (2004) mapearam a repetição rica em leucina contendo 10 (LRR10) gene.

Eles mapearam o gene *Lrrc10* de camundongo no cromossomo 15108; OMIM: *610846; Gene: LRR10. Juntamente com a proteína 5 acessória do receptor, o LRR10 é um novo regulador da estrutura e função do acoplamento de excitação-contração cardíaca¹⁰⁹; Canal de íons e efeito: INa+↓LOF; Proteína: LRR10 que é uma proteína cardíaca específica expressa exclusivamente em cardiomiócitos embrionários e adultos¹¹⁰.

Proporção de SBr atribuída a estas variantes genéticas: Fenótipos mutantes do MGI para LRR10: inferido a partir do sistema cardiovascular de 2 alelos. O primeiro relatório de triagem genética de LRR10 foi publicado em 2016 em vítimas chinesas do SUNDs e pacientes de SBr. LRR10 pode ser um novo gene suscetível para SUNDs, e uma variante LRR10 foi inicialmente e geneticamente ligada a arritmia associada a SBr¹¹¹.

A mutação LRR10 maligna prevista por Silico p.E129K foi detectada em uma vítima de SUNDs sem variantes raras patogênicas em um painel de 80 genes relacionados a arritmia/cardiomiopatia. Também foi

demonstrado que a variante rara p.P69L pode contribuir para a causa genética de uma vítima do SUNDS e dois membros da família SBr. Este foi o primeiro relatório de triagem genética de LRRRC10 em vítimas chinesas do SUNDS e pacientes de SBr.

LRRRC10 pode ser um novo gene suscetível para SUNDS, e a variante LRRRC10 foi inicialmente e geneticamente ligada a arritmia associada a SBr¹¹¹.

Outros fenótipos: DCM¹¹² idiopática humana e artéria coronária esquerda anômala da artéria pulmonar. As anotações da ontologia genética relacionadas a este gene incluem a ligação da actina e a ligação da alfa-actinina. Além disso, comportamento/fenótipo neurológico mortalidade/fenótipo de envelhecimento muscular.

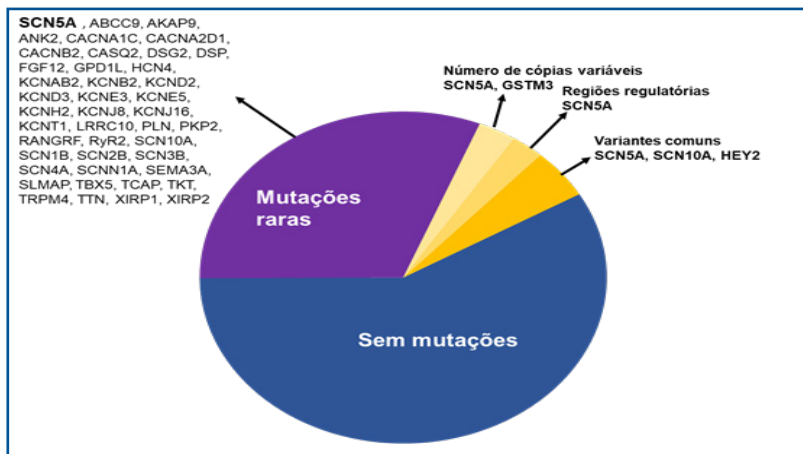


Figura 7: Após análise genética, quase 60% dos pacientes com SBr não apresentaram mutação. Não mais do que 35% dos casos são devidos a variantes raras; deles, quase 30% estão localizados no gene SCN5A. Variantes de número, variantes em regiões regulatórias e variantes comuns são responsáveis por <10% dos casos. Modificado de 113.

Tabela 3: Apresenta as mutações do canal de cálcio em SBr.

Canal	Gene	Proteína	Proporção de SBr atribuída a variantes genéticas %
Cálcio	CACNA1C	Subunidade alfa 1C do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem	6,6%
Cálcio	CACNB2B	Subunidade beta 2 do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem	4,8%
Cálcio	CACNA2D1	Subunidade α-2 delta 1 do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem	1,8%
Cálcio	TRPM4	Potencial transiente de receptor de canal catiônico subfamília M membro 4	<1%

Mutações nos genes LTCC, incluindo CACNA1C, CACNA1D, CACNB2 e CACNA2D, irão induzir disfunções dos canais de cálcio, que resultam em excitações anormais de cardiomiócitos e, finalmente, levam a arritmias cardíacas. No entanto, as mutações recentemente encontradas no LTCC e suas funções estão continuamente sendo elucidadas. Essas mutações estão associadas a

síndromes de QT longo, síndrome de Timothy (TS, OMIM 601005)¹¹⁴, síndromes de Brugada 3 BRGDA3, OMIM 611875)¹¹⁵, sobreposição de cardiomiopatia hipertrófica, SQTSS, ERP¹¹⁶, arritmias cardíacas CACNA1C e uma variedade de transtornos neuropsiquiátricos (depressão maior, esquizofrenia, transtorno do espectro do autismo, manifestações psicóticas)¹²⁴.

Tabela 4: Apresenta as mutações do canal de sódio em BrS.

Canal	Gene	Proteína	Proporção de SBr atribuída a variantes genéticas %
Sódio	SCN5A	Proteína de canal de sódio tipo 5 subunidade alfa	11-28%
Sódio	SCN10A	Canal de sódio neuronal Nav 1.8	5-16,7%
Sódio	GD1-L	Proteína 1-lile glicerol-3fosfato desidrogenase	<1%
Sódio	SCN1B	Subunidade beta-1 do canal de sódio	1.1%
Sódio	SCN2B	Subunidade beta-2 do canal de sódio	<1%
Sódio	SCN3B	Fator de liberação de nucleotídeo de guanina Ran	<1%
Sódio	SLMAP	Proteína associada à membrana sarcolemal	<1%
Sódio	PKP2	Desmosome Protein Plakophilin-2	<1%
Sódio	RANGRF	Subunidade beta-3 do canal de sódio	<1%

Fenótipos de mutações SCN5A: Fenótipos Cardíacos: Síndrome do QT Longo Tipo 3, Síndrome de Brugada, Doença Cardíaca Progressiva de Condução (PCCD) ou Doença de Lenègre; Fibrilação Ventricular Idiopática; Síndrome de Repolarização Precoce (ERS); Síndrome do Sinus Doente (SSS); Síndrome da Morte Noturna Inexplicável Súbita (SUNDS); Contrações

Prematuras Relacionadas a Purkinje Ectopic Multifocal (MEPPE); SIDS; Síndromes de sobreposição (SOs); Cardiomiopatia Dilatada (DCM); Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (ARVC); Ventricular Esquerdo Não Compactado (NCVE)117; Fibrilação Atrial Familiar (FAF); Gastrointestinal: Síndrome do Cólon Irritável.

Tabela 5: Apresenta as as mutações do canal de potássio em SBr.

Canal	Gene	Proteína	Proporção de SBr atribuída a variantes genéticas %
Potássio	KCND3	Membro 3 da subfamília D do canal controlado por voltagem de potássio	<1%
Potássio	KCNE3	Membro 3 da subfamília E do canal controlado por voltagem de potássio	<1%
Potássio	KCNJ8	Retificador interno sensível a ATP, canal B de potássio	2
Potássio	HCN4	Hiperpolarização - canal fechado 4 de nucleotídeo cíclico ativado	<1%
Potássio	KCN5	Proteína semelhante ao membro 1 da subfamília E do canal dependente de voltagem de potássio	<1%

Os canais de potássio cardíacos¹¹⁸

Os canais de potássio cardíacos são proteínas que atravessam a membrana e permitem o movimento passivo de íons de potássio através da membrana celular ao longo de seu gradiente eletroquímico. Eles regulam o potencial de membrana em repouso, a frequência das células marcapasso e a forma e duração do API cardíaco. A função normal do canal de potássio é essencial para manter a estabilidade elétrica no coração. Mutações genéticas que alteram a montagem, tráfego, renovação ou gating dos canais de potássio cardíacos podem causar LQTS, SQTS, síndromes da onda J e FA.

1. Correntes/canais retificadores de potássio atrasados

a) Corrente de potássio retificador com retardo rápido (IKr) ou O componente de ativação rápida da corrente de potássio com retificador retardado, IKr, taxas rápidas de início de ativação. Nome: Kv11.1 (HERG), Gene: KCNH2, Localização cromossômica humana: 7q35-36 IKr e INaL são correntes de contrapeso durante o AP ventricular fisiológico e suas integrais covariam em miócitos individuais. Direcionar essas correntes iônicas para normalizar seu equilíbrio pode ter um potencial terapêutico significativo em doenças cardíacas com anormalidades de repolarização¹¹⁹.

b) O componente de ativação lenta da corrente de potássio do retificador retardado, IKs, taxas lentas de início de ativação: Nome: Kv7.1 (KVLQT1), Gene: KCNQ1. Localização cromossômica humana 11p15.5. Um IKs mais fraco contribui para o potencial de ação mais longo da célula M¹²⁰.

c) As taxas (IKur) ultrarrápidas de início de ativação. Nome: KCNA5, Gene: 12p13.3;

Localização cromossômica humana: 12p13.3. Em humanos, a FA crônica diminui a corrente de saída transitória e o componente ultrarrápido da corrente retificadora retardada diferencialmente em ambos os átrios e aumenta o componente lento da corrente retificadora retardada em ambos¹²¹.

2. Canais de potássio retificadores internos

a) I_{K1} , “A corrente de saída transitória”. Nome: Kir2.1 (IRK1); Gene: KCNJ2; Localização cromossômica humana: 17q23.1-24.2.

b) I_{KATP} ; canais de potássio sensíveis ao ATP, KATP. Nome: Kir6.2 (BIR); Gene: KCNJ11; Localização cromossômica humana: 11p15.1.

c) I_{KAch} : a corrente de potássio ativada pela acetilcolina, IKAch. Nome: Kir3.1 (GIRK1); Gene: KCNJ3; Localização cromossômica humana: 2q24.111p15.1.

Os canais de potássio do retificador interno (Kir) normalmente conduzem correntes de entrada maiores do que as correntes de saída, resultando em uma relação de corrente de retificação interna versus tensão.

Esta propriedade de retificação interna resulta do bloqueio dependente da voltagem dos canais por cátions polivalentes intracelulares e torna esses canais projetados exclusivamente para manter o potencial de repouso próximo ao potencial de equilíbrio de potássio (EK). A família Kir de canais consiste em sete subfamílias de canais (Kir1.x a Kir7.x) que incluem o canal retificador interno clássico (Kir2.x), o retificador interno controlado por proteína G de potássio (GIRK) (Kir3.x), e os canais sensíveis a trifosfato de adenosina (ATP) (KATP) (Kir 6.x), bem como os canais renais Kir1.1 (ROMK), Kir4.1 e Kir7.1.

Esses canais não funcionam apenas para regular a atividade de transporte elétrico/eletrolítico, mas também servem como moléculas efetoras para receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e como sensores moleculares para o metabolismo celular. Significativamente, os canais Kir representam alvos farmacológicos promissores para o tratamento de uma série de condições clínicas, incluindo arritmias cardíacas, ansiedade, dor crônica e hipertensão^{122,123}.

Correntes de saída transitórias

d) I_{to1} , I_{to1} A corrente de potássio independente de cálcio (I_{to1}) sensível a 4-aminopiridina (4-AP) é rapidamente ativada e inativada em resposta à despolarização

e) I_{to2} , I_{to2} 4-AP-insensível, Ca^{2+} -ativado Cl⁻ ou corrente de potássio (I_{to2})

3. Correntes ativadas por cátions intracelulares

- IKNa,
- IKCa e pelo menos um
- corrente de “vazamento de fundo” (IKleak)

Assim, acreditamos que este estudo analítico em profundidade das inúmeras mutações atribuídas à SBR pode constituir uma verdadeira pedra angular que ajudará a compreender melhor esta intrigante síndrome.

■ CONCLUSÃO

- Em menos de três décadas desde a descoberta da síndrome de Brugada, o conceito de hereditariedade mendeliana se desfez. Não há dúvida de que a entidade é oligogenética associada a fatores ambientais.

- Estas variantes têm significado incerto, especialmente as variantes raras da mutação SCN5A (dos ancestrais europeus ou japoneses), bem como padrão tipo 1 espontâneo ou induzido, graças ao gnomAD (coalizão de pesquisadores que buscam agregar e harmonizar dados de sequenciamento de exoma e genoma de uma variedade de projetos de sequenciamento em grande escala e disponibilizar dados resumidos para a comunidade científica em geral).

- As enormes variantes e mutações encontradas significam que ainda estamos longe de sermos capazes de esclarecer concretamente uma relação genótipo-fenótipo.

■ REFERÊNCIAS

- Monasky MM, Micaglio E, Ciconte G, Pappone C. Brugada syndrome: oligogenic or mendelian disease? *International Journal of Molecular Sciences*. janeiro de 2020; 21(5): 1687.
- Wang Q, Ohno S, Ding W-G, Fukuyama M, Miyamoto A, Itoh H, et al. Gain-of-function *kcnh2* mutations in patients with brugada syndrome: novel *kcnh2* mutations in brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. maio de 2014; 25(5): 522–30.
- Portero V, Le Scouarnec S, Es-Salah-Lamoureux Z, Burel S, Gourraud J, Bonnaud S, et al. Dysfunction of the voltage-gated k⁺ channel $\beta 2$ subunit in a familial case of brugada syndrome. *JAHA [Internet]*. 13 de junho de 2016 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 5(6). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.003122>
- Chen C-YJ, Lu T-P, Lin L-Y, Liu Y-B, Ho L-T, Huang H-C, et al. Impact of ancestral differences and reassessment of the classification of previously reported pathogenic variants in patients with brugada syndrome in the genomic era: a sads-tw brs registry. *Front Genet*. 4 de janeiro de 2019; 9:680.
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1o de dezembro de 1977; 74(12): 5463–7.
- Jimmy Juang J-M, Liu Y-B, Julius Chen C-Y, Yu Q-Y, Chattopadhyay A, Lin L-Y, et al. Validation and disease risk assessment of previously reported genome-wide genetic variants associated with brugada syndrome: sads-tw brs registry. *Circ: Genomic and Precision Medicine [Internet]*. agosto de 2020 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 13(4). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGEN.119.002797>
- Chen CJ, Chuang EY. The puzzle of genetics in Brugada syndrome: a disease with a high risk of sudden cardiac death in young people. *Ann Palliat Med*. novembro de 2020; 9(6): 4394–7.
- Chen C-YJ, Juang J-MJ, Lin L-Y, Liu Y-B, Ho L-T, Yu C-C, et al. Gender difference in clinical and genetic characteristics of Brugada syndrome: SADS-TW BrS registry. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1o de maio de 2019; 112(5): 343–50.
- Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. setembro de 2009; 461(7261): 272–6.
- Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet*. janeiro de 2010; 42(1): 30–5.
- Wang DG. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*. 15 de maio de 1998; 280(5366): 1077–82.
- Teer JK, Mullikin JC. Exome sequencing: the sweet spot before whole genomes. *Human Molecular Genetics*. 15 de outubro de 2010; 19(R2): R145–51.

13. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet.* 1o de outubro de 2006; 140A (19): 2063–74.
14. Mooney SD. Progress towards the integration of pharmacogenomics in practice. *Hum Genet.* maio de 2015; 134(5): 459–65.
15. on behalf of the ESHG Public and Professional Policy Committee, van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the european society of human genetics. *Eur J Hum Genet.* junho de 2013; 21(6): 580–4.
16. Nantes Referral Center for inherited cardiac arrhythmia, Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, Kyndt F, Glinge C, et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. *Genet Med.* janeiro de 2021; 23(1): 47–58.
17. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* março de 1998; 392(6673): 293–6.
18. Hosseini SM, Kim R, Udupa S, Costain G, Jobling R, Liston E, et al. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for brugada syndrome. *Circulation.* 18 de setembro de 2018; 138(12): 1195–205.
19. Pérez-Riera AR, Raimundo RD, Watanabe RA, Figueiredo JL, Abreu LC de. Cardiac sodium channel, its mutations and their spectrum of arrhythmia phenotypes. *J Hum Growth Dev.* 28 de novembro de 2016; 26(3): 281.
20. Bezzina C, Veldkamp MW, van den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma J-W, et al. A single na⁺ channel mutation causing both long-qt and brugada syndromes. *Circulation Research.* 3 de dezembro de 1999; 85(12): 1206–13.
21. Clancy CE, Tateyama M, Kass RS. Insights into the molecular mechanisms of bradycardia-triggered arrhythmias in long QT-3 syndrome. *J Clin Invest.* 1o de novembro de 2002; 110(9): 1251–62.
22. Rivolta I, Abriel H, Tateyama M, Liu H, Memmi M, Vardas P, et al. Inherited brugada and long qt-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *Journal of Biological Chemistry.* agosto de 2001; 276(33): 30623–30.
23. Doisne N, Waldmann V, Redheuil A, Waintraub X, Fressart V, Ader F, et al. A novel gain-of-function mutation in SCN5A responsible for multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions. *Human Mutation.* abril de 2020; 41(4): 850–9.
24. Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier J-C, Baro I, et al. Novel scn5a mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or brugada syndrome in a large french family. *Circulation.* 17 de dezembro de 2001; 104(25): 3081–6.
25. Wilde AAM, Amin AS. Clinical spectrum of scn5a mutations. *JACC: Clinical Electrophysiology.* maio de 2018; 4(5): 569–79.
26. Amin AS, Boink GJJ, Atrafi F, Spanjaart AM, Asghari-Roodsari A, Molenaar RJ, et al. Facilitatory and inhibitory effects of SCN5A mutations on atrial fibrillation in Brugada syndrome. *Europace.* 1o de julho de 2011; 13(7): 968–75.
27. Han D, Tan H, Sun C, Li G. Dysfunctional Nav1.5 channels due to SCN5A mutations. *Exp Biol Med (Maywood).* junho de 2018; 243(10): 852–63.
28. Remme CA, Wilde AAM, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of scn5a mutations. *Trends in Cardiovascular Medicine.* abril de 2008; 18(3): 78–87.
29. Wilde AAM, Garan H, Boyden PA. Role of the Purkinje system in heritable arrhythmias. *Heart Rhythm.* julho de 2019; 16(7): 1121–6.
30. Haïssaguerre M, Duchateau J, Dubois R, Hocini M, Cheniti G, Sacher F, et al. Idiopathic ventricular fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology.* junho de 2020; 6(6): 591–608.
31. Robyns T, Nuyens D, Vandenberg B, Kuiperi C, Corveleyn A, Breckpot J, et al. Genotype–phenotype relationship and risk stratification in loss-of-function SCN 5A mutation carriers. *Ann Noninvasive Electrocardiol [Internet].* setembro de 2018 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 23(5). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anec.12548>
32. Amin AS, Reckman YJ, Arbelo E, Spanjaart AM, Postema PG, Tadros R, et al. SCN5A mutation type and topology are associated with the risk of ventricular arrhythmia by sodium channel blockers. *International Journal of Cardiology.* setembro de 2018; 266: 128–32.
33. Rao AS, Knowles JW. Polygenic risk scores in coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology.* julho de 2019; 34(4): 435–40.

34. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* setembro de 2018; 50(9): 1219–24.
35. Micaglio E, Monasky MM, Ciconte G, Vicedomini G, Conti M, Mecarocci V, et al. Novel *scn5a* frameshift mutation in brugada syndrome associated with complex arrhythmic phenotype. *Front Genet.* 6 de junho de 2019; 10: 547.
36. Monasky M, Micaglio E, Giachino D, Ciconte G, Giannelli L, Locati E, et al. Genotype–phenotype correlation in a family with brugada syndrome harboring the novel p. Gln371* nonsense variant in the *scn5a* gene. *IJMS.* 6 de novembro de 2019; 20(22): 5522.
37. Monasky MM, Micaglio E, Ciconte G, Benedetti S, Di Resta C, Vicedomini G, et al. Genotype/phenotype relationship in a consanguineal family with brugada syndrome harboring the r1632c missense variant in the *scn5a* gene. *Front Physiol.* 28 de maio de 2019; 10: 666.
38. Micaglio E, Monasky MM, Ciconte G, Vicedomini G, Conti M, Mecarocci V, et al. *Scn5a* nonsense mutation and *nf1* frameshift mutation in a family with brugada syndrome and neurofibromatosis. *Front Genet.* 15 de fevereiro de 2019; 10: 50.
39. Micaglio E, Monasky M, Resta N, Bagnulo R, Ciconte G, Giannelli L, et al. Novel *scn5a* p. W697x nonsense mutation segregation in a family with brugada syndrome. *IJMS.* 4 de outubro de 2019; 20(19): 4920.
40. Veltmann C, Barajas-Martinez H, Wolpert C, Borggreffe M, Schimpf R, Pfeiffer R, et al. Further insights in the most common *scn5a* mutation causing overlapping phenotype of long qt syndrome, brugada syndrome, and conduction defect. *JAHA [Internet].* 6 de julho de 2016 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 5(7). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.003379>
41. Samani K, Ai T, Towbin JA, Brugada R, Shuraih M, Xi Y, et al. A nonsense *scn5a* mutation associated with brugada-type electrocardiogram and intraventricular conduction defects. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* setembro de 2009; 32(9): 1231–6.
42. Probst V, Allouis M, Sacher F, Pattier S, Babuty D, Mabo P, et al. Progressive cardiac conduction defect is the prevailing phenotype in carriers of a brugada syndrome *scn5a* mutation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* março de 2006; 17(3): 270–5.
43. Keller DI, Barrane FZ, Gouas L, Martin J, Pilote S, Suarez V, Osswald S, Brink M, Guicheney P, Schwick N, Chahine M. A novel nonsense mutation in the *SCN5A* gene leads to Brugada syndrome and a silent gene mutation carrier state. *Can J Cardiol.* 2005; 21: 925-931.
44. Ackerman MJ, Splawski I, Makielski JC, Tester DJ, Will ML, Timothy KW, et al. Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals: Implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* novembro de 2004; 1(5): 600–7.
45. 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.* janeiro de 2010; 7(1): 33–46.
46. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Ashino S, Kofune M, Nagashima K, et al. Prolonged qrs duration in lead v2 and risk of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with brugada syndrome. *Int Heart J.* 2011; 52(2): 98–102.
47. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* novembro de 2015; 66(18): 1976–86.
48. Ingles J, Macciocca I, Morales A, Thomson K. Genetic testing in inherited heart diseases. *Heart, Lung and Circulation.* abril de 2020; 29(4): 505–11.
49. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1–like gene (*gpd1-l*) decreases cardiac *na* + current and causes inherited arrhythmias. *Circulation.* 13 de novembro de 2007; 116(20): 2260–8.
50. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular, and ionic aspects. *Current Problems in Cardiology.* janeiro de 2016; 41(1): 7–57.
51. Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ, Ueda K, London B, Makielski JC, et al. Molecular and functional characterization of novel glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1–like gene (*gpd1-l*) mutations in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 13 de novembro de 2007; 116(20): 2253–9.
52. Béziau DM, Barc J, O'Hara T, Le Gloan L, Amarouch MY, Solnon A, et al. Complex Brugada syndrome inheritance in a family harbouring compound *SCN5A* and *CACNA1C* mutations. *Basic Res Cardiol.* novembro de 2014; 109(6): 446.

53. Bozarth X, Dines JN, Cong Q, Mirzaa GM, Foss K, Lawrence Merritt J, et al. Expanding clinical phenotype in CACNA1C related disorders: From neonatal onset severe epileptic encephalopathy to late-onset epilepsy. *Am J Med Genet.* dezembro de 2018; 176(12): 2733–9.
54. Ou X, Crane DE, MacIntosh BJ, Young LT, Arnold P, Ameis S, et al. CACNA1C rs1006737 genotype and bipolar disorder: Focus on intermediate phenotypes and cardiovascular comorbidity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* agosto de 2015; 55: 198–210.
55. Tesli M, Skatun KC, Ousdal OT, Brown AA, Thoresen C, Agartz I, et al. Cacna1c risk variant and amygdala activity in bipolar disorder, schizophrenia and healthy controls. Fatemi H, organizador. *PLoS ONE.* 20 de fevereiro de 2013; 8(2): e56970.
56. Chernyavskaya Y, Ebert AM, Milligan E, Garrity DM. Voltage-gated calcium channel CACNB2 (β 2.1) protein is required in the heart for control of cell proliferation and heart tube integrity. *Dev Dyn.* abril de 2012; 241(4): 648–62.
57. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet.* agosto de 1998; 19(4): 366–70.
58. Singh R, Andermann E, Whitehouse WPA, Harvey AS, Keene DL, Seni M-H, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of gefs+? *Epilepsia.* 20 de dezembro de 2001; 42(7): 837–44.
59. Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, Jiramongkolchai K, Chopra S, Donahue BS, et al. Mutations in sodium channel β 1- and β 2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* junho de 2009; 2(3): 268–75.
60. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain.* 21 de novembro de 2006; 130(1): 100–9.
61. Ogiwara I, Nakayama T, Yamagata T, Ohtani H, Mazaki E, Tsuchiya S, et al. A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel β 1 gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome: Homozygous SCN1B Mutation in Epilepsy. *Epilepsia.* dezembro de 2012; 53(12): e200–3.
62. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD, et al. Functional effects of kcne3 mutation and its role in the development of brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* agosto de 2008; 1(3): 209–18.
63. Nakajima T, Wu J, Kaneko Y, Ashihara T, Ohno S, Irie T, et al. Kcne3 t4a as the genetic basis of brugada-pattern electrocardiogram. *Circ J.* 2012; 76(12): 2763–72.
64. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, et al. A mutation in the β 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with brugada ecg phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* junho de 2009; 2(3): 270–8.
65. Nielsen MW, Holst AG, Olesen S-P, Olesen MS. The genetic component of Brugada syndrome. *Front Physiol* [Internet]. 2013 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 4. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2013.00179/abstract>
66. Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, et al. Novel scn3b mutation associated with brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of nav1. 5. *Circ J.* 2013; 77(4): 959–67.
67. Ueda K, Hirano Y, Higashiesato Y, Aizawa Y, Hayashi T, Inagaki N, et al. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. *J Hum Genet.* fevereiro de 2009; 54(2): 115–21.
68. Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, Onetti CG, Wu Y, Burashnikov E, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm.* abril de 2012; 9(4): 548–55.
69. Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, Crotti L, Mugione A, Nesterenko VV, et al. Transient outward current (Ito) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* julho de 2011; 8(7): 1024–32.
70. Templin C, Ghadri J-R, Rougier J-S, Baumer A, Kaplan V, Albesa M, et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (Sqts6). *European Heart Journal.* 1o de maio de 2011; 32(9): 1077–88.
71. Hancox JC, Whittaker DG, Du C, Stuart AG, Zhang H. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 4 de maio de 2018; 22(5): 439–51.

72. Iles DE, Lehmann-Horn F, Scherer SW, Tsui L-C, Weghuis DO, Suijkerbuijk RF, et al. Localization of the gene encoding the $\alpha 2/\delta$ -subunits of the L-type voltage-dependent calcium channel to chromosome 7q and analysis of the segregation of flanking markers in malignant hyperthermia susceptible families. *Hum Mol Genet.* 1994; 3(6): 969–75.
73. Portero V, Wilders R, Casini S, Charpentier F, Verkerk AO, Remme CA. Kv4.3 expression modulates nav1.5 sodium current. *Front Physiol.* 12 de março de 2018; 9: 178.
74. Campuzano O, Berne P, Selga E, Allegue C, Iglesias A, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome and p.E61X_RANGRF. *Cardiol J.* 2014; 21: 121-127.
75. Olesen MS, Jensen NF, Holst AG, Nielsen JB, Tfelt-Hansen J, Jespersen T, et al. A novel nonsense variant in nav1.5 cofactor mog1 eliminates its sodium current increasing effect and may increase the risk of arrhythmias. *Canadian Journal of Cardiology.* julho de 2011; 27(4): 523.e17-523.e23.
76. Wu L, Yong SL, Fan C, Ni Y, Yoo S, Zhang T, et al. Identification of a new co-factor, mog1, required for the full function of cardiac sodium channel nav1.5. *Journal of Biological Chemistry.* março de 2008; 283(11): 6968–78.
77. Chakrabarti S, Wu X, Yang Z, Wu L, Yong SL, Zhang C, et al. Mog1 rescues defective trafficking of nav1.5 mutations in brugada syndrome and sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* abril de 2013; 6(2): 392–401.
78. Mlynarova J, Trentin-Sonoda M, Gaisler da Silva F, Major JL, Salih M, Carneiro-Ramos MS, et al. SLMAP3 isoform modulates cardiac gene expression and function. Backx PH, organizador. *PLoS ONE.* 1o de abril de 2019; 14(4): e0214669.
79. Ishikawa T, Sato A, Marcou CA, Tester DJ, Ackerman MJ, Crotti L, et al. A novel disease gene for brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hnav1.5. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* dezembro de 2012; 5(6): 1098–107.
80. Hu D, Barajas-Martínez H, Terzic A, Park S, Pfeiffer R, Burashnikov E, et al. ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *International Journal of Cardiology.* fevereiro de 2014; 171(3): 431–42.
81. Riuró H, Beltran-Alvarez P, Tarradas A, Selga E, Campuzano O, Vergés M, et al. A missense mutation in the sodium channel $\beta 2$ subunit reveals scn2b as a new candidate gene for brugada syndrome. *Human Mutation.* julho de 2013; 34(7): 961–6.
82. Bao Y, Willis BC, Frasier CR, Lopez-Santiago LF, Lin X, Ramos-Mondragón R, et al. scn2b deletion in mice results in ventricular and atrial arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 9(12). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.116.003923>
83. Huang L, Tang S, Peng L, Chen Y, Cheng J. Molecular autopsy of desmosomal protein plakophilin-2 in sudden unexplained nocturnal death syndrome. *J Forensic Sci.* maio de 2016; 61(3): 687–91.
84. Cerrone M, Delmar M. Desmosomes and the sodium channel complex: Implications for arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine.* julho de 2014; 24(5): 184–90.
85. Papavassiliu T, Wolpert C, Flüchter S, Schimpf R, Neff W, Haase KK, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* outubro de 2004; 15(10): 1133–8.
86. Cerrone M, Noorman M, Lin X, Chkourko H, Liang F-X, van der Nagel R, et al. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovascular Research.* 1o de setembro de 2012; 95(4): 460–8.
87. Wang C, Wang C, Hoch EG, Pitt GS. Identification of novel interaction sites that determine specificity between fibroblast growth factor homologous factors and voltage-gated sodium channels. *Journal of Biological Chemistry.* julho de 2011; 286(27): 24253–63.
88. Hennessey JA, Marcou CA, Wang C, Wei EQ, Wang C, Tester DJ, et al. FGF12 is a candidate Brugada syndrome locus. *Heart Rhythm.* dezembro de 2013; 10(12): 1886–94.
89. Villeneuve N, Abidi A, Cacciagli P, Mignon-Ravix C, Chabrol B, Villard L, et al. Heterogeneity of FHF1 related phenotype: Novel case with early onset severe attacks of apnea, partial mitochondrial respiratory chain complex II deficiency, neonatal onset seizures without neurodegeneration. *European Journal of Paediatric Neurology.* setembro de 2017; 21(5): 783–6.
90. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, et al. Mutations in scn10a are responsible for a large fraction of cases of brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* julho de 2014; 64(1): 66–79.

91. Sotoodehnia N, Isaacs A, de Bakker PIW, Dörr M, Newton-Cheh C, Nolte IM, et al. Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction. *Nat Genet.* dezembro de 2010; (12): 1068–76.
92. Abriel H. Genetic background of Brugada syndrome is more complex than what we would like it to be! *Cardiovascular Research.* 1o de junho de 2015; 106(3): 351–2.
93. Behr ER, Savio-Galimberti E, Barc J, Holst AG, Petropoulou E, Prins BP, et al. Role of common and rare variants in SCN10A: results from the Brugada syndrome QRS locus gene discovery collaborative study. *Cardiovascular Research.* 1o de junho de 2015; 106(3): 520–9.
94. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace.* junho de 2016; 18(6): 905–11.
95. El-Battrawy I, Albers S, Cyganek L, Zhao Z, Lan H, Li X, et al. A cellular model of Brugada syndrome with SCN10A variants using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *EP Europace.* 1o de setembro de 2019; 21(9): 1410–21.
96. Gray B, Hasdemir C, Ingles J, Aiba T, Makita N, Probst V, et al. Lack of genotype-phenotype correlation in Brugada Syndrome and Sudden Arrhythmic Death Syndrome families with reported pathogenic SCN1B variants. *Heart Rhythm.* julho de 2018; 15(7): 1051–7.
97. Leo S, D'Hooge R, Meert T. Exploring the role of nociceptor-specific sodium channels in pain transmission using Nav1.8 and Nav1.9 knockout mice. *Behavioural Brain Research.* março de 2010; 208(1): 149–57.
98. Leimeister C, Externbrink A, Klamt B, Gessler M. Hey genes: a novel subfamily of hairy - and Enhancer of split related genes specifically expressed during mouse embryogenesis. *Mechanisms of Development.* julho de 1999; 85(1–2): 173–7.
99. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud J-B, Simonet F, et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet.* setembro de 2013; 45(9): 1044–9.
100. Veerman CC, Podliesna S, Tadros R, Lodder EM, Mengarelli I, de Jonge B, et al. The brugada syndrome susceptibility gene hey2 modulates cardiac transmural ion channel patterning and electrical heterogeneity. *Circ Res.* 18 de agosto de 2017; 121(5): 537–48.
101. Andreasen L, Nielsen JB, Darkner S, Christophersen IE, Jabbari J, Refsgaard L, et al. Brugada syndrome risk loci seem protective against atrial fibrillation. *Eur J Hum Genet.* dezembro de 2014; 22(12): 1357–61.
102. Nakano Y, Ochi H, Onohara Y, Toshishige M, Tokuyama T, Matsumura H, et al. Common variant near hey2 has a protective effect on ventricular fibrillation occurrence in brugada syndrome by regulating the repolarization current. *Circ Arrhythm Electrophysiol [Internet].* janeiro de 2016 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 9(1). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.003436>
103. Boczek NJ, Ye D, Johnson EK, Wang W, Crotti L, Tester DJ, et al. Characterization of sema3a -encoded semaphorin as a naturally occurring k v 4. 3 protein inhibitor and its contribution to brugada syndrome. *Circ Res.* agosto de 2014; 115(4): 460–9.
104. Turker I, Makiyama T, Ueyama T, Shimizu A, Yamakawa M, Chen P, et al. telethonin variants found in brugada syndrome, j-wave pattern ecg, and arvc reduce peak na v 1. 5 currents in hek-293 cells. *Pacing Clin Electrophysiol.* agosto de 2020; 43(8): 838–46.
105. Baskin B, Skinner JR, Sanatani S, Terespolsky D, Krahn AD, Ray PN, et al. TMEM43 mutations associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in non-Newfoundland populations. *Hum Genet.* novembro de 2013; 132(11): 1245–52.
106. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, Connors S, French VM, Drenckhahn J-D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the tmem43 gene. *The American Journal of Human Genetics.* abril de 2008; 82(4): 809–21.
107. Siragam V, Cui X, Masse S, Ackerley C, Aafaqi S, Strandberg L, et al. Tmem43 mutation p. S358I alters intercalated disc protein expression and reduces conduction velocity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ai X, organizador. PLoS ONE.* 24 de outubro de 2014; 9(10): e109128.
108. Nakane T, Satoh T, Inada Y, Nakayama J, Itoh F, Chiba S. Molecular cloning and expression of HRLRRP, a novel heart-restricted leucine-rich repeat protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* fevereiro de 2004; 314(4): 1086–92.

109. Chiamvimonvat N, Song L. Lrrc10 (Leucine-rich repeat containing protein 10) and reep5 (Receptor accessory protein 5) as novel regulators of cardiac excitation-contraction coupling structure and function. *JAHA* [Internet]. 6 de fevereiro de 2018 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 7(3). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.008260>
110. Brody MJ, Hacker TA, Patel JR, Feng L, Sadoshima J, Tevosian SG, et al. Ablation of the cardiac-specific gene leucine-rich repeat containing 10 (Lrrc10) results in dilated cardiomyopathy. Peng T, organizador. *PLoS ONE*. 7 de dezembro de 2012; 7(12): e51621.
111. Huang L, Tang S, Chen Y, Zhang L, Yin K, Wu Y, et al. Molecular pathological study on LRRC10 in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the Chinese Han population. *Int J Legal Med*. maio de 2017; 131(3): 621–8.
112. Brody MJ, Lee Y. The role of leucine-rich repeat containing protein 10 (Lrrc10) in dilated cardiomyopathy. *Front Physiol* [Internet]. 3 de agosto de 2016 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 7. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2016.00337/abstract>
113. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Update on genetic basis of brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? *IJMS*. 28 de setembro de 2020; 21(19): 7155.
114. Han D, Xue X, Yan Y, Li G. Dysfunctional Cav1.2 channel in Timothy syndrome, from cell to bedside. *Exp Biol Med (Maywood)*. setembro de 2019; 244(12): 960–71.
115. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by st-segment elevation, short qt intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 30 de janeiro de 2007; 115(4): 442–9.
116. Chen Y, Barajas-Martinez H, Zhu D, Wang X, Chen C, Zhuang R, et al. Novel trigenic CACNA1C/DES/MYPN mutations in a family of hypertrophic cardiomyopathy with early repolarization and short QT syndrome. *J Transl Med*. dezembro de 2017; 15(1):7 8.
117. Pappone C, Monasky MM, Ciconte G. Epicardial ablation in genetic cardiomyopathies: a new frontier. *European Heart Journal Supplements*. 1o de março de 2019; 21(Supplement_B): B61–6.
118. Crotti L, Odening KE, Sanguinetti MC. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels. *Cardiovascular Research*. 15 de julho de 2020; 116(9): 1542–56.
119. Hegyi B, Chen-Izu Y, Izu LT, Rajamani S, Belardinelli L, Bers DM, et al. Balance between rapid delayed rectifier k + current and late na + current on ventricular repolarization: an effective antiarrhythmic target? *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology* [Internet]. abril de 2020 [citado 26 de fevereiro de 2021]; 13(4). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.119.008130>
120. Liu D-W, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (I Kr and I Ks) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes: a weaker i ks contributes to the longer action potential of the m cell. *Circulation Research*. março de 1995; 76(3): 351–65.
121. Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, Barana A, Amorós I, Dolz-Gaitón P, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *Journal of the American College of Cardiology*. maio de 2010; 55(21): 2346–54.
122. Walsh KB. Screening technologies for inward rectifier potassium channels: discovery of new blockers and activators. *SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery*. junho de 2020; 25(5): 420–33.
123. Tonussi Mendes JE, Nikus K, Barbosa-Barros R, Pérez-Riera AR. The numerous denominations of the Brugada syndrome and proposal about how to put an end to an old controversy - a historical-critical perspective. *J Hum Growth Dev*. 2020; 30(3): 480-491.
124. Pérez-Riera AR, Raimundo RD, Watanabe RA, Abreu LC. The cardiac sodium channel its mutations and their spectrum arrhythmia phenotypes. *J Hum Growth Dev*. 2016; 26(3): 281-296. Doi: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.122759>

Abstract

Brugada syndrome (BrS) is a hereditary clinical-electrocardiographic arrhythmic entity with low worldwide prevalence. The syndrome is caused by changes in the structure and function of certain cardiac ion channels and reduced expression of Connexin 43 (Cx43) in the Right Ventricle (RV), predominantly in the Right Ventricular Outflow Tract (VSVD), causing electromechanical abnormalities. The diagnosis is based on the presence of spontaneous or medicated ST elevation, characterized by boost of the J point and the ST segment ≥ 2 mm, of superior convexity “hollow type” (subtype 1A) or descending rectilinear model (subtype 1B). BrS is associated with an increased risk of syncope, palpitations, chest pain, convulsions, difficulty in breathing (nocturnal agonal breathing) and/or Sudden Cardiac Death (SCD) secondary to PVT/VF, unexplained cardiac arrest or documented PVT/VF or Paroxysmal atrial fibrillation (AF) in the absence of apparent macroscopic or structural heart disease, electrolyte disturbance, use of certain medications or coronary heart disease and fever. In less than three decades since the discovery of Brugada syndrome, the concept of Mendelian heredity has come undone. The enormous variants and mutations found mean that we are still far from being able to concretely clarify a genotype-phenotype relationship. There is no doubt that the entity is oligogenetic, associated with environmental factors, and that there are variants of uncertain significance, especially the rare variants of the SCN5A mutation, with European or Japanese ancestors, as well as a spontaneous type 1 or induced pattern, thanks to gnomAD (coalition) researchers who seek to aggregate and harmonize exome and genome sequencing data from a variety of large-scale sequencing projects and make summary data available to the scientific community at large). Thus, we believe that this in-depth analytical study of the countless mutations attributed to BrS may constitute a real cornerstone that will help to better understand this intriguing syndrome.

Keywords: androgen-insensitivity syndrome, dihydrotestosterone receptor deficiency, sex differentiation disorders, hernia, child.

Keywords: Brugada Syndrome, arrhythmic, environmental, genotype, phenotyp.

©The authors (2021), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.