



ARTIGO DE REVISÃO

Canalopatias cardíacas: o papel das mutações nos canais de sódio



Diana João Fonseca*, Manuel Joaquim Vaz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 9 de abril de 2017; aceite a 3 de novembro de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Mutações;
Canais de Sódio;
Doenças cardíacas;
Arritmias cardíacas;
Morte súbita cardíaca

Resumo

Introdução e objetivos: A importância dos canais de sódio para a normal atividade elétrica do coração é enfatizada pelo facto de as mutações (hereditárias ou de novo) nos genes que codificam esses canais ou as proteínas a esses associadas provocarem síndromes arritmogénicas como a síndrome de Brugada e a síndrome do QT longo. O objetivo deste trabalho é proceder a uma revisão bibliográfica sobre as mutações no complexo dos canais de sódio responsáveis por doença cardíaca e as implicações da relação estrita entre a genética e a clínica das principais canalopatias cardíacas, nomeadamente no nível do diagnóstico, da estratificação do risco, do prognóstico, do rastreio de parentes e terapêutica.

Métodos: Foi usada a base de dados online Pubmed® para pesquisar os artigos publicados nessa área, em revistas indexadas. Recorreu-se à *MeSH Database* para definir a seguinte *query*: “Mutation [Mesh] AND Sodium Channels [Mesh] AND Heart Diseases [Mesh]” e incluíram-se artigos publicados nos últimos 15 anos, escritos em inglês ou português e referentes à investigação em humanos.

Conclusões: Nos últimos anos, grandes avanços foram feitos no esclarecimento da base genética e molecular dessas síndromes. A maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes demonstrou a importância da relação entre o genótipo e o fenótipo e permitiu efetuar progressos na abordagem clínica desses pacientes. Todavia, é ainda necessário melhorar a capacidade de diagnóstico, aprimorar a estratificação do risco e desenvolver novas terapêuticas específicas de acordo com o binómio genótipo-fenótipo.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Abreviaturas: Ca²⁺, Ião cálcio; CAV3, Caveolina-3; CMD, Cardiomiopatia Dilatada; CNa, Canais de sódio; DCC, Doença Cardíaca da Condução; ECG, Eletrocardiograma; EVP, Estimulação Ventricular Programada; EEF, Estudo eletrofisiológico; FA, Fibrilhação Auricular; FC, Frequência cardíaca; FV, Fibrilhação Ventricular; I_{Ca}, Corrente de cálcio; I_K, Corrente de potássio; I_{Na}, Corrente de sódio; I_{Na} pico, Pico da corrente de sódio; I_{Na} tardia, Corrente de sódio tardia, persistente ou sustentada; K⁺, Ião potássio; MS, Morte Súbita; MSC, Morte Súbita Cardíaca; ms, Milissegundos; Na⁺, Ião sódio; PA, Potencial de ação; QTc, Intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca; SBr, Síndrome de Brugada; SNP, *Single nucleotide polymorphism*; SNTA1, Sintrofina; SQT, Síndrome do QT Longo; SQT1, Síndrome do QT Longo tipo 1; SQT2, Síndrome do QT Longo tipo 2; SQT3, Síndrome do QT Longo tipo 3; SQTc, Síndrome do QT Curto; TdP, *Torsade de pointes*; TV, Taquicardia ventricular; TVP, Taquicardia Ventricular Polimórfica; TVPC, Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mimed11120@med.up.pt (D.J. Fonseca).

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.11.007>

0870-2551/© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Mutations;
Sodium channels;
Heart diseases;
Cardiac arrhythmias;
Cardiac sudden death

Cardiac channelopathies: The role of sodium channel mutations**Abstract**

Introduction and objectives: The importance of sodium channels for the normal electrical activity of the heart is emphasized by the fact that mutations (inherited or de novo) in genes that encode for these channels or their associated proteins cause arrhythmogenic syndromes such as the Brugada syndrome and the long QT syndrome (LQTS). The aim of this study is to conduct a review of the literature on the mutations in the sodium channel complex responsible for heart disease and the implications of a close relationship between genetics and the clinical aspects of the main cardiac channelopathies, namely at the level of diagnosis, risk stratification, prognosis, screening of family members and treatment.

Methods: The online Pubmed® database was used to search for articles published in this field in indexed journals. The MeSH database was used to define the following query: "Mutation [Mesh] AND Sodium Channels [Mesh] AND Heart Diseases [Mesh]", and articles published in the last 15 years, written in English or Portuguese and referring to research in human beings were included.

Conclusions: In the past few years, significant advances have been made to clarify the genetic and molecular basis of these syndromes. A greater understanding of the underlying pathophysiological mechanisms showed the importance of the relationship between genotype and phenotype and led to progress in the clinical approach to these patients. However, it is still necessary to improve diagnostic capacity, optimize risk stratification, and develop new specific treatments according to the genotype-phenotype binomial.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

As canalopatias cardíacas constituem um grupo heterogêneo de doenças cardíacas hereditárias causadas por mutações nos genes que codificam os canais iônicos expressos no coração (envolvidos nas correntes de Na^+ (I_{Na}), K^+ (I_{K}) e Ca^{2+} (I_{Ca})) e/ou as proteínas que regulam a sua função¹⁻³. Essas mutações originam diferentes fenótipos de acordo com as alterações incitadas nas correntes de sódio e outros íons, conferem maior suscetibilidade para ocorrência de síncope, convulsões e arritmias, embora, na maioria das vezes, não existam defeitos cardíacos estruturais subjacentes⁴. Tal evidência a importância dos canais iônicos, nomeadamente dos canais de sódio (CNa), na gênese e propagação do potencial de ação (PA) e, conseqüentemente, na excitabilidade cardíaca^{2,3,5-7}.

As arritmias desencadeadas são potencialmente fatais e a morte súbita cardíaca (MSC) constitui, frequentemente, a primeira manifestação dessas doenças^{4,8}. A morte súbita (MS) é uma das causas mais comuns de morte por patologia cardiovascular e, na população adulta ocidental, as canalopatias cardíacas (1-2%) são uma das patologias predisponentes mais frequentemente diagnosticadas, a par das cardiomiopatias (10-15%) e da doença coronária (75%)⁹. Na verdade, alguns estudos mostram que as canalopatias cardíacas são responsáveis por aproximadamente 1/3 dos casos de MS em jovens com autópsia negativa e por até 50% dos casos de MSC arrítmica^{10,11}.

As principais arritmias hereditárias causadas por disfunção dos canais iônicos são a síndrome de Brugada (SBr), a síndrome do QT longo (SQTL), a síndrome do

QT curto (SQTC) e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)^{4,12}. Contudo, a sua prevalência na população em geral é difícil de estimar^{11,13-15}. Além das patologias supracitadas, a síndrome de pré-excitação, a fibrilhação ventricular idiopática e casos raros de cardiomiopatias familiares também se associam a mutações nos canais iônicos^{4,12}.

Nas últimas duas décadas, o conhecimento sobre os mecanismos genéticos e moleculares subjacentes às arritmias (mormente as de cariz hereditário - Tabela 1), foi vastamente alargado e diversas mutações e/ou variantes genéticas têm sido descritas^{16,17}.

Apesar de várias mutações em diversos canais iônicos afetarem as correntes elétricas cardíacas, nesta revisão bibliográfica aborda-se apenas o que concerne às correntes de sódio, designadamente: a estrutura dos CNa e o seu papel na excitabilidade cardíaca, as mutações no complexo dos CNa, os fenótipos associados e as implicações da relação entre a genética e a clínica no nível do diagnóstico, a estratificação do risco, o prognóstico e a terapêutica, fundamentalmente da SQTL e da SBr.

Métodos

Foi feita uma revisão narrativa da literatura acerca do tema *Canalopatias cardíacas: o papel das mutações nos canais de sódio*. Para efetuar a pesquisa dos artigos publicados na área, foi usada a base de dados online Pubmed® e recorreu-se à MeSH Database para selecionar os termos MeSH e definir a seguinte query: "Mutation [Mesh] AND Sodium Channels [Mesh] AND Heart Diseases [Mesh]".

Tabela 1 Principais genes associados às arritmias hereditárias

Patologia	Genes (% de envolvimento)	Prevalência
<i>Arritmias hereditárias na ausência de anomalias cardíacas estruturais</i>		
Síndrome de Brugada	SCN5A (20-30%)	1:3.300 a 1:10.000*
Síndrome do QT longo	KCNQ1 (30-35%), KCNH2 (25-30%), SCN5A (5-10%)	1:2.500*
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	RYR2 (60-65%), CASQ2 (<5%)	1:10.000*
Doença cardíaca da condução	SCN5A (5%)	
Síndrome do QT curto	Nenhum gene dos 3 conhecidos representa > 5% da doença	
Fibrilhação auricular	Nenhum gene dos conhecidos representa > 5% da doença	
<i>Arritmias hereditárias na presença de anomalias cardíacas estruturais</i>		
Cardiomiopatia arritmogénica ventricular direita/displasia ventricular direita arritmogénica	PKP2 (25-40%), DSG2 (5-10%), DSP (2-12%), DSC2 (2-7%)	
Cardiomiopatia dilatada	TTN (≈25%)	
Cardiomiopatia hipertrófica	MYBPC3 (30-40%), MYH7 (20-30%), TNNT2 (10%), TNNI3 (7%)	

Retirado e adaptado de Mizusawa (2016)⁹, * Imbrici et al. (2016)¹² e Ackerman et al. (2011).⁵³

Com a aplicação dos critérios de inclusão preestabelecidos, foram incluídos apenas artigos publicados nos últimos 15 anos, escritos em inglês ou português e referentes à investigação em humanos. Adicionalmente, foi tido em conta o factor de impacto.

Incluíram-se ainda outras referências bibliográficas, algumas das quais com data de publicação anterior a 2002, com vistas a aprofundar conteúdos relevantes citados nos artigos inicialmente pesquisados.

Estrutura e função dos canais de sódio

Os canais de sódio (CNa) são proteínas transmembranares compostas por uma subunidade α em conjunto com uma ou duas subunidades β (Figura 1)². Existem vários tipos de subunidades α , diferentemente expressas consoante o tipo de tecido e codificadas por uma família de 10 genes distintos (Tabela 2)^{18,19}. A principal subunidade α expressa no coração denomina-se Nav1.5 (tal como o canal de sódio em que se integra) e é codificada pelo gene SCN5A (*sodium channel, voltage gated, type V alpha subunit*), esse último constituído por 28 exões e que abrange mais de 100 kb no cromossoma 3p22^{18,20}.

A regulação da transcrição do gene SCN5A é influenciada por vários fatores, entre eles: existência de três promotores, fatores de transcrição e microRNAs com ação pós-transcrição. Já foram descritas mais de 10 isoformas resultantes do *splicing* desse gene, a isoforma mais abundante no coração humano é a SCN5A-003 (isoforma do adulto)^{7,18,20}.

A subunidade α tem 227 kDa e consiste numa proteína transmembranar com quatro domínios homólogos (DI-DIV) conetados por ansas citoplasmáticas, cada um dos quais com seis segmentos transmembranares em α -hélice (S1-6) conetados por ansas intra e extracelulares. Apresenta

ainda um terminal C (carboxilo) e um terminal N (amino), ambos citoplasmáticos^{5,6,21}.

O poro central é formado pelos quatro segmentos S5 e S6 da subunidade α , nomeadamente, pelas ansas extracelulares que os conectam. Apresenta permeabilidade seletiva para o sódio, que se desloca através desse de acordo com o gradiente eletroquímico. Os segmentos S1 a S4 funcionam como sensores de voltagem. Contudo, o último apresenta a particularidade de ter carga positiva^{2,5,18,21}.

À semelhança dos restantes canais dependentes de voltagem, os CNa exibem alterações da sua conformação, um processo denominado *gating* e que permite definir os três estados funcionais do canal (aberto, inativo ou fechado), de acordo com o potencial de membrana. Essas alterações ocorrem na subunidade α , principal responsável pela regulação da despolarização da membrana das células excitáveis^{2,18,22}.

As subunidades β são proteínas de aproximadamente 30-40 kDa, com um único segmento transmembranar, um terminal C intracelular e um terminal N extracelular⁵. Essas subunidades associam-se à subunidade α do CNa (Figura 1) e, assim, não só modulam a sua expressão na superfície celular e o processo de *gating* como também permitem a ligação ao citoesqueleto e a outras proteínas de interação. Efetivamente, as subunidades β são capazes de aumentar o tráfego dos canais para a membrana, com conseqüente aumento da I_{Na} ^{5,18}.

Existem quatro tipos de subunidades β ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ e $\beta 4$), codificadas pelos genes SCN1B, SCN2B, SCN3B e SCN4B, respetivamente. Essas associam-se preferencialmente a diferentes subunidades α , consoante o tipo de tecido no qual se expressam^{5,18,20,23}.

Para além das subunidades β , existem outras proteínas com capacidade para interferir e modular a função do Nav1.5 (anquirina-G, calmodulina, caveolina-3, sintrofina $\alpha 1$, placofilina-2, *Ran guanine nucleotide release factor* (MOG1), desidrogenase do glicerol-3-fosfato 1-

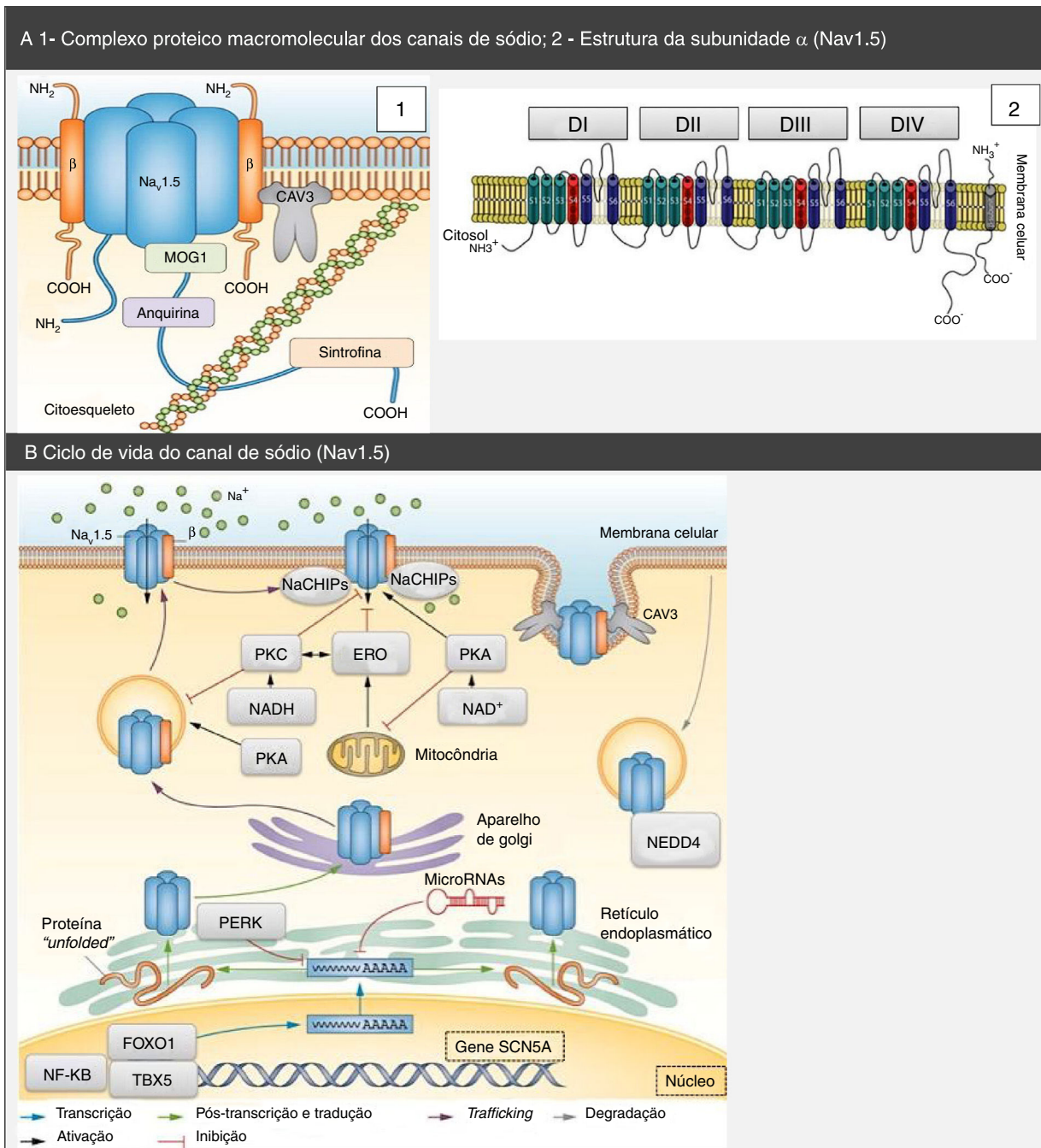


Figura 1 Complexo proteico macromolecular, subunidades α e ciclo de vida dos canais de sódio Nav1.5. **(A)** O canal Nav1.5 integra um complexo macromolecular e interatua com diversas proteínas, entre as quais: subunidades β , caveolina-3, MOG1, anquirina, sintrofina e citoesqueleto. Retirado e adaptado de Liu et al. (2014)⁷ e de Amin et al. (2010).²² **(B)** O ciclo de vida do Nav1.5 inicia-se no núcleo, onde ocorre a transcrição do gene SCN5A e respetiva regulação por fatores de transcrição (FOXO1, NF- κ B e TBX5). Contudo, os microRNAs também regulam os níveis de mRNA. No retículo endoplasmático ocorre a tradução proteica e, após ocorrer *folding* apropriado e *assembly* de proteínas, essas são transportadas para a membrana celular (*trafficking*). Mutações ou variantes de *splicing* podem levar à formação de uma proteína Nav1.5 *misfolded* e pode ser ativada a via PERK com vista ao *down regulation* dos seus níveis de mRNA. A NEDD4 regula a degradação mediada pela ubiquitina. Retirado e adaptado de Liu et al. (2014)⁷. CAV3: caveolina-3; ERO: espécies reativas de oxigênio; FOXO1: *forkhead box protein O1*; MOG1: *Ran guanine nucleotide release factor*; NaCHIP: *Na⁺-channel-interacting protein*; NEDD4: *E3 ubiquitin-protein ligase NEDD4*; NF- κ B: fator nuclear NF- κ B; PERK: fator de iniciação da tradução eucariótica 2 α -cínase 3; PKA: proteína cínase dependente de AMPc (proteína cínase A); PKC: proteína cínase C; TBX5: fator de transcrição T-box TBX5.

Tabela 2 Subunidades α dos canais de sódio

Proteína	Tecido com expressão <i>major</i>	Gene	Cromossoma
Nav1.1	SNC e SNP	SCN1A	2q24
Nav1.2	SNC e SNP	SCN2A	2q23-24
Nav1.3	SNC e SNP	SCN3A	2q24
Nav1.4	Musculoesquelético	SCN4A	17q23-25
Nav1.5	Coração	SCN5A	3p21
Nav1.6	SNC e SNP	SCN8A	12q13
Nav1.7	SNP	SCN9A	2q24
Nav1.8	SNP	SCN10A	3p21-24
Nav1.9	SNP	SCN11A	3p21-24
Nav2.1 (Nax)	Células Glia	SCN6/7A	2q21-23

SNC: sistema nervoso central; SNP: sistema nervoso periférico.
Retirado e adaptado de England e Groot (2009).¹⁹

like (GPD1L), factor homólogo 1B do *Fibroblast Growth Factor (FHFGF-1B)*, lígases da ubiquitina Nedd4-like, entre outras) que integram um complexo macromolecular (Figura 1)^{5,6,18,20,21,24,25}.

O papel dos canais de sódio na excitabilidade cardíaca

O potencial de ação cardíaco é gerado por correntes iônicas despolarizantes (I_{Na} ; I_{Ca}) e repolarizantes (I_K)²². Os CNa têm um papel determinante na iniciação do PA através da gênese da I_{Na} , são expressos na membrana dos cardiomiócitos auriculares e ventriculares e no tecido de condução especializada²¹⁻²³. Contudo, embora a sua expressão seja abundante no feixe de His, nos seus ramos e nas fibras de Purkinje, a sua expressão é baixa ou ausente nos nós sinusal e auriculoventricular^{6,21}.

No miocárdio ventricular, durante a diástole, o potencial elétrico transmembranar (de repouso) é aproximadamente -85 mV e os CNa encontram-se fechados. Quando um estímulo despolariza a membrana, os segmentos S4 dos quatro domínios movimentam-se simultaneamente para o exterior, o canal abre e há passagem de Na^+ para o meio intracelular de acordo com o gradiente eletroquímico^{5,6,18,22}. Assim, gera-se a I_{Na} , principal responsável pela fase de despolarização rápida do PA (fase 0), que aumenta rapidamente até atingir o seu pico ($I_{Na \text{ pico}}$) e diminui milissegundos depois^{18,23}.

Na inativação dos CNa, a ansa entre os domínios III e IV (porta de inativação) funciona como «tampa» e os canais fecham gradualmente em cerca de 1 ms^{18,26}. Note-se que os CNa sofrem várias alterações conformacionais que se traduzem em diferentes estados de inativação (inativação rápida, intermédia e lenta), que, por sua vez, têm diferentes tempos de recuperação^{18,22}. Porém, no fim da fase 0 a maioria ($\approx 99\%$) dos CNa está inativada, o que impede a passagem de íões. Assim permanecem até à repolarização da membrana celular, momento em que se recuperam da inativação e ficam novamente disponíveis para ser ativados durante a fase 4^{5,18}.

Contudo, durante a fase 2 do PA, uma pequena fração dos CNa (< 1% do total de CNa disponíveis) pode manter condutibilidade para o Na^+ e reabrir, persistindo uma pequena I_{Na} denominada *late current* ($I_{Na \text{ tardia}}$)^{5,18,27}. Para

além disso, alguns canais podem reativar durante a fase de repolarização (fase 3), quando a inativação ainda não está completa mas o PA permite a sua reativação, o que gera uma corrente denominada *window current*^{18,22}. Essa última corresponde a menos de 1% do pico da corrente de sódio²². A essas duas correntes tem sido atribuído um papel importante na arritmogênese ventricular presente em certas patologias cardíacas, algumas delas abordadas nesta revisão^{5,18,22,27}.

Em condições fisiológicas, os processos de ativação e inativação dos CNa são estritamente regulados de forma a assegurar a normal atividade elétrica cardíaca. As anomalias dos CNa provocam alterações importantes na eletrofisiologia cardíaca, potenciam a arritmogênese e podem resultar de alterações das propriedades de *gating* ou da cinética da I_{Na} . Essas alterações modificam a disponibilidade dos canais e a amplitude da $I_{Na \text{ pico}}$ ou impedem a inativação adequada dos canais, com manutenção de uma I_{Na} persistente durante o *plateau* do PA. Assim, a importância dos CNa na excitabilidade cardíaca é enfatizada pela ocorrência de arritmias potencialmente fatais (por exemplo: taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular) na presença de disfunção de causa hereditária ou adquirida desses canais^{18,21,22}.

Mutações nos canais de sódio

Mutações na subunidade α

Nas últimas décadas, o conhecimento acerca da função do gene SCN5A no nível molecular e eletrofisiológico foi amplamente alargado e vários estudos genéticos mostram que mutações nesse gene estão associadas a várias doenças cardíacas, nomeadamente arritmias cardíacas hereditárias^{1,5,16,18,21,22,28}. Na sua maioria, as patologias associadas a mutações nos CNa são causadas por mutações que alteram a permeabilidade do canal ou o processo de *gating*^{6,21}.

As mutações no gene SCN5A que levam à disfunção do CNa Nav1.5 podem ser de ganho de função, perda de função ou ambas^{7,18}.

As mutações de perda de função resultam na diminuição da I_{Na} e associam-se a SBr, doença do nó sinusal (DNS), fibrilhação auricular (FA), doença de Lev-Lenégre e cardiomiopatia dilatada (CMD) (Figura 2)^{7,18}. O mecanismo

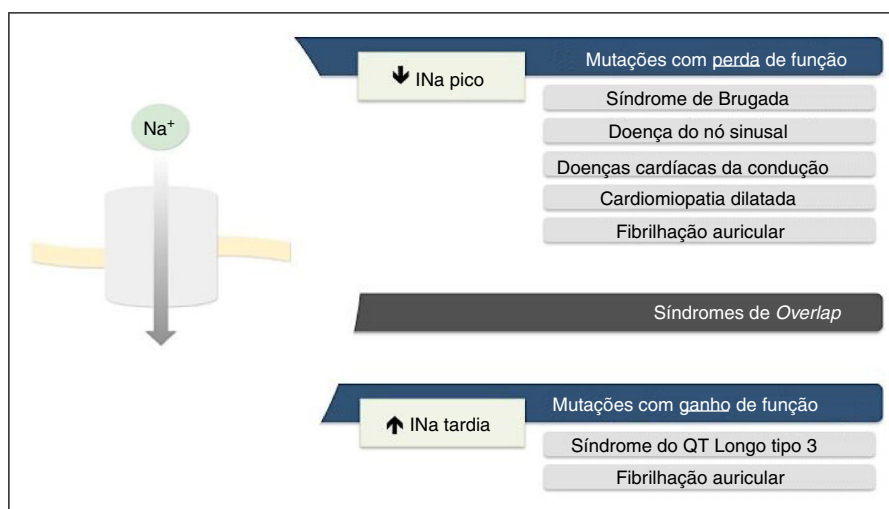


Figura 2 Fenótipos clínicos associados a mutações nos canais de sódio Nav1.5. Retirado e adaptado de Liu et al. (2014)⁷.

mais frequentemente envolvido é a diminuição da $I_{Na\ pico}$ (Figura 3)^{7,18,23}.

As mutações de ganho de função resultam num aumento da I_{Na} e associam-se a SQT3 (Figura 2). Existem também algumas mutações de ganho de função associadas à FA e à CMD^{7,18}. O mecanismo mais frequentemente implicado consiste no aumento da $I_{Na\ tardia}$ ^{7,18,23}. Contudo, existem outros mecanismos, tais como: aumento da $I_{Na\ pico}$, diminuição da taxa de inativação ou aumento da corrente de janela (Figura 3)^{18,22}.

Raramente, as mutações podem originar simultaneamente redução da $I_{Na\ pico}$ e aumento de $I_{Na\ tardia}$ e cursam, assim, com perda e ganho de função, respetivamente^{7,23}.

Mutações nas subunidades β

As mutações na subunidade $\beta 1$ foram identificadas em pacientes com SBr, FA e doença cardíaca da condução (DCC) (Tabela 3). Pensa-se que o mecanismo envolvido nesses fenótipos curse com diminuição da densidade da I_{Na} (perda de função). No entanto, dado o número limitado de pacientes portadores dessas mutações, não é possível esclarecer cabalmente o mecanismo envolvido ou a relação genótipo-fenótipo^{20,23,25}.

A prevalência das variantes potencialmente patogénicas dos genes das subunidades β é semelhante à de outros genes *minor* envolvidos na SBr^{29,30}. Efetivamente, apesar de nos últimos anos o conhecimento dos mecanismos subjacentes à SBr incidir sobretudo no gene SCN5A, o rastreio das quatro subunidades β pode conduzir a um aumento potencial do diagnóstico genético dessa síndrome até aproximadamente 5,4%³⁰.

As mutações na subunidade $\beta 1$ e $\beta 2$ estão associadas à FA e o mecanismo é a alteração do *gating* e a diminuição da I_{Na} ^{6,31}. Em 2011, Olesen et al.³² descreveram mutações associadas à FA também na subunidade $\beta 3$. Essas mutações reduzem a I_{Na} , aumentam a suscetibilidade para FA através de um de dois mecanismos: atraso da condução ou diminuição do período de refratariedade (promove a

possibilidade de circuitos de reentrada)³². Além disso, as mutações no SCN3B também se associam à SBr (Tabela 3)^{8,23}.

As mutações na subunidade $\beta 4$ já foram descritas na SQT10, atribuem ganho de função e o mecanismo mais provável consiste no aumento da $I_{Na\ tardia}$ ^{23,25,30,33}.

Mutações nas proteínas associadas aos canais de sódio

Os CNa integram-se num complexo macromolecular ao qual pertencem várias proteínas que participam na adesão celular, vias da transdução de sinal e citoesqueleto (Figura 1)^{6,7,11}. Essas últimas encontram-se ligadas ao CNa direta ou indiretamente e apresentam capacidade para modular a sua expressão, tráfego e função^{6,19,23}. Assim, a disfunção dessas proteínas contribui para a fisiopatologia das canalopatias cardíacas^{6,22,23,28}.

Mutações em várias dessas proteínas associam-se a SQT ou SBr (Tabela 3)^{5,22,34-36}. A caveolina-3 (CAV3) é uma proteína importante no tráfego de membrana e posicionamento dos canais iónicos na membrana sarcoplasmática, que regula várias correntes iónicas no coração como a I_{Na} . A sintrofina $\alpha 1$ (SNTA1) é uma proteína do citoesqueleto que interage com o CNa (Figura 1). As mutações com ganho de função descritas na CAV3 associam-se a SQT9, enquanto aquelas descritas na SNTA1 se associam a um fenótipo semelhante ao da SQT3^{6,15,22,28,37}. Já as mutações na anquirina-B, cuja função é a ligação de proteínas de membrana às estruturas do citoesqueleto (Figura 1), associam-se a SQT4, FA, entre outros¹⁵.

As mutações no gene GPD1L, que codifica a desidrogenase *1-like* do glicerol-3-fostato, ou no gene MOG1, que codifica uma molécula que afeta o tráfego de proteínas, já foram descritas na SBr^{6,15,23,25}. Adicionalmente, mutações na placofilina-2, uma proteína do desossoma, podem dar origem à diminuição da I_{Na} e, assim, a um fenótipo similar ao do SBr^{15,38,39}.

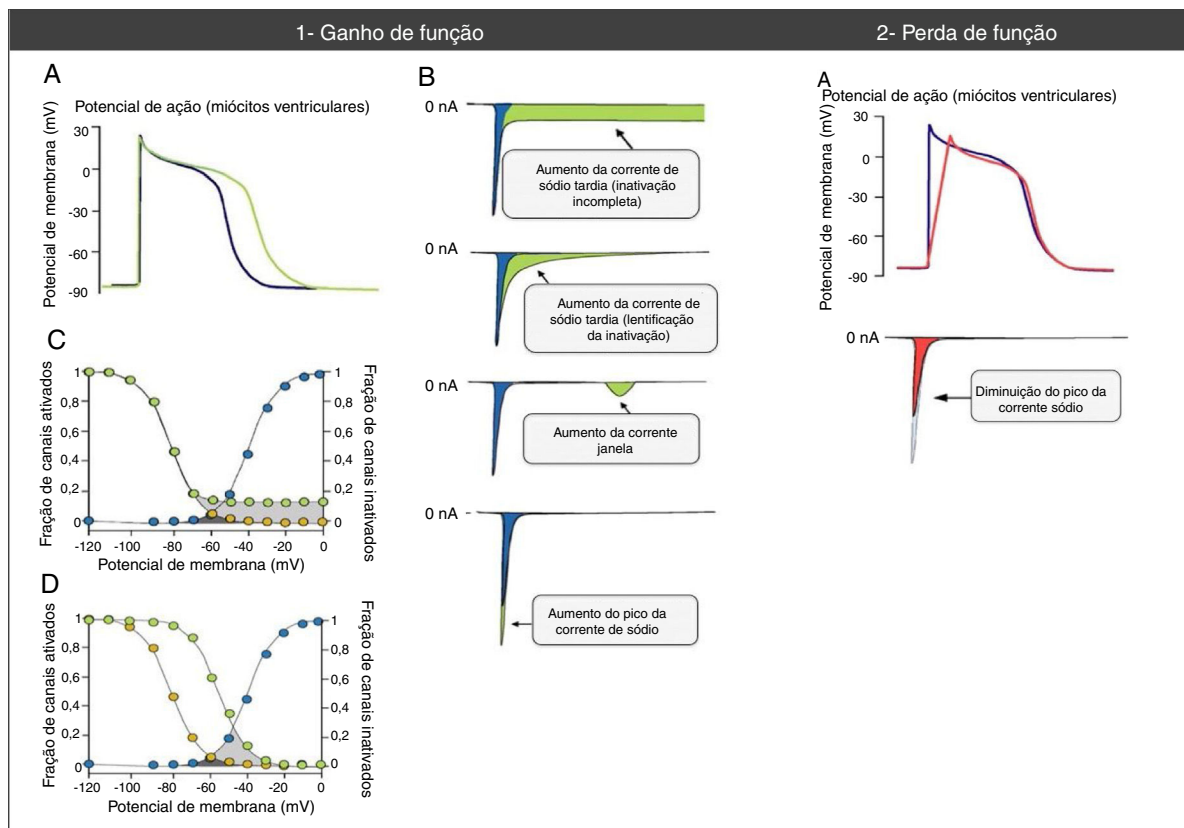


Figura 3 Alterações do potencial de ação e das correntes de sódio associadas a mutações nos canais Nav1.5 de ganho e perda de função. (1 A) As mutações de ganho de função associam-se a um aumento a duração do potencial de ação e podem desencadear eventos arrítmicos. (1 B) Vários mecanismos podem associar-se a ganho de função na corrente de sódio. O mecanismo mais comum é o aumento da corrente de sódio tardia (aumento anormalmente sustentado da I_{Na} durante a fase 2 do PA com prolongamento da despolarização da membrana e atraso da repolarização) que pode dever-se a inativação incompleta ou lentificada. Outros mecanismos menos comuns são o aumento da corrente janela e o aumento da I_{Na} pico (aumento do influxo de Na^+ na fase 0 do PA). (1 C) O mecanismo de aumento da corrente de sódio mais frequentemente resulta da inativação incompleta dos canais de sódio (círculos verdes). (1 D) No mecanismo de aumento da corrente da janela (círculos verdes), a inativação ocorre em PA mais positivos, «atrasa-se» e alarga-se a amplitude de voltagens durante as quais os CNa podem reativar. (2 A) Nas mutações de perda de função a diminuição do pico da corrente de sódio diminui a velocidade de *upstroke* da fase 0 do potencial de ação e retarda a condução elétrica no coração.

Retirado e adaptado de Amin et al. (2010).²²

Fenótipos «cardíacos» associados à disfunção dos canais de sódio e proteínas interatuantes

Na Tabela 4 descrevem-se os diversos fenótipos «cardíacos» associados a mutações nos genes que codificam os CNa e as proteínas que integram o seu complexo macromolecular. As canalopatias cardíacas mais prevalentes são a SQT1 (1:2500) e a SBr (1:3.300 a 1:10.000) e associam-se, em parte, à disfunção dos CNa¹². Assim, seguidamente serão abordadas apenas essas duas entidades.

Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada (SBr) foi descrita pela primeira vez em 1992 como uma síndrome pautada por um padrão eletrocardiográfico típico, ausência de anomalias cardíacas estruturais e história familiar de morte súbita. Desde então,

progressos foram feitos na compreensão da sua fisiopatologia e na identificação da sua base genética^{1,40,41}.

A SBr é uma síndrome rara, hereditária, com uma prevalência estimada de 1/3.300 a 1/10.000, para a qual já foram descritas diferenças étnicas e geográficas^{12,14,42}. Afeta adultos relativamente jovens (< 40 anos), mais frequentemente do sexo masculino, com história familiar de morte súbita em 20-50% dos casos^{21,43,44}. Aliás, estima-se que a SBr seja responsável por pelo menos 4% de todos os casos de morte súbita e pelo menos 20% dos casos de morte súbita em indivíduos sem alterações cardíacas estruturais^{8,45}.

A ausência de anomalias cardíacas estruturais era, classicamente, uma característica da SBr⁴¹. No entanto, anomalias estruturais ligeiras nos ventrículos direito e esquerdo têm sido descritas em vários estudos⁴⁶.

A apresentação clínica é muito variável. A maioria dos indivíduos encontra-se assintomática quando do diagnóstico e esse último é feito na sequência de um ECG de rotina em 58% dos casos ou ainda na sequência de rastreio

Tabela 3 Mutações nas proteínas do complexo macromolecular do canal de sódio

Gene	Proteína	Efeito normal na I_{Na}	Mutações	Efeito da mutação	Fenótipo
SCN1B	$\beta 1$	(\downarrow) I_{Na} tardia	Trp179X	(\emptyset -) Ativação, (\emptyset -) ISS, ($\emptyset\uparrow$) I_{Na} pico	SBr, DCC
		(\uparrow) T.Rec	E87Q	(\emptyset -) Ativação, ($\emptyset\uparrow$) I_{Na} pico	SBr, DCC
		(\uparrow) I_{Na} pico	R85H	(+) Ativação, ISS, ($\emptyset\uparrow$) I_{Na} pico	FA familiar
SCN2B	$\beta 2$	Estado de <i>sialylation</i> (\uparrow) Corrente tardia	D153N	($\emptyset\uparrow$) I_{Na} pico	FA familiar
			R214Q	($\emptyset\uparrow$) I_{Na} pico	SBr, FA familiar
			R28Q	(+) Ativação, (\downarrow) I_{Na} pico	FA familiar (\uparrow) PR, (\uparrow) PD.ST
		(\uparrow) Corrente tardia	R28W	(+) ISS, (+) Ativação, (\downarrow) I_{Na} pico	FA familiar (\uparrow) PR, (\uparrow) PD.ST
SCN3B	$\beta 3$	(\uparrow) I_{Na} , (\uparrow) T.Rec	R6K, L10P e M161T	Misto, (\downarrow) I_{Na} pico, (-) SSI, (\downarrow) T. Rec	FA familiar SBr
		(+) ISS, (\uparrow) P.Ref ISS, (\uparrow)	A130V V54G	(\downarrow) I_{Na} pico (\downarrow) I_{Na} pico (\downarrow) <i>Trafficking</i>	FA familiar FV idiopática, SMSI
		P.Ref	V36M	(\downarrow) I_{Na} pico (\uparrow) I_{Na} tardia	SMSI
SCN4B	$\beta 4$	(\uparrow) Velocidade do <i>upstroke</i> do PA	S206L	(\uparrow) I_{Na} tardio	SMSI
		(+) ISS	L179F	(\uparrow) Corrente janela	SQTL10
CAV3	Caveolina 3	<i>Scaffolding</i> (\downarrow) I_{Na} tardia	F97C, S141R V14L, T78M e L79R	(\uparrow) I_{Na} tardia (\uparrow) I_{Na} tardia	SQTL9 SMSI
GPD1L	GPD1L	(\uparrow) I_{Na} por fosforilação	A280V	(\downarrow) I_{Na} pico	SBr
RANGRF	MOG1	(\uparrow) Densidade de superfície	E83K, I124V, R273C	(\downarrow) I_{Na} pico	SMSI
		(\uparrow) I_{Na} pico	E83D	(\downarrow) I_{Na} pico (\downarrow) <i>Trafficking</i>	SBr
SNTA1	Sintrofina $\alpha 1$	<i>Scaffolding</i>	A390V	(\uparrow) I_{Na} pico, (\uparrow) I_{Na} tardia	SQTL12
			S287R, T372M, G460S	(\uparrow) I_{Na} pico, (\uparrow) I_{Na} tardia, (+) ISS	SMSI

(-): *Shift* hiperpolarizante; (+): *Shift despolarizante*; (\uparrow): aumento; (\downarrow): diminuição; DCC: doença cardíaca da condução; FA: fibrilhação auricular; FV: fibrilhação ventricular; ISS: Inativação *steady-state*; \emptyset : falha; P.Ref: período refratário; PD.ST: segmento ST nas derivações pré-cordiais direitas; SBr: síndrome de Brugada; SMSI: síndrome de morte súbita da infância; SQTL: síndrome do QT Longo; T.Rec: taxa de recuperação.

Retirado e adaptado de Adsit et al. (2013).²³

familiar em 37% dos casos⁴⁴. Porém, a MSC pode ser a primeira manifestação da doença, uma vez que aqueles indivíduos apresentam risco aumentado para desenvolver taquiarritmias, nomeadamente taquicardia ventricular polimórfica (TVP) e fibrilhação ventricular (FV)^{22,47}.

Estima-se que a taxa de eventos arrítmicos por ano em indivíduos assintomáticos seja de cerca de 0,5%, ocorrendo mais frequentemente em repouso e durante o sono, mas também na presença de febre ou após refeições abundantes^{1,44,48}. De facto, a febre é um dos fatores que podem provocar ou exacerbar o padrão eletrocardiográfico

da SBr e despoleta arritmias potencialmente fatais em 27% dos casos^{21,49}.

O diagnóstico faz-se através de critérios clínicos, presença de padrão típico de alterações eletrocardiográficas e exclusão de outras etiologias que podem mimetizar a SBr, nomeadamente por desencadear elevação do segmento ST (Figura 4)^{45,50,51}. Testes de provocação com fármacos bloqueadores dos CNa (Tabela 5) podem ser feitos para provocar as alterações eletrocardiográficas da SBr (Figura 5), o que possibilita o diagnóstico naqueles indivíduos com padrão eletrocardiográfico transitório^{14,41,45,52}. Nesses casos, pode ser

Tabela 4 Fenótipos «cardíacos» associados a disfunção dos canais de sódio e proteínas relacionadas

Gene	Proteína	Alterações na I_{Na}	Fenótipo «cardíaco»
<i>Canal de sódio</i>			
SCN5A	$Na_v1.5$	(↓) I_{Na} por diferentes mecanismos (↑) I_{Na} tardia (↓) I_{Na} por diferentes mecanismos (↓) I_{Na} por diferentes mecanismos (↓) I_{Na} por diferentes mecanismos (↓) I_{Na} (↓) I_{Na} Fenótipos moleculares diferentes e discordantes Fenótipos moleculares diferentes e discordantes (↑) I_{Na} tardia / (↓) I_{Na} Combinação de fenótipos moleculares presentes noutras entidades clínicas	SBr tipo 1 SQTL tipo 3 DCC Doença de Lev-Lenégre Bloqueio AV congénito DNS <i>Atrial standstill</i> FA CMD SMSI Síndrome de <i>Overlap</i>
<i>Proteínas do complexo macromolecular do canal de sódio</i>			
SCN1B	Subunidade β1	(↓) I_{Na} pico (↓) I_{Na} pico (↓) I_{Na} pico	SBr tipo 5 DCC FA
SCN2B	Subunidade β2	(↓) I_{Na} pico	FA
SCN3B	Subunidade β3	(↓) I_{Na} pico (↓) I_{Na} pico (↓) I_{Na} pico (↓) I_{Na} pico / (↑) I_{Na} tardia (↓) I_{Na} pico	SBr tipo 7 FA DCC SMSI FV idiopática
SCN4B	Subunidade β4	(↑) I_{Na} tardia (↑) I_{Na} tardia	SQTL tipo 10 SMSI
SNTA	Sintrofina α1	(↑) I_{Na} tardia / (↑) I_{Na} pico (↑) I_{Na} tardia / (↑) I_{Na} pico	SQTL tipo 12 SMSI
RANGRF	MOG1	(↓) I_{Na} pico	SBr tipo 8
CAV3	Caveolina-3	(↑) I_{Na} tardia (↑) I_{Na} tardia	SQTL tipo 9 SMSI
GPD1L	Desidrogenase 1-like do glicerol-3-fosfato	(↓) I_{Na} pico (↓) I_{Na} pico	SBr tipo 2 SMSI
PTPH1	Tirosina fosfatase H1		-
NEDD4L	Nedd4-2/Nedd4-like		-
CALM	Calmodulina		-
CAMK2D	Proteína cínase 2 delta dependente do cálcio/calmodulina		-
SAP97	SAP97		-
YWHAH	14-3-3-a		-
FGF13	FGF13		-
ANK3	Anquirina-G		-
ACTN2	Actinina α2		-
PKP2	Placofilina-2		Cardiomiopatia arritmogénica
DSG2	Desmogleína-2		Cardiomiopatia arritmogénica
TCAP	Teletonina		-
ZASP	Banda Z		-

AV: auriculoventricular; CMD: cardiomiopatia dilatada; DCC: doença cardíaca da condução; DNS: doença do nó sinusal; FA: fibrilhação auricular; SBr: síndrome de Brugada; SMSI: síndrome da morte súbita da infância; SQTL: síndrome de QT longo.

Retirado e adaptado de Wilde e Brugada (2011),⁵ Remme (2013),⁶ Abriel (2010)¹⁵ e Adsit et al. (2013).²³

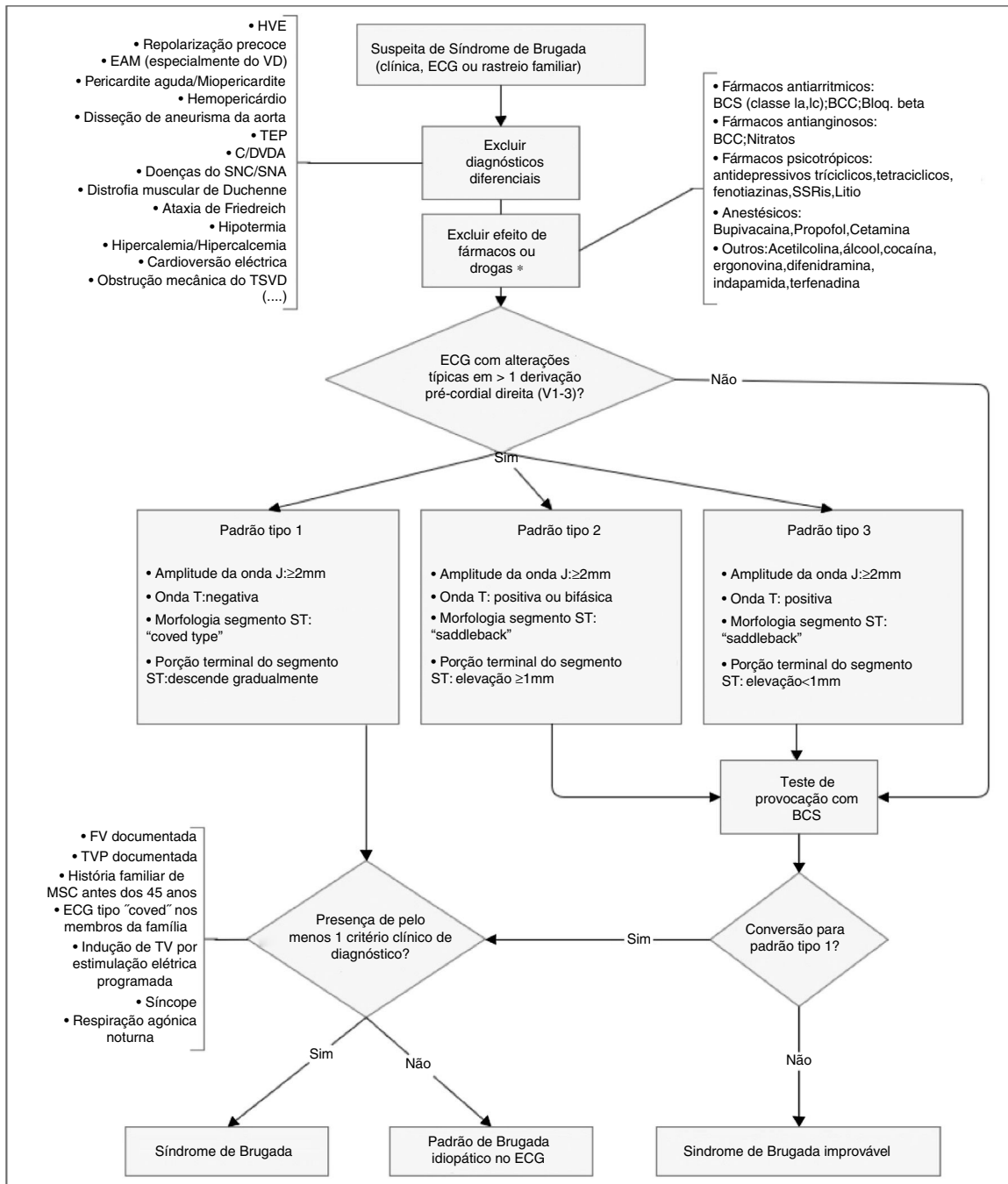


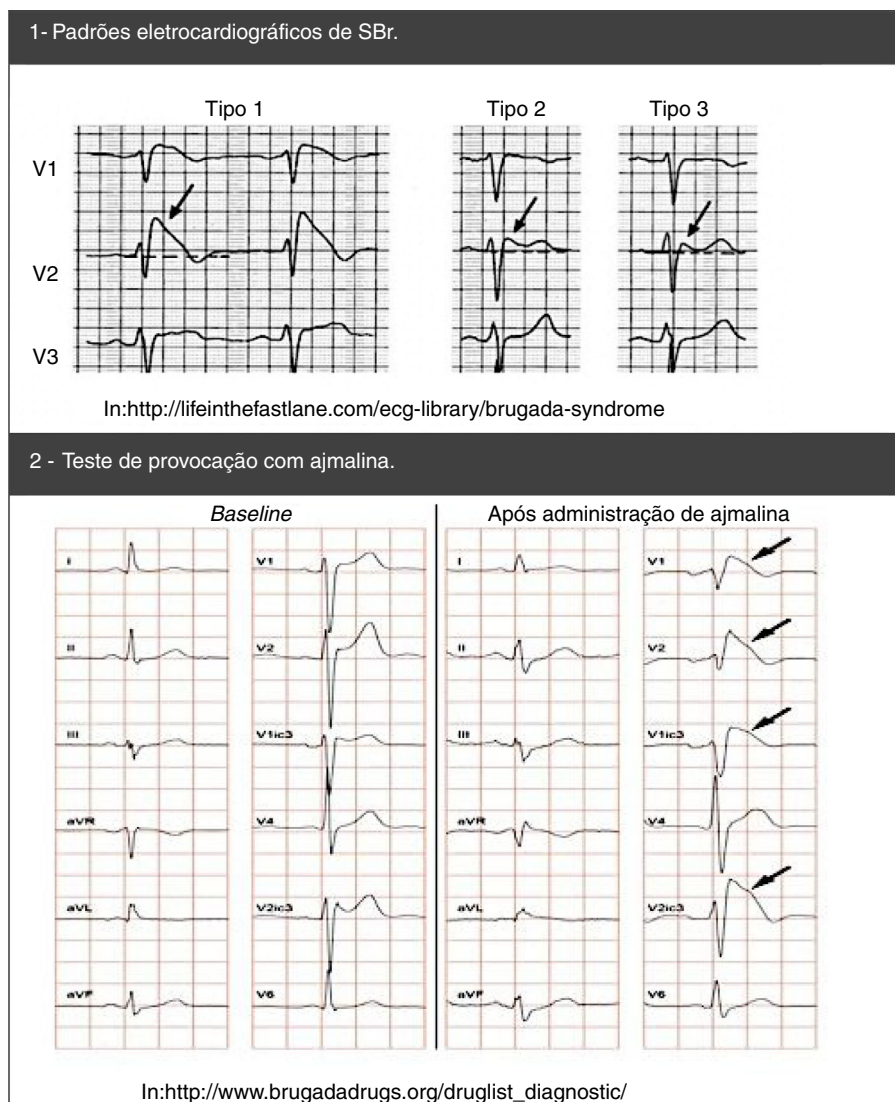
Figura 4 Algoritmo diagnóstico de síndrome de Brugada. Existem três padrões de alterações eletrocardiográficas nas derivações pré-cordiais direitas (V1-V3). O tipo 1 é considerado diagnóstico, contrariamente aos tipos 2 e 3 (na presença dos quais se devem fazer testes de provocação com BCS). Outras alterações eletrocardiográficas que podem estar presentes no SBr são: prolongamento do intervalo PR e bloqueio de ramo direito. O diagnóstico definitivo faz-se na presença de elevação do segmento ST do tipo 1 em pelo menos uma derivação de V1-V3 e quando se verifica um dos critérios clínicos apresentados na figura. BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; BCS: bloqueadores dos canais de sódio; Bloq. beta: bloqueadores beta; C/DVDA: cardiomiopatia/displasia ventricular direita arritmogénica; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ECG: eletrocardiograma; FV: fibrilhação ventricular; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; SNA: sistema nervoso autónomo; SNC: sistema nervoso central; SSRIs: inibidores seletivos da recaptação da serotonina; TEP: tromboembolismo pulmonar; TV: taquicardia ventricular; TSDV: trato de saída do ventrículo direito; VD: ventrículo direito. *Podem desmascarar susceptibilidade genética para SBr.

Retirado e adaptado de Berne e Brugada (2012).⁵¹

Tabela 5 Fármacos usados nos testes de provocação para «desmascarar» a síndrome de Brugada

Fármaco	Dose e duração	Via de administração
Ajmalina	1mg/kg durante 5 minutos	EV
Flecainida	2mg/kg durante 10 minutos	EV
	400mg	VO
Pilsicainida	1mg/kg durante 10 minutos	EV
Procainamida	10mg/kg durante 10 minutos	EV

EV: endovenosa; VO: via oral.

Retirado e adaptado de Antzelevitch et al. (2005).⁴⁵**Figura 5** Padrões eletrocardiográficos de SBr: espontâneos (1) e após teste de provocação com ajmalina (2).

também usado o Holter, que, através de uma monitoração prolongada, pode permitir fazer o diagnóstico de alterações intermitentes.¹

Os testes genéticos (abrangentes ou específicos para o gene SCN5A) podem ser úteis para o diagnóstico em qualquer paciente alvo de forte suspeita clínica de SBr, de acordo com a história clínica e familiar e o ECG⁵³. Note-se que, após a identificação de uma mutação patogénica num *caso index*

de SBr, está indicado um rastreio genético específico nos parentes^{53,54}.

A SBr apresenta uma elevada complexidade genética e existem vários genes que podem estar mutados nessa síndrome, embora apenas alguns se associem a alterações das I_{Na} (Tabela 6)^{43,54,55}. Até a data foram já descritas mais de 300 mutações que reduzem a amplitude da I_{Na} através de mecanismos diversos^{16,43,54,56}. As mutações ocorrem

Tabela 6 Genes mutados na síndrome de Brugada

Fenótipo	Gene	Locus	Proteína	Efeito na função	Hereditariedade	Frequência
<i>Canais de sódio e proteínas associadas</i>						
SBr1	SCN5A	3p21	Nav1.5	(-)	AD	11-28%
SBr18	SCN10A	3p22.2	Nav1.8	(-)	AD	5.0-16.7%
SBr5	SCN1B	19q13.12	Subunidade β 1	(-)	AD	1.1%
SBr17	SCN2B	11q23.3	Subunidade β 2	(-)	AD	< 1%
SBr7	SCN3B	11q24.1	Subunidade β 3	(-)	AD	< 1%
SBr2	GPD1L	3p22.3	Desidrogenase 1-like do glicerol-3-fosfato	(-)	AD	< 1%
SBr11	RANGRF	17p13.1	<i>MOG1</i>	(-)	AD	< 1%
SBr15	SLMAP	3p14.3	Proteína associada ao sarcolema	(-)	AD	< 1%
SBr20	PKP2	12p11	Placofilina 2	Défice da $I_{Na}^{\#}$	AD	< 1%
SBr19	HEY2	6q22	Nav1.5	(-)		
<i>Canais de cálcio</i>						
SBr3	CACNA1C	12p13.33	Subunidade α 1c do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem (Cav1.2)	(-)	AD	6.6%
SBr4	CACNB2B	10p12.33-p12.31	Subunidade β 2 do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem (Cav β 2)	(-)	AD	4.8%
SBr10	CACNA2D1	7q21.11	Subunidade α 2/ δ 1 do canal de cálcio dependente de voltagem (Cav α 2 δ 1)	(-)	AD	1.8%
SBr16	TRPM4	19q13.33	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4</i>	(-)	AD	< 1%
<i>Canais de potássio</i>						
SBr13	KCND3	1p13.2	Canal de potássio dependente de voltagem subfamília D membro 3	(+)	AD	< 1%
SBr6	KCNE3	11q13.4	Canal de potássio dependente de voltagem subfamília E membro 3	(+)	AD	< 1%
SBr9	KCNJ8	12p12.1	Canal de potássio <i>inward rectifier</i> 8 sensível ao ATP	(+)	AD	2%
SBr14	HCN4	15q24.1	<i>Potassium/sodium hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channel 4</i>	(+)	AD	< 1%
SBr12	KCNE5	Xq22.3	Canal de potássio dependente de voltagem subfamília E <i>regulatory</i> β subunidade 5	(+)	Ligada ao X	< 1%
SBr8	KCNH2	7q35	<i>Kv11.1, IKr</i>	(+)		1-2%
SBr21	ABCC9	12p12.1	SUR2A (subunidade 2 A do recetor da sulfonilureia), IK-ATP	(+)		4-5%

AD: autossómica dominante. $\#$ Placofilina causa défice de I_{Na} .

Retirado e adaptado de Sarquella-Brugada et al. (2016),⁸ Sieira et al. (2016)⁵⁴ e Juang e Horie (2016).⁶⁰

mais frequentemente no gene SCN5A, localizam-se preferencialmente nos segmentos transmembranares S1-S4 e nos segmentos envolvidos na formação do poro (S5-S6)^{16,55}. Contudo, apenas uma minoria (10-30%) da totalidade de indivíduos diagnosticados com SBr apresenta positividade para uma mutação nesse gene^{21,43,56-58}. Outros genes (Tabela 6) estão envolvidos em menos de 5% dos casos⁵⁵.

Efetivamente, apenas 30-35% dos indivíduos com diagnóstico clínico apresentam também diagnóstico genético (genótipo positivo)⁸. Assim, a maioria dos indivíduos afetados (aproximadamente 65%) permanece geneticamente indeterminada (genótipo negativo) e, por esse motivo, é necessário identificar novos genes de susceptibilidade para SBr^{16,56,59}.

Recentemente, o gene SCN10A foi identificado como gene de susceptibilidade para SBr embora a sua verdadeira prevalência permaneça por esclarecer^{56,60}. O nível de expressão e a função do CNa Nav1.8 no coração permanecem controversos. Contudo, um estudo publicado em 2014 mostra que as variantes desse gene influenciam a duração do intervalo PR e QRS, a frequência cardíaca (FC) e, ainda, o risco de arritmias⁵⁶.

Já foram descritas algumas formas recessivas com mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas, porém a maioria das mutações patogênicas conhecidas no gene SCN5A apresenta um padrão de transmissão autossômico dominante com penetrância variável, frequentemente incompleta^{18,43,45}.

O mecanismo mais frequentemente implicado é a diminuição da $I_{Na\text{ pico}}$ por mutações no gene SCN5A (perda de função) e consequente lentificação da condução cardíaca (Figura 3)^{7,18,60,61}. Todavia, existem diversas hipóteses para os mecanismos fisiopatológicos da SBr que envolvem tanto alterações da despolarização como da repolarização, essas últimas não abordadas neste trabalho^{40,51,54}.

Atualmente, o genótipo dos indivíduos com SBr não apresenta implicações relevantes para o prognóstico ou a terapêutica (Tabela 7)⁹. Não obstante, a sua influência no risco de arritmias e prognóstico permanece em debate⁵⁴. Na verdade, os dados genéticos podem constituir uma ferramenta complementar para a estratificação do risco^{43,61}. Mutações *nonsense*, que originam proteínas truncadas, têm sido associadas a pior prognóstico comparativamente a outros tipos de mutações com repercussões menos marcadas na função dos CNa^{40,43,59,61}. Um estudo retrospectivo publicado em 2009 mostra que o fenótipo é mais grave em indivíduos com mutações associadas à redução mais significativa da I_{Na} comparativamente a indivíduos com mutações associadas a menor redução⁶¹. O mesmo se verifica quando a mutação se localiza numa região transmembranar do CNa⁶¹. Outro estudo publicado em 2013 mostra que diferentes mutações no gene SCN5A têm um impacto distinto na I_{Na} , o que reforça o papel da caracterização das mutações na avaliação do risco em parentes não afetados⁶². Porém, permanece pouco claro o grau em que diferentes mutações conferem risco de eventos arritmicos ou MSC e, atualmente, a estratificação do risco faz-se somente com parâmetros clínicos^{53,54}.

O único tratamento disponível que provou prevenir a MSC em pacientes com SBr foi a implantação de um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI)^{1,9,44,46}. Contudo, esse procedimento acarreta um risco considerável de complicações,

que ocorrem em 9% pacientes/ano e que, embora raramente ameaçadoras da vida, são psicologicamente deletérias^{9,54}. Assim, a avaliação cuidadosa dos riscos (nomeadamente do risco de arritmias) e benefícios é um processo chave nessa decisão^{44,54}.

Um estudo de 2003 em que foram incluídos 547 indivíduos diagnosticados com SBr, portadores de padrão eletrocardiográfico diagnóstico e sem MSC «abortada» prévia, foi feito com vista à avaliação do valor prognóstico das variáveis clínicas, eletrocardiográficas e eletrofisiológicas. Os autores verificaram que o grupo de menor risco (incidência de eventos: 0,5%) se caracteriza pela ausência de episódios de síncope, padrão eletrocardiográfico apenas despoletado por fármacos antiarrítmicos e ausência de arritmias durante a estimulação ventricular programada (EVP). Já o grupo de maior risco (incidência de eventos: 27,2%) caracteriza-se por história prévia de episódios de síncope, ECG espontaneamente anormal e presença de arritmias induzidas por EVP, sendo que indivíduos que apresentam indutibilidade de arritmias na EVP têm um risco seis vezes superior de MSC ou FV durante os dois anos subsequentes, relativamente aos que não apresentam⁶³.

Embora alguns sejam controversos, os fatores de risco para eventos arritmicos são vários e entre esses os sintomas são uns dos mais importantes^{42,46,54,64}. Com efeito, os indivíduos diagnosticados após um episódio de MSC «abortada» apresentam o risco mais elevado e em 60% desses ocorre um novo evento 10 anos após o diagnóstico⁵⁴. Os indivíduos com episódios de síncope têm uma taxa de eventos arritmicos de 1,9%/ano e a presença simultânea de padrão eletrocardiográfico tipo 1 está associada a mau prognóstico^{46,54}. Adicionalmente, existem outros parâmetros eletrocardiográficos que se associam a pior prognóstico, como, por exemplo, a presença de fragmentação do intervalo QRS no ECG, identificada em 30-40% dos doentes⁵⁴.

Síndrome de QT longo

A SQTl congénita é uma síndrome arritmogénica de origem genética/hereditária, com penetrância incompleta, cuja prevalência nos indivíduos brancos é de 1:2500, um valor muito superior ao anteriormente expectável^{12,13,65}. Representa um grupo heterogéneo de doenças e, classicamente, é dividida em duas variantes: síndrome de Romano-Ward e síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (Tabela 8)^{1,43,65}.

Em 1995 e 1996, identificaram-se os três principais genes que conferem susceptibilidade para SQTl: KCNQ1, KCNH2 e SCN5A⁶⁶⁻⁶⁸. Esses genes constituem 75% dos casos de SQTl clinicamente definida e os restantes representam, coletivamente, apenas 5%^{43,69}. Note-se que a SQTl se associa a alterações das correntes de sódio unicamente nos tipos 3, 9, 10 e 12^{22,69}.

A SQTl caracteriza-se pelo atraso da repolarização ventricular, que se traduz eletrocardiograficamente em prolongamento do intervalo QT (Figura 6)^{22,65}. A duração do intervalo QT é dependente da inativação dos CNa, cuja alteração pode despoletar a ocorrência de arritmias²⁶.

As mutações no gene SCN5A associadas à SQTl3 (ganho de função) geralmente afetam a inativação dos CNa, que fica lentificada, instável ou incompleta^{6,18,22,26}. Consequentemente, há um aumento da $I_{Na\text{ tardia}}$ com

Tabela 7 Recomendações para o tratamento da síndrome de Brugada

Medidas gerais de alteração do estilo de vida			
Evitar fármacos que podem induzir ou agravar a elevação do segmento ST nas DPCdt			(Classe I)
Evitar consumo excessivo de álcool			(Classe I)
Na presença de febre medicar prontamente com fármaco antipirético			(Classe Ia)
Estratificação do risco e tratamento específico			
Indivíduos sintomáticos ^a		Indivíduos assintomáticos	
MSC «abortada»	CDI (Classe I)	ECG padrão tipo 1 espontâneo	Quinidina (Classe IIb)
TV espontânea documentada, com ou sem síncope	CDI (Classe I)	ECG padrão tipo 1 espontâneo + TV/FV induzidas por EEF	CDI (Classe IIb)
Síncope + ECG padrão tipo 1 espontâneo	CDI (Classe IIa)		
Tempestade elétrica/arritmica ^b	Isoprenalina ^c (Classe IIa) Quinidina ^d (Classe IIa)	ECG padrão tipo 1 induzido por fármacos e história familiar de MSC	CDI (Classe III)
Indivíduos que se qualificam para CDI mas apresentam uma contraindicação ou que recusam CDI e/ou apresentam história de arritmias supraventriculares que necessitam de tratamento			Quinidina (Classe IIa)
Indivíduos diagnosticados com SBr e história de tempestades elétricas/arrítmicas ou choques de repetição (apropriados) por CDI			Ablação por cateter - RF (Classe IIb)

CDI: cardioversor desfibrilhador implantável; DPCdt: derivações pré-cordiais direitas; FV: fibrilhação ventricular; MSC: morte súbita cardíaca; RF: radiofrequência; SBr: síndrome de Brugada; TV: taquicardia ventricular.

^a As manifestações clínicas associadas a SBr podem incluir fibrilhação ventricular, morte súbita «abortada», síncope, palpitações, desconforto torácico e respiração agônica noturna.

^b Definida como mais de dois episódios de TV/FV em 24 horas;

^c Pode ser útil para suprimir tempestades elétricas/arrítmicas.

^d Pode ser útil em indivíduos diagnosticados com SBr e história de tempestades elétricas/arrítmicas.

Adaptado de Priori et al. (2013)⁴⁶ e Steinfurt et al. (2015).⁶⁴

prolongamento da despolarização da membrana e atraso da repolarização^{18,26,65,70}. Outros mecanismos possivelmente implicados são: aumento da *window current*, lentificação da inativação e aumento da $I_{Na\text{ pico}}$ (Figura 3)^{6,18,22}.

A primeira mutação associada à SQT3 encontra-se na ansa entre os domínios III e IV, correspondente à porta de inativação²⁶. Desde então, múltiplas mutações que provocam alterações da inativação foram já identificadas e funcionalmente caracterizadas, localizando-se em variados locais da estrutura do CNa, nomeadamente no terminal C, ao qual tem sido atribuída uma função relevante nesse processo^{22,26}.

A SQT3 congénita ocorre sobretudo em indivíduos jovens, saudáveis, sem alterações estruturais cardíacas concomitantes e associa-se a um aumento do risco de síncope e arritmias cardíacas potencialmente fatais como a *Torsade de Pointes* (TdP), que degenera em FV e causa paragem cardíaca^{6,18,66}. Na SQT3 (diferentemente da SQT1 e SQT2 – Figura 6), as arritmias ocorrem usualmente em repouso, particularmente durante o sono (frequências cardíacas baixas)^{6,22,43,70}. Note-se que a $I_{Na\text{ tardia}}$ é maior em frequências de

estímulo mais lentas, o que sugere que o grau dessa corrente pode ser um determinante forte para a ocorrência de arritmias²².

O primeiro evento cardíaco (mais frequentemente síncope) ocorre usualmente em adolescentes (16 ± 10 anos na SQT3) e mais precocemente no sexo masculino.^{9,71} Porém, em 5-10% dos casos a MSC é o evento inicial da doença e, efetivamente, a SQT3 é uma das principais causas de MSC com autópsia negativa^{10,72}.

O diagnóstico baseia-se sobretudo na história clínica e ECG (Figuras 6 e 7)^{65,70}. No ECG, o parâmetro mais relevante é o intervalo QT (Tabela 9), medido desde o início do complexo QRS até o fim da onda T nas derivações DII e V5 ou V6^{65,73}. Usa-se o valor mais longo, geralmente corrigido para a FC (QTc) através da fórmula de Bazett (apesar das suas limitações para FC particularmente rápidas ou lentas)^{1,46,65,73}.

Adicionalmente, é necessário excluir a presença de causas secundárias de prolongamento do intervalo QT (SQT3 adquirida), como, por exemplo, fármacos, isquemia do miocárdio, cardiomiopatia, hipocalcemia, hipomagnesemia,

Tabela 8 Subtipos de SQTl congênita

Nome	Gene	Proteína	Corrente	Efeito na função	Frequência
<i>Hereditariedade autossômica dominante (Romano-Ward)</i>					
SQTl 1	KCNQ1	K _v 7.1	I _{Ks}	(-)	40-55%
SQTl 2	KCNH2	K _v 11.1	I _{Kr}	(-)	30-45%
SQTl 3	SCN5A	Na _v 1.5	I _{Na}	(+)	5-10%
SQTl 4	ANKB	Anquirina B	Trocador NCX, ATPase Na ⁺ /K ⁺	(-)	Raro
SQTl 5	KCNE1 [#]	MinK	I _{Ks}	(-)	Raro
SQTl 6	KCNE2	MiRP1	I _{Kr}	(-)	Raro
SQTl 7	KCNJ2	Kir2.1	I _{K1}	(-)	Raro
(SAT)					
SQTl 8	CACNA1C	Ca _v 1.2α1	I _{Ca,L}	(+)	Raro
(ST)					
SQTl 9	CAV3	Caveolina-3	I _{Na}	(+)	Raro
SQTl 10	SCN4B	Subunidadeβ4	I _{Na}	(+)	Muito raro
SQTl 11	AKAP9	Yotiao	I _{Ks}	(-)	Muito raro
SQTl 12	SNTA1	Sintrofina-α1	I _{Na}	(+)	Muito raro
SQTl 13	KCNJ5	Kir 3.4	I _{K-Ach}	(-)	Muito raro
SQTl 14	CALM1	Calmodulina 1	Redução da afinidade para o Ca ²⁺ **		Raro
SQTl 15	CALM2	Calmodulina 2	Redução da afinidade para o Ca ²⁺ **		Raro
<i>Hereditariedade autossômica recessiva (Jervell e Lange-Nielsen)</i>					
JLN1	KCNQ1	K _v 7.1	I _{Ks}	(-)	Raro
JLN2	KCNE1 [#]	MinK	I _{Ks}	(-)	Raro

(-): perda de função; (+): ganho de função; I_{Ca,L}: correntes de Ca²⁺ através dos canais de cálcio tipo L dependentes da voltagem; I_{K-Ach}: corrente de K⁺ regulada pelos recetores da acetilcolina; I_{K1}: corrente de entrada de K⁺, retificadora; I_{Kr}: componente rápido (retificação interna – canais de K⁺ estão abertos quando um potencial é negativo e fechados quando o potencial é menos negativo ou positivo) da corrente de K⁺ *delayed rectifier* (I_{Kr}); I_{Ks}: componente lenta da corrente de K⁺ *delayed rectifier* (I_{Ks}); I_{Na}: corrente de Na⁺ dependente de voltagem; NCX: trocador Na⁺ / Ca²⁺; SAT: síndrome de Andersen-Tawil; ST: síndrome de Timothy.

[#] As mutações no gene KCNE1 podem causar quer a síndrome de Romano-Ward (autossômica dominante; SQTl5) quer, se em homocigotia ou heterocigotia composta, a síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (autossômica recessiva).

** A disfunção da calmodulina pode alterar a inativação dos canais de Ca²⁺ tipo L dependente do Ca²⁺ (aumenta a corrente despolarizante durante a fase 2 do potencial de ação) mas algumas mutações da calmodulina podem também associar-se a alteração da regulação dos canais de sódio.

Retirado e adaptado de Nakano e Shimizu (2016),³⁴ Makita et al. (2014)³⁶ e Mizusawa (2014).⁶⁹

Tabela 9 Avaliação do intervalo QT

1- Método de correção do intervalo QT (fórmulas)

Bazett	QT/RR ^{1/2}
Fridericia	QT/RR ^{1/3}
Framingham	QT + 0.154 (1 – RR)
Hodges	QT + 1.75 (FC – 60)

2- Valores normais, *borderline* e prolongados do QTc calculado pela fórmula de Bazett.

	Normal	Borderline	Prolongado
1-15 anos	< 440 ms	440-460 ms	> 460 ms
Adulto (♂)	< 430 ms	430-450 ms	> 450 ms
Adulto (♀)	< 450 ms	450-470 ms	> 470 ms

♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino; FC: Frequência cardíaca; RR: intervalo RR.

Retirado e adaptado de Goldenberg et al. (2006).⁷³

hipotermia, entre outras^{46,65}. Uma vez excluídas, a presença num ECG de repetição de um valor de QTc ≥ 500 ms (ou entre 480-499 ms se feito após um episódio de síncope inexplicada) é considerada diagnóstica^{43,46}. Contudo, as SQTl tipos 1, 2

e 3 podem cursar com QTc normal no ECG em repouso em 36%, 19% e 10% dos casos, respetivamente⁶⁹.

Foi criado um sistema de pontuação para diagnóstico que tem em conta vários parâmetros clínicos e electrocardiográficos e fornece uma probabilidade de SQTl (Figura 6)^{43,46,70}. Além disso, a monitoração com Holter e o ECG obtido durante a prova de esforço ou após infusão de adrenalina podem ser úteis em alguns casos particulares^{1,46,53,65,69}.

Uma vez feito o diagnóstico ou mediante a ocorrência de morte súbita inexplicada num indivíduo jovem, os parentes de primeiro grau devem ser rastreados para SQTl^{1,65,72}. Todavia, nos parentes com ECG normal não pode ser excluída SQTl⁴³. Efetivamente, após a identificação de uma mutação patogénica num *caso índice*, recomenda-se que os parentes façam um teste genético específico para a mutação em causa, com vista a identificar indivíduos portadores com intervalo QT normal^{43,53}. Tal é importante devido ao risco de arritmias, que se estima ocorrerem em 10% dos indivíduos portadores assintomáticos¹.

Além disso, recomendam-se testes genéticos para SQTl (abrangentes ou específicos para os três principais genes) em qualquer paciente alvo de forte suspeita clínica de SQTl (baseada na história clínica, familiar e

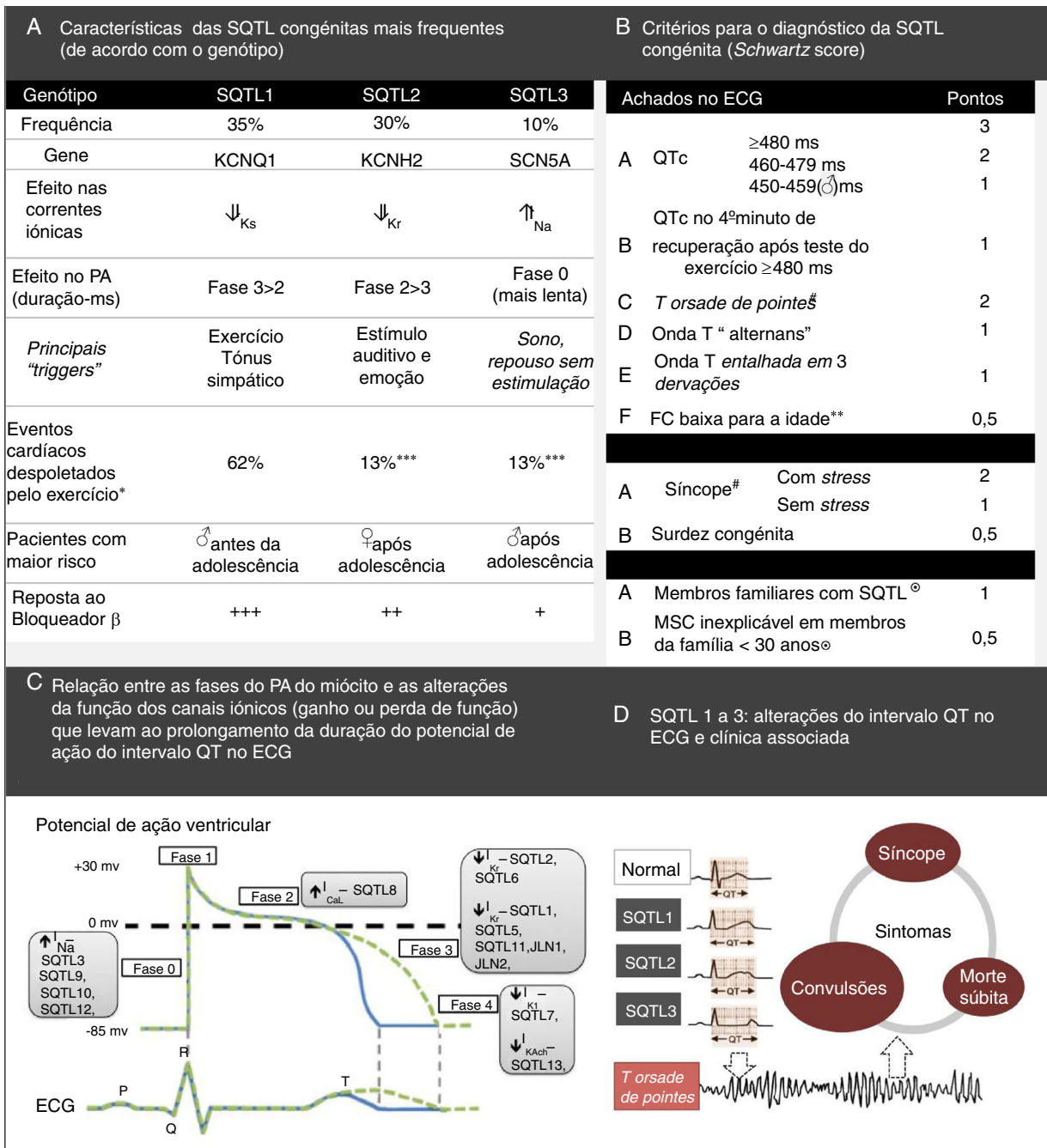


Figura 6 Síndrome do QT longo – principais características e critérios de diagnóstico. **(B)** Sistema de pontuação usado no diagnóstico da SQT1 que se baseia nos achados presentes no ECG, história clínica (sintomas) e história familiar. O QTc é calculado pela fórmula de Bazett. Pontuação: ≤ 1 – baixa probabilidade de SQT1; 1,5 a 3 – probabilidade intermédia de SQT1; $\geq 3,5$ – alta probabilidade de SQT1. O diagnóstico de SQT1 faz-se nos indivíduos com pontuação $\geq 3,5$ nos quais não se verificam causas secundárias para o prolongamento do intervalo QT.

♂: indivíduos do sexo masculino; ♀: indivíduos do sexo feminino; FC: frequência cardíaca.

#Mutualmente exclusivos.

⊙Não podem ser ambos contabilizados na mesma família.

**FC em repouso abaixo do 2º percentil para a idade.

***O baixo risco apresentado pelo exercício em pacientes SQT2 e SQT3 é explicado pelo facto de que ambos têm uma corrente normal de IKs, que é estimulada pela ativação do sistema nervoso simpático, que assim resulta no encurtamento da repolarização ventricular sempre que a frequência cardíaca aumenta, evita assim a probabilidade de taquiarritmias ventriculares durante o exercício.

(A) Retirado e adaptado de Furst e Aziz (2016)⁷⁵ e *Schwartz et al. (2001);⁷⁴ (B) Retirado e adaptado de Schwartz et al. (2013);⁴³ (C) e (D) Retirado e adaptado de Giudicessi e Ackerman (2013).⁷⁰

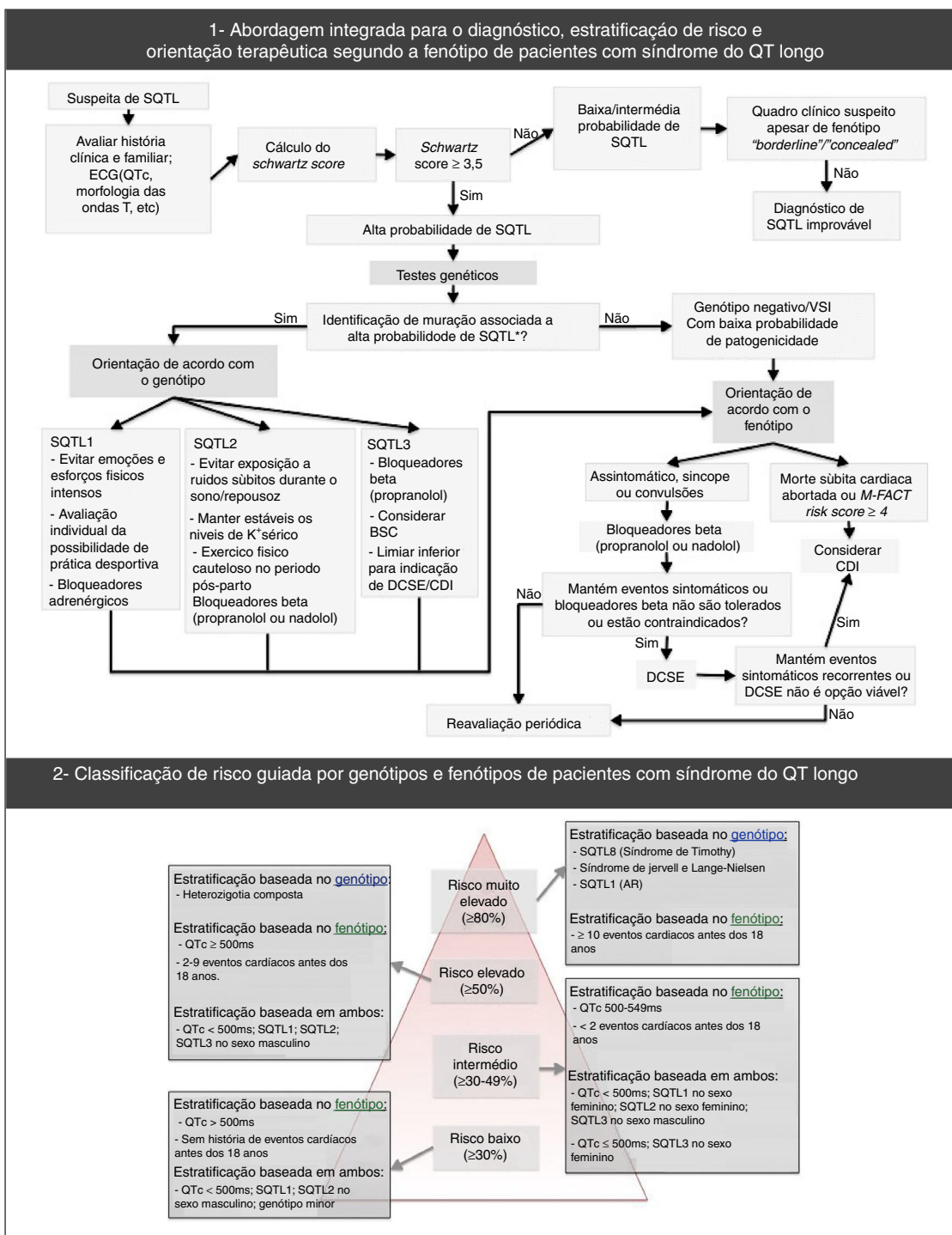


Figura 7 Abordagem diagnóstica, estratificação do risco e orientação terapêutica na síndrome do QT-longo. Retirado e adaptado de Giudessi e Ackerman (2013).⁷⁰

eletrocardiograma) ou, em qualquer paciente assintomático com prolongamento do intervalo QT, na ausência de outras condições clínicas que possam prolongar esse intervalo⁵³. Efetivamente, os testes genéticos apresentam um papel relevante não só no diagnóstico da SQTl (nomeadamente, de portadores assintomáticos) e na exclusão de doença nos parentes de primeiro grau, mas também na estratificação

do risco, prognóstico e tratamento (de acordo com o genótipo – Figura 7)^{1,43,69,70,72}.

A estratificação do risco tem em conta o fenótipo e o genótipo e faz-se em todos os doentes, com avaliações clínicas periódicas (Figura 7)^{46,65,70}. O risco difere de acordo com o genótipo e, adicionalmente, nos tipos genéticos mais comuns é influenciado pelo tipo e local específico das

Tabela 10 Recomendações para o tratamento da síndrome QT longo

Medidas gerais de alteração do estilo de vida

Evitar fármacos que prolongam o intervalo QT	(Classe I)
Identificar e corrigir distúrbios hidroeletrólitos	(Classe I)

Estratificação do risco e tratamento específico

	Indivíduos sintomáticos		Indivíduos assintomáticos
Síncope	Bloqueadores β (Classe I)	QTc \geq 470ms	Bloqueadores β (Classe I)
TV/FV documentadas	Bloqueadores β (Classe I)	QTc \leq 470ms	Bloqueadores β (Classe IIa)
MSC «abortada»	CDI (Classe I)	Não tratados com bloqueadores β *	CDI (Classe III)
Episódios recorrentes de síncope durante terapêutica com bloqueadores β	CDI (Classe IIa)		
Indivíduos com diagnóstico de SQTl que apresentam eventos durante terapêutica com bloqueadores β / CDI	DSCE (Classe IIa)		
Indivíduos de alto risco com diagnóstico de SQTl que recusam CDI ou nos quais esse está contraindicado e/ou quando os bloqueadores β não são eficazes a prevenir síncope/arritmias, não são tolerados, estão contraindicados ou são recusados			DSCE (Classe I)
Indivíduos com SQTl tipo 3 e QTc > 500ms que diminui > 40ms após prova oral aguda com um BCS			BSC (Classe IIa)

BCS: bloqueador dos canais de sódio; CDI: cardioversor desfibrilhador implantável; DSCE: desnervação simpática cardíaca esquerda; FV: fibrilhação ventricular; MSC: morte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular.

* Exceto em circunstâncias especiais, o CDI não está indicado em indivíduos assintomáticos não submetidos a terapêutica com bloqueadores beta.

Adaptado de Priori et al. (2013).⁴⁶

mutações, assim como pelo grau de disfunção que essas implicam^{43,46}.

Priori et al. (2003)⁷¹ seguiram 647 indivíduos com mutações nos genes da SQTl tipos 1, 2 e 3, por um período médio de 28 anos. Os autores verificaram que 42% dos indivíduos com SQTl3 desenvolveram um primeiro evento cardíaco (ocorrência de síncope, paragem cardíaca ou MSC) antes de o indivíduo atingir os 40 anos e de iniciar a terapêutica. A incidência de paragem cardíaca ou MSC nos pacientes com SQTl3 foi de 16% e os indivíduos do sexo masculino apresentaram-se sintomáticos mais precocemente do que aqueles do sexo feminino. Porém, dada a pequena amostra do estudo, não foi possível retirar conclusões desse achado. Adicionalmente, os autores verificaram que o intervalo QTc dos pacientes com eventos cardíacos foi significativamente mais longo do que o dos pacientes assintomáticos (subgrupo SQTl3: 523 ± 55 ms versus 481 ± 38 ms, $p = 0,003$). Concluíram ainda que apenas um QTc superior a 498 ms está associado a uma probabilidade marcadamente aumentada de eventos cardíacos. Contudo, a percentagem de indivíduos no subgrupo SQTl3 com intervalo QT normal, portadores de mutação silenciosa, foi de 10%⁷¹.

O resultado dos testes genéticos é também importante no tratamento e aconselhamento dos indivíduos afetados e parentes (Figura 7; Tabela 10)^{9,43}. Note-se que, por exemplo, a SQTl1 apresenta maior risco durante a atividade física comparativamente à SQTl2 e SQTl3^{43,74,75}.

A mexiletina, a flecainida ou a ranolazina constituem opções terapêuticas «específicas» para a SQTl3 (Tabela 10), na qual os bloqueadores β podem não ser tão eficazes, pois, nesse tipo, o *stress* adrenérgico é um *trigger* com menor influência^{1,43,70,76}. A mexiletina pode ser usada em adição aos β -bloqueadores^{9,43,46,50}. Porém, o seu efeito depende do tipo de mutação e pode não ser benéfica em todos os indivíduos com SQTl3^{9,12,70}.

Efetivamente, dos três principais tipos de SQTl, o tipo 3 é o que apresenta maior taxa de recorrência de arritmias em indivíduos sob tratamento com β -bloqueadores (10-15%)⁷⁰. Tal justifica que indivíduos com SQTl3 necessitem com maior frequência de outros procedimentos mais invasivos, como desnervação simpática cardíaca esquerda e/ou implantação de CDI (Tabela 10)⁷⁰.

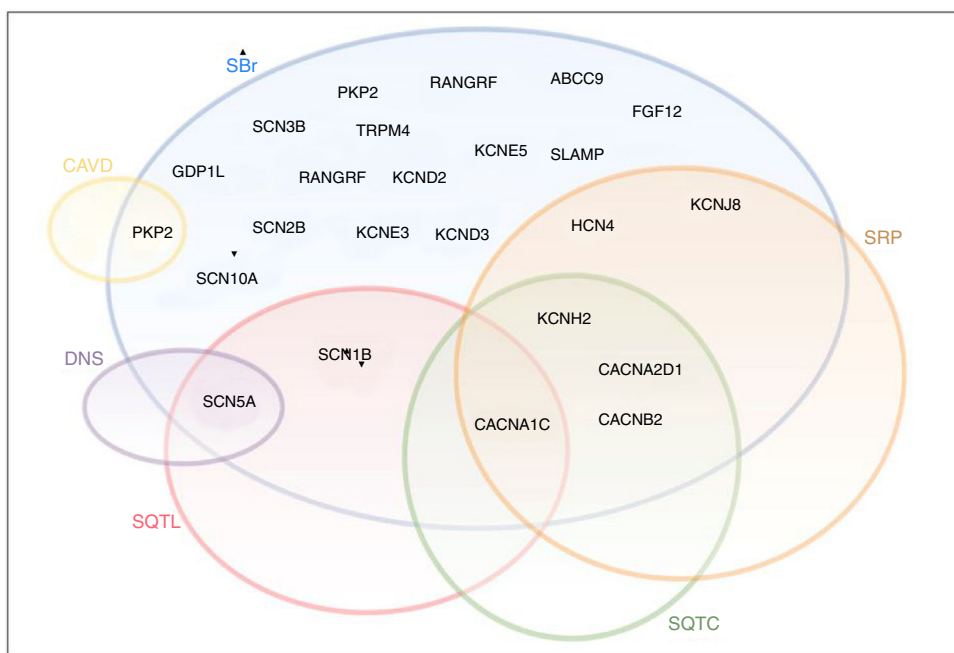


Figura 8 Diagrama ilustrativo do *overlap* entre SBr, SQTL, SQTC, DNS, SRP e CAVD. A negrito encontram-se os genes do complexo macromolecular do canal de sódio.

CAVD: cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito; DNS: doença do nó sinusal; SQTC: síndrome do QT curto; SQTL: síndrome do QT longo; SRP: síndrome de repolarização precoce.

Retirado e adaptado de Sarquella-Brugada (2016)⁸ e Fernandez-Falgueras (2017).³⁵

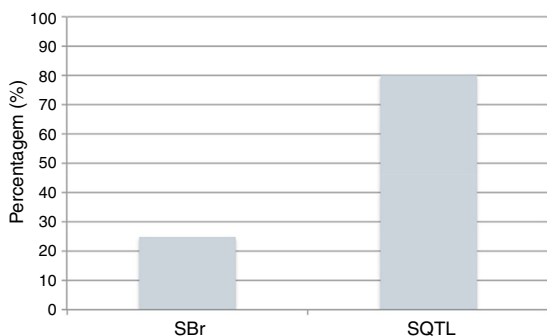


Figura 9 Canalopatias cardíacas: positividade dos testes genéticos em indivíduos clinicamente diagnosticados com SBr e SQTL.

Dados retirados de Schwartz e Dagradi (2016).⁷⁸

Conclusão

As canalopatias cardíacas são pouco frequentes na prática clínica (embora mais comuns do que se pensava), mas têm um impacto significativo na qualidade de vida e na sobrevivência^{1,13}. A sua abordagem clínica constitui um desafio devido à elevada heterogeneidade clínica e genética que as caracteriza^{1,76}.

Apesar de inicialmente encaradas como entidades clínicas separadas com fenótipos distintos, essas síndromes podem apresentar características clínicas e genéticas que se sobrepõem (Figura 8)²¹. Efetivamente, além das mutações estritamente de perda ou ganho de função, existe um grande espectro de mutações associadas a anomalias diversas com

diferentes repercussões na função dos CNa²⁵. Em alguns casos, uma única mutação no gene SCN5A pode resultar em múltiplos distúrbios do ritmo e, assim, vários fenótipos podem coexistir na mesma família^{6,25}.

Além disso, recentemente, alguns estudos reportam anomalias cardíacas estruturais secundárias a mutações nesse gene (nomeadamente CMD), embora se desconheça o mecanismo subjacente.^{6,18,22,77}

Atualmente, o poder dos testes genéticos para identificar mutações é de 25% na SBr e 80% na SQTL (Figura 9)^{43,78}. O impacto da genética na abordagem clínica varia consideravelmente de acordo com a canalopatia subjacente e é mais marcado na SQTL, na qual se reconhece influência ao nível do diagnóstico, prognóstico e terapêutica^{9,43,78}.

Grandes progressos têm sido feitos na compreensão da relação genótipo-fenótipo e suas implicações⁴³. Todavia, apesar da evolução do conhecimento científico nessa área, o genótipo de um número considerável de indivíduos afetados permanece indeterminado, alguns mecanismos continuam por esclarecer e as opções terapêuticas disponíveis são, ainda, limitadas^{12,18,72}. A melhor compreensão dos fundamentos moleculares poderá contribuir não só para aprofundar esses últimos aspetos, mas também para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas específicas para o gene ou a mutação^{12,43}.

Bibliografia

1. Cerrone M, Cummings S, Alansari T, et al. A clinical approach to inherited arrhythmias. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:581–90.

2. George AL Jr. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest.* 2005;115:1990–9.
3. Cerrone M, Napolitano C, Priori SG. Genetics of ion-channel disorders. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:242–52.
4. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2015;132:e326–9.
5. Wilde AA, Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2011;108:884–97.
6. Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J Physiol.* 2013;591:4099–116.
7. Liu M, Yang KC, Dudley SC Jr. Cardiac sodium channel mutations: why so many phenotypes? *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:607–15.
8. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, et al. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med.* 2016;18:3–12.
9. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016;32:389–97.
10. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:240–6.
11. Abriel H, Rougier JS, Jalife J. Ion channel macromolecular complexes in cardiomyocytes: roles in sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015;116:1971–88.
12. Imbrici P, Liantonio A, Camerino GM, et al. Therapeutic approaches to genetic ion channelopathies and perspectives in drug discovery. *Front Pharmacol.* 2016;7:121.
13. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120:1761–7.
14. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada's syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res.* 2005;67:367–78.
15. Abriel H. Cardiac sodium channel Na(v)1.5 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:2–11.
16. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada's syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2010;7:33–46.
17. Kapplinger JD, Giudicessi JR, Ye D, et al. Enhanced classification of Brugada's syndrome-associated and long-QT's syndrome-associated genetic variants in the SCN5A-encoded Na(v)1.5 cardiac sodium channel. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8:582–95.
18. Veerman CC, Wilde AA, Lodder EM. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product Nav1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene.* 2015;573:177–87.
19. England S, de Groot MJ. Subtype-selective targeting of voltage-gated sodium channels. *Br J Pharmacol.* 2009;158:1413–25.
20. Rook MB, Evers MM, Vos MA, et al. Biology of cardiac sodium channel Nav1.5 expression. *Cardiovasc Res.* 2012;93:12–23.
21. Remme CA, Bezzina CR. Sodium channel (dys)function and cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther.* 2010;28:287–94.
22. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch.* 2010;460:223–37.
23. Adsit GS, Vaidyanathan R, Galler CM, et al. Channelopathies from mutations in the cardiac sodium channel protein complex. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;61:34–43.
24. Liu M, Sanyal S, Gao G, et al. Cardiac Na⁺ current regulation by pyridine nucleotides. *Circ Res.* 2009;105:737–45.
25. Ruan Y, Liu N, Priori SG. Sodium channel mutations and arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:337–48.
26. Glaaser IW, Osteen JD, Puckerin A, et al. Perturbation of sodium channel structure by an inherited long QT's syndrome mutation. *Nat Commun.* 2012;3:706.
27. Poulet C, Wettwer E, Grunnet M, et al. Late sodium current in human atrial cardiomyocytes from patients in sinus rhythm and atrial fibrillation. *PLoS One.* 2015;10:e0131432.
28. Campuzano O, Beltran-Alvarez P, Iglesias A, et al. Genetics and cardiac channelopathies. *Genet Med.* 2010;12:260–7.
29. Ricci MT, Menegon S, Vatrano S, et al. SCN1B gene variants in Brugada's syndrome: a study of 145 SCN5A-negative patients. *Sci Rep.* 2014;4:6470.
30. Peeters U, Scornik F, Riuro H, et al. Contribution of cardiac sodium channel beta-subunit variants to Brugada's syndrome. *Circ J.* 2015;79:2118–29.
31. Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, et al. Mutations in sodium channel beta1- and beta2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:268–75.
32. Olesen MS, Jespersen T, Nielsen JB, et al. Mutations in sodium channel beta-subunit SCN3B are associated with early-onset lone atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2011;89:786–93.
33. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, et al. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT's syndrome. *Circulation.* 2007;116:134–42.
34. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT's syndrome. *J Hum Genet.* 2016;61:51–5.
35. Fernandez-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, et al. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology (Basel).* 2017;6(1).
36. Makita N, Yagihara N, Crotti L, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7:466–74.
37. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT's syndrome. *Circulation.* 2006;114:2104–12.
38. Cerrone M, Delmar M. Desmosomes and the sodium channel complex: implications for arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada's syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24:184–90.
39. Cerrone M, Lin X, Zhang M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada's syndrome phenotype. *Circulation.* 2014;129:1092–103.
40. Brugada P. Brugada's syndrome: More than 20 years of scientific excitement. *J Cardiol.* 2016;67:215–20.
41. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391–6.
42. Benito B, Brugada R, Brugada J, et al. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51:1–22.
43. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:169–80.
44. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada's syndrome: Results from the FINGER Brugada's Syndrome Registry. *Circulation.* 2010;121:635–43.
45. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005;111:659–70.
46. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and

- by ACCF, AHA, PACES, and AEPCC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932–63.
47. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998;97:457–60.
 48. Sieira J, Ciconte G, Conte G, et al. Asymptomatic Brugada's syndrome: clinical characterization and long-term prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1144–50.
 49. Andorin A, Behr ER, Denjoy I, et al. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada's syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13:1274–82.
 50. Lieve KV, Wilde AA. Inherited ion channel diseases: a brief review. *Europace*. 2015;17. Suppl 2:ii1-6.
 51. Berne P, Brugada J. Brugada's syndrome 2012. *Circ J*. 2012;76:1563–71.
 52. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000;101:510–5.
 53. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308–39.
 54. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada's syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:744–56.
 55. Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada's syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1410–8.
 56. Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada's syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:66–79.
 57. Probst V, Wilde AA, Barc J, et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada's syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:552–7.
 58. Garcia-Molina E, Lacunza J, Ruiz-Espejo F, et al. A study of the SCN5A gene in a cohort of 76 patients with Brugada's syndrome. *Clin Genet*. 2013;83:530–8.
 59. Brugada P. Commentary on the Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada's syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:280–2.
 60. Juang JJ, Horie M. Genetics of Brugada's syndrome. *J Arrhythm*. 2016;32:418–25.
 61. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6:341–8.
 62. Calloe K, Refaat MM, Grubb S, et al. Characterization and mechanisms of action of novel NaV1.5 channel mutations associated with Brugada's syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:177–84.
 63. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada's syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108:3092–6.
 64. Steinfurt J, Biermann J, Bode C, et al. The diagnosis, risk, and stratification and treatment of Brugada's syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:394–401.
 65. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2291–300.
 66. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long-QT's syndrome. *Cell*. 1995;80:805–11.
 67. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long-QT's syndrome. *Cell*. 1995;80:795–803.
 68. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. 1996;12:17–23.
 69. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long-QT's syndrome. *Circ J*. 2014;78:2827–33.
 70. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long-QT's syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38:417–55.
 71. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT's syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866–74.
 72. Schwartz PJ. The congenital long-QT's syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med*. 2006;259:39–47.
 73. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:333–6.
 74. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT's syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89–95.
 75. Furst ML, Aziz PF. The evolution of sports participation guidelines and the influence of genotype-phenotype correlation in long-QT's syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:690–7.
 76. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011;123:1021–37.
 77. Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863 7 Pt B:1799–805.
 78. Schwartz PJ, Dagradi F. Management of survivors of cardiac arrest – The importance of genetic investigation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:560–6.