



## CAPÍTULO 5

# DA GENÉTICA À TERAPÊUTICA: EXPLORANDO O PAPEL DO GENE SCN5A NA SÍNDROME DE BRUGADA

**Manuela Schade da Mota**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/9813622836566438>

**Amanda de Jesus Araujo Caliar**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/6530870797559467>

**Rayna Eduarda Gonçalves Costa**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/9527595396720366>

**Maria Clara Pontine de Oliveira**

Centro Universitário Multivix  
Vitória - Espírito Santo  
<https://lattes.cnpq.br/9618684079461229>

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**RESUMO:** A Síndrome de Brugada é uma doença cardíaca hereditária, de origem genética, que pode ser identificada por alterações específicas no eletrocardiograma. Essa condição está fortemente associada a mutações em genes que codificam canais iônicos, com destaque para o *SCN5A*, que afeta o canal de sódio, predispondo os indivíduos a arritmias ventriculares e ao risco de morte súbita cardíaca. Portanto, o objetivo desta revisão foi identificar e analisar como as mutações genéticas no gene *SCN5A* influenciam as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da doença. Para isso, foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, na qual foram incluídos sete estudos, que investigaram as implicações fisiopatológicas e terapêuticas das mutações no gene *SCN5A*. Os resultados indicaram que o tratamento farmacológico com quinidina e mexiletina apresentaram eficácia variável, dependendo da mutação envolvida, destacando a importância de uma abordagem personalizada no tratamento, baseada no perfil genético de cada indivíduo. Além disso, pesquisas recentes apontam para novos possíveis alvos terapêuticos, como a via Wnt/ $\beta$ -catenina. Em conclusão, as mutações genéticas desempenham um papel essencial nas estratégias terapêuticas utilizadas no manejo da Síndrome de Brugada, destacando a importância do tratamento personalizado com base no perfil genético de cada paciente. No entanto, este estudo apresentou limitações, como a dependência de dados provenientes de modelos experimentais celulares e com amostras limitadas, o que dificulta a aplicação mais ampla desses resultados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Gene *SCN5A* 1. Mutação 2. Síndrome de Brugada 3. Medicina de precisão 4.

## FROM GENETICS TO THERAPEUTICS: EXPLORING THE ROLE OF THE SCN5A GENE IN BRUGADA SYNDROME

**ABSTRACT:** Brugada Syndrome is a hereditary cardiac disease of genetic origin, which can be identified by specific alterations in the electrocardiogram. This condition is strongly associated with mutations in genes encoding ion channels, especially *SCN5A*, which affects the sodium channel and predisposes individuals to ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Therefore, the objective of this review was to identify and analyze how genetic mutations in the *SCN5A* gene influence the therapeutic strategies employed in the clinical management of the disease. To achieve this, an integrative literature review was conducted, including seven studies that investigated the pathophysiological and therapeutic implications of mutations in the *SCN5A* gene. The results indicated that pharmacological treatments with quinidine and mexiletine showed variable efficacy depending on the specific mutation involved, highlighting the importance of a personalized approach to treatment based on each individual's genetic profile. Furthermore, recent research has pointed to new potential therapeutic targets, such as the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway.

In conclusion, genetic mutations play a crucial role in the therapeutic strategies used in the management of Brugada Syndrome, emphasizing the importance of personalized treatment based on the patient's genetic profile. However, this study presented limitations, such as the reliance on data from experimental cell models and small sample sizes, which hinders broader application of the results.

**KEYWORDS:** *SCN5A* gene 1. Mutation 2. Brugada Syndrome 3. Precision Medicine 4.

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Brugada (SBr), descrita pela primeira vez em 1992 por Pedro e Josep Brugada, é uma doença cardíaca hereditária caracterizada por alterações específicas no eletrocardiograma (ECG). A SBr é reconhecida pela elevação do segmento ST de configuração côncava (tipo 1) nas derivações precordiais direitas (V1-V3), sem evidências de doença cardíaca estrutural significativa. Essa condição aumenta o risco de arritmias graves, como taquicardia ventricular polimórfica (TVP) e fibrilação ventricular (FV), que podem levar à morte súbita cardíaca (MSC). Estima-se que a SBr seja responsável por cerca de 4% de todas as MSCs e por até 20% das mortes súbitas em pacientes com corações estruturalmente normais, embora esse conceito seja atualmente questionado (Wang *et al.*, 2015). O padrão tipo 1 é dinâmico e dissimulado, sendo revelado em determinadas condições ou sob influência de agentes como hormônios, fatores metabólicos e fármacos (Tomé; Freitas, 2017). No entanto, anomalias estruturais no trato de saída do ventrículo direito (RVOT) dos pacientes indicam que a síndrome de Brugada pode fazer parte de um espectro mais amplo de cardiomiopatias do ventrículo direito (Popa *et al.*, 2023).

A SBr é uma canalopatia hereditária que afeta cerca de 5 em cada 10.000 pessoas globalmente, com maior prevalência em homens jovens e de meia-idade. Sua fisiopatogênese envolve mutações que reduzem as correntes de sódio e cálcio, ou aumentam as correntes de potássio, resultando na perda precoce do platô do potencial de ação, especialmente nas células epicárdicas da via de saída do ventrículo direito. A maioria dos casos está associada a mutações no gene *SCN5A*, que afeta a função dos canais de sódio, causando uma predisposição a arritmias ventriculares (Hedley *et al.*, 2009).

Clinicamente, os pacientes com SBr podem apresentar síncope, palpitações, dor precordial, convulsões, respiração agonal noturna e um risco elevado de MSC, frequentemente durante o sono. Os eventos arritmicos são mais comuns em homens e podem ser precipitados por febre, certos medicamentos, álcool e drogas ilícitas. Apesar de sua natureza hereditária, a SBr demonstra um padrão de herança poligênica, com variações genéticas complexas e fatores ambientais influenciando sua manifestação (Pérez-Riera *et al.*, 2021).

A SBr segue um padrão de herança autossômica dominante. A mutação genética da Síndrome de Brugada foi inicialmente relatada e relacionada ao gene *SCN5A*, em específico a sua subunidade alfa do tipo V da proteína NaV1.5 presente nos canais de sódio localizados no coração. Além do *SCN5A*, outras mutações também estão associadas à SBr. Por exemplo, as mutações no gene *SCN1B* e *SCN2B* afetam as subunidades auxiliares dos canais de sódio. Ainda, a identificação de mutações em genes como *SCN10A* e *PKP2* também contribui para o entendimento da heterogeneidade da SBr e suas manifestações clínicas (Popa *et al.*, 2023; Moras *et al.*, 2023).

Portanto, o desenvolvimento da SBr está associado a mutações de 19 genes, que embora relacionadas à síndrome, mostraram uma associação mais fraca comparada ao gene *SCN5A* (Moras *et al.*, 2023). Os genes que sofrem mutação codificam canais de cálcio, potássio e sódio, além das proteínas relacionadas a esses canais (Popa *et al.*, 2023). As mutações no gene *SCN5A* manifestam-se clinicamente, de forma mais pronunciada, por meio de anormalidades elétricas no epicárdio, caracterizadas por elevação significativa da área epicárdica superior e prolongamento dos intervalos no eletrocardiograma (Ciconte *et al.*, 2020).

Na prática clínica, o tratamento adequado da SBr é essencial. A única terapia com eficácia comprovada é o cardioversor desfibrilador implantável (CDI), indicada para indivíduos com síncope ou parada cardíaca (Gourraud *et al.*, 2017). Entretanto, o tratamento farmacológico com quinidina tem se mostrado eficiente no controle e prevenção de arritmias em pacientes com CDI, podendo ser útil também em pacientes com contraindicações para a implantação de CDI (Cerrone *et al.*, 2022; El Sayed *et al.*, 2023). Em indivíduos assintomáticos, o tratamento é mais complexo, sendo necessária uma estratificação de risco personalizada com abordagem multidisciplinar e acompanhamento frequente (El Sayed *et al.*, 2023).

Além disso, o paciente deve ser orientado para evitar circunstâncias/agentes que podem prejudicar o quadro clínico da doença, como uso de cocaína, estado febril e algumas classes de medicamentos que podem induzir arritmias ventriculares. Ainda, caso seja identificada a SBr em um paciente, os familiares do mesmo devem passar por uma avaliação para identificação precoce do risco de morte cardíaca súbita (Gourraud *et al.*, 2017).

Portanto, nota-se que as mutações mais comuns estão associadas a variantes raras no gene *SCN5A*, destacando a complexidade e variabilidade da síndrome na prática clínica. Diante disso, fica clara a necessidade de estudar alterações genéticas associadas à síndrome de Brugada e sua influência no tratamento dessa doença. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar como as mutações genéticas da síndrome de Brugada, especificamente as que afetam o gene *SCN5A*, influenciam nas estratégias terapêuticas que serão utilizadas no manejo clínico da doença.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, elaborada com objetivo de identificar e analisar as evidências científicas sobre como as mutações genéticas no gene *SCN5A* influenciam as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da síndrome de Brugada. Para essa finalidade, foram seguidas as etapas metodológicas propostas por Souza *et al.* (2010): formulação da pergunta de pesquisa, busca e seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados obtidos e apresentação da revisão integrativa.

A pergunta norteadora foi estruturada com base na estratégia PICO, sendo elaborada da seguinte forma: “Como as mutações genéticas no gene *SCN5A*, associadas à síndrome de Brugada, influenciam as estratégias terapêuticas utilizadas no manejo clínico da doença?”.

Em seguida, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas, PubMed e Scopus, utilizando os descritores “Brugada Syndrome”, “*SCN5A*”, “mutation”, “therapeutics”, “therapy” e “treatment”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Os descritores foram selecionados através do Medical Subject Headings (MeSH). Além disso, foram aplicados filtros para limitar a busca à artigos de pesquisa, publicados no período de 2015 a 2025, disponíveis nos idiomas português e inglês, conforme os critérios de elegibilidade

Após a busca nas bases de dados, os artigos foram selecionados, inicialmente, com base na leitura do título e resumo, sendo excluídos os estudos duplicados, os que não respondiam à pergunta de pesquisa e aqueles que estavam fora dos critérios estabelecidos. Posteriormente, os artigos pré-selecionados passaram pela leitura completa do texto, sendo excluídos aqueles que não estavam disponíveis na íntegra e que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Portanto, foram incluídos artigos de pesquisa (estudos clínicos, observacionais e experimentais), publicados no período de 2015 a 2025, disponíveis nos idiomas português e inglês. Além disso, foram excluídos relatos de caso, revisões, estudos com modelos animais e que não respondiam à pergunta norteadora.

Por fim, foram extraídas as seguintes informações dos artigos: autores e ano de publicação, objetivo, método, amostra, resultados e limitações. Os dados coletados foram organizados em uma tabela no intuito de facilitar a comparação e análise crítica dos resultados obtidos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou em 494 estudos, sendo 266 da PubMed e 228 da Scopus. Após a aplicação dos filtros, restaram 70 artigos, dos quais 3 eram duplicados, portanto foram excluídos. Os 67 restantes foram selecionados com base no título e resumo, após esse processo foram excluídos 57 artigos. Dos 10 estudos restantes, 2 não estavam acessíveis na íntegra gratuitamente, restando 8, dos quais 1 foi excluído após a leitura completa. Dessa forma, foram incluídos 7 artigos nesta revisão. Todo esse processo de seleção está demonstrado no fluxograma PRISMA 2020, conforme a Figura 1 a seguir.

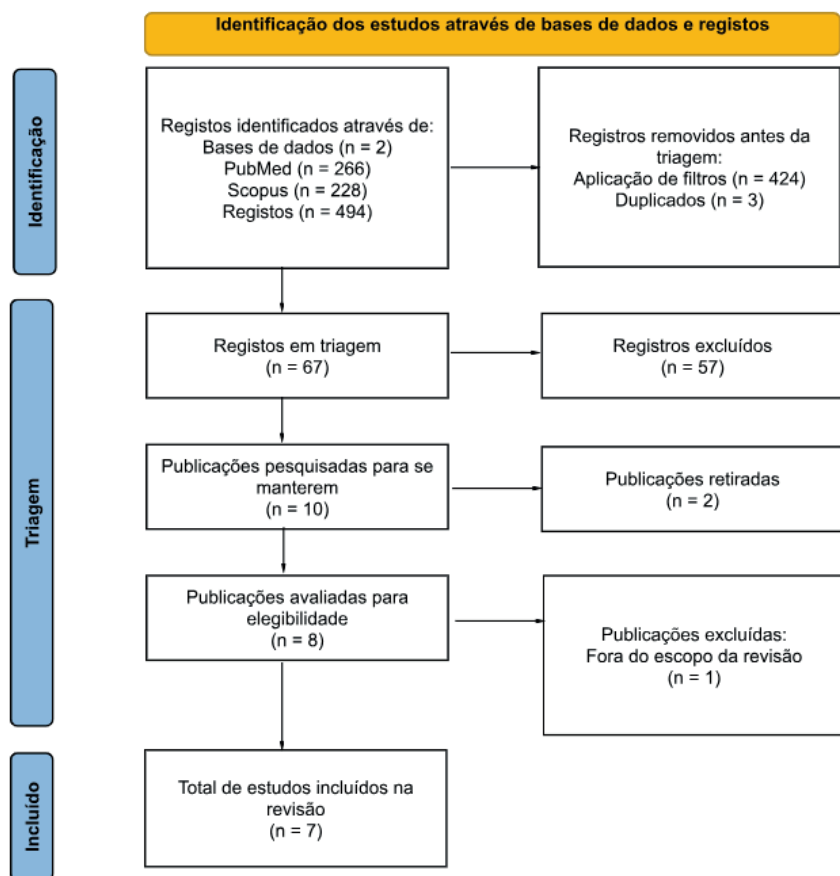


Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020.

Fonte: Produção própria, 2025.

No geral, os resultados obtidos investigaram as mutações no gene *SCN5A* e suas implicações fisiopatológicas e terapêuticas em síndromes arrítmicas hereditárias, especialmente na SBr, que é o foco desta revisão. Os resultados obtidos foram sintetizados na Tabela 1, abaixo.

Autor/ Ano	Objetivo	Método	Amostra	Resultados	Limitações
Frosio et al., 2023	Revelar a complexa relação entre mutações genéticas, comportamento do canal iônico e potenciais intervenções terapêuticas	Estudo observacional experimental	1 paciente de 3 famílias não relacionadas	Recuperação parcial em duas mutações e piora em uma com uso de mexiletina	Amostra pequena
Cai et al., 2023	Investigar o papel da sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina na patogênese da SBr relacionada ao <i>SCN5A</i>	Estudo experimental	Células-tronco pluripotentes induzidas de 3 indivíduos saudáveis e 1 com mutação para SBr	Wnt/ $\beta$ -catenina contribui para a patogênese da SBr e é um potencial alvo terapêutico	Não exploram o papel da sinalização Wnt não canônica, apenas da Wnt canônica
Jovian-Santos et al./ 2021	Analisar o impacto funcional de mutação em heterozigiosidade composta e avaliar benefício de quinidina para melhorar o fenótipo de canais Na <sup>+</sup>	Estudo experimental	Células renais embrionárias humanas (HEK293)	O efeito combinado das mutações levou à redução da corrente de Na <sup>+</sup> , parcialmente recuperado com quinidina	Não expressamos a subunidade $\beta$ 1 com a subunidade $\alpha$ (concomitantemente)
Makara-wa et al./ 2017	Avaliar a associação da variante <i>SCN5A</i> com distúrbios de condução cardíaca e terapia de choque apropriada com CDI em pacientes tailandeses com SBr sintomáticos e implantes CDI	Estudo observacional	40 pacientes com SBr sintomáticos com implantes de CDI	<i>SCN5A</i> -R1 193Q está associado a um distúrbio de condução cardíaca e pode ser um fator genético associado à arritmia ventricular	População relativamente isolada e identificação de apenas 2 polimorfismos
Hu et al./2021	Investigar o efeito do background da variante de splicing na perda de função e no resgate de R1512W, uma mutação relatada como causadora de BrS	Estudo experimental	Células HEK293	As duas variantes apresentaram redução significativa na densidade de corrente de Na <sup>+</sup> e mexiletina aumentou essa corrente nas duas variantes de splicing	Estudo <i>in vitro</i>

Hohmann et al. / 2017	Elucidar o potencial do desafio com ajmalina para desmascarar o fenótipo de Brugada em pacientes com SQT3 causada pela mutação mais comum, SCN5A-E1784K	Estudo multicêntrico	23 indivíduos	O teste de provocação com ajmalina representa um passo importante para descartar a potencial sobreposição nesses pacientes antes de iniciar o tratamento com bloqueadores dos canais de NA+	Amostra pequena
Michowitz et al. / 2019	Descrever características, manejo e fatores de risco para recorrência de EA	Estudo observacional e retrospectivo	57 pacientes jovens ( $\leq 20$ anos) com SBr e EA documentado	Jovens portadores de mutação no gene <i>SCN5A</i> apresentaram taxas significativamente maiores de ocorrerem eventos arrítmicos mais precocemente	Amostra pequena

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos.

**Fonte:** Produção própria, 2025

Os resultados de Makarawate *et al.* (2017) revelaram que o polimorfismo R1193Q no gene *SCN5A* está associado a um distúrbio de condução. Além disso, em pacientes sintomáticos com SBr portadores de CDI, a mutação parece estar associada a uma maior incidência de choques apropriados, indicando que esse pode ser um fator genético associado à arritmia ventricular. Portanto, no manejo clínico desses pacientes, os cardiologistas devem acompanhar com cuidado a ocorrência de taquicardia ventricular e evitar fatores desencadenantes, como psicofármacos, febre, antiarrítmicos de classe 1 e anormalidade eletrolíticas, a fim de evitar a piora no quadro clínico do paciente.

Um estudo observacional conduzido por Michowitz *et al.* (2019), relatou que pacientes jovens portadores de mutação no gene *SCN5A* apresentaram taxas significativamente maiores da ocorrência de eventos arrítmicos mais precocemente do que pacientes jovens não portadores da mutação. Os autores concluem o estudo reforçando a necessidade da adoção de estratégias terapêuticas adicionais ao CDI, diante da gravidade dos eventos adversos observados em pacientes com SBr.

Em contrapartida, estudos como o de Hohmann *et al.* (2017) sugerem que estratégias terapêuticas farmacológicas devem ser utilizadas com cautela. Nessa pesquisa foi demonstrado que a sobreposição entre a Síndrome do QT longo 3 (LQT3) e a Síndrome de Brugada em pacientes portadores da mutação E1784K no gene *SCN5A* é relevante. Ainda, ele indicou que o teste de provocação com ajmalina representa uma etapa diagnóstica importante para descartar essa possível sobreposição, antes desses paciente iniciarem o tratamento com bloqueadores dos canais de sódio que são benéficos em LQT3, mas podem ser prejudiciais para a SBr.



Outros três estudos avaliaram as implicações das mutações no gene *SCN5A* no tratamento farmacológico com agentes antiarrítmicos, como quinidina e mexiletina. O estudo de Joviano-Santos *et al.* (2021), por exemplo, revelou que o efeito combinado das mutações G400R e T1461S no gene *SCN5A* levou à perda de função nos canais de sódio e que a quinidina, medicamento antiarrítmico de classe 1A, demonstrou ser eficaz em reverter parcialmente esse efeito, sugerindo seu potencial efeito terapêutico nesse caso.

De maneira semelhante, Hu *et al.* (2021) investigou o efeito da mutação R1512W (relatada como causadora de BrS) no gene *SCN5A* em duas variantes *splicing*, bem como os efeitos do tratamento com a mexiletina. Os resultados indicaram que os canais mutantes das duas variantes de *splicing* apresentaram redução significativa na densidade de corrente de sódio e, após o tratamento com mexiletina, a densidade de corrente de sódio aumentou nas duas variantes de *splicing*, indicando a capacidade de resgate funcional da mexiletina. Por outro lado, no estudo conduzido por Frosio *et al.* (2023), no qual foram identificadas e caracterizadas três novas mutações *missense* no gene *SCN5A* (p.A344S, p.N347K e p.D349N), a mexiletina demonstrou recuperação parcial em duas mutações (p.N347K e p.D349N) e piora funcional na mutação p.A344S.

Esses achados corroboram com outros estudos presentes na literatura, que destacam a eficácia da mexiletina em restaurar a função dos canais de sódio em mutações específicas e alertam para o risco de efeitos pró-arrítmicos em certas variantes (Varian; Tang, 2017). Esses resultados indicam que a eficácia do tratamento depende do perfil genético dos pacientes e reforçam a necessidade de uma abordagem terapêutica personalizada, fundamentada na caracterização de cada mutação.

Por fim, o estudo conduzido por Cai *et al.* (2023), investigou o papel da sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina na patogênese da SBr. Os resultados indicaram que a mutação T1788fs no gene *SCN5A* não apenas compromete a função do canal de sódio, mas também ativa de forma anormal a via Wnt/ $\beta$ -catenina, contribuindo para o fenótipo arrítmico. Porém, a inibição dessa via com o composto IWR-1 (inibidor específico de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina) melhorou tanto os efeitos no canal de sódio quanto no fenótipo arrítmico, indicando a via Wnt/ $\beta$ -catenina como um possível alvo terapêutico no manejo da SBr. Esses resultados abrem novas possibilidades para casos nos quais os tratamentos convencionais não são eficazes, ampliando as estratégias terapêuticas no manejo da doença.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise crítica dos estudos, esta revisão atingiu seu objetivo de analisar como as mutações genéticas, especificamente no gene *SCN5A*, influenciam as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da SBr.

O estudo observou que, embora o CDI continue sendo a principal estratégia de prevenção da MSC em pacientes de alto risco, abordagens farmacológicas como uso de quinidina e mexiletina têm demonstrado eficácia em casos específicos (a depender da mutação), além de sugerir o estudo de vias alternativas como potenciais alvos terapêuticos, como a via da Wnt/ $\beta$ -catenina. Os resultados também evidenciaram a importância e a necessidade da implementação de estratégias terapêuticas personalizadas conforme o perfil genético de cada paciente.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. A maioria das evidências disponíveis provém de modelos experimentais celulares, dificultando a extrapolação dos achados para a prática clínica, devido à complexidade do ambiente fisiológico. Além disso, a maioria dos estudos apresentaram amostras relativamente pequenas, dificultando a generalização dos resultados obtidos. Portanto, torna-se necessária a realização de mais estudos clínicos com grande número de amostras para elucidar o vínculo entre a genética e as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da SBr.

## REFERÊNCIAS

CAI, Dongsheng et al. Patient-specific iPSC-derived cardiomyocytes reveal aberrant activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in *SCN5A*-related Brugada syndrome. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 14, n. 1, p. 241, 2023.

CERRONE, Marina; COSTA, Sarah; DELMAR, Mario. The genetics of Brugada syndrome. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 23, n. 1, p. 255-274, 2022.

CHORIN, Ehud et al. Ranolazine for congenital long-QT syndrome type III: experimental and long-term clinical data. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 9, n. 10, p. e004370, 2016.

CICONTE, Giuseppe et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. **European heart journal**, v. 42, n. 11, p. 1082-1090, 2021.

EL SAYED, Moustafa; GOYAL, Amandeep; CALLAHAN, Avery L. Brugada syndrome. **Stat Pearls Publishing**, 2023.

FROSIO, Anthony et al. Unravelling Novel SCN5A Mutations Linked to Brugada Syndrome: Functional, Structural, and Genetic Insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15089, 2023.

GOURRAUD, Jean-Baptiste et al. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification and management. **Archives of cardiovascular diseases**, v. 110, n. 3, p. 188-195, 2017.

HEDLEY, Paula L. et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. **Human mutation**, v. 30, n. 9, p. 1256-1266, 2009.

HOHMANN, Stephan et al. Systematic ajmaline challenge in patients with long QT 3 syndrome caused by the most common mutation: a multicentre study. **Europace**, v. 19, n. 10, p. 1723-1729, 2017.

HU, Rou-Mu et al. Expression defect of the rare variant/Brugada mutation R1512W depends upon the SCN5A splice variant background and can be rescued by mexiletine and the common polymorphism H558R. **Channels**, v. 15, n. 1, p. 253-261, 2021.

JOVIANO-SANTOS, J. V. et al. SCN5A Compound heterozygosity mutation in brugada syndrome: functional consequences and the implication for pharmacological treatment. **Life Sciences**, v. 278, p. 119646, 2021.

MAKARAWATE, Pattarapong et al. SCN5A Genetic Polymorphisms Associated With Increased Defibrillator Shocks in Brugada Syndrome. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 6, p. e005009, 2017.

MICHOWITZ, Yoav et al. Characterization and management of arrhythmic events in young patients with Brugada syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 14, p. 1756-1765, 2019.

MORAS, Errol et al. Genetic and Molecular Mechanisms in Brugada Syndrome. **Cells**, v. 12, n. 13, p. 1791–1791, 5 jul. 2023.

PÉREZ-RIERA, Andrés Ricardo et al. Síndrome de Brugada: conceitos atuais e antecedentes genéticos. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, v. 31, n. 1, 2021.

POPA, Irene Paula et al. Brugada Syndrome: From Molecular Mechanisms and Genetics to Risk Stratification. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3328–3328, 7 fev. 2023.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

TOMÉ, Gonçalo; FREITAS, João. Induced Brugada syndrome: Possible sources of arrhythmogenesis. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 12, p. 945-956, 2017.

VARIAN, Kenneth; TANG, WH Wilson. Therapeutic strategies targeting inherited cardiomyopathies. **Current heart failure reports**, v. 14, p. 321-330, 2017.

WANG, Lumin et al. De novo mutation in the SCN5A gene associated with Brugada syndrome. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 36, n. 6, p. 2250-2262, 2015.

WILDE, Arthur AM; AMIN, Ahmad S. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy. **JACC: Clinical Electrophysiology**, v. 4, n. 5, p. 569-579, 2018.