

# REPERCUSSÕES DAS MUTAÇÕES DO GENE DA CALMODULINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

## REPERCUSSIONS OF CALMODULIN GENE MUTATIONS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Hadassa Vilany Luz<sup>1</sup> , Ana Beatriz Pontes Marreiro<sup>1</sup> , Washington Luís Pereira de Lima Filho<sup>1</sup> , Cibério Landim Macêdo<sup>1</sup> 

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as repercussões das mutações dos genes codificadores da calmodulina no sistema cardiovascular. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados PubMed e Web of Science, utilizando os descritores: “arritmia cardíaca”, “calmodulina”, “síndrome do QT longo” e “morte súbita”. Foram selecionados artigos publicados em inglês nos últimos seis anos, resultando em 714 trabalhos, dos quais 23 preencheram os critérios de inclusão pré-definidos. **Resultados:** Variantes patogênicas da calmodulina afetam os canais cardíacos SK, LTCC e RyR2, o que desregula o controle do cálcio e causa os quadros arrítmicos graves, como Síndrome do QT Longo. Porém, síndromes complexas e formas assintomáticas são expressões clínicas cada vez mais registradas. O diagnóstico considera sinais e sintomas, histórico familiar, estudo genético e eletrocardiográfico. Apesar dos avanços promissores na terapia genética, o tratamento convencional com nadolol ou flecainida ainda é o mais utilizado e com maior eficácia. **Conclusão:** A calmodulinopatia é caracterizada por quadros arrítmicos graves, porém a crescente correlação dessas mutações com formas clínicas sindrômicas e assintomáticas sinalizam uma mudança nos padrões fenotípicos da doença. A compreensão dos mecanismos moleculares e a exploração de novas opções terapêuticas são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

**Descritores:** Arritmia Cardíaca; Calmodulina, Calmodulinopatia.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the repercussions of mutations in calmodulin-coding genes in the cardiovascular system. **Methods:** An integrative literature review was conducted using the PubMed and Web of Science databases, with descriptors: “cardiac arrhythmia,” “calmodulin,” “long QT syndrome,” and “sudden death.” Articles published in English over the past 5 years were selected, resulting in 714 works, of which 23 met the predefined inclusion criteria. **Results:** Pathogenic variants of calmodulin affect the SK, LTCC, and RyR2 cardiac channels, disrupting calcium regulation and leading to severe arrhythmic events, such as Long QT Syndrome. However, complex syndromes and asymptomatic forms are increasingly recorded as clinical expressions. Diagnosis considers signs and symptoms, family history, genetic studies, and electrocardiography. Despite promising advances in gene therapy, conventional treatment with nadolol or flecainide remains the most widely used and effective. **Conclusion:** Calmodulinopathy is characterized by severe arrhythmic episodes; however, the growing correlation of these mutations with syndromic and asymptomatic clinical forms signals a shift in the phenotypic patterns of the disease. Understanding the molecular mechanisms and exploring new therapeutic options are essential to improving clinical outcomes and the quality of life of affected patients.

**Keywords:** Cardiac Arrhythmia, Calmodulin; Calmodulinopathy.

### INTRODUÇÃO

A calmodulina (CaM) é uma proteína multifuncional de ligação ao Ca<sup>2+</sup> que tem o papel de transmissão da sinalização de Ca<sup>2+</sup> em respostas bioquímicas e biomecânicas, realizando assim, alterações nas interações de proteína-proteína. Dessa forma, o CaM regula um amplo espectro de funções celulares, como regulação de

contração, proteólise, metabolismo, expressão gênica e proliferação celular.<sup>1</sup>

CaM é uma proteína de 17 kDa e 149 aminoácidos, que é codificada por três genes distintos em humanos, nomeadamente CALM1, CALM2 e CALM3, cada um dos quais codifica uma proteína CaM idêntica e que contém duas regiões distintas, mas amplamente semelhantes, os lóbulos N e C

1. Afya Faculdade Ciências Médicas, João Pessoa, PB, Brasil.

Correspondência: Hadassa Vilany Luz. Afya Faculdade Ciências Médicas. Av. Monteiro Lobato, 716. João Pessoa, PB, Brasil. hadassavilany@gmail.com  
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2025320238-48>

ligados por uma hélice flexível. Cada lóbulo do CaM contém dois motivos canônicos de ligação ao Ca<sup>2+</sup>, denominados *EF hands*, que expõem superfícies hidrofóbicas que podem ser utilizadas para a ligação de outras proteínas. Desse modo, utilizando os seus dois conjuntos de *EF hands*, a calmodulina fecha-se ao redor de regiões específicas das proteínas-alvo, induzindo rearranjos estruturais nesses parceiros de ligação.<sup>2</sup>

Apesar das propriedades e funções biológicas do CaM terem sido amplamente estudadas desde a sua descoberta, ainda existem limitações à compreensão do complexo Ca<sup>2+</sup>/calmodulina e suas interações. Dessa forma, tendo em vista sua singularidade bioquímica e importância para vida, deve-se esperar que as mutações CALM sejam pouco compatíveis com a vida e, quando presentes, estejam associadas a fenótipos clínicos muito graves, relacionados, sobretudo, a eventos cardíacos. Diferentemente do que se esperava, o espectro fenotípico da calmodulinopatia, uma síndrome de arritmia hereditária causada por mutações no gene CALM, pode incluir também formas assintomáticas, além dos quadros clínicos graves já previstos, havendo a possibilidade de a morte súbita cardíaca ser a primeira apresentação clínica dessa doença.<sup>3</sup>

Desse modo, diante dos questionamentos emergentes acerca dos fenótipos dessa doença, bem como da possibilidade de detecção precoce, dos seus níveis de gravidade e formas de tratamento, o objetivo deste artigo foi analisar as repercussões das mutações dos genes codificadores da calmodulina no sistema cardiovascular.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura mediante a análise dos efeitos da calmodulina no sistema cardiovascular, em pacientes com mutações nos genes codificadores dessa proteína. Para orientar a pesquisa, na primeira fase foi definida a pergunta norteadora: Quais as repercussões de pacientes com mutações no gene da calmodulina no sistema cardiovascular em comparação com pacientes sem essas mutações, considerando a incidência de distúrbios cardiovasculares, como arritmias e cardiomiopatias?

A formulação de uma pergunta de pesquisa e a busca por literatura são passos cruciais para que profissionais da área clínica ou acadêmica encontrem informações de forma eficiente e precisa. A estratégia PICO, que significa P (população/pacientes), I (intervenção), C (comparação/controle) e O (desfecho/outcome), é uma abordagem útil para ajudar a especificar o que uma pergunta de pesquisa deve abordar. Neste artigo, vamos explorar as etapas-chave na criação de uma pergunta de pesquisa e explicar como a estratégia PICO pode ser aplicada.<sup>4</sup>

**Quadro 1.** Estratégias de busca.

Plataforma	Descritores	Resultados
Pubmed	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> ) AND ( <i>Long QT syndrome</i> )	103
Pubmed	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> ) AND ( <i>Sudden Death</i> )	106
Pubmed	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> )	55
Web of science	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> ) AND ( <i>Long QT syndrome</i> )	129
Web of science	( <i>Calmodulin</i> ) AND ( <i>Cardiac Arrhythmia</i> )	321
Total		714

Fonte: Elaborado pelo autor. Microsoft Word.

Assim sendo, a busca de estudos seguiu a estratégia PICO, na qual P se refere à população, Pacientes com mutações no gene da calmodulina; I Análise das repercussões no sistema cardiovascular; C se refere a Pacientes sem mutações no gene da calmodulina; O se refere ao desfecho (outcome) traduzido pela Incidência de distúrbios cardiovasculares (como arritmias, cardiomiopatias etc.). Em seguida, foi efetuada a seleção dos artigos em setembro de 2024, por meio de bases de dados distintas.

Neste artigo, foi empregado o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>5</sup>

## Estratégia de busca

A busca de trabalhos foi efetuada a partir dos descritores: *calmodulin*, *cardiac arrhythmia*, *long QT syndrome* e *sudden death* e suas combinações entre si nas plataformas de pesquisa PubMed e Web of science, como pode ser observado no Quadro 1. Além disso, a fim de aumentar o quantitativo de artigos e com base no seu nível de relevância, também foram incluídos trabalhos provenientes das citações de artigos selecionados nessas bases. De acordo com MeSH, os termos empregados na busca de estudos incluíram: (*calmodulin*) AND (*long QT syndrome*) AND (*sudden death*). A busca foi efetuada em setembro de 2024 e limitada aos artigos em inglês e que tinham sido publicadas entre 2019 e 2024. Ao final da busca, todos os resultados foram analisados e revisados para inclusão de publicações relevantes sobre a temática.

## Base de dados

As pesquisas foram conduzidas em duas bases de dados distintas: Pubmed e Web of science. Cada busca foi realizada por um autor, e em seguida, foram considerados os artigos como elegíveis para que fossem incluídos na revisão. Após concluir a busca em cada base, quaisquer referências duplicadas foram removidas.

## Crítérios de elegibilidade

Cumpre ressaltar que os estudos científicos incluíram publicações de delineamento quantitativo e qualitativo, as quais exploraram avaliar as implicações das mutações no sistema cardiovascular e o espectro fenotípico das alterações cardíacas, além de analisar as funções fisiopatológicas da calmodulina e esclarecer a arquitetura dos genes codificadores da calmodulina e suas mutações, com os seguintes critérios de inclusão: no idioma inglês e português publicados entre 2019 e 2024.

## Termos e modo de busca

Ademais, esta revisão apresenta o mecanismo de ação e eficácia com base em estudos observacionais para as mutações

do gene da calmodulina. Dessa forma, em ambas as bases de dados Pubmed e Web of Science foram empregados os filtros: texto completo; Idioma: Inglês e português; Pesquisa em humanos; nos últimos seis anos. Na Web of Science foram utilizadas duas combinações: (1) *Calmodulin AND Cardiac Arrhythmia AND Long QT syndrome* e (2) *Calmodulin AND Cardiac Arrhythmia*, sendo esta última restrita ao campo "Abstract". Já na Pubmed, além destas combinações, também se usou: (3) *Calmodulin AND Cardiac Arrhythmia AND Long QT syndrome*.

### Critérios de inclusão

Foram incluídos os trabalhos nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, dentro do intervalo temporal dos últimos seis anos, ou seja, de 2019 a 2024 e artigos originais.

#### Critérios de exclusão

Foram excluídas publicações que não estavam em português ou inglês, trabalhos não disponíveis na íntegra, trabalhos que não correspondiam ao assunto proposto, trabalhos repetidos, trabalhos de conclusão de curso, revisões da literatura e trabalhos com conflitos de interesse.

## ANÁLISE DOS ARTIGOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os artigos escolhidos foram examinados em sua totalidade e, minuciosamente, analisados. Isso envolveu uma revisão completa do texto, com o objetivo de extrair todas as informações pertinentes para esta revisão sistemática. As informações relevantes retiradas dos artigos incluíram:

- Registro do tamanho do grupo de participantes em cada estudo, o número de participantes em cada grupo de estudo (se aplicável), existência de parentesco entre os pacientes (se

aplicável), as idades, informações sobre o contexto de diagnóstico, histórico de doenças, condições médicas associadas e quaisquer dados clínicos que tenham relevância para o contexto clínico em análise.

- Descrição da natureza dos programas, softwares e procedimentos utilizados para análise e estudo dos genes e suas mutações.
- Descrição das estruturas genéticas mutadas e as implicações fisiopatológicas verificadas.
- Descrição das terapêuticas utilizadas em cada caso e a resposta dos pacientes a estas.

## RESULTADOS

Com base nos dados obtidos nesta pesquisa, foi viável categorizar a discussão nos tópicos: (1) Calmodulina, (2) Apresentação clínica, (3) Mutações, (4) Diagnóstico e (5) Tratamento.

### Seleção dos estudos

A busca de estudos nas bases de dados Pubmed, Web of science resultou em 714 títulos., destes: 264 na base PUBMED e 450 na base Web of science. Após a leitura de todos os títulos e resumos, 512 foram excluídos por filtros (*full text*, últimos cinco anos e estudos em humanos), 158 após leitura e 22 por duplicação entre as bases e nas próprias bases a partir da mudança de combinações de descritores. Desta forma, dentre os 714 artigos para triagem inicial, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão e através da análise do título e resumo, conforme relevância e critérios, foram selecionados para leitura na íntegra 22 artigos. (Figura 1) Ademais, a partir das citações destes, foi selecionado um artigo, resultando em um escopo de 23 artigos.

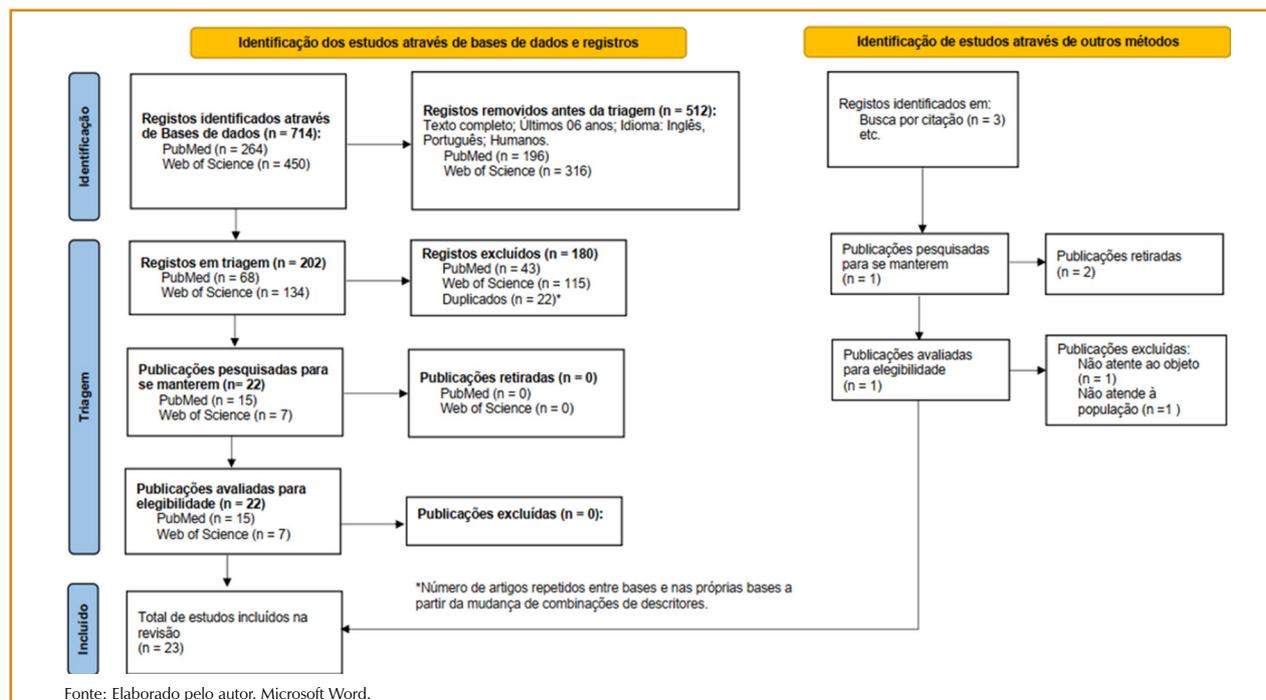


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

### Características dos estudos selecionados

No presente estudo, foram analisados 23 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos, tendo sido apresentado um panorama geral das pesquisas avaliadas. Em relação ao ano de publicação, três foram publicados em 2019, três em 2020, um em 2021, quatro em 2022, sete em 2023 e cinco em 2024.

Desses artigos, dois foram norte-americanos, um do Vietnã, um da Itália, dois do Reino Unido e dois da Dinamarca, sendo um destes últimos publicados em revista norte-americana.

Além disso, foram identificados um do Qatar e outro de Israel, sendo que foram publicados, respectivamente, na Europa e nos Estados Unidos. Quatro trabalhos japoneses, sendo dois publicados em periódicos americanos. Não foi identificada a origem de nove artigos, porém, quatro foram encontrados em periódicos europeus e cinco em norte-americanos. Todos os artigos estavam em inglês e não havia trabalhos nacionais incluídos na amostra.

O Quadro 2 descreve qualitativamente os principais aspectos metodológicos dos estudos selecionados e as especificações das características dos estudos incluídos.

**Quadro 2.** Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática de acordo com título, autor, país, ano, objetivo, base de dados, variáveis e conclusão.

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
clinical presentation of calmodulin mutations: the International Calmodulinopathy Registry Crotti, L. et al. 2023 Eur Heart J	O International Calmodulinopathy Registry (ICalmR) visa definir e vincular a crescente complexidade da apresentação clínica aos mecanismos moleculares subjacentes.	Pubmed	Não há dados concretos para orientar a terapia, e o tratamento atual inclui intervenções antiadrenérgicas farmacológicas e cirúrgicas com bloqueadores dos canais de sódio, frequentemente acompanhados por um cardioversor-desfibrilador implantável.
Clinical characterization of type 1 long QT syndrome caused by C-terminus Kv7.1 variants Kashiwa A. et al. 2024 Heart Rhythm	Investigar as características clínicas e os riscos arrítmicos específicos da variante em pacientes com SQTl portadores de variantes C-terminais Kv7.1.	Pubmed	O risco arrítmico de variantes C-terminais em Kv7.1 na SQTl não é homogêneo, e a localização das variantes pode ser um fator determinante para o prognóstico.
Infanticide vs. inherited cardiac arrhythmias Brohus M. et al. 2021 Europace	Investigar se uma causa genética poderia explicar as mortes das crianças como parte de uma investigação sobre as condenações da mãe.	Pubmed	Uma nova variante funcional da calmodulina (G114R) prevista para causar fibrilação ventricular idiopática, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica ou síndrome do QT longo leve estava presente em duas crianças. Um evento arrítmico fatal pode ter sido desencadeado por suas infecções intercorrentes. Assim, a calmodulinopatia surge como uma explicação razoável para uma causa natural de suas mortes..
Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry Crotti L. et al. 2019 Eur Heart J.	Estabelecer o International Calmodulinopathy Registry (ICalmR) para entender a história natural, as características clínicas e a resposta à terapia de pacientes com uma síndrome de arritmia mediada por CALM.	Pubmed	Calmodulinopatias são amplamente caracterizadas por arritmias com risco de vida induzidas adrenergicamente. As terapias disponíveis são inquietantemente insuficientes, especialmente em CALM-LQTS. A terapia combinada com medicamentos, simpatectomia e dispositivos deve ser considerada.
Calmodulinopathy in Japanese Children - Their Cardiac Phenotypes Are Severe and Show Early Onset in Fetal Life and Infancy Fukuyama M. et al. 2023 Circ J.	Analisar a população pediátrica quanto ao desenvolvimento de quadro de arritmias e morte súbita decorrentes de alterações no gene da calmodulina.	Pubmed	Pacientes com calmodulinopatia apresentaram características cardíacas graves e o início das LAEs ocorreu mais cedo, exigindo diagnóstico e tratamento o mais precocemente possível.
Novel CALM3 Variant Causing Calmodulinopathy With Variable Expressivity in a 4-Generation Family Kato K. et al. 2022 Circ Arrhythm Electrophysiol	Investigar as variantes de CaMe como elas podem apresentar síndrome do QT longo (SQTl) de início precoce, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica ou morte cardíaca súbita.	Pubmed	A variante p.N138K CALM3 prejudica a afinidade de ligação de Ca <sup>2+</sup> da inativação de CaM e I <sub>CaL</sub> , mas potencializa I <sub>Ks</sub> . O fenótipo expresso de forma variável dessa variante, em comparação com variantes LQTS-CaM de novo publicadas anteriormente, provavelmente é explicado por um comprometimento mais brando da inativação de I <sub>CaL</sub> combinada com o aumento de I <sub>Ks</sub> .

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
Novel Calmodulin Variant p.E46K Associated With Severe Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Produces Robust Arrhythmogenicity in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Gao J. et al. 2023 Circ Arrhythm Electrophysiol	Identificar as novas variantes heterozigótas do <i>CALM2</i> p.E46K em pacientes não relacionados com CPVT acompanhados por distúrbios do neurodesenvolvimento	Pubmed	Nós, pela primeira vez, estabelecemos um modelo CPVT iPSC-CM relacionado a CaM que recapitulou características arritmogênicas graves resultantes da ligação dominante de E46K-CaM e facilitação de RyR2. Além disso, as descobertas em testes de drogas baseados em iPSC contribuirão para a medicina de precisão.
The arrhythmogenic N53I variant subtly changes the structure and dynamics in the calmodulin N-terminal domain, altering its interaction with the cardiac ryanodine receptor Holt C. et al. 2020 J Biol Chem	Identificar as mutações nos genes que codificam a calmodulina (CaM) que causam arritmias cardíacas graves, incluindo taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica ou síndrome do QT longo e morte cardíaca súbita.	Pubmed	A mutação N53I na calmodulina não afeta diretamente a coordenação do cálcio, mas altera significativamente a dinâmica intramolecular da proteína e expõe uma superfície hidrofóbica adicional. Essas alterações comprometem a interação do domínio N de CaM com o RyR2, levando ao fenótipo arritmogênico associado a essa mutação.
Single Construct Suppression and Replacement Gene Therapy for the Treatment of All <i>CALM1</i> -, <i>CALM2</i> -, and <i>CALM3</i> -Mediated Arrhythmia Disorders Hamrick SK. et al. 2024 Circ Arrhythm Electrophysiol	Analisar as terapias genéticas de supressão-substituição de prova de princípio para síndrome do QT longo mediada por CaM.	Pubmed	Nós fornecemos a primeira terapia genética de supressão-substituição de prova de princípio para síndrome do QT longo mediada por CaM. A terapia genética CALM-SupRep encurtou o APD90 patologicamente prolongado em linhas de CM pluripotentes derivadas de células-tronco induzidas por síndrome do QT longo mediada por CaM variantes <i>CALM1</i> , <i>CALM2</i> e <i>CALM3</i> . A construção CALM-SupRep única pode ser capaz de tratar todas as calmodulinopatias, independentemente de quais dos 3 genes codificadores de CaM são afetados.
Arrhythmia-Associated Calmodulin E105A Mutation Alters the Binding Affinity of CaM to a Ryanodine Receptor 2 CaM-Binding Pocket Thanassoulas A. et al. 2023 Int J Mol Sci	Investigar e comparar as interações da proteína mutante CaM WT e CaM E105A com dois peptídeos sintéticos que correspondem às duas regiões RyR2 humanas	Pubmed	Nossos dados revelam que a mutação E105A tem um efeito negativo significativo na interação de CaM com ambas as regiões RyR2 na presença e ausência de Ca <sup>2+</sup> , destacando a contribuição potencial dessas duas regiões RyR2 humanas para um bolso de ligação de RyR2 CaM, que pode ser essencial para a associação fisiológica CaM/RyR2 e, portanto, para a regulação do canal.
Calmodulinopathy Associated Long QT Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy With Excessive Trabeculation in a 14-Year-Old Girl Presenting With Ventricular Fibrillation Shauer A. et al. 2024 Circ Genom Precis Med	Analisar ampla gama de expressão fenotípica na doença associada à mutação <i>CALM</i> e apoiar o papel fundamental do CaM nas vias de sinalização relacionadas à dismorfologia cardíaca.	Pubmed	Concluímos recentemente um ensaio de segurança/viabilidade de fase 1 que indicou melhora na sobrevida global e ausência de toxicidade adicional. Este ensaio de fase 2 visa validar a eficácia da intervenção proposta.
Discordance Between Germline and Blood Mosaicism in Calmodulinopathy Bhuiyan ZA. et al. 2023 Circ Genom Precis Med	O estudo destaca a importância do sequenciamento da próxima geração de indivíduos para detectar mosaicismos de baixo nível, especialmente em amostras de DNA de esperma, e propõe o mosaicismos gonossômico paterno como a explicação para os casos de calmodulinopatias observados na família.	Pubmed	Os dados do nosso estudo de acompanhamento de <i>CALM3</i> -D130G ilustram a predominância da linha germinativa sobre o DNA sanguíneo, o que tem significância para geneticistas clínicos no aconselhamento de pacientes com calmodulinopatias. Nossa descoberta também pode promover a reconsideração em casos com variantes de calmodulina patogênicas aparentemente de novo que podem, em vez disso, representar mosaicismos não detectados.

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
Prevalence and Phenotypic Correlations of Calmodulinopathy-Causative CALM1-3 Variants Detected in a Multicenter Molecular Autopsy Cohort of Sudden Unexplained Death Victims Clemens DJ. et al. 2020 Circ Genom Precis Med	Determinar o espectro e a prevalência de variantes patogênicas nos genes CALM1-3 em uma grande coorte multicêntrica de 599 casos de Síndrome da Morte Súbita Infantil (SIDS) e 258 casos de Morte Súbita Inexplicada em Jovens (SUDY), coletados de centros médicos internacionais nos Estados Unidos, Reino Unido e Austrália.	Pubmed	Foi identificada uma variante patogênica em CALM1-3 em 3 de 857 casos de morte súbita inexplicada (0,035%). Nenhuma variante foi encontrada nos casos de SIDS, mas todas as três variantes foram identificadas em casos de SUDY (1,2%), com maior prevalência em mortes ocorridas entre 1 e 10 anos de idade (9,4%).
CPVT-associated calmodulin variants N531 and A102V dysregulate Ca <sup>2+</sup> signalling via different mechanisms Prakash O. et al. 2020 J Cell Sci	Com foco na interação com o receptor de rianodina cardíaca (RyR2), determinar o efeito das variantes N531 e A102V associadas à CPVT nas características estruturais do CaM e nos fluxos de Ca <sup>2+</sup> em células vivas.	Pubmed	Mostramos que a coexpressão de CaM-N531 ou CaM-A102V com RyR2 em células HEK293 aumentou significativamente a duração dos eventos de Ca <sup>2+</sup> ; CaM-A102V exibiu uma frequência menor de oscilações de Ca <sup>2+</sup> . Além disso, mostramos que a atividade de fosforilação de CaMKIIδ (também conhecida como CAMK2D) é aumentada para A102V, em comparação com CaM-WT. Este artigo fornece uma nova visão sobre os mecanismos moleculares das variantes de CaM associadas a CPVT e facilitará o desenvolvimento de estratégias para terapias futuras.
Long QT syndrome-associated calmodulin variants disrupt the activity of the slowly activating delayed rectifier potassium channel. McCormick L. et al. 2023 J Physiol	Caracterizar as propriedades biofísicas e modulatórias de três variantes da calmodulina (CaM) associadas à síndrome do QT longo (LQTS) e investigar suas consequências na função do canal Kv7.1, que é crucial para a repolarização ventricular.	Pubmed	A genotipagem revelou várias mutações CaM associadas à síndrome do QT longo (LQTS), uma síndrome de arritmia cardíaca com risco de vida. Variantes CaM associadas à LQTS (D95V, N97I e D131H) induziram alterações estruturais, alteraram a ligação a Kv7.1 e reduziram I <sub>Ks</sub> . Nossos dados fornecem uma nova visão mecanicista sobre como a relação estrutura-função perturbada das variantes CaM contribui para o fenótipo LQTS.
Long QT syndrome: Identification of a novel de novo mutation of calmodulin in a newborn girl   Biomedical Research and Therapy Nguyen, T. et al. 2022 Biomedical Research and Therapy	Descrever o caso de um recém-nascido vietnamita com uma nova variante no gene CALM2, associada a múltiplas manifestações cardíacas graves, e analisar suas implicações através do sequenciamento completo do exoma (WES) para identificar variantes genéticas raras relacionadas à cardiomiopatia.	Web of science	Os resultados obtidos neste estudo apoiam a abordagem do "painel pan-cardiomiopatia", na qual o diagnóstico molecular da SQTL, a identificação precoce do desenvolvimento de arritmia e o melhor manejo clínico de pacientes com doenças cardiovasculares são aplicados.
Alterations in calmodulin-cardiac ryanodine receptor molecular recognition in congenital arrhythmias. Dal Cortivo G. et al. 2022 Cell Mol Life Sci	Investigar como mutações no lobo C-terminal da calmodulina (CaM), associadas a arritmias, afetam o reconhecimento molecular do receptor de Ryanodina 2 (RyR2) nos cardiomiócitos, e realizar uma caracterização detalhada das interações estruturais, termodinâmicas e cinéticas dessas variantes.	Web of science	As mutações em CaM associadas à arritmia resultaram em alterações específicas na interação com RyR2, incluindo uma taxa mais rápida de dissociação do peptídeo alvo em comparação com a CaM do tipo selvagem. Essas mudanças compartilham características gerais que influenciam as interações alostéricas entre o lobo N-terminal e o RyR2, destacando um possível mecanismo comum para as variantes associadas à arritmia.
Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population - PMC Nagata Y. et al. 2024 PLoS One	Realizamos sequenciamento profundo em 15 genes LQTS conhecidos e 85 candidatos em 556 pacientes com LQTS para identificar novas variantes adicionais relacionadas à LQTS.	Web of science	Foram identificadas novas variantes nos genes KCNQ1, SCN5A, KCNH2, CACNA1C, ANK2, KCNJ5, e RYR2, as quais podem alterar a função dos canais iônicos e contribuir para o desenvolvimento de LQTS. O estudo destaca a importância de se esclarecer a localização e o tipo de disfunção em genes como o RYR2 para distinguir LQTS de outras doenças cardíacas, como a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).

Título/ autor/ ano/ revista	Objetivo	Base de dados	Conclusão
Allosteric changes in protein stability and dynamics as pathogenic mechanism for calmodulin variants not affecting Ca <sup>2+</sup> coordinating residues. Holler CV. et al. 2024 Cell Calcium	Investigar o impacto da variante G113R na estrutura e dinâmica da molécula de calmodulina, tanto na presença quanto na ausência de cálcio, bem como analisar as alterações introduzidas pela mutação em termos de termoestabilidade e dobramento da proteína à temperatura do corpo humano.	Web of science	sugerimos que a dinâmica alterada de apo/CaM pode ser um novo mecanismo geral de doença, definindo baixa afinidade de alvo de cálcio - ou cinética de ligação de Ca <sup>2+</sup> - crítica para coordenação oportuna de canais iônicos essenciais no ciclo de excitação- contração.
Different arrhythmia-associated calmodulin mutations have distinct effects on cardiac SK channel regulation Ledford HA. et al. 2020 J Gen Physiol	Investigar como diferentes mutações associadas à arritmia em calmodulina (CaM) afetam a regulação dos canais SK cardíacos.	Web of science	CaMs mutantes distintos podem resultar em uma redução significativa na ativação dos canais SK, levando a uma diminuição nas principais correntes de repolarização dependentes de Ca <sup>2+</sup> que esses canais mediam. As descobertas neste estudo podem ser generalizáveis para outras interações de CaMs mutantes com proteínas dependentes de Ca <sup>2+</sup> dentro de miócitos cardíacos.
Calmodulin mutations affecting Gly114 impair binding to the NaV1.5 IQ-domain Malene Brohus. et al. 2023 Front. Pharmacol	Entender as variantes missense em genes CALM que codificam a proteína de ligação ao Ca <sup>2+</sup> calmodulina (CaM) que causam arritmias cardíacas graves.	Web of Science	Esses dados sugerem que a interação entre Na <sub>v</sub> 1,5 e CaM é diminuída com certas variantes de CaM, o que pode alterar a corrente de sódio cardíaca, I <sub>Na</sub> . No geral, esses resultados sugerem que o espectro fenotípico de calmodulinopatias pode provavelmente se expandir para incluir características semelhantes a BrS e/ou LQT3.
Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy FUJITA, Shuhei et al; 2019 Pediatrics International	Relatar a mutação do gene calmodulina humano (CALM) que estão relacionadas a síndromes de arritmia hereditárias.	Proviniente de referências	Mutações CALM causam síndrome do QT longo (SQTL), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) e FV idiopática. Este paciente com uma mutação CALM2 p.N98S tinha ambos os fenótipos de SQTL e TVPC.
Genetic Mosaicism in Calmodulinopathy Lisa M. Wren, BS et al; 2019 Circ Genom Precis Med	Ampliar o espectro genótipo-fenótipo das calmodulinopatias com 2 novas mutações e investigar mosaïcismo em 2 famílias afetadas.	Web of Science	Relatamos 2 famílias com mosaïcismo somático associado com calmodulinopatia arritmogênica e demonstram desregulação de canais de Ca <sup>2+</sup> tipo L por 2 novas mutações CaM que afetam o mesmo resíduo. Mosaïcismo parental deve ser suspeitado nas famílias com arritmia fetal inexplicável ou morte fetal combinada com mutação CaM documentada.

Fonte: Elaborado pelo autor. Microsoft Word.

## DISCUSSÃO

### Calmodulina

A Calmodulina (CaM) é uma proteína de ligação ao cálcio que desempenha um papel fundamental como sensor universal de Ca<sup>2+</sup> e mediador de sinalização em todos os organismos. Tal proteína se apresenta com 148 aminoácidos distribuídos em dois lóbulos (N e C) que agem amplamente independentes um do outro. O lóbulo N tem afinidade menor com o Ca<sup>2+</sup> do que o lóbulo C, capacitando o CaM a detectar concentrações de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) em uma ampla faixa.<sup>6</sup> Além disso, a calmodulina apresenta variantes patogênicas em cada um dos três genes (CALM1, CALM2 e CALM3) que codificam a proteína sensora de Ca<sup>2+</sup> que estão associadas a síndrome de arritmia cardíaca com risco de vida denominada calmodulinopatia.<sup>7</sup> Dessa forma, nos estudos analisados, verifica-se que o CaM atua como um sensor de Ca<sup>2+</sup> para vários canais iônicos e transportadores, como o SK, o LTCC (canal de cálcio tipo L) e o RyR2 (receptor de rianodina 2), desempenhando

um papel crucial na regulação da excitabilidade cardíaca.<sup>8</sup>

Assim, os alvos SK são canais independentes e controlados por variações de Ca<sup>2+</sup> intracelular. Esses canais possuem um domínio de ligação altamente conservado para CaM, sendo ativados pela ligação e desvinculação do Ca<sup>2+</sup>. Assim, o CaM se apresenta como um sensor de alta afinidade para os canais SK. Ademais, é possível observar que as correntes SK são expressas tanto nos cardiomiócitos, quanto nas células de Purkinje cardíacas, o que demonstra ser o provável local de origem das arritmias cardíacas, inclusive em pacientes com síndromes de arritmias hereditária.<sup>2</sup>

Nos últimos anos as funções dos canais SK no coração foram extensivamente estudadas, sendo apresentado atualmente o polimorfismo nos genes KCNN, que codificam os canais SK, que estão associados à fibrilação atrial. Além disso, os canais SK irão desempenhar um papel importante na remodelação elétrica durante a fibrilação atrial e as insuficiências cardíacas, que podem ser um novo alvo terapêutico contra arritmias atriais.<sup>2</sup>

Em relação ao canal LTCC (canal de cálcio tipo L), ele serve como um alvo importante para o CaM e para sua desregulação, estando fortemente ligada a arritmias.<sup>8</sup> Além disso, o receptor de Rianodina (RyR2) está entre os principais canais de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático em cardiomiócitos.<sup>9</sup> Ele é ativado pelo Ca<sup>v</sup>V que entra no miócito através do Ca<sup>2+</sup> ou por uma alta concentração luminal de Ca<sup>2+</sup> do retículo sarcoplasmático, enquanto é inibido pelo CaM em concentrações diastólicas e sistólicas de Ca<sup>2+</sup>.<sup>10</sup>

### Apresentação clínica

As calmodulinopatias são síndromes arrítmicas raras de acometimento precoce relacionadas com mutações em qualquer um dos três genes codificados da CaM, e suscitaram as primeiras investigações referente ao seu desenvolvimento na população devido à observação de casos fatais da doença. Desse modo, em 2019, foi desenvolvido o Registro Internacional de Calmodulinopatia (ICalmR),<sup>11</sup> com sua última atualização em 2023,<sup>3</sup> a qual trouxe um incremento da amostra de casos identificados, mais 66 além dos 74 já registrados, e a compreensão de que a calmodulinopatia possui apresentações pleiotrópicas, o que compreende desde canalopatias puras até formas síndrômicas. Portanto, entre os portadores das mutações CALM, identificou-se dois principais fenótipos: Síndrome do QT Longo (SQTL), caracterizada pelo prolongamento da repolarização, e a Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC), definida por arritmias ventriculares induzidas por exercício. Além destas, mutações com fenótipos mistos também foram descritos, ou seja, presença simultânea de SQTL e TVPC, bem como a Fibrilação Ventricular idiopática (FVI), outra apresentação não tão bem definida quanto às duas primeiras formas.<sup>12</sup>

De acordo com dados de Crotti,<sup>3,8</sup> os indivíduos acometidos são principalmente do sexo masculino e de ascendência europeia, tendo sido verificado que a maioria deles era sintomática e que metade da população avaliada já havia apresentado seu primeiro evento cardíaco antes dos seis anos de idade. Todavia, em comparação à primeira coorte, avaliou-se uma redução significativa em qualquer evento cardíaco, eventos arrítmicos maiores (MAE), choques apropriados do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) e morte súbita cardíaca (MSC) ao longo de um período comparável de acompanhamento do nascimento ao último contato. O principal gatilho para os eventos cardíacos, independentemente do fenótipo e principais subtipos, foi a estimulação adrenérgica, apesar de que os MAE também podiam ocorrer na ausência de qualquer excitação conhecida, especialmente entre as crianças pequenas. O subtipo mais prevalente e grave é o SQTL, seguido da TVPC que junto da forma mista, compreendem mais de 80% dos indivíduos, seja com ou sem sintomas. O aumento do fenótipo misto, bem como a sua mudança do padrão de dominância de SQTL para TVPC alerta para a necessidade de reavaliação constante do diagnóstico e cautela antes de categorizar os pacientes.<sup>13</sup>

A apresentação clínica da calmodulinopatia, geralmente grave e de início neonatal e, às vezes, pré-natal, inclui bradicardia fetal, taquicardia/fibrilação ventricular e parada cardíaca durante a infância.<sup>7</sup> Todavia, em pacientes com idade mais avançada, os sinais e sintomas podem ser relativamente mais

leves, como a síncope,<sup>14,12</sup> descrevendo fenótipos brandos que são cada vez mais identificado e que estão mudando o cenário clínico até então conhecido. Essa premissa parece ter relação com a redução da verificação de variantes do tipo “de novo” e o aumento no número de casos familiares, implicando que os sujeitos positivos para a variante CALM possam atingir a idade adulta e sejam capazes de procriar, um marcador de gravidade clínica reduzida. Ademais, o entendimento da calmodulinopatia também como uma doença síndrômica parte da identificação da existência concomitante de formas clínicas cardíacas e extracardíacas, envolvendo miocardiopatias, cardiopatias congênitas, anormalidades neurodesenvolvimentais e/ou neurológicas, como autismo, TDAH, deficiência intelectual, epilepsia e convulsões, demonstrando similaridades com outras enfermidades como a Síndrome de Timothy.<sup>3</sup>

### Mutações

A existência de fenótipos distintos e o grau de severidade dos sintomas aparentam ser determinados por três grandes fatores: (1) localização da variante, (2) aminoácido substituído e (3) subconjunto do gene da calmodulina (CALM1, CALM2, CALM3) afetado. Desse modo,<sup>15</sup> apontou que a variante p.N98S quando no CALM1, manifestou-se como TVPC, enquanto no CALM2 como SQTL, todavia, em um outro estudo,<sup>16</sup> foi relatado um caso de CALM2 N98S com ambos TVPC e SQTL. No tocante à substituição de aminoácido, a variante CALM2 p.D96V apresentou quadro clínico fatal e p.D96G apenas síncope,<sup>15</sup> Nessa perspectiva,<sup>17</sup> dentre três variantes do resíduo E141, CALM3 p.E141K, CALM1 p.141V e CALM1-E141G que estão associadas com severo LQTS, essa síndrome leva à síncope torsadogênica, convulsões, parada cardíaca abortada e morte cardíaca súbita (MSC),<sup>18</sup> destacou-se a CALM3 p.E141K como mais grave, pois a substituição por lisina, um resíduo carregado positivamente, perturba mais intensamente a afinidade de ligação ao Ca<sup>2+</sup> no motivo EF-hand em comparação às substituições neutras por glicina (E141G) e valina (E141V). Em contrapartida, verificou-se que mutações diferentes podem se manifestar de modo semelhante, prova disso é a CALM2 p.E141K, cuja expressão clínica lembra a da CALM3 p.E141K, e a CALM2 p.D96V que se manifestaram como SQTL e são similares a Síndrome de Timothy.<sup>15</sup>

Ademais, a ocorrência de expressões síndrômicas da doença também retrata a influência da localização genética, pois a CALM2 p.E46K, localizada fora das regiões de ligação ao cálcio, entre EF hand I e II, foi associada a desordens neurológicas e de desenvolvimento, bem como manifestações cardíacas semelhantes ao CPVT. Nos pacientes com mutações “de novo”, o mosaïcismo é sugerido como explicação para a recorrência de mutações da calmodulina apesar de pais assintomáticos.<sup>15</sup>

As mutações E46K e N98S demonstraram um aumento significativo nas ondas anormais de CA<sup>2+</sup>, bem como a diminuição da amplitude dos transientes, indicando um aumento do vazamento de CA<sup>2+</sup> do retículo sarcoplasmático (SR) nessas células. Além disso, essas mutações afetam diretamente o manuseio de CA<sup>2+</sup> em células cardíacas de IPSC. Assim, observa-se que o vazamento de CA<sup>2+</sup> do SR está significativamente aumentado nas células mutantes E46K e N98S. A variante E46K apresentou alterações mais

severas no vazamento e na carga em comparação à N98S. Esses demonstraram que a disfunção do SR contribui para a arritmogenicidade, sendo E46K mais impactante.<sup>8</sup>

Um estudo, a partir da análise de células HEK 293 com plasmídeos de expressão de SK, mostrou que mutações relacionadas com o fenótipo SQTL reduzem significativamente as correntes SK e exibem um efeito dominante-negativo (DN), significando que essas mutações não só atrapalham os canais alterados, mas também interferem nos canais normais presentes nas células, efeito verificado em um sistema de expressão heteróloga (onde os genes são introduzidos em células que normalmente não os expressariam) quanto nas correntes SK endógenas em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes humanas (hiPSC-CMs). Em contraste, a mutação F90L substitui fenilalanina por leucina que afeta interação entre apo-CaM e o domínio de ligação de CaM (CaMBD) nos canais SK sem apresentar o efeito DN, causando um efeito inibitório modesto. Esses insights ajudam a esclarecer como essas mutações impactam os canais iônicos dependentes de Ca<sup>2+</sup> e a repolarização cardíaca, fornecendo uma base para correlacionar os genótipos com fenótipos em pacientes com calmodulinopatias.<sup>2</sup> Nessa mesma perspectiva de correlação genótipo-fenótipo, Kashiwa avaliou as variantes C-terminais em Kv7.1. R366W e p.T587M apresentaram pior clínica e prognóstico que outras variantes C-terminais, o que pareceu ter relação com a localização dessas variantes em regiões altamente conservadas e funcionalmente essenciais perto das hélices A e D, que se associam à ligação da calmodulina e à tetramerização, caracterizando um risco arritmico não homogêneo.<sup>19</sup>

D95V, N97I e D131H são variantes do gene CaM que estão associadas com a síndrome de QT longo e atuam na desregulação dos canais de regulação tardia de potássio (IKs), a ligação da calmodulina com esses aparelhos biológicos é crucial no processo de repolarização ventricular restabelecendo o potencial de repouso, no entanto quando os canais estão ligados com as variantes defeituosas de CaM há ativações insuficientes ou inadequadas do canal causando a repolarização prolongada, perceptível no intervalo QT, o que aumenta o risco de arritmias ventriculares malignas, como a torsades de pointes.<sup>20</sup>

As mutações G114R e G114W reduzem muito a interação da CaM com o domínio IQ do canal de sódio NaV1.5, principalmente em concentrações de Ca<sup>2+</sup> correspondentes ao estado de repouso dos cardiomiócitos, o que pode alterar a função do canal, resultando em uma menor probabilidade de abertura dele (associada à Síndrome de Brugada) ou em aumento da corrente de sódio tardia (associada ao LQT3). Esses efeitos sugerem uma “perda de função” ou “ganho de função” do canal, podendo explicar a variabilidade fenotípica observada entre os portadores das mutações e que destacam a necessidade de investigar sistematicamente os genes CALM em pacientes com arritmias cardíacas inexplicadas com objetivo de diagnósticos e tratamentos personalizados.<sup>21</sup>

A mutação E105A, por sua vez, influencia significativamente na ligação da calmodulina com o receptor de rianodina 2 (RyR2), essa substância desempenha papel crucial para a manutenção dos níveis de controle de cálcio intracelular do coração e para a normalidade da contratilidade da

musculatura cardíaca, dessa forma a perda da capacidade do CaM de se ligar ao RyR2 impede a manutenção da função de regular a concentração de cálcio no coração, o que fomenta os mecanismos moleculares que causam a arritmia hereditária.<sup>22</sup>

Ademais, as mutações N53I e A102V associadas ao CPVT induzem perturbações sutis na estrutura local, a TVPC é caracterizada por arritmias ventriculares fatais e está intimamente associado com as variantes do gene da calmodulina N532I e o A102V que são responsáveis pela sinalização do cálcio intramuscular, assim tais mutações atuam de maneira a interromper a regulação do cálcio no coração, desencadeando disfunções elétricas graves e disfuncionais.<sup>23</sup> A N531I desregula a capacidade da calmodulina de se ligar aos canais de cálcio dos retículos sarcoplasmáticos cardíacos levando a uma liberação descontrolada do cálcio, resultando em um aumento da concentração de cálcio e assim desencadeando a arritmias cardíacas. A A102V afeta a forma como a calmodulina interage com proteínas presentes nos canais de cálcio da membrana das células cardíacas, levando assim ao fomento da desregulação da entrada de cálcio nas células, repercutindo diretamente nos distúrbios de contratilidade e ritmo cardíaco.<sup>24</sup>

A mutação G113R na calmodulina causa mudanças estruturais significativas, especialmente na hélice VI, alterando o padrão de ligações de hidrogênio e a conformação do resíduo R113. Essas modificações resultam em maior estabilidade na forma apo (sem cálcio) e menor na forma Ca/CaM (ligada ao cálcio), além de afetar a flexibilidade conformacional, o que reduz a afinidade pelo íon Ca<sup>2+</sup> e a capacidade de mantê-lo conectado. Isso implica em menor eficiência de resposta da calmodulina aos sinais celulares e afeta sua interação com moléculas-alvo intracelulares, podendo impactar negativamente funções dependentes de cálcio, como a regulação do ritmo cardíaco.<sup>6</sup>

## Diagnóstico

Para estabelecer o diagnóstico do fenótipo e a correlação deste com o genótipo, os estudos avaliaram mudanças no eletrocardiograma (ECG), testes genéticos, aspectos clínicos e história pessoal e familiar dos pacientes, incluindo presença de comorbidades e informações sobre o período fetal-perinatal. Em relação aos testes genéticos, verificou-se que as variantes incluídas nos estudos foram identificadas por um ou mais dos seguintes métodos: sequenciamento de Sanger, sequenciamento do exoma completo (WES), sequenciamento direcionado de próxima geração (NGS).<sup>3,15</sup> Diagnosticou-se SQTl quando QTc  $\geq 450$  ms para homens e  $\geq 460$  ms para mulheres ou prolongamento do QTc ( $\geq 480$  ms) conduzido por um teste de estresse de exercício, apesar de QTc limítrofe no repouso (dentro de 440–450 ms). Já TVPC foi definida pela presença de TV bidirecional, TV polimórfica ou FV documentadas por meio de um teste de estresse de exercício e/ou um ECG ambulatorial na ausência de prolongamento do QT.<sup>15</sup>

Tendo em vista que calmodulinopatia pareceu não ser rara em pacientes jovens que sofreram eventos arritmicos letais e a importância do diagnóstico precoce e acurado para eficácia terapêutica, países, como o Japão, possuem um programa escolar baseado em ECG para detecção de crianças que estão em risco de LAEs.<sup>15</sup>

## Tratamento

Apesar da dificuldade de formular um tratamento eficiente com a utilização das terapias convencionais, como a utilização de betabloqueadores ou desfibriladores, que em diversas situações não conseguem evitar eventos cardíacos graves ou fatais, se observa avanços significativos no tratamento das arritmias graves associada às mutações nos genes CALM1, CALM2 e CALM3, como a síndrome de QT longo. A terapia genética intitulada de CALM-SupRep se apresenta como uma forma eficiente de solucionar as disfunções causadas no tecido cardíaco a partir das variantes do gene CALM. Analisa-se a possibilidade de supressão do gene defeituoso e causador das disfunções e sua substituição por uma versão saudável, essa técnica inovadora além de aumentar a resolatividade do tratamento pode ser aplicada de forma abrangente, pois ao fazer a substituição do gene defeituoso conseguimos corrigir mutações nas três variações de CALM, o que simplifica o tratamento permitindo uma maior chance de sucesso. Ademais em estudos com modelos pré-clínicos já se comprovou a eficácia com a redução de sintomas arritmicos e normalização do ritmo cardíaco.<sup>25</sup>

Em relação ao tratamento farmacológico, é possível considerar dois antiarrítmicos principais para o manejo da calmodulinopatia: nadolol (0,5 - 1,5 umol/L) e flecainida (0,5 - 2,4 umol/L). Esses dois medicamentos apresentam ação de suprimir as ondas anormais de Ca<sup>2+</sup> de maneira dose dependente.<sup>8</sup> Sendo assim, de maneira singular, o nadolol, um B-bloqueador não seletivo, é frequentemente preferido, pois é capaz de diminuir a incidência e a gravidade das arritmias ventriculares nos pacientes com TVPC, em comparação com outros B-bloqueadores.<sup>26</sup> Os B-bloqueadores mostraram ser eficazes no tratamento dos eventos arritmicos letais, apesar de na insuficiência cardíaca grave, a terapia ter sido complicada e incontrolável.<sup>15</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Tsai WC, Chen PS, Rubart M. Calmodulinopathy in inherited arrhythmia syndromes. *Tzu Chi Med J.* 2021;33(4):339-44.
2. Ledford HA, Park S, Muir D, Woltz RL, Ren L, Nguyen PT, et al. Different arrhythmia-associated calmodulin mutations have distinct effects on cardiac SK channel regulation. *J Gen Physiol.* 2020;152(12):e202012667.
3. Crotti L, Spazzolini C, Nyegaard M, Overgaard MT, Kotta MC, Dagradi F, et al. Clinical presentation of calmodulin mutations: the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J.* 2023;44(35):3357-3370.
4. Santos MARC, Galvão MGA. A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. *Resid Pediatr.* 2014;4(2):53-56
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
6. Holler CV, Petersson NM, Brohus M, Niemelä MA, Iversen ED, Overgaard MT, et al. Allosteric changes in protein stability and dynamics as pathogenic mechanism for calmodulin variants not affecting Ca<sup>2+</sup> coordinating residues. *Cell Calcium.* 2024;117:102831.
7. Bhuiyan ZA, Bdier A, Al-Aama JY, Abramova T, George AL Jr. Discordance Between Germline and Blood Mosaicism in Calmodulinopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(4):e003695.
8. Gao J, Makiyama T, Yamamoto Y, Kobayashi T, Aoki H, Maurissen TL, et al. Novel Calmodulin Variant p.E46K Associated With Severe Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Produces Robust Arrhythmogenicity in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023;16(3):e011387.
9. Dal Cortivo G, Barracchia CG, Marino V, D'Onofrio M, Dell'Orco D. Alterations in calmodulin-cardiac ryanodine receptor molecular recognition in congenital arrhythmias. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(2):127.

Já a flecainida, é um medicamento antiarrítmico de classe Ic, que tem sido usada como uma terapia eficaz na prevenção de arritmias em pacientes com TVPC refratários a terapias com B-bloqueadores, bem como, na atuação para resgatar a amplitude transitória de Ca<sup>2+</sup> diminuída em iPSC-CMs E46K. Além disso, observou-se em estudos recentes que a flecainida pode apresentar dois mecanismos: bloqueio direto dos canais RyR2 e inibição dos canais de Na<sup>+</sup>. Logo, nota-se que tal medicação age diretamente no aumento de Ca<sup>2+</sup> do retículo sarcoplasmático, representando uma amplitude transitória de Ca<sup>2+</sup> aumentada e na inibição dos canais de Na<sup>+</sup> para reduzir a probabilidade de pós-despolarização. Dessa forma, é possível afirmar que a flecainida pode ser uma terapia eficiente em TVPC em associação com CALM2 p. E46K.<sup>8</sup>

## CONCLUSÃO

As variantes patogênicas da calmodulina afetam sobretudo os canais cardíacos SK, LTCC e RyR2, o que corrompe a regulação do cálcio e predispõe aos quadros arritmicos característicos da calmodulinopatia, em especial, SQTL e TVPC. Apesar desses clássicos fenótipos, formas sindrômicas complexas e assintomáticas têm sido cada vez mais documentadas. Avanços significativos na terapia genética CALM-SupRep foram visualizados, todavia, o tratamento convencional com antiarrítmicos ou desfibriladores ainda é o mais eficaz. Desse modo, foi possível analisar que a calmodulinopatia representa um campo dinâmico e promissor de pesquisa, onde a compreensão dos mecanismos moleculares e a exploração de novas opções terapêuticas são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados, oferecendo esperança para uma correção mais eficaz das disfunções cardíacas.

10. Holt C, Hamborg L, Lau K, Brohus M, Sørensen AB, Larsen KT, et al. The arrhythmogenic N531 variant subtly changes the structure and dynamics in the calmodulin N-terminal domain, altering its interaction with the cardiac ryanodine receptor. *J Biol Chem.* 2020;295(22):7620-7634.
11. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau AE, Beckmann BM, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J.* 2019;40(35):2964-2975.
12. Clemens DJ, Gray B, Bagnall RD, Tester DJ, Giudicessi JR, Maleszewski JJ, et al. Prevalence and Phenotypic Correlations of CalmodulinopathyCausative CALM1-3 Variants Detected in a Multicenter Molecular Autopsy Cohort of Sudden Unexplained Death Victims. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(6):e003032.
13. Nagata Y, Watanabe R, Eichhorn C, Ohno S, Aiba T, Ishikawa T, et al. Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population. *PLoS One.* 2022;17(12):e0277242.
14. Brohus M, Arsov T, Wallace DA, Jensen HH, Nyegaard M, Crotti L, et al. Infantile vs. inherited cardiac arrhythmias. *Europace.* 2021;23(3):441-450.
15. Fukuyama M, Horie M, Kato K, Aoki H, Fujita S, Yoshida Y, et al. Calmodulinopathy in Japanese Children - Their Cardiac Phenotypes Are Severe and Show Early Onset in Fetal Life and Infancy. *Circ J.* 2023;87(12):1828-1835.
16. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, et al. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. *Pediatr Int.* 2019;61(9):852-858.
17. Wren LM, Jiménez-Jáimez J, Al-Ghamdi S, Al-Aama JY, Bdeir A, Al-Hassnan ZN, et al. Genetic Mosaicism in Calmodulinopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(9):375-385.

18. Nguyen THN, Bui CB, Nguyen VTV, Nguyen MC, Vu NTT, Nguyen MH. Long QT syndrome: Identification of a novel de novo mutation of calmodulin in a newborn girl. *Biomed. Res. Ther.* 2022;9(1):4822-31.
19. Kashiwa A, Itoh H, Makiyama T, Wada Y, Ozawa J, Kato K, et al. Clinical characterization of type 1 long QT syndrome caused by C-terminus Kv7.1 variants. *Heart Rhythm.* 2024 ;21(7):1113-1120.
20. McCormick L, Wadmore K, Milburn A, Gupta N, Morris R, Held M, et al. Long QT syndrome-associated calmodulin variants disrupt the activity of the slowly activating delayed rectifier potassium channel. *J Physiol.* 2023;601(17):3739-3764.
21. Brohus M, Busuioac AO, Wimmer R, Nyegaard M, Overgaard MT. Calmodulin mutations affecting Gly114 impair binding to the NaV1.5 IQ-domain. *Front Pharmacol.* 2023;14:1210140.
22. Thanassoulas A, Theodoridou M, Barrak L, Riguene E, Alyaarabi T, Elrayess MA, et al. Arrhythmia-Associated Calmodulin E105A Mutation Alters the Binding Affinity of CaM to a Ryanodine Receptor 2 CaM-Binding Pocket. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15630.
23. Prakash O, Held M, McCormick LF, Gupta N, Lian LY, Antonyuk S, et al. CPVT-associated calmodulin variants N53I and A102V dysregulate Ca<sup>2+</sup> signalling via different mechanisms. *J Cell Sci.* 2022;135(2):jcs258796.
24. Shauer A, Horowitz-Cederboim S, Mor-Shaked H, Durst R, Zwas DR, Belhassen B. Calmodulinopathy Associated Long QT Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy With Excessive Trabeculation in a 14-Year-Old Girl Presenting With Ventricular Fibrillation. *Circ Genom Precis Med.* 2024;17(1):e004163.
25. Hamrick SK, Kim CSJ, Tester DJ, Gencarelli M, Tobert KE, Gluscevic M, et al. Single Construct Suppression and Replacement Gene Therapy for the Treatment of All CALM1-, CALM2-, and CALM3-Mediated Arrhythmia Disorders. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024;17(8):e012036.
26. Kato K, Isbell HM, Fressart V, Denjoy I, Debbiche A, Itoh H, et al. Novel CALM3 Variant Causing Calmodulinopathy With Variable Expressivity in a 4-Generation Family. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(3):e010572.