

# **ESTUDO *IN VITRO* DO EFEITO DA HIPERCALEMIA E DA HIPOCALEMIA SOBRE ARRITMIAS INDUZIDAS POR TIORIDAZINA EM CORAÇÃO ISOLADO DE RATO**

**Marília Pissato Ferreira<sup>1</sup>; Tiago Rodrigues<sup>2</sup>; Carlos Marcelo G. de Godoy<sup>3</sup>**

Estudante do Curso de Farmácia; e-mail: mariliapissato@gmail.com<sup>1</sup>

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: trodrigues@umc.br<sup>2</sup>

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: mgodoy@umc.br<sup>3</sup>

**Área do conhecimento: Eletrofisiologia Cardíaca**

**Palavras-chave: Tioridazina; Arritmia; Langendorff; Eletrocardiograma**

## **INTRODUÇÃO**

O uso das Fenotiazinas, que é uma droga antipsicótica associada à morte súbita, tem como um dos seus efeitos adversos o alargamento do intervalo QT do eletrocardiograma, precedendo taquicardia ventricular e *Torsades de Pointes* (REILLY *et al.*, 2000). Se por um lado, a ação das fenotiazinas está clara em relação ao alargamento do intervalo QT, por outro, a ação destes fármacos na variação dos intervalos PR, QRS e RR ainda necessita de mais estudos que auxiliem a descrição dos fenômenos arrítmicos associados, como por exemplo, o bloqueio atrioventricular total. Em geral, a cardiotoxicidade dos antipsicóticos, incluindo os Fenotiazínicos, como a Tioridazina, relaciona-se à habilidade destas drogas antagonizarem os canais de K<sup>+</sup> voltagem-dependentes (MENKES & KNIGHT, 2002). A repolarização dos miócitos cardíacos ventriculares deve-se principalmente às correntes de K<sup>+</sup>. A Tioridazina dispara arritmias graves por atenuar as correntes K<sup>+</sup> retificadoras (CHOI *et al.*, 2005), mas pouco se sabe sobre como evitá-las. Portanto, é de fundamental importância estudos básicos que aprofundem a compreensão do papel desta corrente iônica na inducibilidade e/ou bloqueio destas arritmias.

## **OBJETIVOS**

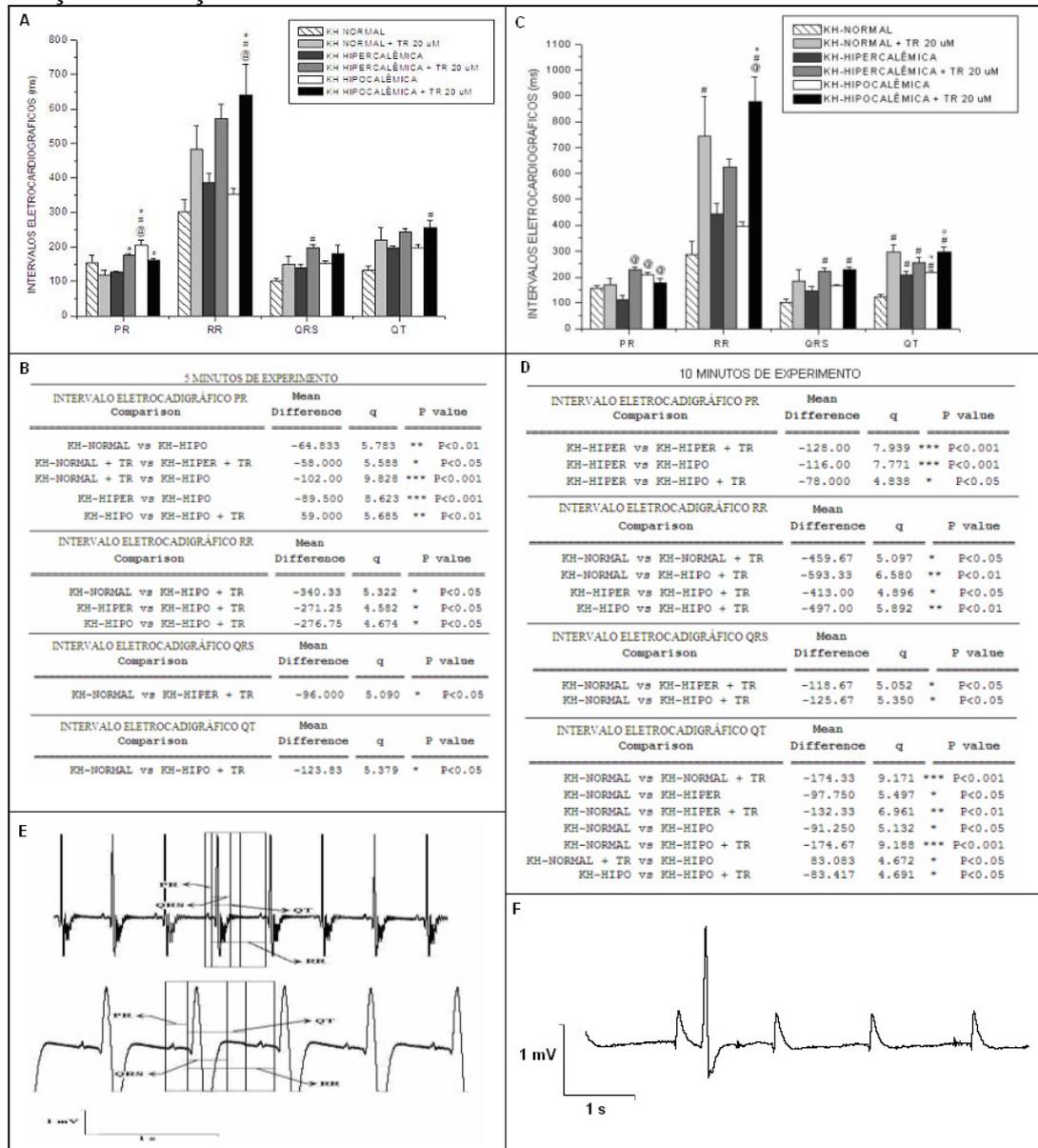
Avaliar a inducibilidade de arritmias por Tioridazina nas condições de hiper e hipocalemia e, determinar os parâmetros eletrocardiográficos nestas condições.

## **METODOLOGIA**

Foram utilizados corações isolados de Ratos Wistar, machos, adultos, sacrificados por concussão cerebral. A solução de perfusão utilizada é a de Krebs-Henseleit, pH 7,4, aquecida e constantemente carbogenada (KH-NORMAL, N= 3). Os corações isolados foram montados na preparação de Langendorff. Em todos os experimentos os corações foram estabilizados por 40 minutos com solução KH-NORMAL até ocorrer a troca de solução. Os intervalos eletrocardiográficos RR, PR, QRS e QT foram medidos a cada cinco minutos na ausência (KH-HIPER, N= 5 e KH-HIPOCALÊMICA, N= 5) ou na presença de droga arritmogênica, Tioridazina (TR) (KH-NORMAL + TR, N= 4), concentração de 20 µM, e na vigência de hiper (KH-HIPERCALÊMICO + TR, N= 4) e hipocalemia (KH-HIPOCALÊMICO + TR, N= 4). A pressão ventricular esquerda, e o fluxo de perfusão foram medidos para acompanhar a viabilidade da amostra. O eletrocardiograma (ECG) foi armazenado por sistema de aquisição de dados. Um conjunto de experimentos foi realizado para a padronização do efeito da Tioridazina na solução de perfusão padrão, hipercalêmica e hipocalêmica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1 ilustra-se as alterações nos intervalos do ECG, PR, RR, QRS e QT em relação à condição controle.



**Figura 1 – A:** Intervalos eletrocardiográficos PR, RR, QRS e QT nas condições de controle, na presença de TR (KH-NORMAL + TR), hipercalêmia (KH-HIPERCALÊMICO), hipercalêmia na presença de TR (KH-HIPERCALÊMICO +TR), hipocalêmia (KH-HIPOCALÊMICO) e hipocalêmia na presença de TR (KH-HIPOCALÊMICO + TR) nos primeiros 5 minutos de experimento. Há diferenças estatisticamente significativas em relação ao: “#” KH-NORMAL, “\*” KH-NORMAL + TR; “@” KH-HIPERCALÊMICO. **B:** Análise de variância aplicada aos intervalos eletrocardiográficos nas condições testadas nos primeiros 5 minutos de experimento. **C e D:** Mesmos intervalos eletrocardiográficos e análises estatísticas nas condições experimentais de A e C, nos 10 minutos de experimento. **E:** Eletrocardiograma durante a estabilização do coração isolado e aos quinze minutos de perfusão da 20 μM de Tioridazina. São indicados os intervalos PR, RR, QRS e QT. Durante a estabilização os intervalos PR (64,5 ms), RR (451,5 ms), QRS (129 ms) e QT (193,5 ms) não foram alterados. Aos quinze minutos de ação da droga os intervalos PR (161 ms), RR (645 ms), QRS (274 ms), QT (435,5 ms) sofreram aumento significativo. **F:** Eletrocardiograma após 12 minutos de perfusão de KH-HIPOCALÊMICA + TR 20 μM, nota-se o início do Bloqueio Átrio-ventricular total.

Todos os intervalos eletrocardiográficos, PR, RR, QRS e QT sofreram alterações significativas no decorrer do experimento. INTERVALO PR: Na condição de KH-HIPER + TR, antes da troca de solução o intervalo PR era de 111 ms, após 5 minutos de perfusão de KH-HIPER + TR o intervalo PR foi de 176 ms, passados 10 minutos de

perfusão este intervalo aumentou para 227 ms, quando comparado ao controle que variou de 154 ms para 160 ms aos 5 minutos e para 156 ms aos 10 minutos. Na condição de KH-HIPO + TR, antes da troca de solução o intervalo PR era de 128 ms, após 5 minutos da troca de solução o intervalo foi de 160 ms. Quando comparado à variação que ocorreu na condição de KH-HIPO de 210 ms para 204 ms no mesmo tempo de experimento nota-se variação significativa deste intervalo na dada condição. Na condição de KH-NORMAL + TR nota-se aumento significativo do intervalo PR aos 10 minutos da troca de solução, de 121 ms que se tinha no momento de estabilização aumentou-se para 169 ms. INTERVALO RR: Na condição de KH-HIPO + TR, antes da troca de solução o intervalo RR era de 484 ms, após 5 minutos de perfusão de KH-HIPO + TR era de 641 ms, passados 10 minutos foi de 879 ms, quando comparado ao KH-NORMAL que variou de 355 ms, para 301 e 285 ms respectivamente após 5 e 10 minutos da troca da solução. KH-HIPO de 362 ms antes da troca de solução foi para 352 e 397 respectivamente nos tempos de 5 e 10 minutos após a troca de solução. Nota-se variação e aumento significativo do intervalo RR em hipocalemia na presença de TR. Na condição de KH-NORMAL + TR o intervalo era de 471ms antes de troca de solução, e variou após 10 minutos da troca da solução para 745 ms. Nota-se também aumento significativo deste intervalo. Já na condição de KH-HIPER + TR o intervalo RR variou de 420 ms para 623 ms após 10 minutos da troca de solução. INTERVALO QRS: Na condição de KH-HIPER + TR, antes de troca de solução o intervalo QRS era de 133 ms, variou para 197 e 220 ms respectivamente após 5 e 10 minutos da troca de solução, quando comparado à condição de KH-NORMAL. Nota-se aumento e variação significativa do intervalo na condição de hipercalemia na presença de TR. Já na condição de KH-HIPO + TR, quando comparada à condição de KH-NORMAL. Na solução de controle na presença de TR, KH-NORMAL + TR, o intervalo QRS variou de 134 ms no momento de estabilização para 184 ms após 10 minutos da troca de solução. INTERVALO QT: Na condição de KH-HIPO + TR observa-se aumento significativo do intervalo QT quando comparado à condição de KH-NORMAL e KH-HIPO, antes da troca de solução na condição de KH-HIPO + TR o intervalo QT era de 182 ms, passados 5 e 10 minutos respectivamente o intervalo variou para 256 e 297 ms, enquanto na condição de KH-NORMAL este intervalo era de 152 ms antes da troca de solução e de 132 e 123 ms após respectivamente 5 e 10 minutos passados da troca de solução, já na condição de KH-HIPO, o intervalo antes da troca de solução era de 220 ms, passados 10 minutos após a troca de solução foi para 219 ms, não sofrendo variação significativa. Na condição de KH-HIPER + TR nota-se aumento significativo do intervalo QT. Antes de troca de solução na condição de KH-HIPER + TR o intervalo QT era de 175 ms e após 10 minutos da troca de solução era de 255 ms. Já na condição de KH-NORMAL + TR, quando compara à condição de KH-NORMAL, observa-se aumento significativo do intervalo QT, que antes de troca de solução era de 211 ms e após 10 minutos da troca de solução foi de 297 ms. Na presença de TR em hipercalemia observa-se aumento dos intervalos QRS e QT do ECG, além do aumento do intervalo PR que na ausência de TR, diminuía. A condição de hipocalemia, por sua vez, está relacionada ao aumento do intervalo QT do ECG, além do aumento dos intervalos PR e QRS. Na presença de TR em hipocalemia nota-se aumento dos intervalos QT e QRS, além do aumento do intervalo RR que na ausência de TR não ocorria. Assim, os dados obtidos em nossos experimentos estão de acordo com os encontrados na literatura no que se refere à condição de hipercalemia e hipocalemia (MEYER *et al.*, 2003). Neste sentido, diversos dados da literatura indicam que a Tioridazina bloqueia canais de K<sup>+</sup> voltagem-dependentes e, devido a isto, alonga o intervalo QT do eletrocardiograma (REILLY *et al.*, 2000). São relatadas na literatura arritmias do tipo BAVT induzidas por

Tioridazina em algumas situações clínicas envolvendo intoxicação medicamentosa e suicídios, corroborando estudos em Langendorff com metabólitos oxidativos de tioridazina. A ocorrência desta arritmia na totalidade dos experimentos realizados, bem como a menor incidência de Torsades de Pointes e Taquicardia Ventricular, enfatizam a importância da observação precoce de alterações de parâmetros eletrocardiográficos gerais precocemente, não sendo restrito às variações do intervalo QT. A observação de BAVT em todos os experimentos deste grupo indica, neste modelo animal, a maior possibilidade da morte súbita ser decorrente desta alteração eletrofisiológica. Em suma, os dados obtidos neste trabalho estão em consonância com a idéia de que o efeito arritmogênico da Tioridazina envolve o bloqueio do componente rápido da corrente retificadora de Potássio (CHOI *et al.*, 2005), e com a habilidade desta droga em prolongar o intervalo QT via bloqueio dos canais de Potássio voltagem-dependentes, sendo eles, o canal de Potássio hERG e o canal de Potássio Retificador (MITCHESON, 2008).

## CONCLUSÕES

- 1- Hipercalemia está relacionada ao aumento dos intervalos do eletrocardiograma RR, QRS e QT e a diminuição do intervalo PR.
- 2- Hipercalemia na vigência de Tioridazina está relacionada ao aumento dos intervalos QRS, QT e PR.
- 3- Hipocalemia está relacionada ao aumento dos intervalos do eletrocardiograma PR, QRS e QT.
- 4- Hipocalemia na vigência de Tioridazina está relacionada ao aumento dos intervalos do eletrocardiograma QT, QRS e RR.
- 5- O efeito pró-arritmico da Tioridazina está relacionado ao alargamento dos intervalos RR, PR, QRS e QT do eletrocardiograma.
- 6- A Tioridazina induz Bloqueio Átrio Ventricular Total.

## AGRADECIMENTOS

À FAPESP, CNPq) e FAEP-UMC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHOI, Se-Young; KOH, Young-Sang; JO, Su-Hyun. Inhibition of human ether-a-go-go-related gene K<sup>+</sup> channel and IKr of guinea pig cardiomyocytes by antipsychotic drug trifluoperazine. **The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, v. 313, n. 2, p. 888-895, 17 fevereiro 2005.

MENKES, David B.; KNIGHT, James C. Cardiotoxicity and prescription of thioridazine in New Zeland. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 36, n. 4, p. 492-498, Agosto 2002.

MEYER, Jonh S.; MEHDIRAD, Ali.; SALEM, Bakr I.; JAMRY, Wit A.; KULIKOWSKA, Agnieszka; KULIKOWSKI Piotr. Sudden Arrhythmia Death Syndrome: Importance of the Long QT Syndrome. **American Family Physician**, v. 68, p. 483-438, 2003.

MITCHESON, John S. hERG Potassium Channels and the Structural Basis of Drug-Induced Arrhythmias. **Chemical Research in Toxicology**, v. 21, p. 1005-1010, 2008.

REILLY, J.G.; AYIS, S.A.; FERRIER, I.N.; JONES, S.J.; THOMAS, S.H. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. **The Lancet**, v. 355, n. 9209, p. 1048-1052, 25 Março 2000.