

EFEITO DE FRAGMENTOS DE HEPARINA SOBRE ARRITMIA INDUZIDA ELETRICAMENTE EM ÁTRIO ISOLADO DE RATOS JOVENS

Adriessa Aparecida dos Santos¹; Prof. Dr. Carlos Marcelo G. de Godoy².

Estudante do Curso de Biologia; e-mail: adriessasantos@yahoo.com.br¹
Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: mgodoy@umc.br²

Área de conhecimento: Engenharia Biomédica

Palavras chave: Arritmia, Enoxaparina®, Átrio Direito.

INTRODUÇÃO

As arritmias cardíacas são caracterizadas por alterações no ritmo cardíaco causadas por anormalidades na gênese e/ou condução da atividade elétrica do coração. Os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo arritmogênico são hoje bastante estudados, como já tem sido demonstrado com o íon Cálcio (Ca^{2+}), que desempenha um importante papel na função cardíaca podendo estar diretamente envolvido nas causas de arritmias. Diversos são os fármacos com potencial antiarrítmico que atuam sobre transportadores de Ca^{2+} , como os que agem nos canais de cálcio e no trocador sódio-cálcio (TNC). Os fragmentos derivados de heparina, como a Enoxaparina®, normalmente úteis no tratamento de arritmias via sua ação antitrombótica, também parecem interferir nos mecanismos da gênese atrial, via sua ação sobre o trocador sódio-cálcio. Desta forma, considerando as diferenças na função e na expressão do TNC que são esperadas ocorrer em corações de animais de faixa etárias diferentes (HUANG *et al.*, 2005) é razoável supor que haja diferenças no efeito antiarrítmico dos fragmentos de heparina em animais jovens, em relação aos adultos.

OBJETIVO

Caracterização dos efeitos de Enoxaparina® em arritmias induzidas por eletroestimulação em átrio direito isolado de ratos jovens.

METODOLOGIA

Foram utilizados corações isolados de ratos Wistar, machos, jovens, sacrificados por concussão cerebral. O átrio, o qual exibe atividade elétrica espontânea devido à presença do nódulo sinusal, foi colocado em uma cuba de perfusão e em seguida, perfundido com solução de Krebs-Henseleit. Dois eletrodos (fios) de platina foram colocados próximos ao átrio para aplicação de estimulação por campo elétrico e dois eletrodos (fios) de Prata-Prata Cloretada (Ag-AgCl), para detecção da atividade elétrica exibida pelo átrio, foram posicionados na direção ortogonal ao eixo dos eletrodos de estimulação para minimizar artefatos de estímulo nos registros da ativação elétrica do átrio. Um período de 15 minutos foi aguardado antes do início dos testes com o átrio para permitir a estabilização da preparação. Cada tentativa de indução de arritmia consistiu na aplicação de um trem de pulso de 250 pulsos bipolares de tensão, duração de 5 ms, intervalo de 15 ms e 67 hertz, nas condições de ausência ou presença da Enoxaparina® na solução de perfusão. A amplitude de estímulo dos pulsos e a frequência atrial foram utilizadas como indicadores da inducibilidade de arritmias e do ritmo atrial, respectivamente. Enoxaparina® foi adicionada, em diferentes concentrações (5 μ M, 15 μ M, 23 μ M, 28 μ M e 30 μ M), à solução de perfusão de cada átrio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1 ilustra-se o efeito das diferentes concentrações de Enoxaparina® sobre os parâmetros eletrofisiológicos da indução de taquiarritmia em átrio direito isolado de ratos jovens, sem Enoxaparina® na solução de perfusão do átrio (grupo controle), e com a adição de Enoxaparina® em diferentes concentrações (grupo tratado).

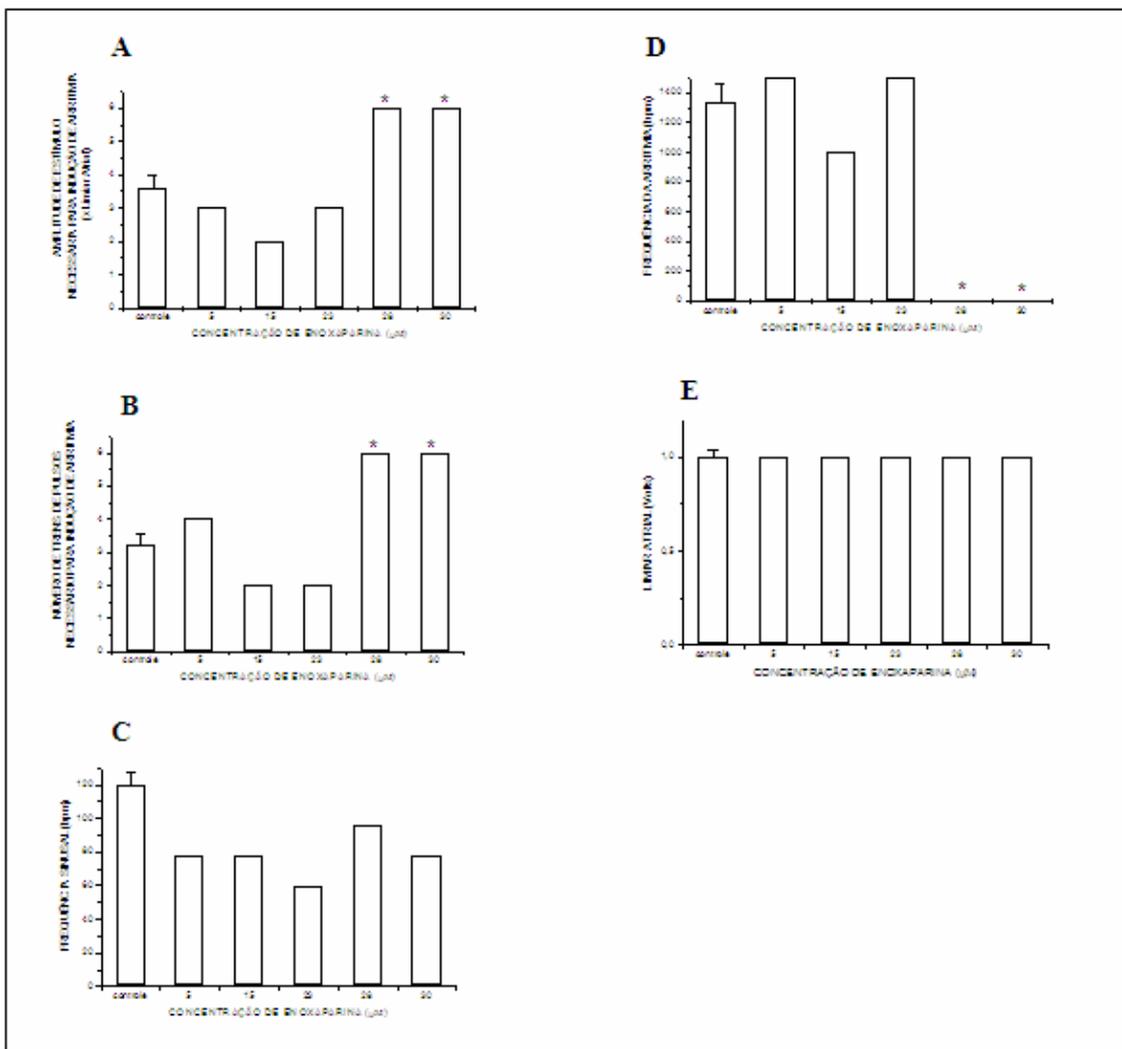


Figura 1: **A** – Histograma indicando a amplitude de estímulo necessária para a indução de arritmia em átrio direito de rato jovem na ausência (controle) e na presença de Enoxaparina® com concentrações de 5µM, 15µM, 23µM, 28µM e 30µM. * indica ausência de indução de arritmia. **B** – Histograma indicando o número de trens de pulso necessários para indução de arritmia em átrio direito de rato jovem na ausência (controle) e na presença de Enoxaparina® com concentrações de 5µM, 15µM, 23µM, 28µM e 30µM. * indica ausência de indução de arritmia. **C** – Histograma indicando a frequência sinusal (bpm) do átrio direito de rato jovem na ausência (controle) e na presença de Enoxaparina® nas concentrações de 5µM, 15µM, 23µM, 28µM e 30µM. **D** – Histograma indicando a frequência arritmica (bpm) de rato jovem na ausência (controle) e na presença de Enoxaparina® para as concentrações de 5µM, 15µM, 23µM. * indica ausência de arritmia. **E** – Histograma indicando o limiar atrial (volts) de rato jovem na ausência (controle) e na presença de Enoxaparina® para as concentrações de 5µM, 15µM, 23µM, 28µM e 30µM.

Observa-se que não foi possível induzir arritmia na condição de perfusão com 28µM e 30µM de Enoxaparina®, mesmo utilizando-se mais de 6 trens de pulsos com amplitude de 6X o limiar atrial (LA), provavelmente por um efeito “tudo ou nada” desse fármaco, caracterizado pela indução ou não indução de arritmia. Quanto à frequência sinusal

nota-se que houve uma diminuição da mesma em todas as concentrações de Enoxaparina®, quando comparada com a média do controle. Isto não foi observado na frequência arritmica, que apresentou aumento dessa frequência para as concentrações de 5µM e 23µM e diminuição para a concentração de 15µM do fármaco. O limiar atrial manteve-se o mesmo para todas as concentrações de Enoxaparina®, assim como para a média do controle.

No estudo do efeito da Enoxaparina® em átrios de animais jovens foi constatado haver uma diminuição no ritmo sinusal em todos os experimentos nos quais se adicionaram este fármaco. Estes dados são similares aos de DUARTE *et al.*, (2006) e BOLETINI (2010), nos quais ratos adultos foram utilizados no primeiro e ratos infantes no segundo trabalho citado. Isso sugere que o mecanismo arritmogênico da Enoxaparina® em ratos adultos é essencialmente o mesmo de ratos infantes e ratos jovens. Contudo, assim como ocorreu no trabalho de BOLETINI (2010), concentrações menores de Enoxaparina® foram necessárias para se obter efeito antiarrítmico, quando comparadas com as concentrações desse fármaco aplicadas nos ratos adultos.

Segundo SHINJO *et al.*, (2002) a Enoxaparina® promove redução da concentração intracelular de cálcio em células musculares lisas, exibindo assim potencial para alterar o ritmo cardíaco. No presente estudo, foi verificado que em átrio direito isolado de animais jovens houve uma diminuição no ritmo sinusal após a utilização da Enoxaparina®, corroborando o estudo de SHINJO *et al.*, (2002) que demonstra que este fármaco pode afetar o ritmo cardíaco. Embora nesse trabalho não se tenha estudado diretamente o efeito da Enoxaparina® sobre os transportadores de cálcio, como o trocador sódio-cálcio (TNC), nossos resultados também comprovam outros trabalhos (HUANG *et al.*, 2005), que sugerem que a Enoxaparina®, entre outros fragmentos de heparina, possuem efeito antiarrítmico provavelmente por agir no TNC. Isto corrobora a idéia de um provável mecanismo pela ação da Enoxaparina® sobre o TNC, no sentido de ativá-lo, levando a uma aceleração na extrusão do cálcio intracelular.

Alguns estudos, como o ZAFALON e cols (2001) e HUANG e cols (2005) propõem que a expressão do TNC é maior em animais mais jovens, o que poderia explicar, pelo menos em parte, a necessidade de concentrações menores de Enoxaparina® para se obter alterações nos efeitos eletrofisiológicos de animais jovens, quando comparados com animais adultos.

CONCLUSÃO

- 1- A Enoxaparina® reduz o ritmo sinusal e têm efeito antiarrítmico em átrios de animais jovens.
- 2- A efetividade deste fármaco ocorre em concentrações menores em ratos jovens quando comparadas aos adultos.
- 3- A idade parece ser um fator importante para prescrição clínica deste tipo de medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOLETINI, T. L. **Caracterização do efeito da Enoxaparina® sobre o cronotropismo atrial de ratos infantes**. Mogi das Cruzes, Xp. Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Universidade de Mogi das Cruzes, 2010.

DUARTE, J.; CARICATI-NETO, A.; GODOY, C.M.G.; **Use of electrical stimulus strenght in rat atrium as parameter for *in vitro*. Quantification of drug anti-arrhythmic effect**. In: FESBE 2006, Águas de Lindóia. Anais da FESBE 2006.

HUANG, J.; HOVE-MADSEN, L. & TIBBITS, G. F.; **Na⁺/Ca²⁺ exchange activity in neonatal rabbit ventricular myocytes.** Am J Physiol Cell Physiol 288: C195-C203, 2005.

SHINJO, S.K.; TERSARIOL, I.L.S., OLIVEIRA, V.; NAKAIE, C.R.; OSHIRO, M.E.M.; FERREIRA, A.T.; SANTOS, I.A.A.; DIETRICH, C.P.; NADER, H.B. **Heparin and heparan sulfate disaccharides bind to the exchanger inhibitor peptide region of Na⁺/Ca²⁺ exchanger and reduce the cytosolic calcium of smooth muscle cell lines.** J. Biol. Chem. v.50, n.277, p. 48227-48233, 2002.

ZAFALON, N. J. **Taquiarritmia induzida por estimulação elétrica em átrio isolado de ratos: estudo de protocolo estimulatórios e mecanismos celulares.** Campinas, 2001. 78p. Dissertação de Mestrado em Engenharia Elétrica e de Computação, Universidade de Campinas, 2001.

AGRADECIMENTOS

Aos órgãos financiadores: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo ao Ensino e Pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes (FAEP-UMC).