

ESTUDO DO EFEITO ANTIARRÍTMICO DE ENOXAPARINA EM ARRITMIAS CARDÍACAS INDUZIDAS POR FENOTIAZINAS

Marília Pissato Ferreira¹; Ivarne L. S. Tersariol²; Tiago Rodrigues³; Carlos Marcelo G. de Godoy⁴.

Estudante do Curso de Farmácia; e-mail: mariliapissato@gmail.com¹

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: ivarne@umc.br²

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: trodriques@umc.br³

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: mgodoy@umc.br⁴

Área de conhecimento: Eletrofisiologia Cardíaca

Palavras chave: Fenotiazina, 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. Desta forma, embora o estudo sistemático do efeito arritmogênico das Fenotiazinas ainda precise ser melhor elucidado, este pode constituir-se ferramenta de estudo de novos fármacos antiarritmogênicos, como por exemplo, fragmentos de Heparina (Shinjo et al., 2002).

OBJETIVO

Estudar o potencial antiarrítmico da Enoxaparina (fragmento de Heparina) tendo como ferramenta metodológica a caracterização da indução de arritmias por Fenotiazinas.

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. Os corações isolados foram montados na preparação de Langendorff. Os intervalos eletrocardiográficos RR, PR, QRS e QT foram medidos na ausência ou na presença de droga arritmogênica, Fenotiazina (Tioridazina, Trifluoperazina e Flufenazina) e/ou antiarritmogênica, Enoxaparina, em intervalos de 1 a 5 minutos. A pressão ventricular esquerda, e o fluxo de perfusão foram medidos para acompanhar a viabilidade da amostra. O eletrocardiograma foi armazenado por sistema de aquisição de dados. Um conjunto de experimentos foi realizado para a padronização da dose necessária e do tempo de perfusão para a indução de arritmias. Com isto se chegou às seguintes concentrações, que em função de exibirem resultados quantitativos similares, foram separadas em três grupos. Grupo Milimolar: Tioridazina, com concentração variando de 1 a 2 mM. Grupo Micromolar: Tioridazina, Trifluoperazina e Flufenazina com concentração variando de 2 a 20 µM. Grupo Enoxaparina: Enoxaparina® com concentração de 1,5 mM.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os intervalos eletrocardiográficos alteraram-se ao decorrer do tempo de ação do fármaco. Ocorreram arritmias do tipo bloqueio Átrio-Ventricular Total em todos os experimentos. Arritmias do tipo “Torsades de Pointes” e Taquiarritmia Ventricular também foram observadas em alguns testes. Os intervalos eletrocardiográficos sofreram alterações em função do tempo de ação da droga, assim como em função da concentração das Fenotiazinas, de 2 a 3 minutos e de 7 a 9 minutos para concentrações, respectivamente de 1-2 mM e 2-20 μ M. Em A na figura 1 está apresentado o Eletrocardiograma (ECG) de um coração de rato Wistar do Grupo Milimolar em que todos os intervalos medidos no eletrocardiograma aumentaram em relação aos obtidos na condição de ausência da tioridazina. Durante a estabilização, os intervalos RR, PR, QRS e QT não se alteraram, enquanto que aos 5 minutos de ação da droga houve aumento significativo dos mesmos. No entanto, os aumentos nos intervalos já foram aparentes aos 2 minutos após a infusão da Tioridazina. As médias obtidas para os parâmetros do Grupo Milimolar (N=5), em função do tempo de ação da droga são representadas em C na figura 1, em que temos a ação da Tioridazina na concentração 1 a 2 mM. Observa-se em B na Figura 1, que cerca de 2 a 3 minutos após o contato do fármaco com a preparação temos um aumento dos intervalos RR, PR, QRS e QT. No traçado eletrocardiográfico, obtido aos 3 e 5 minutos de ação do fármaco, obteve-se Bloqueio Átrio-Ventricular Total (BAVT), com permanência de atividade atrial com baixa frequência e término imediato da atividade ventricular. Este fenômeno ocorreu em todos os corações testados. Todos os intervalos eletrocardiográficos aumentaram em relação aos obtidos na condição de ausência do fármaco. Aos quinze minutos de ação da droga temos RR, PR, QRS e QT aumentados em relação ao grupo controle. Comportamento semelhante ocorreu com a Trifluoperazina e Flufenazina. As médias obtidas para os parâmetros eletrocardiográficos do Grupo Micromolar (N=5) estão representadas em D na figura 1, na qual temos a ação da Tioridazina, Trifluoperazina e Flufenazina na concentração de 2 a 20 μ M. Os resultados obtidos no Grupo Micromolar são similares aos obtidos no Grupo Milimolar, ou seja, aumento dos intervalos RR, PR, QRS e QT em relação à condição de ausência do fármaco. Porém, o surgimento do BAVT ocorreu cerca de 7 a 9 minutos após a aplicação dos fármacos, necessitando um período maior de ação da droga para a resposta eletrocardiográfica citada. No entanto, em relação ao grupo Milimolar não ocorreram arritmias ventriculares. Mesmo ao cessar a perfusão dos fármacos, quando em doses menos elevadas (Grupo Micromolar) e, ao lavar o coração isolado com solução de Krebs-Henseleit, não se obteve sucesso na reversão do quadro do BAVT. A ação preventiva da Enoxaparina® na indução de arritmias por Fenotiazinas não se mostrou eficaz, porém, a aplicação Enoxaparina® em bôlus reverteu taquiarritmia induzida por Tioridazina. Os resultados obtidos indicam que a principal arritmia disparada pelas Fenotiazinas foi o Bloqueio Átrio-Ventricular Total que ocorreu em todos os experimentos realizados. São relatadas na literatura arritmias do tipo BAVT induzidas por Tioridazina em algumas situações clínicas envolvendo intoxicações medicamentosas e suicídios (Kelly et al, 1963), que estão em consonância com estudos em preparações de Langendorff com metabólitos oxidativos da Tioridazina. Porém, a ocorrência desta arritmia na totalidade dos experimentos realizados aponta para a importância da observação precoce de alterações de parâmetros eletrocardiográficos gerais indicativas de possíveis BAVTs, não sendo restrito somente à variações do intervalo QT.

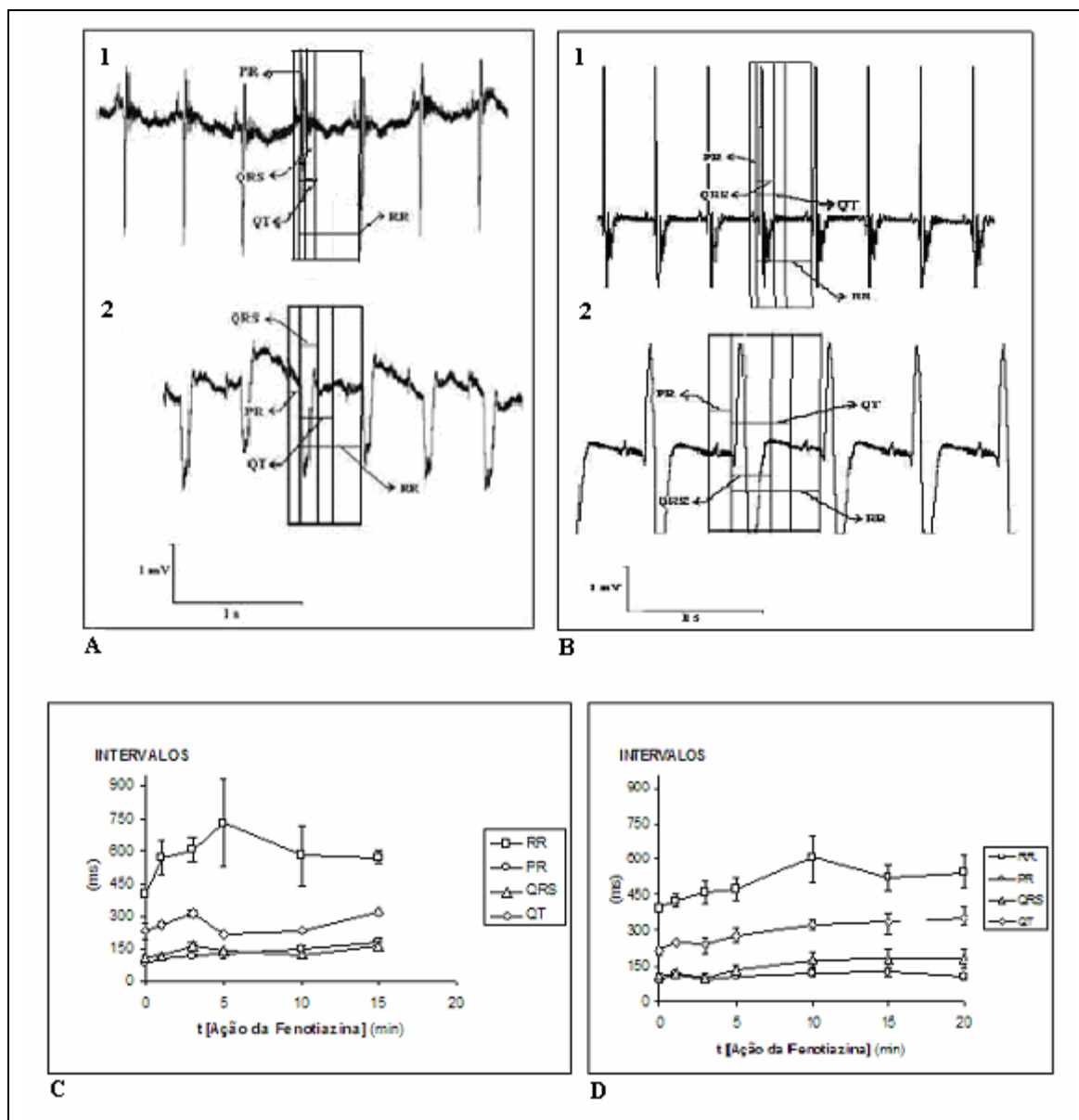


Figura 1: A- Traçado eletrocardiográfico de corações isolados com indicação dos intervalos medidos - Grupo milimolar, em que temos 1: ausência de tioridazina e 2: presença de tioridazina (2 μM), por 5 minutos. Os valores dos intervalos na ausência e na presença de droga foram respectivamente: RR 451,5 ms e 484 ms; PR 97 ms e 113 ms, QRS 97ms e 113ms, QT 210 ms e 242 ms. B- Traçado eletrocardiográfico de corações isolados com indicação dos intervalos medidos - Grupo micromolar, em que temos 1: ausência de tioridazina e 2: presença de tioridazina (10 μM). Os valores dos intervalos na ausência e na presença da droga foram respectivamente: RR 451,5 ms e 645ms; PR 64,5 ms e 161 ms; QRS 120ms e 274 ms; QT 193,5 ms e 435 ms. C- Parâmetros do ECG - Grupo milimolar. Medidas (média e desvio padrão, N=5) dos intervalos RR, PR, QRS e QT em função do tempo de exposição ao fármaco. D- Parâmetros do ECG - Grupo micromolar. Medidas (média e desvio padrão, N=5) dos intervalos RR, PR, QRS e QT em função do tempo de exposição aos fármacos.

Dados encontrados na literatura informam a ação das Fenotiazinas no bloqueio dos canais de potássio tipo HERG (Mitcheson, 2008), principalmente com bloqueio da IKr

que é o componente rápido da corrente IK, porém o envolvimento destas correntes não explica até o presente momento as alterações eletrocardiográficas envolvendo os intervalos PR, QRS e RR. Possivelmente há o envolvimento de outros canais iônicos, tais como os canais de cálcio (Gould, 1984), porém isto não está fortemente estabelecido na literatura. No que se refere às alterações no intervalo QT, vale ressaltar que os resultados aqui apresentados corroboram com os achados na literatura. O efeito das Fenotiazinas nas diferentes fases do eletrocardiograma, incluindo o intervalo QT observado neste trabalho *in vitro* sugere que as detecções precoces de alterações eletrocardiográficas poderão auxiliar na tomada de decisões clínicas quanto ao risco de arritmias. Assim, tendo em vista que os resultados aqui apresentados consistem de uma avaliação quantitativa *in vitro* dos efeitos descritos qualitativamente na literatura, estes podem servir de referência para outros estudos eletrofisiológicos e/ou clínicos, sendo uma ferramenta para o estudo de arritmias e fármacos antiarrítmicos.

CONCLUSÃO

- 1- O efeito pró-arritmico das Fenotiazinas está relacionado ao alargamento dos intervalos RR, PR, QRS e QT do eletrocardiograma.
- 2- As alterações eletrocardiográficas envolvendo os intervalos são mais precoces quanto maior for a concentração do fármaco.
- 3- As Fenotiazinas induzem bloqueio átrio ventricular total.
- 4- A aplicação de Enoxaparina® em bôlus reverte taquiarritmia induzida por Tioridazina.

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).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gould, R.J. (1984) "Calcium channel blockade : possible explanation for thioridazine's peripheral effects". *Am J Psychiatry*. **141**, 352-357.
2. Kelly, H.G., Fay, J.E., Laverty, S.G. (1963). "Thioridazine hydrochloride (mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities". *Can. Med. Assoc. J.* **89**, 546-554.
3. Mitcheson J. S. (2008) "Herg Potassium Channels and the structural basis of drug induced arrhythmias". *Chem. Res. Toxicol.* **21**, 1005-1010.
4. Reilly, J.G., Ayis, S.A., Ferrier, I.N., Jones, S.J., Thomas, S.H. (2000). "QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients". *Lancet*, **355**, 1048-1052.
5. Shinjo , S.K., Tersariol, I.L.S., Oliveria, V., Nakaie, C.R., Oshiro, M.E.M., Ferreira, A.T., Santos, I.A., Dietrich, C.P., e Nader, H.B. (2002). Heparin and heparan sulfate disaccharides bind to the exchanger inhibitor peptide region of Na/Ca exchanger and reduce the cytosolic calcium of smooth muscle cell lines. *J. Biol. Chem.* **277**, 48227-48233 .