

ELETRO-FÁRMACO-FISIOPATOLOGIA DOS CANAIS IÔNICOS CARDIACOS E SUA REPERCUSÃO NO ELETROCARDIOGRAMA

Dr. ANDRÉS RICARDO PÉREZ RIERA

**Chefe do Setor de Eletrovetorcardiografia da Faculdade de Medicina do ABC Fundação
Santo André – São Paulo – Brasil.**

Dados de contato:

Andrés R. Pérez Riera, MD

Endereço: Rua Sebastião Afonso, 885 - Jd. Miriam CEP: 04417- 100 – Sao Paulo – Brazil

Fones: (55 11) 5621-2390 / Fax: (55 11) 5625-7278/ 5506-0398

Residencial: (55 11) 5044-6243

Celular: (55 11) 8469-3388

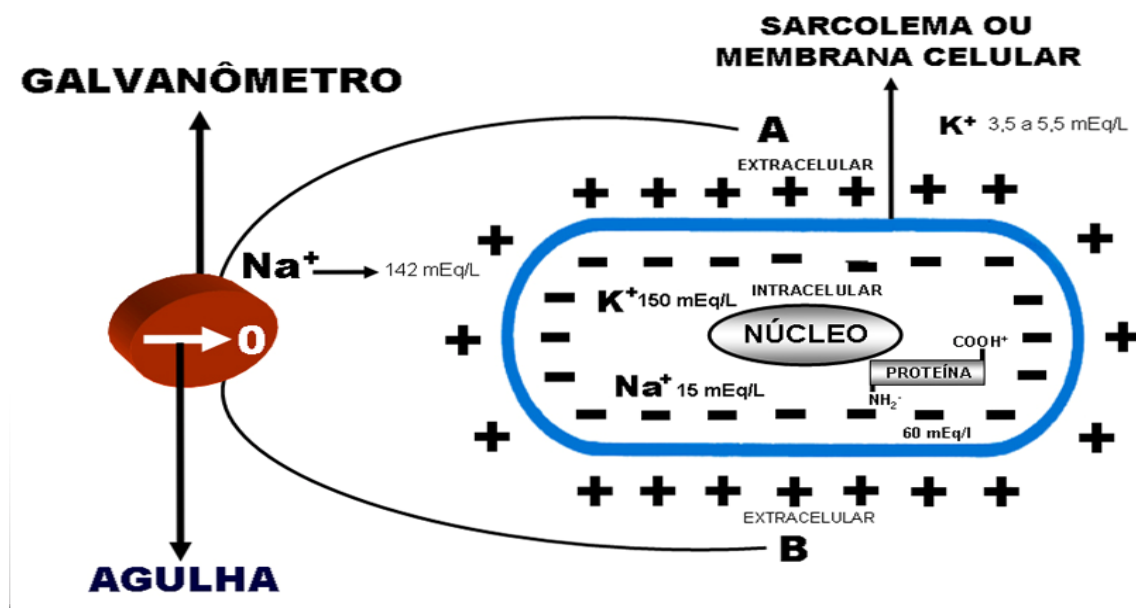
E-mail: riera@uol.com.br

Palavras chave: Canais iônicos • Canalopatias. Electrocardiograma

Introdução

Se colocarmos no exterior (no extracelular) de uma célula cardíaca em repouso ou polarizada ambos os eletrodos ou cabos (A e B) de um galvanômetro (**aparelho que registra a diferença de potencial elétrico entre dois pontos**) observarão que a agulha do aparelho não se movimenta (marca o zero), porque ambos os eletrodos encontram-se registrando no mesmo meio (extracelular). Em outras palavras, não há diferença de potencial entre ambos os extremos dos eletrodos do galvanômetro: figura 1.

FIGURA 1
REPRESENTAÇÃO DO POTENCIAL TRANSMEMBRANA DE REPOUSO NA
CÉLULA CARDÍACA E SUA MEDIÇÃO COM O GALVANÔMETRO



Em repouso, o meio extracelular é predominantemente positivo em relação ao intracelular como consequência do predomínio das cargas positivas (cátions) no primeiro em relação ao intracelular. Qual o motivo do que o extracelular seja predominantemente positivo em relação ao intracelular? Resposta: O motivo está na maior concentração de proteínas existente no intracelular em relação ao extracelular. As proteínas possuem dupla carga (positiva e negativa) motivo pelo qual são denominadas anfóteras (**anfótero ou anfotérico é a substância que se pode comportar como um ácido ou como uma base, dependendo do outro reagente presente. Se estiver na presença de ácido, comportar-se-á como uma base; se estiver na presença de uma base, comportar-se-á como um ácido.**), porém, no pH intracelular dissociam-se predominantemente as cargas negativas, isto é, as proteínas comportam-se como ânions (-) no meio intracelular.

A tabela 1 mostra-se as concentrações normais de cátions e ânions nos meios extra e intracelular. Nesta tabela, observa-se que dentro da célula o cátion predominante é o K^+ e no extracelular o Na^+ .

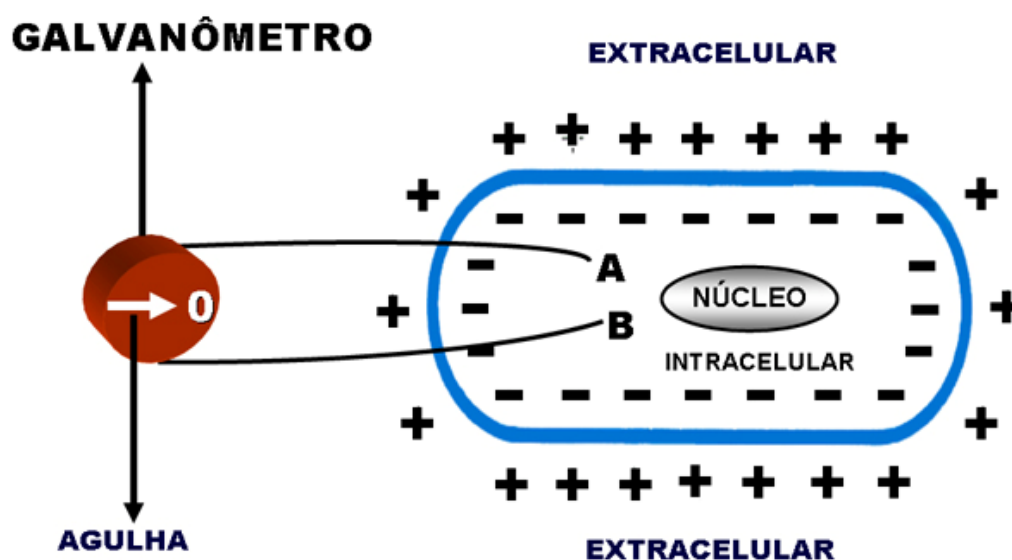
TABELA 1
CONCENTRAÇÃO ELETROLÍTICA NORMAL NO EXTRA E INTRACELULAR

ELETROLITO	EXTRACELULAR	INTRACELULAR	RELAÇÃO Extracelular/ intracelular E/I
Na^+	135 a 145 mEq/L	10 mEq/L	14:1
K^+	3,5 a 5,5 mEq/L	155 mEq/l	1: 30
Ca^{2+}	2 mEq/L	10^{-4} Mesmo que a concentração de	$2 \times 10^{-4} = 1.$

		<i>Ca²⁺ intracelular 2 mM, a maioria esta unida ou seqüestrada nas mitocôndrias e RS.</i>	
Mg ²⁺	2mEq/L	15mEq/L	0.1333
Cl ⁻	95 a 110 mEq/L	20 a 30mEq/L	4:1
CO ₃ H ⁺	27 mEq/L	8 mEq/L	3.3
Proteínas	2 mEq/L	90 mEq/l	0,022

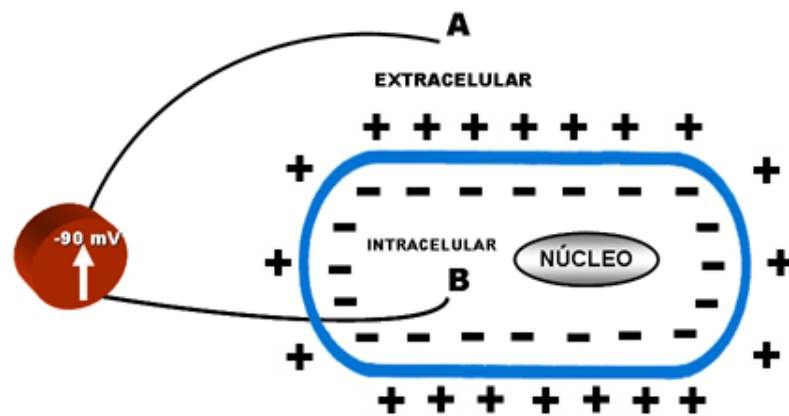
Se colocarmos os extremos de ambos os eletrodos (A e B) no meio intracelular, a agulha do galvanômetro permanecerá marcando o zero (Figura 2) por que ambos os eletrodos encontram-se no mesmo meio. Figura 2.

FIGURA 2
REPRESENTAÇÃO DO POTENCIAL TRANSMEMBRANA DE REPOUSO NA CÉLULA CARDÍACA E SUA MEDIÇÃO COM O GALVANÔMETRO



Finalmente, se um dos extremos é colocado por dentro da célula (cabo B) permanecendo o restante no extracelular (cabo A), observamos que a agulha movimenta-se marcando a diferença de potencial entre o extracelular(+) e intracelular(-) com um valor de ≈ -90 mV assinalando a existência de uma diferença de potencial de -90 mV. Figura 3.

FIGURA 3
REPRESENTAÇÃO DO POTENCIAL TRANSMEMBRANA DIASTÓLICO OU DE REPOUSO NA CÉLULA CARDÍACA E SUA MEDIÇÃO COM O GALVANÔMETRO



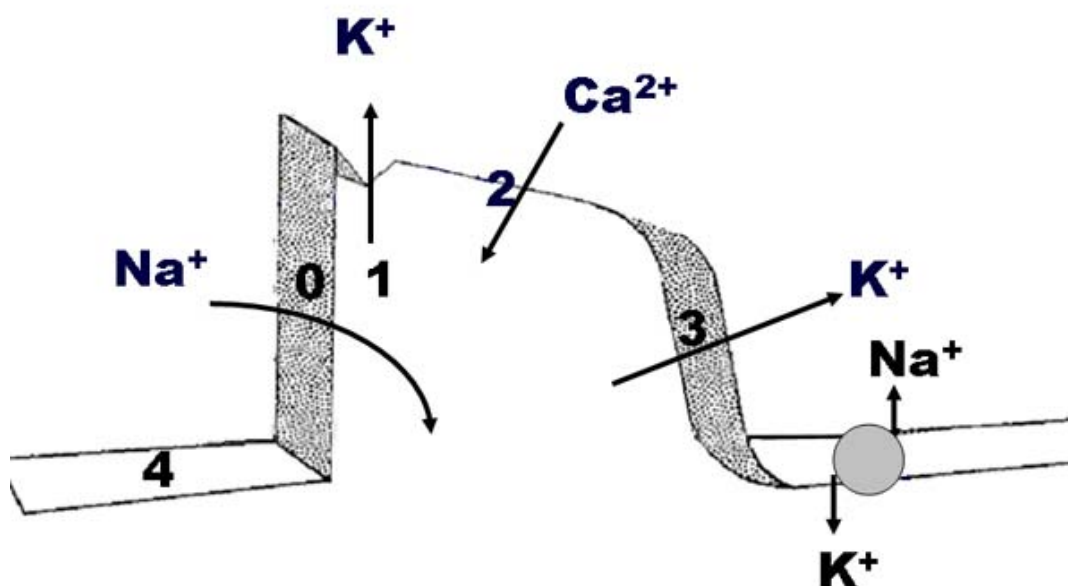
Este valor de -90 mV , representa a diferença do **Potencial Trans-membrana Diastólico (PTD)** ou de repouso, isto é, a diferença de potencial existente durante a diástole entre o extracelular com cargas predominantemente positivas(+) e o intracelular com cargas predominantemente negativas(-).

Pelo aspecto do perfil do potencial de ação (PA) as células do coração ou fibras cardíacas são agrupadas em rápidas e lentas:

I) **Células rápidas:**

Presentes nas células automáticas de Purkinje e nas células não automáticas do miocárdio contrátil ventricular e atrial ("**ordinary working muscle cells**"). Na figura 4 está representada as características do perfil do PA das fibras rápidas e seus principais canais iônicos responsáveis:

FIGURA 4
PERFIL DO PA DA FIBRA RÁPIDA E SEUS PRINCIPAIS CANAIS IÔNICOS



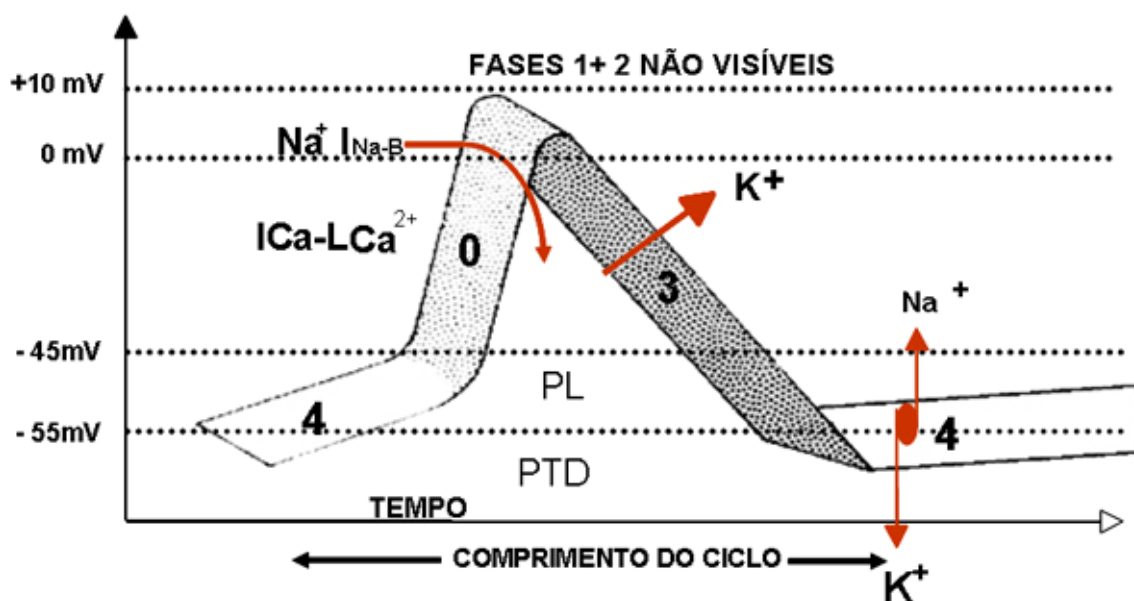
- A) Entrada de Na^+ rápido (na fase 0)
- B) Saída inicial de K^+ pelo canal I_{to} na fase 1
- C) Entrada lenta de Ca^{2+} na fase 2
- D) Saída final-tardia de K^+ na fase 3 composta de dois ou três canais de saída tardia de K^+ : lento (I_{ks}), rápido (I_{kr}) e ultra-rápido (I_{kur}). Este último originado do canal hKv1.5 (1). Os canais Kv1.5 conduzem a corrente tardia ultra-rápida do canal retificador de K^+ I_{kur} . Nos seres humanos, os canais Kv1.5 são altamente expressados (estão presentes) nos átrios mas são escassos (ou ausentes) nos ventrículos(2).
- E) Finalmente na fase 4, atua bomba de Na^+/K^+ ATP_{ase} (“ **Na^+/K^+ ATP_{ase} pump**”) a qual com gasto energético coloca no meio extracelular três cátions de Na^+ e introduz um íon de K^+ . Esta bomba é inibida pelos digitálicos (3). O canal marca-passo (“**pacemaker current**”), I_f , ou “**funny current**” opera exclusivamente na porção inicial da fase 4 (atua apenas em um rango de potencial entre -60/-70 mV a -40 mV) e contribui em um 20% no determinismo da frequência cardíaca(FC) das células P do Nó SA(4) controlando a despolarização diastólica e atividade espontânea das células marca-passo P. Os determinantes moleculares do canal I_f pertencem a uma família de canais ativados na hiperpolarização conhecida como canais HCN composto por 4 isoformas (HCN1 a 4). (“**Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channels family (HCN)**”). Baseado em sua sequência os canais HCN são classificados como membros de uma superfamília de **voltage-gated K^+ (Kv)** e canais CNG (5; 6). Pesquisa tem demonstrado que a inibição do canal I_f pode ser empregada para diminuir a incidência de doença coronária em um subgrupo de pacientes com FC ≥ 70 bpm (7; 8). Mutações na isoforma HCN4 CNBD (S672R) associam-se com bradicardia hereditária familiar por causar um efeito semelhante ao estímulo parasimático por redução na atividade do canal I_f . (9). Existem microdomínios de membrana ricos em colesterol e esfingolípides no cardiomiócitos denominados caveolae. No caveolin-3(CAV3) tem sido localizados vários canais e como L-type Ca^{2+} , I_{Na^+} (Na(v)1.5), o canal marca-passo I_f (HCN4), o $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX1) e outros. Mutações no CAV3 pode originar a variante 9 da síndrome congênita do QT longo (SQT9) e outras arritmias hereditárias. Em doenças adquiridas que conduzem a insuficiência cardíaca congestiva pode ser afetado o CAV3 originando arritmias (10). O canal de Ca^{2+} tipo rápido (“**fast Ca^{2+} T type current**” or “**T-type Ca^{2+} channel**”), $I_{\text{Ca-T}}$, transitório (“**transient current**”) ou canal de minúscula condutância (“**tiny conductance channel**”) voltagem dependente (“**voltage-dependent T-type calcium channel**”). O canal é ativado em baixas voltagens (“**Low-voltage-activated (T-type) calcium channels**”). Ocasional entrada Ca^{2+} na parte final da fase 4 no Nó SA, região N do Nó AV e Sistema-His-Purkinje (S-H-P). Bloqueado em forma seletiva pelo antagonista de Ca^{2+} mibefradil (“**Mibefradil-sensitive component**”) e outros fármacos como o bepridil, a flunarizina e pimozide, os quais unem-se ao receptor do canal de uma maneira concentração-dependente bloqueando a entrada de Ca^{2+} . Mibefradil diminui a FC sem afetar a contratilidade (11). A grande eficiência do bepridil para terminar com a fibrilação atrial ou flutter em parte obedece ao bloqueio deste canal de Ca^{2+} tipo rápido (12). O $I_{\text{Ca-T}}$, é insensível aos dihidropiridínicos. Aumentam sua função à noradrenalina, o agonista α adrenérgico fenilefrina, o teor de ATP extracelular e a endotelina-1. (“**endothelin-1 (ET-1)**”),

II) Células lentas:

Localizadas dentro do limites do Nó SA (N-SA) de Keith e Flack (“**the sino-atrial node**”), nódulo atrioventricular (N-AV) é nos anéis mitro-tricuspídeos. Estão caracterizadas por apresentar um potencial de repouso pouco negativo ($\approx -55\text{mV}$), a fase 0 pouco ampla Ca^{2+} lento dependente e com entrada final adicional de Na^+ por um canal independente de voltagem denominado $I_{\text{Na}^+ \text{B}}$, e ausência de fases 2 e 3 identificáveis.

A figura 5 mostra o típico perfil de uma fibra lenta com seus principais canais operantes.

FIGURA 5
PERFIL DO PA DA FIBRA LENTA E SEUS PRINCIPAIS CANAIS IÔNICOS



As principais diferenças entre as fibras rápidas e lentas encontram-se resumidas na tabela 2. As fibras rápidas são as células de Purkinje e musculares de átrios e ventrículos, e as lentas formadas pelas células P do Nó SA, as células nodais, atrioventriculares ou do Nó AV e a dos anéis mitro-tricuspidéos.

TABELA 2
PRICIPAIS DIFERENÇAS ENTRE AS FIBRAS RÁPIDAS E LENTAS

	FIBRAS RÁPIDAS	FIBRAS LENTAS
Localização:	Músculo atrial e ventricular, vias preferenciais internodais (de Bachman, Wenckebach e Thorel), Sistema His-Purkinje (S-HP).	Nó SA, Nó AV e anéis mitro-tricuspidéos.
Cinética:	Rápida: ativação e inativação <1ms.	< 5ms e inativação entre 3 -80ms.
Potencial de repouso diastólico:	- 90 a -80 Mv.	- 60mV
Limiar de ativação ou potencial limiar (PL)	- 70 a -55mV.	- 55 a -30mV.
Amplitude do PA em mV:	100 a 130mV.	A 35 a 70mV.
Ativação em ms:	<1ms.	<5ms.
Inativação em ms:	<1ms	3-80ms.
Bloqueantes da fase 0:	Tetrodotoxina (TTX) Anti-arrítmicos classe I: IA, IB e IC.	Antagonistas do Ca^{2+} , alguns cátions bivalentes como o cádmio (Cd), manganês (Mn), cobalto(Co) e

		níquel(Ni).
Tipo de resposta ao estímulo:	Tipo todo o nada.	Dependente da intensidade do estímulo aplicado.
Dromotropismo:	0,3 a 3 ou 5 M/s(Metros por segundo)	0,01 a 0,10M/s.
Inversão do potencial de ativação Overshoot:	+ 20 mV.	Pode estar ausente ou até +15mV.
Nó SA:	Ausente.	Presente.
Miocárdio atrial	Presente.	Ausente.
Vias preferenciais inter-atriais:	Presente.	Ausente.
Nó AV:	Ausente.	Presente.
S-HP:	Presente.	Ausente.
Influência dos β-adrenérgicos:	Nula.	Significativa.
Influência dos colinérgicos muscarínicos:	Nula.	Diminui nos átrios e ventrículos.

No PA da fibra rápida distinguimos cinco fases sucessivas bem definidas denominadas 0, 1, 2, 3 e 4.

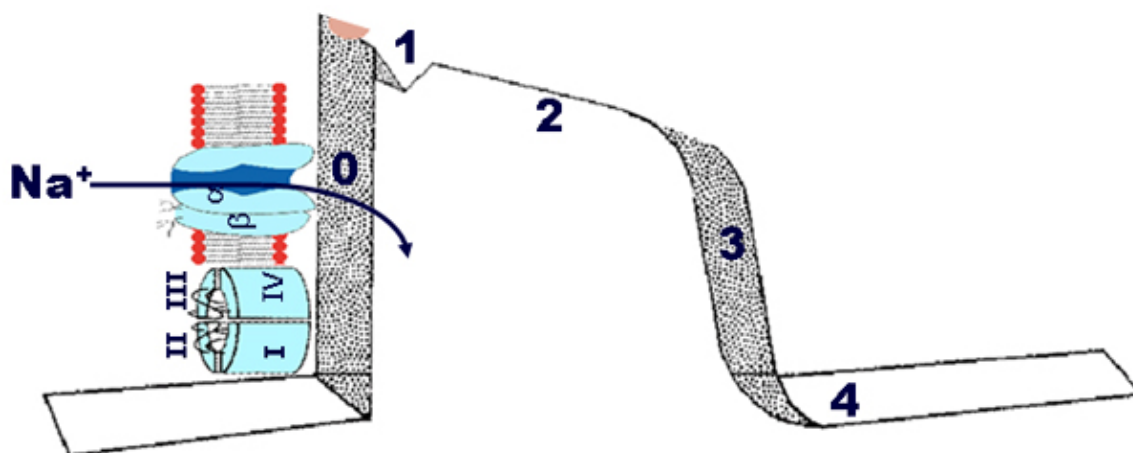
FASE 0 (ZERO) DESPOLARIZAÇÃO RÁPIDA OU ASCENDENTE

Corresponde a entrada rápida do cátion sódio (Na^+). Esta fase, é concomitante em relação ao ECG de superfície para os átrios com a despolarização atrial (onda P) e para os ventrículos com a despolarização ventricular (complexo QRS).

A figura 6 mostra a entrada do cátion Na^+ durante a fase 0 numa fibra rápida.

Quando o canal abre-se, o Na^+ entra abruptamente ao meio intracelular no momento que atinge o chamado potencial limiar (PL), invertendo o potencial da célula. Assim, a amplitude da fase 0 estende-se de $\approx$ de -90mV a + 30mV. (120mV.).Figura 6.

FIGURA 6
REPRESENTAÇÃO DA ENTRADA DO Na^+ NA FASE 0 NA CÉLULA RÁPIDA E INVERSÃO DO PA



Nas fibras rápidas, o potencial transmembrana de repouso diastólico encontra-se $\approx$ entre - 90 a -80mV e o potencial limiar (PL) ou de ativação entre -70 a -55mV. A fase 0 nas fibras rápidas é muito ampla e rápida, uma vez que se estende-se $\approx$ dos - 90mV aos + 30mV (amplitude média de 120mV) e com um tempo de ativação e inativação $<1\text{ms}$.

Quanto maior amplitude da fase 0, maior a velocidade de condução ou dromotropismo da fibra (diretamente proporcional).

A porção da fase 0 que estende-se desde o potencial de repouso até o PL denomina-se pé da fase 0 e ocorre lentamente, a parte que se estende do PL até o potencial 0 ocorre com maior velocidade de entrada de Na^+ sendo conhecida como V_{max} e finalmente a porção da fase 0 que se estende desde o potencial 0 até o ápice da reversão ($\approx +30\text{mV}$) denomina-se “overshoot”.

A resposta da fibra rápida é do tipo tudo ou nada, o que significa que quando o estímulo atinge o potencial limiar (PL) ocorre brusca abertura do canal de Na^+ com entrada rápida do cátion “chamado” ao interior celular por um duplo gradiente elétrico e osmótico:

1) **Elétrico:** por ser positivo (cátion) procura o meio oposto negativo (intracelular).

2) **Osmótico:** porque de Na^+ há maior concentração no extracelular (142mEq/L) do que no intracelular (10mEq/L): relação extracelular/intracelular = 14:1 (13).

A fase 0 rápida pode ser bloqueada pelos antiarrítmicos da classe I (IA, IB e IC) e por uma toxina denominada Tetrodotoxina ou TTX (“**anhydrotetrodotoxin 4-epitetrodotoxin, tetrodonic acid**”) encontrada em várias espécies de peixes como **pufferfish**, **porcupinefish**, **ocean sunfish** ou mola e o no peixe tigre “**tiggerfish**”). Esta toxina bloqueia os canais rápidos de Na^+ das células contráteis dos cardiomiócitos (“**ordinary working muscle cells**”) inibindo sua contração. Assim, pessoas envenenadas com TTX podem morrer por paralisia muscular cardíaca sem afetar o PA das fibras lentas. Este mecanismo foi descoberto pelo pesquisador japonês Toshio Narahashi trabalhando na Universidade de Duke no início dos anos 60. Atualmente a TTX é produzida por certas bactérias como a pseudomona tetradonidis e outras.

Os antiarrítmicos da Classe I bloqueiam os canais de Na^+ das células rápidas (14):

A classe I dos antiarrítmicos tem sido dividida em três categorias dependendo da afinidade que o fármaco tenha com o canal de Na^+ por Vaughan-Williams e mais tarde modificada por Harrison (15; 16).

Classe IA: são cinética intermediária de união e liberação com o canal de Na^+ . Reduzem moderadamente a $V_{\text{máx}}$ e prolongam o PA. Seus principais representantes são: quinidina, procainamida, disopirâmida e ajmalina. Adicionalmente, possuem efeito anticolinérgico significativo. As drogas da classe IA que bloqueiam tanto o canal rápido de Na^+ quanto o I_{to} como a quinidina e a disopirâmida podem normalizar o supradesnivelamento do ponto J e do segmento ST nas derivações precordiais direitas na síndrome de Brugada. Contrariamente, aquelas drogas da mesma classe IA como ajmalina e procainamida que atuam exclusivamente no canal rápido de Na^+ sem afetar o canal I_{to} aumentam o supradesnivelamento do ponto J e segmento ST e podem desencadear as taquiarritmias fatais da síndrome de Brugada (17). Por outra parte, quinidina é muito eficaz na prevenção da indução fibrilação ventricular sustentada durante o estudo eletrofisiológico em pacientes com fibrilação ventricular idiopática e a síndrome de Brugada. Esta eficácia mantém-se no longo prazo, consequentemente, a terapia com quinidina guiada pelo estudo eletrofisiológico representa uma alternativa valiosa ao cardiodesfibrilador nesta população (18).

Classe IB: são de cinética rápida de união e liberação com o canal de Na^+ pelo que não afetam a duração do QRS e o intervalo JT (desde o ponto J até o fim da onda T). Reduzem levemente a $V_{\text{máx}}$. Não modificam ou encurtam o PA. Seus representantes são: mexiletina, tocainida, lidocaina, apridina e difenilidantoína. Os agentes da Class IB incluindo lidocaina, são amplamente usados para o tratamento agudo de taquiarritmias ventriculares (19).

Classe IC: são de cinética lenta de união com o canal de Na^+ . Reduzem importantemente a $V_{\text{máx}}$ e consequentemente a velocidade de condução: efeito dromotrópico negativo mais intenso e nenhum efeito ou diminuição na duração do PA (em este último totalmente diferente do IA). Como consequência desta lentidão na cinética aumentam a duração do complexo QRS e do intervalo JT. Podem prolongar a refratariedade minimamente. Seus representantes são propafenona, flecainida, encainida, moricizina e lorcainida. Propafenona é a única do grupo com efeito β_2 bloqueador adicional o que contrabalança a taquicardia do efeito 1C.

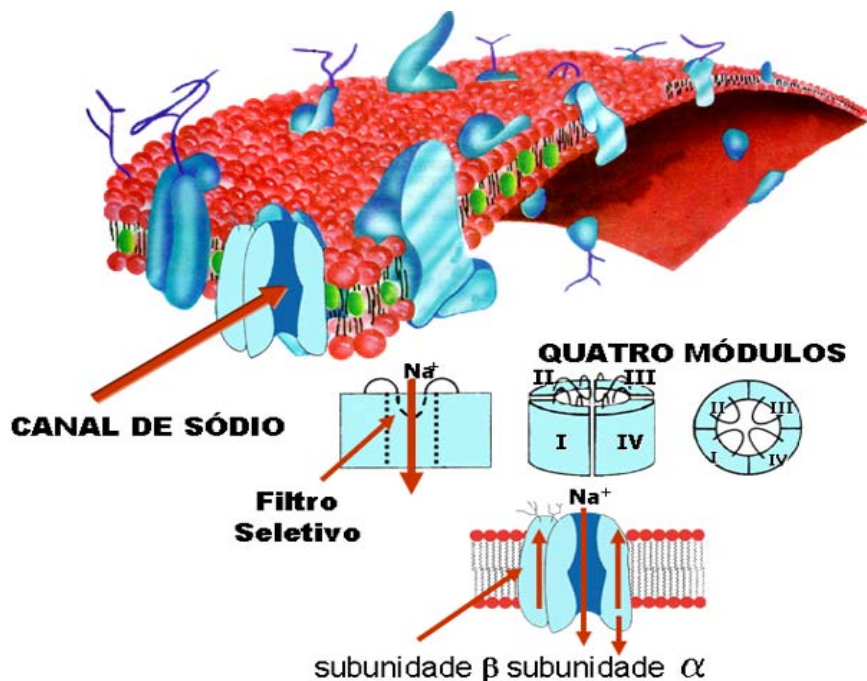
A sequência das figuras 7, 8, 9 e 10 mostram as características principais do canal de Na^+ da fase 0 no sarcolema dos cardiomiócitos e a estrutura do canal de Na^+ com suas subunidades α e β .

NOÇÕES SOBRE A ESTRUTURA DO CANAL DE Na^+

O canal de Na^+ é uma estrutura protéica, formada por quatro módulos que rodeiam um poro central. Possui uma unidade principal, denominada subunidade α e outras duas assessorias auxiliares circundantes β_1 e β_2 . O canal de Na^+ é determinante da velocidade de condução

do estímulo pela amplitude de sua fase 0. A figura 7 mostra a estrutura tetramodular da subunidade α do canal de Na^+ (20; 21).

FIGURA 7
ESTRUTURA DO CANAL DE Na^+ COM SEUS QUATRO MÓDULOS



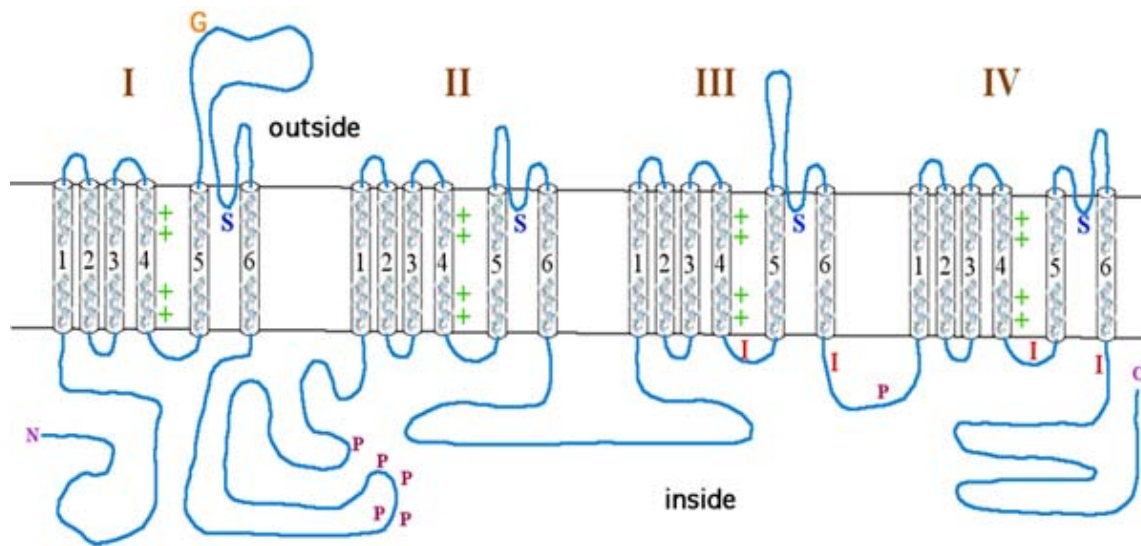
1) Subunidade principal α : constituída por quatro módulos ou domínios (I, II, III e IV) dispostos em círculo contornando um poro central determinante das propriedades de condutância, impedância e trans-locação do cátion Na^+ . Cada um destes domínios contem 6 regiões de membrana denominadas S1 a S6. A região S4 atua como um sensor de voltagem. A região entre S5 e S6 no domínio IV pode bloquear o poro do canal formando uma alça chamada alça P ("P-loop") a qual é a mais externa. Esta é a região, mas estreita do poro e responsável pela sua seletividade iônica. A porção interna do poro está formada por a combinação das regiões S5 e S6 dos 4 domínios. A região entre os domínios III e IV conecta o canal após ativação e inativação prolongadas.

A subunidade principal α é afetada pelos antiarrítmicos da classe I.

A figura 8 mostra um diagrama da subunidade α do canal de Na^+ voltagem sensível assinalando os pontos de glicosilação, fosforilação seletividade iônica e os sensores de voltagem de cargas positivas na região S4.

Figura 8

FIGURA 8
DIAGRAMA DA SUBUNIDADE α DO CANAL DE Na^+ VOLTAGEM SENSÍVEL



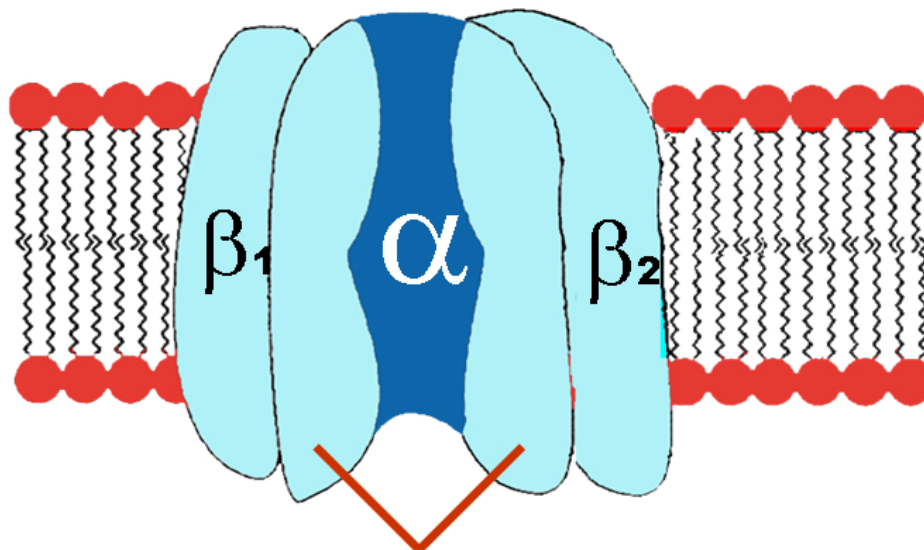
Nas células do Nó SA a fase 0 é dependente de entrada lenta de Ca^{2+} , porém, na porção final da fase 0 ativa-se um canal de Na^+ voltagem-independente denominado I_{NaB} .

2) Subunidade auxiliar $\beta 1$

3) Subunidade auxiliar $\beta 2$.

A figura 9 mostra as subunidades do canal de Na^+ : principal α , $\beta 1$ e $\beta 2$ axilares.

FIGURA 9
REPRESENTAÇÃO DAS SUBUNIDADES α , $\beta 1$ e $\beta 2$ DO CANAL DE Na^+ NO SARCOLEMA



SUBUNIDADE α PRINCIPAL

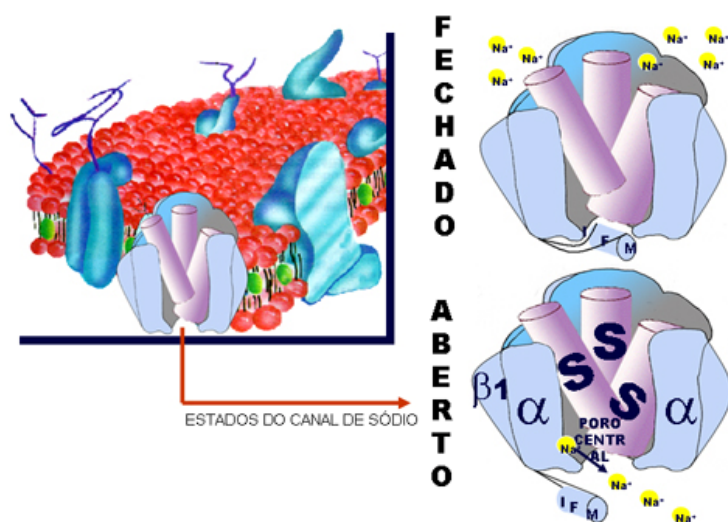
O canal de Na^+ apresenta três estados funcionais sendo dois deles os principais: aberto (permite a passagem de Na^+) e fechado (impede a passagem de Na^+) além de um estado denominado inativo.

1) Aberto ("the open state"): permite a passagem de Na^+

2) Fechado ou estado repouso (“the closed state or resting state”): durante este estado funcional de repouso o canal impede a passagem de Na^+ , porque um resíduo crítico (Phe1489F) fecha a boca intracelular do poro do canal. Este estado corresponde ao potencial diastólico transmembrana de repouso o qual na fibra rápida encontra-se num valor próximo dos -90mV. Neste estado, o assim chamado portão (“gate”) “m” está fechado e o portão “h” aberto. O canal de Na^+ mesmo estando fechado é excitável. O Na^+ não entra rapidamente até atingir o PL, isto é desde o potencial de repouso até o PL a entrada do cátion é lenta(pé da fase 0).

A figura 10 mostra o esquema do canal em seus dois estados funcionais principais aberto e fechado.

FIGURA 10
DIAGRAMA QUE MOSTRA O CANAL DE Na^+ EM SEUS DOIS ESTADOS PRINCIPAIS ABERTO E FECHADO



3) O estado inativo (“Inactivated state”) O canal está fechado e não excitável consequentemente a partir desde este estado o canal não pode ser aberto. O portão “h” dependente de voltagem fecha quando a célula começa a ficar positiva internamente. A inativação do canal de Na^+ ocorre exclusivamente através do estado aberto.

A seguir, ocorrem sucessivamente 4 fases de **repolarização**. 1, 2 3 e 4

FASE 1 DE REPOLARIZAÇÃO RÁPIDA INICIAL

FASE 2 PLATÔ, DOME OU MESETA

FASE 3 REPOLARIZAÇÃO RÁPIDA FINAL

FASE 4 DE DESPOLARIZAÇÃO DIASTÓLICA.

FASE 1 OU DE REPOLARIZAÇÃO RÁPIDA INICIAL (“early repolarization phase”)

Esta fase mesmo sendo poliônica, ocorre principalmente pela saída inicial transitória do cátion K^+ ou corrente transitória no sentido externo de K^+ (“**transient outward K^+ current**”) por um canal conhecido como I_{to} , I_{to1} , $I_{to-fast}$, I_{to-f} , ou I_{toA} . Este canal é voltagem dependente (isto é controlado por voltagem) e sua ativação ocorre na faixa entre - 10mV e + 30mV, possui cinética de ativação e inativação rápida, é bloqueado entre outros (sensível) pela 4-aminopiridina ou 4-AP (“**4 aminopyridine sensitive outward K^+ current**”) e manifesta-se no fim da despolarização ventricular e início da repolarização ventricular, a qual corresponde no ECG de superfície ao ponto J (da língua inglesa “**junction**”) localizado entre o fim do complexo QRS e o início do segmento ST.

CANAIS OPERANTES NA FASE 1 E OS SUBTIPOS DO CANAL I_{to}

Durante a fase 1 descrevem-se vários canais operantes: dois canais I_{to} conhecidos como I_{to1} e I_{to2} e outros como o canal de cloreto (Cl^-) independente de tempo regulado pelo caminho do AMPc (“ **I_{Cl-AMP} or time-independent chloride current regulated by the cAMP/adenylate cyclase pathway**”).

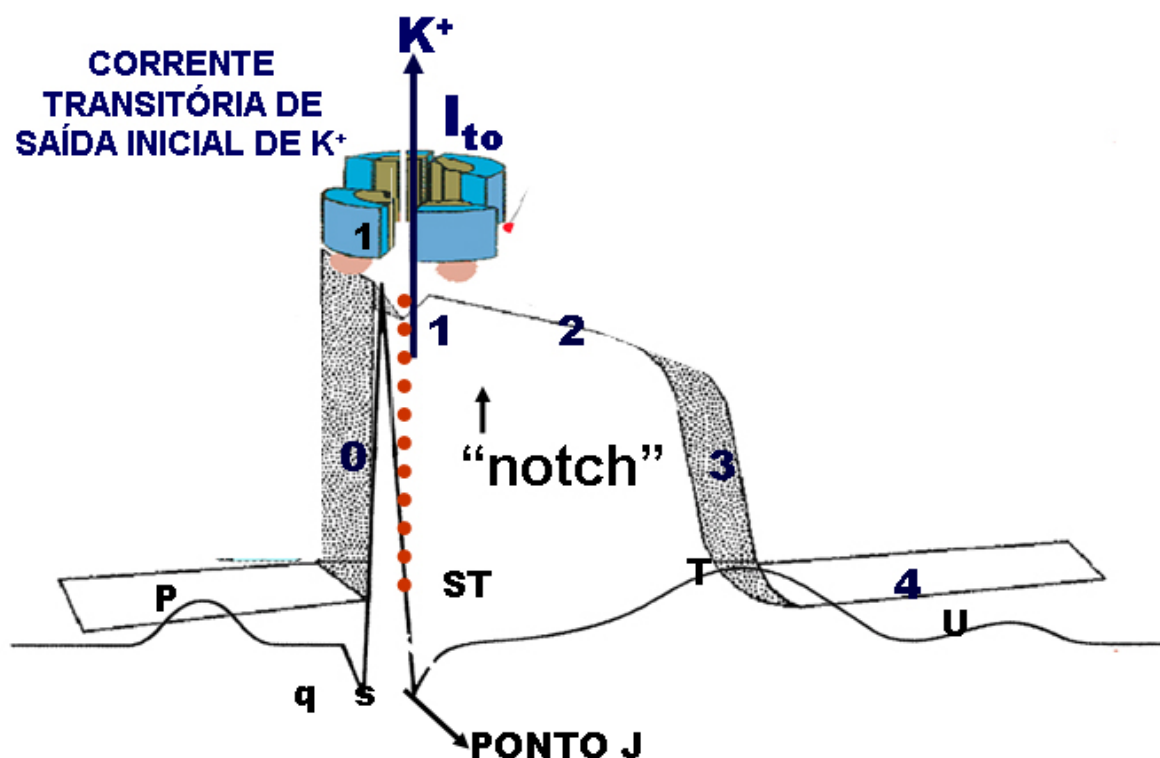
- 1) Canal I_{to1} , I_A , $I_{to-fast}$, I_{to-f} , canal de saída transitória inicial de K^+ (“**transient outward K^+ current**”) canal sensível ou bloqueado pelas 4 amino piridina (4-AP) (“**4-aminopyridine**”) quinidina e flecainidina, ativado pelo voltagem e modulado por neurotransmissores. Ativa-se e inativa rapidamente. A tabela 3 mostra o canal I_{to1} , principal canal da fase 1.

TABELA 3

Canal I_{to1} do PA do miocárdio ventricular				
Cátion	Canal	Subunidade protéica alfa “ α subunit protein”	Subunidade α do gene	Fase do PA
K^+	I_{to1}	Isoforma protéica formadora do poro “ pore-forming protein isoforms ” Kv4.3/4.2Kv4.2 e Kv4.3 Provável clone.	KCND2/KCND3	Fase 1, incisura “notch”
K^+	I_{to2}	Isoforma protéica formadora do poro “ Pore-forming protein isoforms ” Kv1.4.		

- 2) I_{to2} I_{Cl^-} , Ca^{2+} ou canal de Cl^- ativado pelo Ca^{2+} componente de saída transitória de K^+ resistente a 4-AP transportado por anions Cl^- , modulado pelo teor de Ca^{2+} intracelular. Possui ativação e inativação mais lentas. Sua base iônica poderia estar condicionada predominantemente por saída de Cl^- pelo chamado canal I_{Cl^-} . O canal é aumentado pelo estímulo adrenérgico. Seu correlato molecular é a proteína isoforma formadora do poro Kv1.4 (22).
 - 3) $I_{Cl-AMPc}$ ou corrente de Cl^- independente de tempo “**time-independent chloride (Cl^-) channel**” corrente de Cl^- regulada pelo caminho do AMP cíclico. “**cAMP-activated Cl^- currents**”. O canal é ativado pelo aumento da concentração intracelular de AMPc. Envolvido na regulação do volume celular, volume sanguíneo e regulação da osmolaridade e resposta do tipo 1 a estímulos químicos celulares(23). O canal despolariza levemente o potencial de repouso e encurta significativamente a duração do PA antagoniza o prolongamento do PA mediado pela β -estimulação.
 - 4) $I_{Cl-edema}$ ou canal de Cl^- ativado pelo edema ou canal de Cl^- ativado (retificado) em sentido externo pelo edema. “ **$I_{Cl-SWELL}$ “swelling-activated chloride channel” “swelling-activated, outward rectifying chloride channel**”. Este canal pertence à categoria de canais ativados por estiramento (“**stretch-activated ion channels**”). É inibido por o 9-ácido carboxílico-antraceno, tamoxifeno, o peptídeo precursor B natriurético “**Natriuretic Peptide Precursor B (NPPB)**” e por **Diisothiocyanatostilbene-2,2'-Disulphonic Acid (DDSA)** (24). Encurta o PA e ocasiona despolarização.
 - 5) Entrada de Na^+ através do canal de troca Na^+/Ca^{2+} operando em forma reversa.
- A figura 11 mostra o momento da saída transitória inicial de K^+ e sua correlação com o ECG de superfície.

FIGURA 11
REPRESENTAÇÃO DO CANAL DE SAÍDA INICIAL DE K^+ , I_{to1} NA FASE 1 DO PA
E SUA CORRELAÇÃO TEMPORAL COM O ECG DE SUPERFÍCIE



Na fase transitória inicial ou precoce de repolarização rápida (fase1) ocorre inativação do canal I_{Na^+} (declínio na entrada de Na^+ através da bomba trocadora de Na^+/Ca^{2+}) e concomitante ativação de vários canais de saída principalmente o canal I_{to1} e o I_{to2} . Este último conhecido como corrente de cloreto (Cl^-) ativada por Ca^{2+} resistente a 4-AP (I_{to2} ou I_{Cl}/Ca^{2+}).

O canal de Cl^- também possui um nível de ativação próximo dos $-30mV$.

A espessura da parede ventricular está formada por três camadas funcionais, que possuem perfis de PA diferentes. Nas células do epicárdio e do miocárdio médio ventricular o PA mostra uma incisura significativa ("notch") seguida de uma ascensão conhecida na língua inglesa como "**spike-and-dome morphology**" consequência da alta concentração do canal I_{to} no epicárdio e mesocárdio.

Na profundidade da camada média, encontram-se as chamadas "células M" as quais são uma sub-população celular com grande velocidade de condução e propriedade eletrofisiológicas próprias de grande importância na fisiopatologia das síndromes do QT longo e curto e provavelmente na gênese da onda U do ECG nestas entidades (25).

O canal I_{to} é de baixa concentração ou está ausente nas células do endocárdio fato que explica a ausência de incisura no PA desta região. Esta diferença transmural na concentração do canal I_{to} é responsável em parte pela dispersão transmural na repolarização condicionante da onda de Osborn da hipotermia (26), pelo supradesnivelamento do ponto J e segmento ST nas derivações precordiais direitas da síndrome de Brugada e em outras circunstâncias fisiológicas e patológicas em normotérmicos (27). Resumindo, existe um gradiente de concentração do canal I_{to1} na espessura da parede ventricular (28).

O canal I_{to} também está presente nas células atriais.

Na síndrome de Brugada, canalopatia observada predominantemente no gênero masculino (29) e no adulto jovem (30), a concentração do canal I_{to} é maior do que em pessoas normais no epicárdio da via de saída do ventrículo direito o que conduz a um aumento na dispersão dos períodos refratários condicionando elevação do ponto J e segmento ST nas derivações precordiais direitas seguidas de onda T negativa (padrão ECG Brugada tipo 1) criando o substrato ideal para o desenvolvimento da reentrada em fase 2 propiciadora da deflagração de taquicardia ventricular polimórfica muito rápida de acoplamento da extrasístole inicial muito

curto que pode degenerar em fibrilação ventricular e síncope ou morte súbita cardíaca principalmente durante o sono noturno.

Delpón et al (31), descreveram uma mutação no gene KCNE3 relacionada a família do canal de K^+ voltagem dependente I_{ks} que co-ensambla com o gene KCND3. O mapa do locus genético do KCND2 e KCND3 foi determinado nos cromossomos 7q31 e 1p13.2 respectivamente. A subunidade beta do KCND2 modula os canais de saída de K^+ no coração humano. Mutações no KCNE3 podem ser a base da síndrome de Brugada e da paralisia hipokalêmica. De um universo com 105 probandos portadores da síndrome de Brugada nos que foram realizados os testes genéticos em um deles demonstrou-se uma mutação missense (R99H) no gene KCNE3(MiRP2). Co-transfecção (“**co-transfection**”) da mutação missense R99H KCNE3 com KCND3 resultou num aumento significativo da intensidade do canal I_{to} comparado com o tipo selvagem (WT) KCNE3+KCND3.

Empregando tecido isolado do apêndice do átrio esquerdo de corações humanos os autores também demonstraram que K (v) 4.3 e KCNE3 podem ser co-imunoprecipitados. Há evidências definitivas para o papel funcional do KCNE3 na modulação do canal I_{to} no coração humano sugerindo que a mutação em KCNE3 pode em parte ser à base da síndrome de Brugada.

Experimentalmente em cães um I_{to} ativador NS5806 aumenta na fase 1 a profundidade da incisura do PA no epicárdio mas não no endocárdio e acentua a onda J do ECG conduzindo - via reentrada em fase 2 - a surtos de TVP/FV. A mutação KCNE3 conduz a um ganho na função do canal I_{to} que poderia explicar a variante 5 da síndrome de Brugada na qual a elevação do ponto J e segmento ST são evidentes nas derivações tanto direitas quanto esquerdas (32).

Em diabéticos em especial do tipo 1 observa-se maior tendência a morte subita e arritmias malignas e alterações no ECG, em parte porque o canal I_{to} é o mais afetado. Dita afetação ocorre a tres níveis:

- 1) A recuperação da inativação porque este deflagrador troca o canal de recuperação rápida $Kv4.x$ por o de recuperação lenta $Kv1.4$.
- 2) A responsabilidade aos reguladores fisiológicos: estes apresentam menor responsividade ao estímulo simpático.
- 3) A expressão funcional do canal reduzindo a quantidade das proteínas $Kv4.2$ e $Kv4.3$. (33).

Mudanças na concentração do I_{to} afetam o perfil do PA, a vulnerabilidade para o aparecimento de arritmias e influencia no acoplamento da excitação-contração.

Diminuição na densidade do canal I_{to} é observado no coração imaturo e no idoso assim como nas cardiomiopatias e insuficiência cardíaca. Esta menor densidade ocasiona prolongamento do PA favorecendo a entrada e diminui o efluxo de Ca^{2+} via Na^+/Ca^{2+} exchanger. Ambos os fatos favorecem o aumento do conteúdo de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático (RS). Este acúmulo cálcico é um deflagrador de arritmias.

FASE 2, PLATÔ, DOME OU MESETA

Corresponde no ECG de superfície com o segmento ST e obedece também a um mecanismo poli-iônico, porém, o principal é o cátion Ca^{2+} o qual entra em forma lenta pelo canal I_{Ca-L} corrente de Ca^{2+} tipo L ou de longa duração (“**long lasting or “L-type calcium channel”**”).

O perfil de meseta da fase 2 é mantido por as forças opostas de saída de K^+ e Cl^- que opõem-se as forças de entrada lenta de Ca^{2+} pelo canal lento I_{Ca-L} é pela bomba de troca de Na^+/Ca^{2+} . A tabela 4 mostra o principal canal da fase 2

TABELA 4

Canal principal durante a fase 2 do PA do miocárdio ventricular				
Cátion	Canal	Subunidade proteica alfa “α subunit protein”	Subunidade α do gene	Fase / responsabilidade

Ca^{2+}	$I_{\text{Ca(L)}}$ "L-type Ca^{2+} current"	$\text{Ca}_v1.2$	CACNA1C	Fase 0 nas fibras lentas e fase 2 nas rápidas.
------------------	--	------------------	---------	--

Os canais $I_{\text{Ca(L)}}$ "**L-type Ca^{2+} currents**" são bloqueados pelos antagonistas ou bloqueantes de Ca^{2+} os quais quimicamente classificam-se em três grandes grupos: fenilalquilaminas, benzotiazepinas e dihidropiridinas.

1) Fenilalquilaminas: seu principal representante é o verapamil. Esta droga reduz a FC, diminui a condução sinoatrial e atrioventricular, inotrópica negativa e reduz a resistência periférica.

2) Benzotiazepinas: seu principal representante é o diltiazem (34). O verapamil é mais potente que o diltiazem na sua propriedade dromotrópica negativa na junção AV.

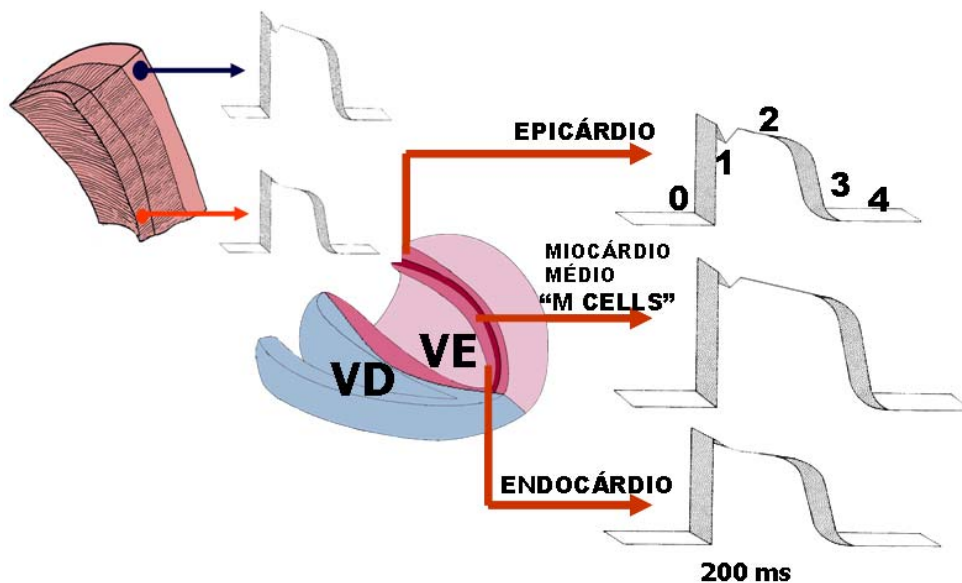
3) Dihidropiridinas: são vasodilatadores mais potentes, podendo induzir a taquicardia reflexa, com menor efeito sobre a contractilidade miocárdica e sem propriedades sobre o sistema de condução. O grupo esta formado por: nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, isradipina, felodipina, amlodipina, lacidipina e nicardipina.

Os canais de Ca^{2+} são bloqueados também por certos íons bivalentes como o manganês (Mn), cobalto (Co), níquel (Ni) e lantânio (La). Contrariamente os canais lentos de Ca^{2+} são abertos em fase 2 pela ação da norepinefrina e as xantinas drogas que aumentam o teor de Ca^{2+} intracelular.

Um outro mecanismo condicionante do perfil da fase 2 é o canal de troca $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (" **$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current**"). Este canal de intercâmbio catiônico processa-se por um mecanismo denominado eletrogênico inter-cambiando três moléculas de Na^+ por uma de Ca^{2+} . O mecanismo de troca pode funcionar em ambas as direções (para fora e para dentro) e seu funcionamento depende da concentração de intracelular do Ca^{2+} e do limiar do potencial. O canal é voltagem-dependente e ativa-se em valores próximos de -40mV. A velocidade e a amplitude das ondas de Ca^{2+} podem determinar a formação dos potenciais tardios ("**delayed afterdepolarizations**" ("DADs") principalmente por ativação do canal de troca $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ induzindo a arritmias no ventrículo(35).

As arritmias causadas por automaticidade anormal como o ritmo idioventricular acelerado (RIVA), a taquicardia juncional, a taquicardia atrial excluindo aquela causada por intoxicação digitálica e a TV nos cinco primeiros dias pós-infarto agudo são aquelas onde existe redução na profundidade do Potencial Diastólico Máximo (PDM) correspondente ao fim da fase 3 e início da 4 e são sempre dependentes do canal lento de Ca^{2+} portanto não podem ser suprimidas pelo "**over drive supression**". As arritmias deflagradas por pós-despolarizações precoces (PDP) ("**Early After Depolarization**" **EADs**) são oscilações do PA que ocorrem no fim da fase 2 e fase 3 ocasionando atividade deflagrada. As de fase 2 respondem a aumento a na entrada de Ca^{2+} pelo canal lento $I_{\text{Ca-L}}$ (36) ou por entrada tardia persistente de Na^+ durante o "platô. Estas últimas são as da síndrome do QT longo congênito da variedade 3 (SQT3). O prolongamento do ST observado nesta variante encurta-se com emprego de marca-passo a FC algo maior e com o estímulo beta-adrenérgico por mecanismo diversos(37). As da fase de repolarização rápida ocorrem durante a fase 3 do PA por redução na saída de K^+ pelos canais $I_{\text{K-r}}$ ou $I_{\text{K-s}}$ são típicas das síndromes congênitas de QT longo das variedades 2 e 1 respectivamente. Estas últimas diferenciam-se das primeiras por apresentarem liberação de Ca^{2+} a partir do canal liberador de Ca^{2+} do sarcolema intracelular ou receptor de ryanodine(CRC). Adicionalmente verifica-se ativação do canal de intercâmbio $I_{\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}}$ ou canal de troca catiônica por um mecanismo eletrogênico (ocorre a troca três moléculas de Na^+ por uma de Ca^{2+}). Estão caracterizadas por ocorrerem nas frequências baixas (bradicárdico-dependentes), perante prolongação do PA, terminarem quando a repolarização tem se completado, e ocorrerem em dois níveis de PA: entre 0 e - 30 mV e entre - 60 a -70mV. São suprimidas pelo "**rapid ventricular pacing**". A figura 12 mostra os diferentes perfis do PA das células do epicárdio, miocárdio médio e endocárdio na espessura da parede ventricular.

FIGURA 12
 PERFIL DO PA DAS CÉLULAS CONTRÁTEIS VENTRICULARES
 NA ESPESSURA DA PAREDE: EPI, MESO E ENDOCÁRDIO:
 HETEROGENEIDADE

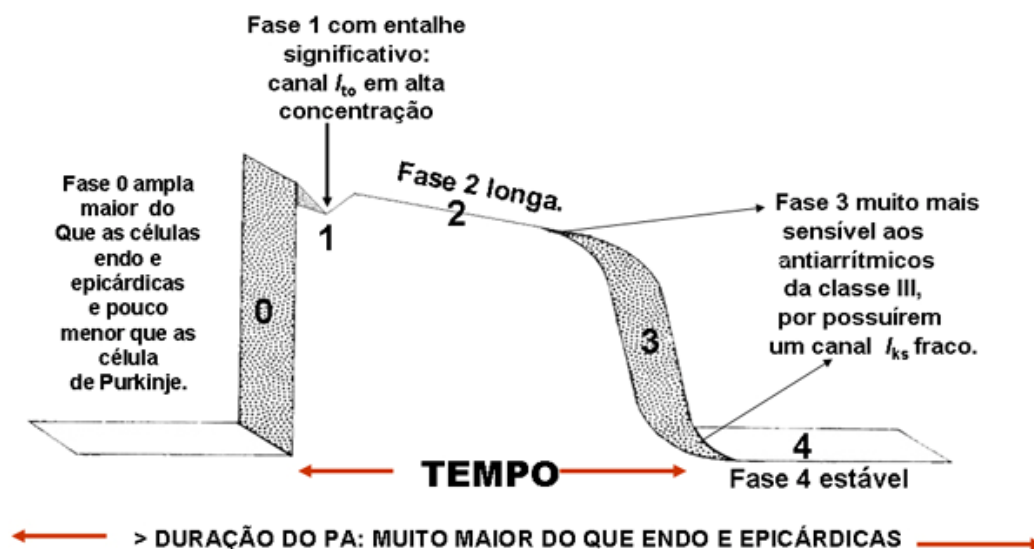


A duração do PA da camada média da espessura da parede ventricular é muito maior (800ms) do que as células do epi e endocárdio (300ms) ("**midmyocardium > endocardium > epicardium**"). Esta maior duração obedece à presença no miocárdio médio da célula M. Esta célula, é indistinguível anatomopatologicamente e sua peculiar modulação espacial dinâmica indica que a célula M torna-se manifesta apenas sob circunstâncias apropriadas(38). Este comportamento eletrofisiológico próprio caracteriza-se por:

- I) Fase 0 ampla (maior que as células do endo e epicárdio) porém, um pouco menos ampla do que a célula de Purkinje.
- II) Fase 1 com incisura proeminente: > concentração de canal I_{to} .
- III) Fase 2 longa, muito maior do que as células do endo e epicárdio: maior duração do PA do miocárdio médio.
- IV) Fase 3 muito mais sensível aos antiarrítmicos da classe III, por possuírem um canal de saída de K^+ lento I_{ks} mais fraco
- V) Fase 4 estável (não automática.).

A figura 13 mostra um diagrama com as principais características do PA da célula M. A célula M é um misto entre a célula de Purkinje e as contráteis.

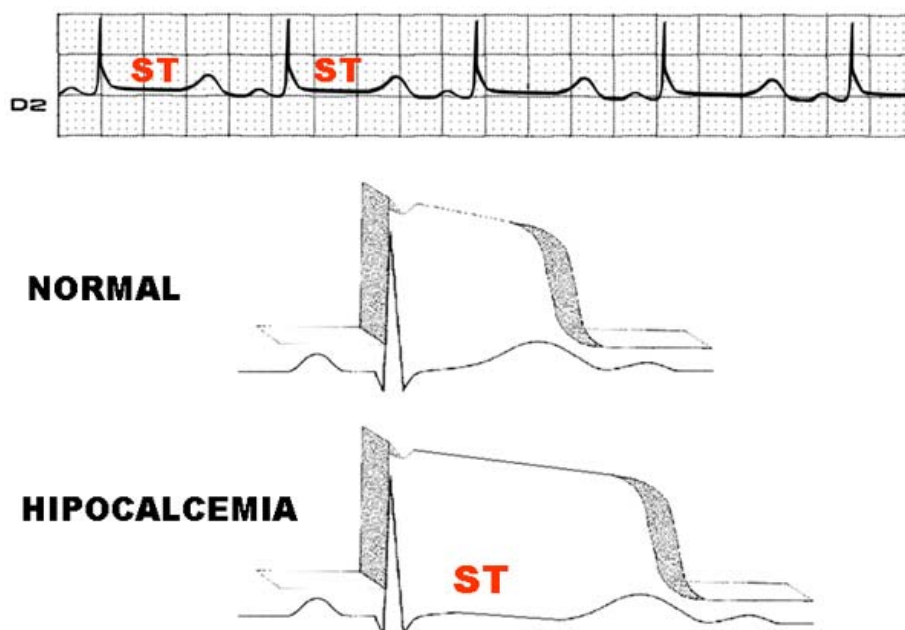
FIGURA 13
CARACTERÍSTICAS DO PA DAS CÉLULAS "M"



Na hipocalcemia, costumam aparecer manifestações no ECG quando os níveis de cálcio iônico (Ca^{2+}) atingem valores inferiores a $\leq 7\text{mg/dl}$. A manifestação eletrocardiográfica mais importante é o prolongamento do intervalo QT às custas do aumento na duração do segmento ST sem modificações na onda T. A hipocalcemia pode mimetizar a síndrome do QT longo variante 3(SQT3) (39).

A parte superior da figura 14 mostra uma tira ECG de DII longo com aumento na duração do segmento ST por hipocalcemia. Na parte inferior mostra-se a correlação de um PA e ECG normal e na hipocalcemia. Há um prolongamento da fase 2 do PA e consequentemente do segmento ST do ECG.

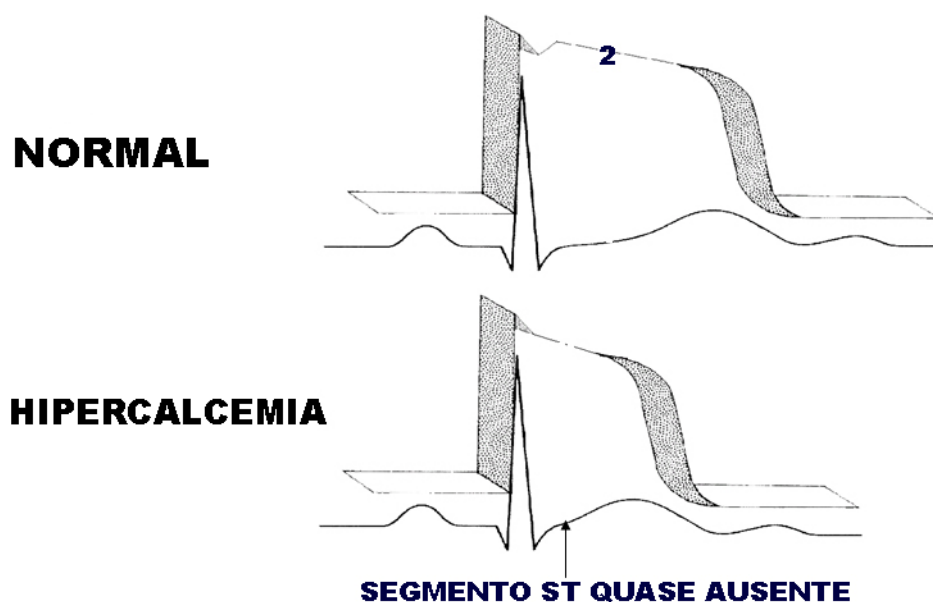
FIGURA 14
ESQUEMA DAS MODIFICAÇÕES DO PA E ECG NA HIPOCALCEMIA



Contrariamente na hipercalcemia, observa-se um encurtamento do segmento ST e consequentemente do intervalo QTc. A figura 15 mostra um esquema comparativo do PA com o ECG de superfície em condição normal e na hipercalcemia.

FIGURA 15

ESQUEMA DAS MODIFICAÇÕES DO PA E ECG NA HIPERCALCEMIA

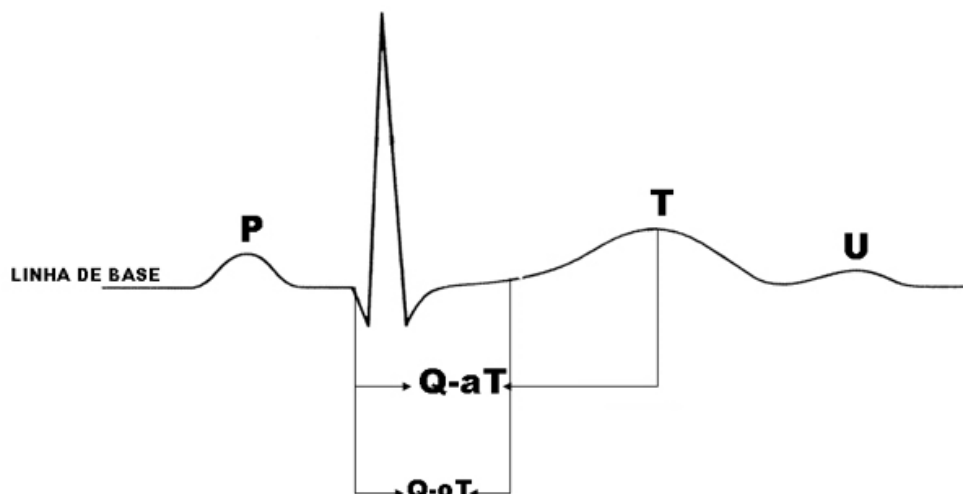


Na hipercalcemia ocorre encurtamento do intervalo Q-oTc, o qual é o intervalo que se estende de o início da onda Q até o início da onda T corrigido para a frequência cardíaca.

Además se observa diminuição do intervalo Q-aT: intervalo entre o início do QRS até o ápice da onda T. Valores $\leq 270\text{ms}$ são diagnósticos de hipercalcemia. A sensibilidade do QoTc, QaTc, em prever elevação de Ca^{2+} foi de 83%, 57%, respectivamente, e a especificidade foi de 100%, 100% (40).

A figura 16 mostra os intervalos Q-oT e Q-aT.

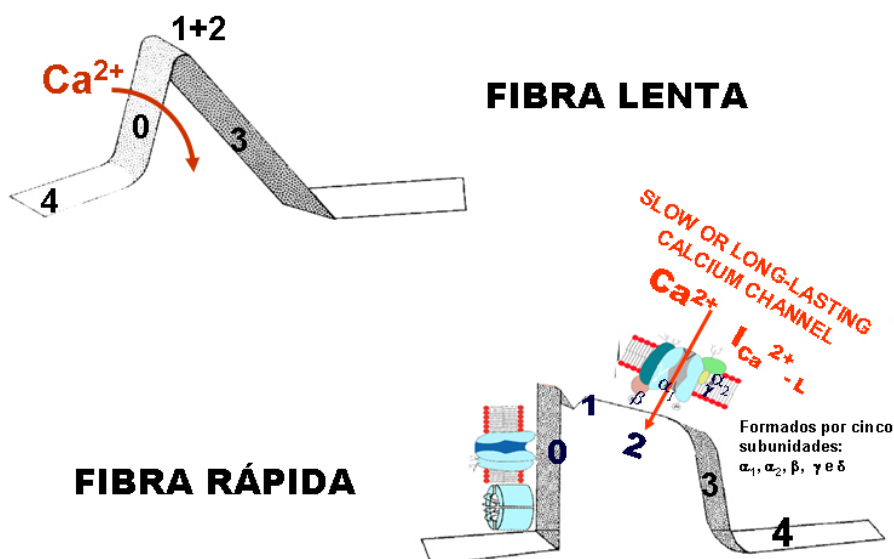
FIGURA 16
REPRESENTAÇÃO DOS INTERVALOS Q-oT e Q-aT.



Antzelevitch et al (41) identificaram uma mutação que afeta o canal de Ca^{2+} lento na subunidade β_2 , por mutação no gene CACNB2b.CAvb2b no cromossomo 10p12.33 (número OMIM 600003). Os pacientes afetados mostram um ECG caracterizado por supradesnivelamento do segmento ST em precordiais direitas e intervalo QTc curto (≤ 370 ms). A prova da ajmalina desencadeia o padrão ECG tipo 1 Brugada. Analisamos-nos o ECG do manuscrito mencionado e verificamos que o intervalo Q-aT é muito curto consequentemente esta mutação apresenta um fenótipo muito semelhante aos pacientes com hipercalcemia (“hypercalcemia-like”.) Esta variante da síndrome de Brugada é considerada a síndrome de Brugada 4.

O canal de Ca^{2+} L ($I_{\text{Ca-L}}$), “L-type” (slow or long-lasting) lento ou duradouro produz despolarização e propagação na fase 0 da fibra lenta do Nó SA e Nó AV e contribue para o “platô” ou fase 2 na célula contrátil de átrios e ventrículos e do S-H-P. A figura 17 mostra as características do canal lento de Ca^{2+} do sarcolema na fibra lenta, onde atua na fase 0 e na rápida na fase 2.

FIGURA 17
LOCAL DE AÇÃO DOS CANAIS DE Ca^{2+} $I_{\text{Ca-L}}$ “L-TYPE”, (“SLOW OR LONG-LASTING”) LENTO NAS CÉLULAS LENTAS E RÁPIDAS



Os I_{Ca-L} são fortemente influenciados por neurotransmissores.

Um outro sistema atuante na fase 2 ou platô é o canal $I_{Na^+-Ca^{2+}}$ ou de troca Na^+/Ca^{2+} (“ **Na^+/Ca^{2+} exchange current**”). Suas características são:

- 1) Atuam por um mecanismo denominado eletrogênico consistente na troca de três moléculas de Na^+ por uma de Ca^{2+}
- 2) Atuam na fase 2 ou platô das fibras rápidas
- 3) Podem atuar em duas direções para o extracelular o intracelular
- 4) Seu funcionamento depende da concentração de intracelular do Ca^{2+} e do limiar do potencial
- 5) Sua ativação é voltagem dependente e ocorre em valores próximos dos -40mV.

Finalmente, na fase 2, dome ou platô atua o canal de Na^+ de entrada tardia e de duração demorada conhecido como corrente de janela ou estado de equilíbrio (“**late I_{Na^+}** ”, “**steady state**” or “ **Na^+ window current**”). Na doença isquêmica a inibição deste canal com ranolazine reduz a isquemia recorrente, a sobrecarga de Ca^{2+} e a disfunção elétrica e mecânica (42). Os anestésicos locais e a tetrodotoxina bloqueiam este canal encurtando o PA. A fase 2, platô ou dome do PA encontra-se prolongada na variante 3 da síndrome do QT longo congênita ou SQT3 (OMIM: 600163). Esta variante afeta o canal de Na^+ por mutação no cromossomo 3 (3p21-24) no gene SCN5A o mesmo que afeta a síndrome de Brugada (ambas entidades são alélicas). No ECG de superfície se caracteriza por maior duração do intervalo QT às custas do segmento ST e aparecimento tardio da onda T como consequência do prolongamento da fase 2 do PA por entrada pequena tardia e persistente de Na^+ em fase 2 por reabertura tardia o que explica o prolongamento do intervalo QT.

A mexiletina, um antiarrítmico da classe 1B lidocaina-like é muito eficaz para encurtar o intervalo QT desta variante SQT3. Nestes pacientes, mexiletina encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento das torsades de pointes (TdP). A droga não encurta o QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o canal de K^+ (defeito HERG do canal de K^+) ou SQT2 (43; 44).

A flecainide - um antiarrítmico da classe IC por ocasionar bloqueio da entrada tardia de Na^+ em fase 2 parece promissora para o tratamento via oral a baixas doses na SQT3 em pacientes com a mutação DeltaKPQ no gene of SCN5A (45).

FASE 3, REPOLARIZAÇÃO RÁPIDA FINAL

Corresponde em relação ao ECG de superfície a onda T e responde a saída de K^+ por abertura tardia dos canais voltagem dependentes de K^+ rectificadores tardios (“**delayed rectifier K^+ channels**”) formados por os seguintes componentes:

- 1) Um canal de ativação lenta (I_{Ks}) que na realidade se ativa desde o fim da fase 2;
- 2) Um canal de ativação rápida (I_{Kr})
- 3) Um canal de ativação ultra-rápida (I_{Kur})
- 4) Adicionalmente durante a fase 3 concomitante ocorre inativação do canal lento de Ca^{2+}_{Ca-L} .
- 5) Aumento da atividade da bomba Na^+/K^+_{ATPase} com o aumento da concentração intracelular de Na^+ .
- 6) Ativação do canal de K^+ I_{K1} (“**The continued background inward steady-state K^+ current**”) que seguirá ativado na fase 4.

A tabela 5 mostra os principais canais retificadores de saída tardia de K^+ na fase 3

TABELA 5

Canais rectificadores de saída de K^+ tardia				
Cátion	Canal	Subunidade e proteica alfa “ α subunit protein”	A subunidade do gene	Fase do PA responsabilidade

K^+	I_{Ks}	$K_{v7.1}$	KCNQ1	2,3
K^+	I_{Kr}	$K_{v11.1}$ (HERG)	KCNH2	3
K^+	I_{K1}	$K_{ir2.1/2.2/2.3}$	KCNJ2/KCNJ12/KCN4	3,4

Observação: É de salientar que o canal de ativação ultra-rápida de K^+ ou I_{Kur} expressa-se apenas no miocárdio atrial A inativação do I_{Kur} é ultra-lenta fato que condiciona que ele determine a duração do PA dos átrios. O bloqueio dos canais I_{Kur} podem ser o substrato para o desenvolvimento de fibrilação atrial no átrio do cão sadio presumivelmente por encurtamento na duração do PA (APD) e do período refratário relativo (ERP)(46).

Uma mutação (Kv SQT1 e proteína minK(1sK) que afeta a subunidade alfa do canal de saída retificador lento de de saída K^+ I_{Ks} "slow delayed rectifier potassium channel" (KvLQT1 ou KCNQ1) (47) causando diminuição na função do canal I_{Ks} é responsável pela síndrome do QT longo congênita (SQT1) da variante 1 ou SQT1. ("LQT1") OMIM 192500. A identificação inicial ocorreu em 1991 por Keating et al(48). Estes investigadores identificaram a afetação do braço curto do cromossomo 11 (11p15. 5) demonstrando pela primeira vez a origem genética da síndrome do QT longo congênita SQT1 heredofamiliar conhecida como gene Harvey RAS.

A variante 1 da SQT1 ou SQT1 é a mais freqüente uma vez que constitui $\approx 60\%$ do total e se caracteriza no ECG por apresentar um QT prolongado com onda T de base larga ("**broad-based prolonged T waves**") e moderada dependência da freqüência cardíaca do intervalo QT. Esta é a variedade que mais se beneficia com os β -bloqueadores. Contrariamente e a variante que piora com o estímulo β -adrenérgico. Assim, na variante SQT1 com intervalo QT normal (6%) conhecida como forma oculta ("**concealed LQT1**") a infusão de epinefrina ocorre prolongamento do intervalo QT (resposta paradoxica), ao passo que nos controles e nas variantes SQT2 e SQT3 observou-se tendência a encurtamento do intervalo QTc (49).

Uma mutação no gene KCNQ1 que afeta o canal lento retificador de saída tardia de K^+ (uma substituição g919c no gene KCNQ1 que codifica o canal de K^+ I KvLQT1.) ocasiona um ganho na função do I_{Ks} é responsável pela variante 2 da síndrome congênita do intervalo QT curto (SQTs) (50).

A mutação HERG+MiRP1 no cromossomo 7, mutação 7p35-36 O gene kvLQT1 e a proteína Isk(mink) associada a defeito na subunidade alfa no canal de saída rápido retificador de K^+ ("alpha subunit of the rapid delayed rectifier potassium channel"): I_{Kr} (51; 52) é responsável pela síndrome do QT longo variante 2 ou SQT2(OMIM 152427) a qual constitui o 35% do total. A variante LQT2 no ECG mostra ondas T de baixa amplitude ou aplanadas, bifásicas, bifidas, com entalhes ("**T wave with low amplitude and a nocted appearance**").

Ramon Brugada e col. (53) trabalhando no laboratório Maçônico detecta pela primeira vez uma mutação missense (N588K) que afeta o canal de saída retificador de K^+ ou I_{Kr} ocasionando ganho na função do canal conduz ao síndrome do QT curto congênita variedade 1 ou SQT1 controlado pelo gene HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) (KCNH2). Esta é a imagem é espelho da variante 2 da SQT1 congênita ou LQT2.

Finalmente, na fase 3 verificamos ademais correntes de K^+ em sentido interno:

- I) I_{K1}
- II) Canal I_{KAch}
- III) K_{ATP}

- I) I_{K1} ou corrente retificadora em sentido interno de K^+ ou canal bário sensível. Nomes na lingua inglesa: "**The inwardly rectifying K^+ current**" **The continued background inward steady-state K^+ current**" or **inwardly rectifying Ba^{2+} -sensitive current**). " **Ba^{2+} -sensitive current**". O I_{K1} é responsável pela manutenção do potencial de repouso dos átrios, ventrículos e do S-H-P. O canal I_{K1} atua na porção final da fase 3 e início da fase 4 do PA de átrios numa faixa de voltagem entre o potencial de repouso e -30mV. O canal I_{K1} parece ser importante

no controle da dinâmica das ondas em espiral responsáveis pela taquicardia ventricular e fibrilação além de contribuir na gênese e estabilidade de estas ondas em espiral sendo assim um alvo importante nas medidas antiarrítmicas (54). **Função:** manutenção do potencial de repouso em átrios, Nó AV e músculo ventricular. **Estímulos:** hiperpolarização. **Bloqueantes do canal I_{K1} :** Ba^{2+} . Este canal pode estar afetado na síndrome de Andersen-Timothy (ATS1), rara desordem caracterizada pela tríade paralisia periódica, arritmia cardíaca e anomalias diversas que afeta o gene KCNJ2 que codifica a subunidade alfa I_{K1} Kir2.1. Nesta entidade há uma perda da função do canal I_{K1} ou canal bário sensível “ **Ba^{2+} -sensitive current**”. Esta mutação ocasiona desvio do potencial de repouso ocasionando despolarização(55). Os canais Kir2.x são componentes críticos do canal I_{K1} nativo em cardiomiócitos de ratos neonatos e a supressão do canal I_{K1} forma parte da patogenia da síndrome de Andersen (56). Recente pesquisa assinala que o canal I_{K1} regula a voltagem da onda U (57). Na síndrome ATS1 com alteração genética específica, o padrão de onda T-U- resulta de um decréscimo no I_{K1} devido a mutação no gene KCNJ2. O QTc é normal, o que diferencia o ECG, do ATS1 da síndrome do QT longo, sendo assim inapropriado denominar-lo, LQT7(58).

- III) **Canal I_{KACh} :** Nome na língua inglesa: “**the G-protein-gated atrial K^+ channel I_{KACh}** ”. A frequência cardíaca em parte depende da ativação do canal I_{KACh} , canal de K^+ acetilcolina-dependente ou “**the G-protein-gated atrial K^+ channel I_{KACh}** ”. O receptores muscarínicos ativados estimulam o canal I_{KACh} , via as subunidades G-proteína $\beta\gamma$. O canal I_{KACh} , é codificado por um único gene conhecido como *GIRK1*, sendo heteromultimétrico e formado por duas subunidades ou componentes: GIRK1e CIR(59).
- IV) **I_{K-ATP} , K_{ATP}** ou corrente retificadora em sentido interno de K^+ ativada pelos receptores muscarínicos (M2) e estimulação dos receptores purinérgicos I, via transdução de sinal regulador da proteína G (GTP). **Nome na língua inglesa: Adenosine triphosphate-activated K^+ current (K_{ATP}) or ATP-sensitive K^+ channels.** O estímulo ocorre quando da queda do teor intracelular de ATP. Isto ocorre na clínica principalmente na isquemia miocárdica. A ativação desta corrente ocasiona encurtamento do PA. Também abrem este canal o pinacidil, cromacalina e nicorandil. Inibem o canal a sulfonilureias como a glibenclâmida. São canais de K^+ (simbolizados KCNJ11) que se expressam no Nó SA, Nó AV, músculo atrial. Quando ativados ocasionam uma corrente retificadora em sentido interno de K^+ , encurtam o PA, e ocasionam hiperpolarização e efeitos cronotrópicos e dromotrópicos negativos. A ativação ocorre nas seguintes circunstâncias:

- 1) Estímulo de receptores muscarínicos M2
- 2) Estimulação dos receptores purinérgicos tipo I via transdução de sinal regulador da proteína G (GTP)
- 3) Isquemia ocasionando encurtamento do PA durante este estado.
- 4) Queda na concentração de ATP intracelular fato observado durante a insuficiência cardíaca com falência inotrópica.
- 5) Efeito do pinacidil, cromacalina e nicorandil.
- 6) Fibrilação ventricular idiopática

Haissaguerre et al. (60; 61) identificaram uma variante de mutação *missense* no exon 3 (NC_000012) do gene KCNJ8, uma subunidade do canal de K_{ATP} 2;3. O ADN genômico que sequencia os genes do canal K_{ATP} mostraram uma variante *missense* no exon 3 (NC_000012) do gene KCNJ8, uma subunidade do canal K_{ATP} , conferindo predisposição a dramáticas mudanças na repolarização e vulnerabilidade ventricular. De um cohorte multicêntrico de 122 pacientes (90 homens, idades de 37 +/- 12 anos) portadores de fibrilação ventricular idiopática (FVI) e padrão de repolarização precoce nas derivações infero-laterais, Haissaguerre et al selecionaram aqueles pacientes com mais de três episódios de fibrilação ventricular incluindo aqueles com tormentas elétricas (≥ 3 FV em 24 hs.). Recorrências múltiplas de FV ocorreram em 27% dos pacientes com ERP. O isoproterenol em casos agudos e a quinidina nos crônicos

foram efetivos. Esta última é necessária quando se implanta um ICD porque diminui o número de descarga do aparelho.

O assim denominando síndrome de Brugada atípico está caracterizado por elevação do segmento ST e ponto J em parede infero-lateral. O padrão de repolarização precoce em parede infero-lateral não é raro na síndrome de Brugada (62). Verifica-se elevada incidência de repolarização precoce nas derivações infero-laterais em pacientes com FVI. Os traçados ECGs mostram uma elevação o ponto de união do QRS-ST ≥ 0.1 mV em referencia a linha de base nas derivações da parede infero-lateral e incisuras no complexo QRS. Entre os pacientes com história de IVF, a prevalência de repolarização precoce esta aumentada.

Bonakdar et al descreveram um paciente portador da síndrome de Brugada com freqüentes episódios de síncope. O paciente apresentava elevação alternante do segmento ST nas derivações precordiais direitas e na parede lateral alta (63). Os canais K_{ATP} contêm subunidade do tipo Kir6.0- e receptores de sulfonilureia (SUR) (64). Pela posição que ocupam dentro da célula se identificaram três grupos:

- 1) **Sarcoplasmicos “sarcolemmal” (“sarck K_{ATP} ”), Sarc K_{ATP}** Compostos por 8 subunidades protéicas. Sendo 4 delas membros da família dos canais de K^+ retificadores de entrada Kir6.0 “the inwardly rectifying potassium channel Kir6.0 (either Kir6.1 or Kir6.2)”, e as outras 4 são receptores de sulfonilurêias (SUR1, SUR2A, e SUR2B) (65). As subunidades Kir possuem 2 spans transmembrana e formam o poro do canal. As subunidades SUR contêm 3 domínios transmembrana adicionais, e 2 domínios de união com nucleótidos na superfície citoplasmática (66), críticos em seu papel como sensores do estado metabólico. Estas subunidades SUR são também sensíveis a sulfonilurêias, MgATP, e a alguns outros canais farmacológicos abridores. Apesar que todos os sarck K_{ATP} estão formadas por 8 subunidades em relação 4:4, sua composição varia com o tipo de tecido (67).
- 2) **Mitochondrial (“mito K_{ATP} ”) Mito K_{ATP} :** inicialmente identificados em 1991 como um único canal localizadas na porção interna da membrana mitocondrial (68). A estrutura molecular dos canais mito K_{ATP} é menos conhecida do que as sarck K_{ATP} . Estão formadas por subunidades Kir6.1 e Kir6.2 mas nenhuma SUR1 ou SUR2 (69; 70). Possuem complexos multiprotéicos ricos em desidrogenasa succínica “succinate dehydrogenase” com atividade semelhante ao canal K_{ATP} (71)
- 3) **K_{ATP} nuclear “Nuclear (“nuck K_{ATP} ”).** A presença de K_{ATP} nuclear foi confirmada pela descoberta que porções isolados de membrana nuclear possuem propriedades com cinética e farmacologia semelhante ao canal de membrana sarcoplasmica K_{ATP} (72).

Sensor do Metabolismo Celular e Regulação da expressão genética

Quatro genes tem sido identificados como sendo membros da família K_{ATP} . Os genes *SUR1* e *kir6.2* estão localizados no cromossomo 11p15.1 ao passo que os genes *kir6.1* e *SUR2* estão localizados no cromossomo 12p12.1. O gene *kir6.1* codifica a subunidade formadora do poro do canal K_{ATP} , com a subunidade SUR formada pelo gene *sur1* (SUR1) ou do gene seletivo *SUR2* (SUR2A e SUR2B) (73). Mudanças na transcrição destes genes e assim na produção de canais K_{ATP} estão diretamente ligados com câmbios no metabolismo do meio. Assim, hiperglicemia ocasiona diminuição do *kir6.2* a nível do mRNA level. Este feito pode ser revertido com a normalização da glicemia (74). Da mesma, em tecido do ventrículo esquerdo de ratos, 1 hora de isquemia seguida de 24h a 72h de reperfusão aumenta transcrição do *kir6.2* neste tecido (75).

Crawford, et al (76) postularam que perante hipóxia e isquemia o baixo nível de O_2 diminui a taxa metabólica mitocondrial alentecendo o ciclo de Krebs tornando a organela incapaz de transferir elétrons adequadamente e consequentemente diminuindo a taxa intracelular de NAD⁺/NADH. Esta carência ativa o fosotidilinositol 3-kinase o qual é o sinal extracelular regulado por quinases. O fenômeno aumenta a regulação da transcrição c-jun criando uma proteína que se une ao promotor do *sur2*. Em pacientes diabéticos os canais de K_{ATP} muito sensíveis a hipoxia não conseguem funcionar em forma adequada resultando numa perda de capacidade celular de adaptação a condição adversa oxidativa (77).

Em condição de hipoxia nos cardiomiócitos a maior da energia procede das cadeias longas de ácidos graxos e seus equivalente da acetil Co A induzindo a abertura dos canais K_{ATP} quanto os ácidos graxos livres estabilizam sua conformação fechada. Esta variação tem sido demonstrada experimentalmente em ratos transgênicos. No pâncreas diferentemente dos cardiomiócitos estes canais IK_{ATP} sempre permanecem abertos (78; 79).

O K_{ATP} Mitocondrial e a Regulação do Metabolismo aeróbico

Em condição de hipoxia a mitocôndria inicia uma superprodução de radicais livres (80). Nesta situação, os canais $mitoK_{ATP}$ abrem-se e fecham na tentativa de regular a concentração interna de Ca^{2+} e o grau de edema da membrana. Isto ajuda a restaurar as propriedades do potencial de membrana com saída de H^+ para prover do próton para a síntese de ATP. Sem a contribuição dos canais de K^+ existiria uma acentuação na depleção de fosfatos de alta energia criando um gradiente transmembrana eletroquímico desfavorável (81). Os canais sarcolêmicos e nucleares de K_{ATP} também contribuem para a adaptação ao estresse metabólico hipóxico. Com o intuito de conservar a energia o canal $sarckK_{ATP}$ abre-se, reduzindo a duração do PA em quanto o canal $nucK_{ATP}$ regula na concentração de Ca^{2+} dentro do núcleo com efeito de proteção na expressão dos genes (82).

Canais Cardiovasculares K_{ATP} e Proteção desde a isquemia/lesão

A isquemia cardíaca nem sempre leva a morte imediata, com frequência conduz a morte lenta do cardiomiócito por apoptose causando lesão permanente sobre o músculo cardíaco.

Uma forma de isquemia inicialmente descrita por Keith Reimer em 1986, caracterizado por afetação tisular rápida e não letal com períodos de isquemia de 3-5 minutos ocorridos antes do insulto isquêmico major. Esta forma de isquemia ficou conhecida como pre-condicionamento isquêmico ("IPC") a qual em parte é dependente da estimulação do canal K_{ATP} .

São requeridos ambos os canais $sarckK_{ATP}$ e $mitoK_{ATP}$ para o IPC tenha seu máximo efeito. O bloqueio seletivo do $mitoK_{ATP}$ com ácido 5-hidroxidecanoico ("5-HD") ou com MCC-134(83), inibe completamente a cardioproteção outorgada pelo IPC, e afeta a expressão genética do canal $sarckK_{ATP}$ (84). A proteção basal outorgada por o canal $sarckK_{ATP}$ obedece a que evita a sobrecarga de Ca^{2+} e conseqüentemente evitando a depressão inotrópica conservando as fontes de energia (85). A ausência do $sarckK_{ATP}$ associado a atenuação do benefício do IPC, faz com que o cardiomiócito perca sua capacidade de distribuir Ca^{2+} diminuindo a sensibilidade ao sinal simpático nervoso e predispondo a arritmias e morte súbita(86). Da mesma forma o $sarckK_{ATP}$ regula o tono do músculo liso vascular e a supressão dos genes do *kir6.2* ou *sur2* conduz a espasmo arterial e morte (87).

Mutações no canal $sarckK_{ATP}$'s particularmente na subunidade SUR2 pode conduzir a cardiomiopatia dilatada especialmente após isquemia/reperfusão (88).

Ainda é um interrogante o papel do canal K_{ATP} c na arritmogêneses Um aumento na condutância deste canal deveria estabilizar o potencial de membrana durante o insulto isquêmico reduzindo a extensão da área de infarto e atividade ectópica de marca-passos. Contrariamente a abertura do canal acelerando a repolarização do PA possibilitaria a indução de arritmias por reentrada (82).

FASE 4 DE DESPOLARIZAÇÃO DIASTÓLICA

Corresponde em relação ao ECG de superfície a inconstante onda U do ECG. Nela ocorre gasto energético pela ação da bomba de $Na^+/K^+ ATP_{ase}$ ("Na⁺,K⁺-ATPase pump") (89). A bomba de $Na^+/K^+ ATP_{ase}$, atuante na fase 4 mediante gasto energético, re-introduz o K^+ e "expulsa" o Na^+ . Note que a concentração de K^+ intracelular é muito maior (150mEq/L) que na extracelular (5mEq/L), contrariamente o Na^+ predomina no extracelular (142mEq/L) em relação ao intracelular (10mEq/L).

Também na fase 4, atuam os seguintes canais:

- I) Canal I_f ou canal marca-passo na parte inicial da fase 4. O canal I_f é uma corrente ativada pela hiper-polarização que atua no Nó SA, Nó AV e S-HP na fase 4 da despolarização. Ocasionalmente aumenta a taxa de impulsos (“**pacemaker current**”) pelo que possui papel preponderante durante potenciais mais negativos ou hiperpolarização (porção inicial da fase 4). O canal I_f contribui apenas com $1/5$ da atividade marca-passo do Nó SA.
- II) Canal sarcolêmico rápido de Ca^{2+} , $I_{\text{Ca-T}}$, tipo rápido (“**fast T type Ca^{2+}** ”), transitório (“**transient Ca^{2+} current**”) ou de minúscula condutância (“**tiny conductance Ca^{2+} current**”): atua ocasionando entrada Ca^{2+} na porção final da fase 4 no Nó SA, região N do Nó AV e S-HP. Bloqueado em forma seletiva pelo antagonista de Ca^{2+} mibefradil. Insensível aos dihidropiridínicos. Aumentam a função do canal $I_{\text{Ca-T}}$ a noradrenalina, o agonista α_1 adrenérgico fenilefrina(90), o aumento do teor de ATP extracelular e a endotelina-1.
- III) O canal $I_{\text{K(ACH)}}$ (“**acetylcholine-activated inward rectifyin current**”) o qual produz hiperpolarização e bradicardia estimulada. Este canal é potentemente inibido por dronedarone um análogo da amiodarona no Nó AS e tecido atrial. Este fármaco inibe também I_{K1} , L-Ca^{2+} , I_{Kr} e em menor grau o I_{Ks} . Esta droga é um antagonista alfa e beta dos adrenoreceptores e diferentemente da amiodarona possui pouco efeito nos receptores tiroideos (91). Pelas características da fase 4 as células do coração classificam-se em automáticas e não automáticas:

1) Automáticas: apresentam uma fase 4 não estável, ascendente, ou com despolarização diastólica, automática ou rítmica. Esta é a propriedade de uma célula cardíaca de iniciar em forma espontânea um impulso, na ausência de estímulo externo. A fase 4 de despolarização diastólica está originada pela corrente em sentido interno do chamado canal marca-passo ou I_f qual é o principal mecanismo pelo qual o sistema nervoso autônomo regula o automatismo. Assim, as catecolaminas abrem o canal I_f aumentando a frequência cardíaca por fazer mais íngreme a pendente da fase 4. O I_f the “pacemaker” subunit $I(f)$, ou “funny current” é uma corrente ativada na hiperpolarização presente nas células do Nó SA, Nó AV e no S-HP ocasionando aumento na frequência de descarga das células automáticas ou marca-passo. (92).

A fase 4 do Nó SA é a que possui maior automatismo por um mecanismo conhecido como supressão por estimulação (“over drive supresion”) fenômeno consistente na inibição dos marca-passos subsidiários por um marca-passo de descarga espontânea mais rápida.

2) Não automáticas: caracterizadas por apresentar uma fase 4 estável, isto é, sem pendente ascendente espontânea. Esta característica obedece principalmente à presença do canal I_{K1} retificador no sentido interno fechado durante a despolarização. Este canal, dependente de voltagem e bloqueado pelo Ba^{2+} é responsável pela manutenção do potencial de repouso nas células musculares de átrios e ventrículos (“**ordinary working muscle cells**”).

A fase 4 corresponde ao potencial de trans-membrana de repouso ou simplesmente potencial de repouso da membrana o qual nas células do Nó SA é $\approx$ de -50 a -60 mV, nas células musculares dos átrios de -80 a -90 mV, nas células do Nó AV de -55 a -70 mV, nas fibras de Purkinje de -90 a -95mV e finalmente nas células do músculo ventricular de -80 a -90 mV.

Resumindo, as células cardíacas se dividem em dois grupos desde o ponto de vista da ritmicidade, despolarização diastólica ou automatismo. Quando a fase 4 é horizontal (células musculares, atriais e ventriculares), dizemos que a célula é não automática (não possui a capacidade de auto estimular-se). Quando a fase 4 é espontaneamente ascendente, como ocorre nas células do Nó SA, Nó AV e S-HP dizemos que a célula é automática ou com despolarização diastólica.

A tabela 6 mostra os principais canais atuantes na fase 4.

TABELA 6

Principais canais atuantes na fase 4				
Cátion	Canal	Subunidade proteica alfa “ α subunit protein”	A subunidade do gene	Fase / responsabilidade

K^+	I_{K1}	$K_{ir}2.1/2.2/2.3$	KCNJ2KCNJ12KCNJ4	3,4
I_f canal marca-passo			HAC1	4. Contribui com 20% da função de marca-passo no Nó SA.
Canais de Ca^{2+} $T(I_{Ca-T})$ "T-type Ca^{2+} channel"		Cav3.2		Porção final da fase 4 nas células do Nó SA, região N do Nó AV e S-HP.
Bomba de Na^+/K^+ ATP_{ase}				

OS TIPOS CELULARES DO CORAÇÃO SEGUNDO O PA E O COMPORTAMENTO ELETRO-FISIO-FARMACOLÓGICO

A) AUTOMÁTICAS: COM FASE 4 ASCENDENTE

(1A) Células localizadas no Nó SA (N-SA): com três variedades:

- I) Células marca-passo, P ou nodais: por sua vez com duas variedades:
 - a) Células com aspecto de aranhas ("spiders shaped cells")
 - b) Células fusiformes ou spindle-shaped cells
- II) Células transicionais ou "células T"
- III) Células miocárdicas atriais

(2A) Células do Nó AV (N-AV)

(3A) Células do S-HP

Observação: as células do Nó SA e Nó AV são lentas e as do S-H-P rápidas.

B) NÃO AUTOMÁTICAS: COM FASE 4 ESTÁVEL

(1B) Células do miocárdio contrátil atrial

(2B) Células do miocárdio contrátil ventricular

- 1) Epicárdicas ou subepicárdicas
- 2) Do miocárdio médio:
 - Contráteis
 - Células M
- 3) Endocárdicas ou subendocárdicas.

CANAIS DE LOCALIZAÇÃO INTRACELULAR

Até o presente momento analisamos exclusivamente os canais de Ca^{+2} localizados no sarcolema o da membrana celular isto é o canal I_{Ca-L} corrente de Ca^{2+} tipo L, lento ou de longa duração ("**long lasting I_{Ca-L}** "). o tipo L "**L-type**", "**slow response upstroke**" e o tipo T rápido, transitórios I_{Ca-T} ou "**calcium fast channel**".

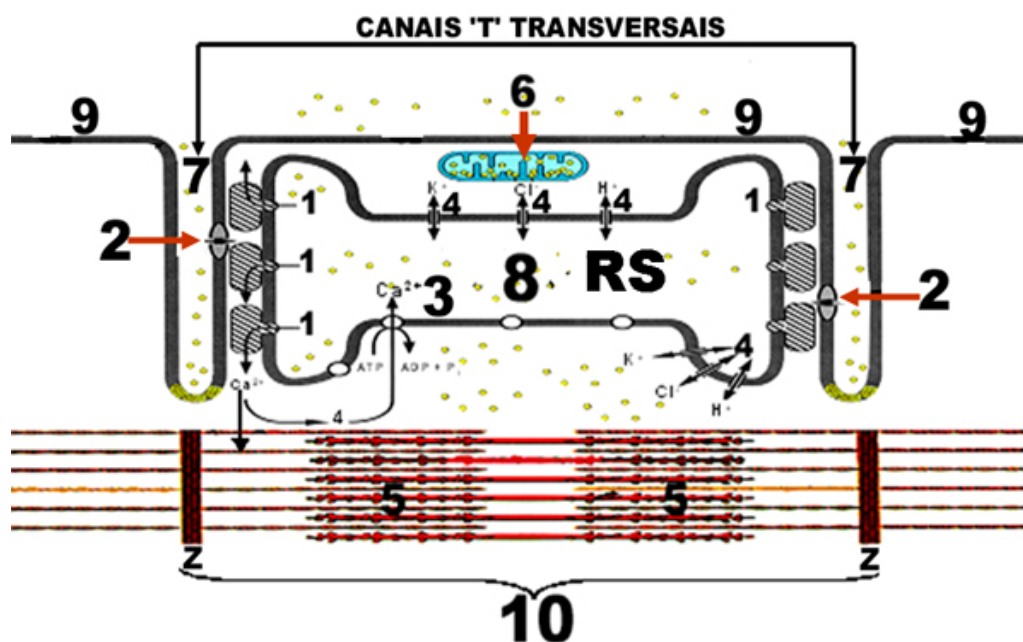
Os canais intracelulares ou do retículo sarcoplasmático(RS) ("**sarcoplasmic reticulum (SR)**") por sua vez, possuem quatro componentes sendo os três primeiros de Ca^{2+} .

- 1) Canal liberador de Ca^{2+} , "**Calcium Release Channel**" (**CRC**), receptor da raniodina ("**ranyodine receptor**") ou canal hiperfosforilado pela protein kinase (PKA) do retículo sarcoplasma (RS) intracelular

- 2) Bomba captadora de Ca^{2+} ou $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+} + \text{ATP}_{\text{ase}}$; SERCA ou proteína conhecida como calsequestrin cardíaca (CASQ2) “**Cardiac calsequestrin**” (CASQ2) Esta bomba tem por função a estocagem de Ca^{2+} no interior do RS. Pesquisadores do Departamento de Fisiologia Dorothy M. Davis Heart and Lung Research Institute, no Estado de Ohio University Medical Center, Columbus, Ohio(93), estudando as mutações no gene CASQ2 ocasionadas por adenovirus demonstraram a relação entre a mutação no gene CASQ2 e a predisposição a arritmias ventriculares adrenérgico-induzidas. Os autores concluíam que o CASQ2 no RS determina a magnitude e duração da liberação de Ca^{2+} desde cada terminal de RS fornecendo uma fonte local de Ca^{2+} passível de ser liberado por seu efeito em bloquear o canal raniodine RyR2 Ca^{2+} dependente luminal o qual possui efeito contrário de liberação de Ca^{2+} ao citosol. Além disso, as duas mutações CASQ2 e RyR2, são responsáveis pelos eventos diastólicos aumentados da liberação de Ca^{2+} do SR e ambas exibem o fenótipo da taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT.).
- 3) Receptor IP3, canal hiperfosforilado pela proteínaquinase (PKA) do retículo sarcoplasma ou trifosfato de inositol IP3. Este se forma a partir do fosfatidil-inositol-bifosfato que por ação da enzima fosfolipase C transforma-se em trifosfato de Inositol ou IP3. Por sua vez esta enzima pode ser ativada pela angiotensina II (94), e o estímulo α adrenérgico. Está localizado nas células de Purkinje, discos intercalados, sistema de condução e no músculo liso.
- 4) Canais de íons monovalentes de: H^+ , Cl^- , K^+ .

Na figura 18 está representados os componentes do sistema de ativação intracelular composto.

FIGURA 18
COMPONENTES DO SISTEMA DE ATIVAÇÃO CELULAR NECESSÁRIO PARA A
CONTRAÇÃO CARDÍACA



- 2- Com os números 1 marca-se na figura 18 o canal liberador de Ca^{2+} , receptor da raniodina (“**ranyodine receptor**”) ou canal hiperfosforilado pela protein kinase (PKA) do retículo sarcoplasma (RS) intracelular.

Este canal, localizado e aderido na membrana do retículo sarcoplasma (RS) estrutura intracelular chave no processo de contração e relaxamento muscular por sua capacidade de liberação e seqüestro rápido do mioplasma de íon Ca^{2+} por meio do CRC ou receptor da raniodina. Cada canal é uma proteína grande e complexa 30 S formada por quatro subunidades polipeptídicas em associação firme de Mr ~560.000 com morfologia de trevo com quatro folhas (“**quatrefoil**” ou tetramérica) que contornam um único poro hidrofílico cátion-selectivo, com condutância para os íons bivalentes de 100 a 150 pS com 50mM Ca^{2+} e para os

monovalentes de ~750 pS com 250 mM K⁺ que se encontra na membrana do RS e cumpre seu rol liberando o cátion do lúmen do RS para o citosol (efluxo). Encontra-se muito próximo dos canais do sarcolema I_{Ca-L} type sendo como este é voltagem e tempo dependente. Cada canal de I_{Ca-L} type controla um grupo de 4 a 10 canais receptores da rianodina. O canal CRC pode ser bloqueado pela rianodina (“**ryanodine**”), toxina derivada de uma planta alcalóide com afinidade nanomolar motivo pelo qual se conhece também como receptor rianodina (RyR2) (“**ryanodine receptor (RyR2)**”). As substâncias que estimulam este canal melhoram a contractilidade e as que o bloqueiam pioram. Parece ser o canal mais importante em corações insuficientes uma vez que sofre dramático aumento na fosforilação (hiperfosforilação) em pacientes em insuficiência cardíaca terminal o que daria mais uma base para o uso de β -bloqueadores nesta condição. Estudos de hipertrofia cardíaca no modelo animal sugerem que uma desestabilização entre a interação entre o N-terminal e o domínio central do (RyR2) transforma-se num fator de hipertrofia(95). A disrupção da interação entre o interdomínio central e o terminal-N dentro do RyR2 é causa de hipertrofia cardíaca(96)

Pacientes portadores de taquicardia ventricular polimórfica familiar catecolaminérgica podem apresentar uma mutação missense do RS no canal CRC no receptor de rianodina tipo 2 (RyR2) onde se verificaram três mutações: (P2328S, Q4201R, V4653F). Estas mutações não foram encontradas nos membros não afetados da mesma família e em 100 controles normais. A herança pode ser autossômica dominante (mutações no receptor rianodina (RyR2) ou recessiva associada a mutação homocigota no gene que codifica a isoforma calsequestrin (CASQ2) usualmente de elevada penetrância (97). Esta entidade rara, de início clínico precoce e taxa de mortalidade média de 30% até os 30 anos foi mapeado no cromossomo1 (1q42-q43) e 1p11.13.3.). Até o presente momento descrevem-se as seguintes formas genético-familiares (30% dos casos) de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (“**catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia**” **CPVT**) mostradas na tabela 7. A primeira mutação além dos eventos esforço-estresse induzidos pode apresentar disfunção sinusal, fibrilação atrial, parada atrial disfunção AV, cardiomiopatia dilatada (98). Caracteriza-se por salvas de TV bidirecionais e TV polimórfica relacionadas ao exercício, isto é, catecolamínico-dependentes e sem evidência de cardiopatia estrutural manifestadas por surtos recorrentes de síncope de causa desconhecida ocorridos durante o após exercícios ou emoções, usualmente no grupo etário pediátrico ou juvenil. Pode ocasionar morte súbita. A síndrome da morte súbita infantil ocasiona um grande impacto social pelo inesperado de sua ocorrência (99). A TVPC é uma causa importante de síncope e morte cardíaca súbita induzida pelo estresse e emoções em crianças e jovens (100).

TABELA 7
TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA
FAMILIAR (“Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia”)

Arritmia	Cromossomo	Gene	Proteína	Padrão hereditário
CPVT1	1q42-q43	RYR2 ¹	Cardiac RyR	AD
CPVT2	1p11.13.3	CASQ2	Calsequestrin	AR
CPVT3?	?	?	?	AD

AD= AUTOSSÔMICA DOMINANTE; AR = AUTOSSÔMICA RECESSIVA.

Observação: A displasia arritmogênica do ventrículo direito tipo 2 (“**Arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 2**” (ARVD2, OMIM 600996) é uma cardiomiopatia autossômica dominante caracterizada por parcial degeneração do ventrículo direito, instabilidade elétrica e tendência a morte súbita com mutação mapeada no gene RYR2 no cromossoma 1q42-q43. (101).

- 3- Com o número 2 da figura 18 está representado o canal de membrana de entrada lento de Ca²⁺ sarcolêmico atuante na fase 2 do PA e na fase 0 das fibras lentas “L-type,” “Slow response upstroke” ou de longa ação (“Long-lasting $I_{Ca^{2+}}-L$ ”)

- 4- Com o número 3 na membrana do sistema reticulosarcoplasma (RS) da figura 18 está representada a SERCA ou bomba captadora de Ca^{2+} -ATP_{ase} ou Ca^{2+} Mg^{2+} ATP_{ase}; (“**Sarcoplasmic Ca^{2+} -(“ATP_{ase} reticulum SERCA”), Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase, calcium ATPase type P-ATPase” or “The Ca^{2+} ATP_{ase} of cardiac sarcoplasmic reticulum” (102).**

Função:

SERCA é uma bomba enzimática localizada no intracelular no retículo sarcoplasmático (RS). Trata-se de um complexo enzimático Ca^{2+} ATP_{ase} cuja função consiste em transferir Ca^{2+} do citosol da célula ao interior do RS por hidrólise do ATP durante o relaxamento muscular. Existem três domínios maiores na superfície citoplasmática da SERCA: o domínio onde ocorre a fosforização, o domínio de união com um nucleotídeo com função catalítica e o domínio denominado “atuador”, envolvido na transmissão dos câmbios de conformação. Ademais a SERCA 1 é termogénica em alguns adipócitos (103).

Regulação: complexo enzimático SERCA é inibido por uma proteína denominada fosfolamban (“**phospholamban**”) da qual está muito próxima e associada.

Uma outra proteína relacionada ao SERCA é o calsequestrin. A mesma liga-se ao Ca^{2+} dentro do RS ajudando a reduzir a concentração do cátion Ca^{+2} livre dentro do RS motivo pelo qual considera-se que ajuda a SERCA fazendo que esta reduza do Ca^{+2} livre dentro do RS e deste modo servindo como um SERCA-assistente. A proteína calsequestrina 2 (CASQ2) serve para a estocagem de Ca^{2+} no RS. Identificou-se uma doença autossômica recessiva numa família de beduínos com uma mutação missense que consiste na troca ácido aspártico por histidina na calsequestrina 2 (CASQ2) originando tendência ao aparecimento taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica com efeito deletério para o armazenamento do cátion Ca^{2+} . Viatchenko-Karpinski e col estudando CASQ2 com mutações ocasionadas por adenovirus demonstraram a nível celular a relação entre a mutação na CASQ2 e a predisposição a arritmias ventriculares adrenérgico induzidas observada em pacientes portadores do defeito na CASQ2. A concentração de Ca^{+2} dentro do RS é muito maior do que a intracelular. A taxa com a qual SERCA desloca o Ca^{+2} através da membrana do RS pode ser controlada pelo fosfolamban (“**phospholamban**”(PLB/PLN”) baixo a estimulação β -adrenérgica. Quando PLB está associado a SERCA, a taxa do movimentação do Ca^{2+} é reduzida, e quando ambos se dissociam o movimento do Ca^{2+} aumenta.

Paralogs: são genes relacionados a duplicação dentro de um genoma. Diferentemente dos chamados. Ortologs que mantém a mesma função no curso da evolução, os paralogs evoluem para novas funções mesmo que relacionadas com a função original. Existem 3 paralogs maiores, SERCA1-3, os quais expressam-se em vários níveis em diferentes tipos de células. ATP2A1 - SERCA1; ATP2A2 - SERCA2; ATP2A3-SERCA3. Há também isoformas adicionais pos-translacionais (“**post-translational isoforms**” em *biologia translational define-se como sendo o processo pelo qual o RNA mensageiro afeta a seqüência de aminoácidos durante a síntese protéica*) de SERCA2 e 3 as quais servem para re-introduzir a possibilidade de que um tipo celular específico de recaptura de Ca^{2+} responda também como um aumento da complexidade global do mecanismo de sinalização de Ca^{2+} .

- 5- Com o número 4 da figura 18 estão representados canais iônicos monovalentes de H^+ , Cl^- e K^+ .
- 6- Com os números 5 da figura 18 estão representados o filamentos finos de actina e grosso de miosina: ambos interagem durante a contração e descontração muscular.
- 7- Com o número 6 da figura 18 estão representado as mitocôndrias as quais fornecem energia para a contração através do M ATP. As mitocôndrias são consideradas as “usinas” das células.
- 8- Sistema tubular T: Com o número 7 da figura 18 está representado o sistema tubular T cuja função básica é a transmissão do sinal elétrico do sarcolema para o interior da célula penetrando dentro da mesma pelas linhas Z.
- 9- Retículo sarcoplasma (RS): Com o número 8 da figura 18 está representada a cisterna que capta e libera Ca^{2+} durante o ciclo contrátil.

10- Com o número 9 da figura 18 está representada a membrana sarcolêmica: Esta estrutura possui um papel no controle dos gradientes iônicos, possui canais para íons (PA) permite a integridade celular e possui receptores para drogas e hormônios

11- Sarcômero: Com o número 10 da figura 18 representada a unidade anátomo-funcional do músculo. Denomina-se a distância entre duas linhas Z.

CANAIS DE INTRACELULARES INTEGRADOS NA MEMBRANA DO RETICULO SARCOPLASMA (RS)

- II) Canal liberador de Ca^{2+} , receptor da ranioidina (“**ranyodine**”), hiperfosforilado pela proteinoquinase A (PKA) do retículo sarcoplasma intracelular ou “**Cálcio Release Channel (CRC)**”
- III) SERCA ou bomba captadora de Ca^{2+} -ATP_{ase} ou Ca^{2+} Mg^{2+} ATP_{ase}; (“**Sarcoplasmic Ca^{2+} -(“ATP_{ase} reticulum SERCA”) or Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase, is a calcium ATPase type P-ATPase**”.

Função:

SERCA é uma bomba enzimática localizada no intracelular no retículo sarcoplasmático (RS). Trata-se de uma enzima Ca^{2+} ATP_{ase} cuja função consiste em transferir Ca^{2+} do citosol da célula ao interior do RS por hidrólise do ATP durante o relaxamento muscular. Existem três domínios maiores na superfície citoplasmática da SERCA: o domínio donde ocorre a fosforização, o domínio de união com um nucleotídeo com função catalítica e o domínio denominado “atuador”, envolvido na transmissão dos câmbios de conformação. Ademais a SERCA 1 é termogénica em alguns adipócitos. (103).

Regulation: O complexo enzimático SERCA que pode ser inibido por uma proteína denominada fosfolamban (“**phospholamban**”) da qual está muito próxima e associada. Quando o fosfolamban é fosforizado (“**phosphorylated**”) pela a protein-quinase A (“**protein kinase A**”) (PKA) perde sua capacidade de inibir a bomba SERCA do RS. Assim, a ativação da PKA tal como pela ação do beta-agonista epinefrina pode aumentar a taxa de relaxamento do miócito. Adicionalmente desde wque SERC é mas ativa o próximo PA causará um aumento na liberação de Ca^{2+} resultando em um aumento do efeito inotrópico positivo. Quando o fosfolamban não é fosforilado, tal como acontece quando o PKA é inativo, pode interagir inibindo o SERCA. O efeito total de fosfolamban é acelerar a taxa de relaxamento do músculo e aumentar a contratilidade que aumenta desse modo a frequência cardíaca e o volume sistólico respectivamente (104).

Uma outra proteína o calsequestrin, liga-se ao Ca^{2+} dentro do RS ajudando a reduzir a concentração do cátion Ca^{+2} livre dentro do RS motivo pelo qual considera-se que ajuda a SERCA fazendo que esta reduza do Ca^{+2} livre dentro do RS e deste modo servindo como um SERCA-assistente. A proteína calsequestrina 2 (CASQ2) serve para a estocagem de Ca^{2+} no RS. Recentemente se identificou uma doença autossômica recessiva numa família de beduínos que ocasiona uma mutação missence que consiste na troca ácido aspártico por histidina na calsequestrina 2 (CASQ2) originando tendência ao aparecimento taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica com efeito deletério para o armazenamento do cátion Ca^{2+} . Viatchenko-Karpinski e col estudando CASQ2 com mutações ocasionadas por adenovirus demonstraram a nível celular a relação entre a mutação na CASQ2 e a predisposição a arritmias ventriculares adrenérgico induzidas observada em pacientes portadores do defeito na CASQ2. A concentração de Ca^{+2} dentro do RS é muito maior do que a intracelular. A taxa com a qual SERCA desloca o Ca^{+2} através da membrana do RS pode ser controlada pelo fosfolamban (“**phospholamban**”(PLB/PLN”) baixo a estimulação β -adrenérgica. Quando PLB está associado a SERCA, a taxa do movimentação do Ca^{2+} é reduzida, e quando ambos se dissociam o movimento do Ca^{2+} aumenta.

Paralogs: são genes relacionados a duplicação dentro de um genoma. Diferentemente dos chamados Ortologs que mantém a mesma função no curso da evolução, os paralogs evoluem para novas funções mesmo que relacionadas com a função original. Existem 3 paralogs

maiores, SERCA1-3, os quais expressam-se em vários níveis em diferentes tipos de células. ATP2A1 - SERCA1; ATP2A2 - SERCA2; ATP2A3-SERCA3. Há também isoformas adicionais pos-translacionais (“**post-translational isoforms**” em *biologia translational define-se como sendo o processo pelo qual o RNA mensageiro afeta a seqüência de aminoácidos durante a síntese protéica*) de SERCA2 e 3 as quais servem para re-introduzir a possibilidade de que um tipo celular específico de recaptura de Ca^{2+} responda também como um aumento da complexidade global do mecanismo de sinalização de Ca^{2+} .

- IV) Receptor IP3 Trifosfato de inositol ou Receptor IP3 “**IP3 receptor**” IP3: “**1,4,5-trisphosphate (IP3R) receptor channel**”. “**Inositol triphosphate receptor (IP3R)**” “**Inositol triphosphate receptor Ca^{2+} release channels**” (105).

Este é um outro canal de estrutura glicoprotéica de PM 315.000 e formado por 2749 aminoácidos, Ca^{2+} seletivo integrado a membrana do RS pertencente a uma família de liberadores de Ca^{2+} com elevado grau de homologia com o receptor de rianodina. Formado por 3 paralogs que podem formar homo-oligômeros ou hetero-oligômeros. O de maior expressão denominado IP3R-1 espalhado em todo tipo de tecido e em todos os estágios do desenvolvimento da vida. O IP3 receptor possui 4 sítios de união com 9 diferentes exons. Estas combinações permitem transcrição para modular sua atividade farmacológica.

Função: liberação de Ca^{2+} dentro do citoplasma (citósol) a partir do RS em resposta a vários estímulos. Seu principal deflagrador é o InsP3, trifosfato de inositol ou IP3. Este é conhecido como segundo mensageiro celular formado a partir do fosfatidil-inositol-bisfosfato por ação da enzima fosfolipase C que o transforma em trifosfato de Inositol ou IP3. Por sua vez esta enzima pode ser ativada pela angiotensina II e o estímulo α adrenérgico. Está localizado nas células de Purkinje, discos intercalados, sistema de condução e no músculo liso. O IP3 regula numerosas funções fisiológicas como transcrição de genes, secreção, aprendizado e memória.

- V) Canais de íons monovalentes: H^+ , Cl^- , K^+ .

JUNÇÃO DE HIATO OU GAP JUNCTION

Os discos intercalados são os locais da membrana onde os cardiomiócitos conectam-se. Adherens ou desmosomas-, e as junções de hiato estão situados nos discos intercalados e asseguram o acoplamento mecânico permitindo a propagação de impulsos elétricos no coração.

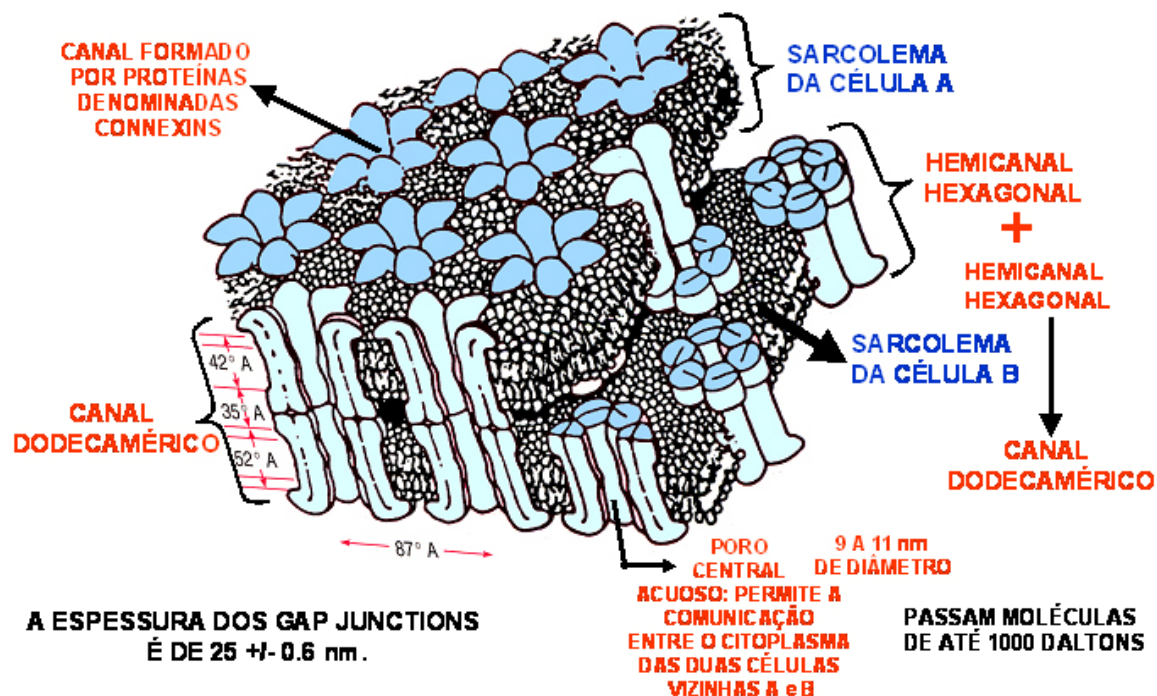
A displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) é uma entidade que afeta estas estruturas e consequentemente o acoplamento mecânico com deficiência orgânica elétrica, e tendência a ocorrência de arritmias fatais (106). No cão boxer um dos modelos animais da DAVD verificou-se severas modificações mecânicas e elétricas na interação célula a célula com significativa redução na densidade dos Gap Junctions fator que promove o aparecimento de arritmias ventriculares malignas. Este modelo pode ajudar no avanço de nosso entendimento nas bases moleculares, patofisiologia e potencial da abordagem terapêutica em pacientes portadores de DAVD (107).

Os GAP junctions são pontos elétricos de continuidades entre as células cardíacas e entre as fibras musculares lisas.

Estas estruturas são canais protéicos de baixa resistência dodecaméricos (12 estruturas) formados por hemicanais hexagonais, dispostos ao redor de um poro acuoso central de 9 a 11 nm de diâmetro e localizado nos sarcolema de duas células vizinhas. Este poro permite a passagem de moléculas de até 1000 daltons e comunica o citoplasma de duas células vizinhas.

Na figura 19 mostra a estrutura dodecamérica da junção de hiato formada por 2 hemicanais hexagonais que contornam um poro central acuoso que permite a passagem de pequenas moléculas. Estas estruturas estão formadas por proteínas denominadas **conexinas** (“**connexins**”) (108).

FIGURA 19
REPRESENTAÇÃO DE UMA JUNÇÃO DE HIATO OU GAP JUNCTION



Quais as funções dos “gap junctions” ou junções de hialo?

- 1) Permitir a união elétrica entre duas células adjacentes, sendo e assim o PA propaga-se com maior facilidade passando de fibra a fibra;
- 2) As junções de hialo cardíaca (“**Cardiac gap junction channels**”) são cruciais para condução do impulso elétrico entre os cardiomiócitos.
- 3) Estruturalmente podem estar construídos por conexina 40 “connexin 40 (Cx40)”, conexina 43 “Cx43” e conexina 45 “Cx45”. Uma quarta isoforma, Cx37, expressa-se no endotélio.
- 4) Permitir uma maior velocidade de condução no local onde se encontram por localizar-se no sentido longitudinal da fibra, as velocidades de condução é duas a três vezes maior no sentido longitudinal do que no transversal (condução anisotrópica). Esta disposição longitudinal dos GAP junctions, explica porque os transtornos dromótopos e os bloqueios ocorrem mais frequentemente na direção longitudinal;
- 5) Proporcionar um acoplamento bioquímico ao permitir a movimentação de célula a célula, de pequenas moléculas como os fosfatos de alta energia, (suporte energético, controle do crescimento e embriogénese) exemplo ATP. Estes são pequenas moléculas que podem passar, porque os GAP junctions permitem a passagem de elementos de até 1000 Dalton.
- 6) Supressão de genes tumorais (Cx43, Cx32 e Cx36).
- 7) Função adesiva independente da propriedade dromótropa

As proteínas que formam os GAP junction são conhecidas como conexinas. A conexina mais abundante encontrada no coração é a conexina 43 e, em menor quantidade conexina 40 (Cx40) e 45 (Cx45) (109).

Nos ventrículos, existem uma grande quantidade de conexina 43 e 45 e muito pouco de conexina 40. Os Nó SA e N-AV possuem apenas conexinas 40 e 45, e nos átrios, existe uma grande quantidade dos três tipos, porém, connexin 40 (Cx40) é a maior proteína gap-junction no tecido muscular atrial. Uma Cx40 anormalmente expressa aumenta a vulnerabilidade a ocorrência de fibrilação atrial e deflagração na formação das veias torácicas (110).

A conexina 43 é a maior determinante das propriedades elétricas do músculo cardíaco (111). O fechamento nos Gap Junctions ao nível desta conexina, ocasiona dromotropismo negativo.

As células de Purkinje possuem uma maior concentração de Gap junction em relação às células bundle, o que explica o porque a Divisão Antero Medial do ramo esquerdo do feixe de His (DAM) ativa mais precocemente a superfície médio-septal esquerda do que a divisão ântero-

superior (DAS) e pósterio-inferior (DPI). Esta célula de Purkinje possui junções de intervalo muito proeminentes e abundantes, com rápida transmissão termino-terminal e lado a lado. A termino-terminal formada principalmente por conexina 43.

As entidades que ocasionam dificuldade na condução nos gap junctions possuem potencial arritmogênico. Contrariamente, drogas que abrem estas estruturas potencialmente poderiam ser empregadas como mais uma estratégia de tratamento das arritmias. O peptídeo ZP 123 aumenta a conductância nos gap junctions diminuindo significativamente seu fechamento durante a acidose. Esta propriedade de diminuir a união intracelular em estas condições mostra o potencial antiarrítmico da droga em condições de acidose.

“GAP junction” bem desenvolvidos nas células de Purkinje e nas células com os que se unem as fibras “bundle” e as células do miocárdio ventricular; junções de intervalo muito proeminentes e abundantes com rápida transmissão termino-terminal e lado a lado. A primeira formada principalmente por conexina 45.

Observação: as células de Purkinje costumam formar grupos de três dando aspecto de Y. Esta disposição constitui base anatômica do principal mecanismo das arritmias: a reentrada anatômica.

Estas células localizam-se no feixe de His, ramos e arborizações de Purkinje com menor densidade na região basal dos ventrículos e ponta dos músculos papilares. Adicionalmente se observam em pouca quantidade nas vias preferenciais ou feixes inter-atriais.

TABELA 8

RESSUMO DOS CANAIS IÔNICOS SARCOLÊMICOS E INTRACELULARES

A) Sarcolêmicos:

- 1) Canal rápido de Na^+ : corrente de Na^+ controlada por voltagem e sensível a tetrodotoxina (TTX)
- 2) $I_{\text{Na-B}}$: corrente de entrada de Na^+ por um canal independente de voltagem na parte final da fase 0 do PA das células do Nó SA.
- 3) Transient outward K^+ current”, I_{to} , I_{to1} , $I_{\text{to-fast}}$, $I_{\text{to-f}}$, I_{toA} , “4 aminopyridine sensitive outward K^+ current”.
- 4) I_{to2} , IC^- , Ca^{2+} ou canal de Cl^- ativado pelo Ca^{2+} componente de saída transitória de K^+ resistente a 4-AP transportado por anions Cl^- e modulado pelo teor de Ca^{2+} intracelular.
- 5) I_{CLCAMP} ou “time-independent chloride (Cl^-) channel” regulado pelo caminho do AMP cíclico.
- 6) $I_{\text{Cl-edema}}$ ou canal de Cl^- ativado(retificado) em sentido externo pelo edema. “**swelling-activated chloride channel**” “ $I_{\text{Cl-SWELL}}$ ” “**swelling-activated, outward rectifying chloride channel**”. Este canal pertence a categoria de canais ativados por esticamento (“**stretch-activated ion channels**”). O canal $I_{\text{Cl-edema}}$ é inibido por 9-ácido carboxílico antraceno, tamoxifeno e o precursor B do peptídeo natriurético Natriuretic Peptide Precursor B (NPPB) e diisothiocyanatostilbene-2,2'-disulphonic acid (DDS) (112). Encurta o PA e ocasiona despolarização.
- 7) Canal lento de Ca^{2+} canal $I_{\text{Ca-L}}$ corrente de Ca^{2+} tipo L ou de longa duração (“**long lasting**”) “**L-type Ca^{2+} currents**”. Canais lentos de entrada Ca^{2+} operantes na fase 2 da fibra rápida e fase 0 da fibra lenta no Nó SA e Nó AV. Bloqueados pelos antagonistas do Ca^{2+} dihidropiridínicos, fenilalquilaminas, benzotiazepinas e por íons bivalentes como o manganês (Mn), cobalto(Co), níquel (Ni) e lantânio (La).
- 8) Canal de Na^+ de entrada tardia em fase 2 **Nome na lingua inglesa: late I_{Na}** . Na doença isquêmica a inibição deste canal com ranolazine reduz a isquemia recorrente, a sobrecarga de Ca^{2+} e a disfunção elétrica e mecânica (113).
- 9) **K^+ rectifyin channels “delayed rectifier K^+ channels”**
 - (9-1) Canal de ativação lenta (I_{Ks})
 - (9-2) Canal de ativação rápida (I_{Kr})
 - (9-3) Canal de ativação ultra-rápida (I_{Kur})

- 10) Canal de K^+ I_{K1} , corrente retificadora em sentido interno de K^+ ou canal bário sensível. Nomes na língua inglesa: **“The inwardly rectifying K^+ current”**, **“The continued background inward steady-state K^+ current”**, **“inwardly rectifying $Ba(2+)$ -sensitive current”**, **“ Ba^{2+} -sensitive current”**, **“the continued background inward steady-state K^+ current”** or **“inward K^+ rectifying I_{K1} ”**. O I_{K1} é responsável pela manutenção do potencial de repouso dos átrios, ventrículos e do S-H-P. Atua I_{K1} na porção final da fase 3 e início da fase 4 do PA de átrios numa faixa de voltagem entre o potencial de repouso e -30mV.
- 11) Corrente retificadora em sentido interno de K^+ I_K (ACh); I_K (Ado) **“acetylcholine-activated K^+ currents”**: ativada por a estimulação dos receptores muscarínicos parasimpáticos M2 com liberação de acetilcolina e pela estimulação dos receptores purinérgicos tipo I via transdução do sinal regulador da proteína G(GTP). A corrente também se abre por ação do estímulo ao receptor de adenosina (**“adenosine triphosphate (ATP) sensitive K^+ channels”**). O fármaco levosimendan pertencente à categoria de “calcium sensitiser” drogas que aumentam a sensibilidade do coração ao Ca^{2+} sem aumentar o teor de Ca^{2+} intracelular por unir-se a troponina C de uma forma cálcio-dependente. O fármaco também possui um efeito vasodilatador por abrir os canais na musculatura lisa dos vasos. Ambos os efeitos combinadamente resultam em aumento da força de contração, diminuição do “pre-load” e do “after-load” além de um efeito cardioprotetor atuando nos canais ATP mitocondriais (**“mitochondrial (ATP)-sensitive K^+ channels”**). Se expressa no Nó SA, Nó AV, e no músculo atrial onde causam hiperpolarização e encurtamento do PA (114).
- 12) Canal marca-passo (**“pacemaker current”**) ou I_f
- 13) Canal rápido de Ca^{2+} I_{Ca-T} , tipo rápido (**“fast T type”**), transitório (**“transient current”**) ou de minúscula condutância (**“tiny conductance”**). Ocasional entrada Ca^{2+} na parte final da fase 4 no Nó SA, região N do Nó AV e S-H-P. Bloqueado em forma seletiva pelo antagonista de Ca^{2+} mibefradil. Insensível aos dihidropiridínicos. Aumentam sua função à noradrenalina, o agonista α adrenérgico fenilefrina, o teor de ATP extracelular e a endotelina-1.
- 14) Corrente conduzida trocadora de Na^+ por Ca^{2+} , **“ $I_{Na^+/Ca^{2+}}$ exchanger or sodium/calcium countertransport system”**. Trata-se de uma corrente eletrogênica trocadora de ambos os cátions em sentido oposto: três íons de Na^+ para fora trocado por um íon de Ca^{2+} para dentro. Esta corrente contribui para a despolarização, prolonga a fase 2 do PA, e contribui para a despolarização durante a diástole. Sua função consiste em colocar no extracelular o Ca^{2+} que entrara na fase 2 e assim sendo de utilidade principalmente em condições de sobrecarga de Ca^{2+} intracelular. Mas raramente esta troca pode ser invertida, isto é entrada de Na^+ através do canal de troca Na^+/Ca^{2+} operando em forma reversa.
- 15) Bomba Na^+/K^+ ATP_{ase} : atua na fase 4 com gasto energético. Coloca no meio extracelular três cátions de Na^+ e introduz um íon de K^+ . Esta bomba é inibida pelos digitálicos.
- 16) Ca^{2+} ATP_{ase} : elimina Ca^{2+} o citosólico colocando-o no meio extra-celular mediante gasto energético transformando o ATP em ADP+ P.
- 17) $Na^+-K^+-2Cl^-$: Canal co-transportador bloqueado por amilorida. Trata-se de uma outra proteína eletroneutra de troca iônica. (**“co-transported blocked by amiloride”**) (115).

B) Intracitoplasmáticos

- 18) SERCA ou bomba captadora de Ca^{2+} - ATP_{ase} ou Ca^{2+} Mg^{2+} ATP_{ase} : (**“Sarcoplasmic Ca^{2+} -(ATP_{ase} reticulum SERCA”**), **Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase**, **calcium ATPase type P-ATPase”** or **“The Ca^{2+} ATP_{ase} of cardiac sarcoplasmic**

reticulum” Transfere Ca^{2+} do citosol da célula ao interior do RS por hidrólise do ATP durante o relaxamento muscular.

- 19) Receptor IP3 Trifosfato de inositol ou Receptor IP3 “**IP3 receptor**”IP3: “**1,4,5-trisphosphate**” (**IP3R**) **receptor channel**”. “**Inositol triphosphate receptor (IP3R)**” “**Inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} release channels**”.
- 20) Canais de íons monovalentes: H^+ , Cl^- , K^+ aderidos a membrana do reticulosarcoplasma RS.
- 21) **Na^+/H^+** : proteína eletroneutra de troca catiônica de H^+ intracelular por Na^+ extracelular. Os cardiomiócitos expressam a isoforma NHE1. Sua inibição ocasiona acidificação dentro da célula. Inibida pelos derivados de benzoilguanidina.

C) Do sarcolema e intracelulares correntes de K^+ em sentido interno

- 22) I_{K1} corrente retificadora em sentido interno de K^+ numa faixa de voltagem entre o potencial de repouso e -30mV. **Nome/s na língua inglesa: “The continued background inward steady-state K^+ current**”. Atua na porção final da fase 3 do PA de átrios, Nó AV His-Purkinje e células do miocárdio ventricular. **Função:** manutenção do potencial de repouso em átrios, Nó AV e músculo ventricular. **Estímulos:** hiperpolarização. **Bloqueantes do canal:** Ba^{2+} . I_{KArch} .
- 23) K_{-ATP} OU I_{K-ATP} Corrente retificadora em sentido interno de K^+ ativada pelos receptores muscarínicos (M2) e estimulação dos receptores purinérgicos I via transdução de sinal regulador da proteína G (GTP). **Nome na língua inglesa: Adenosine triphosphate-activated K^+ current (K_{ATP}) or ATP-sensitive $\text{K}(+)$ channels:** O estímulo ocorre quando da queda do teor intracelular de ATP. Isto ocorre na clínica principalmente na isquemia miocárdica. A ativação desta corrente ocasiona encurtamento do PA. Também abrem este canal o pinacidil, cromacalina e nicorandil. Inibem o canal a sulfonilureias como a glibenclamida. Pela posição que ocupam dentro da célula se identificaram três grupos:
 - 1) Sarcolémicos “sarcolemmal” (“sarc K_{ATP} ”), Sarc K_{ATP}
 - 2) Mitochondrial (“mito K_{ATP} ”) Mito K_{ATP} K_{ATP}^-
 - 3)
 - 4) K_{ATP} nuclear “Nuclear (“nuc K_{ATP} ”).

Referências

- 1) Caballero R, Gómez R, Núñez L, Moreno I, Tamargo J, Delpón E. Diltiazem inhibits hKv1.5 and Kv4.3 currents at therapeutic concentrations. Cardiovasc Res. 2004 Dec 1; 64:457-466.
- 2) Wu J, Ding WG, Matsuura H, Tsuji K, Zang WJ, Horie M. Inhibitory actions of the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 on the human Kv1.5 channel. Br J Pharmacol. 2009 Jan; 156:377-387.
- 3) Krstić D, Krinulović K, Spasojević-Tisma V, Joksić G, Momić T, Vasić V. Effects of digoxin and gitoxin on the enzymatic activity and kinetic parameters of Na^+/K^+ -ATPase. J Enzyme Inhib Med Chem. 2004 Oct; 19:409-415.
- 4) Lakatta EG, DiFrancesco D. What keeps us ticking: a funny current, a calcium clock, or both? J Mol Cell Cardiol. 2009 Aug; 47: 157-170.
- 5) Baruscotti, M., Bucchi, A., DiFrancesco, D. (2005). Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (“funny”) current. Pharmacology & Therapeutics, 107, 59-79.
- 6) Barbuti A, Baruscotti M, DiFrancesco D. The pacemaker current: from basics to the clinics. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007 Mar; 18: 342-347.
- 7) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372:807-816.
- 8) Ferrari R, Ford I, Fox K, Steg PG, Tendera M. The BEAUTIFUL Study Group,: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic

- dysfunction – baseline characteristics of the study population. *Cardiology*. 2008; 110: 271-282.
- 9) Milanesi, R., Baruscotti, M., Gnecci-Ruscone, T, DiFrancesco, D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 354,151-157.
 - 10) Balijepalli RC, Kamp TJ. Caveolae, ion channels and cardiac arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008 Oct-Nov; 98:149-160.
 - 11) Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs* 1999 May; 57: 713-724.
 - 12) Uchino T, Lee TS, Kaku T, Yamashita N, Noguchi T, Ono K. Voltage-dependent and frequency-independent inhibition of recombinant Cav3.2 T-type Ca²⁺ channel by bepridil. *Pharmacology*. 2005 Jul; 74:174-181.
 - 13) Fozzard HA, January CT, Makielski JC. New studies of the excitatory sodium currents in heart muscle. *Circ Res*. 1985 Apr; 56: 475-485.
 - 14) Balser JR. The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cel Cardiol*. 2001 Apr; 33: 599-613.
 - 15) Vaughan-Williams E A, A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984 Apr; 24: 129-147.
 - 16) Harrison DC. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. *Am J Cardiol*. 1985 Jul 1; 56:185-187.
 - 17) Mandelburger D, Teubl A, Röggl G. Ajmaline challenge in Brugada syndrome. *Resuscitation*. 2007 Aug; 74(2): 393-394.
 - 18) Belhassen B, Glick A, Viskin S. Excellent long-term reproducibility of the electrophysiologic efficacy of quinidine in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Mar; 32: 294-301.
 - 19) Chaudhry GM, Haffajee CI. Antiarrhythmic agents and proarrhythmia. *Crit Care Med*. 2000 Oct; 28(10 Suppl):N158-164.
 - 20) Abriel H. Cardiac sodium channel Nav1.5 and its associated proteins. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007 Sep; 100:787-793.
 - 21) Abriel H. Roles and regulation of the cardiac sodium channel Na(v)1.5: Recent insights from experimental studies. *Cardiovasc Res*. 2007 2007 Dec 1; 76: 381-389.
 - 22) Bassani RA. Transient outward potassium current and Ca²⁺ homeostasis in the heart: beyond the action potential. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Mar; 39(3): 393-403.
 - 23) Carpenter E, Peers C. Swelling- and cAMP-activated Cl⁻ currents in isolated rat carotid body type I cells. *J Physiol*. 1997 Sep 15; 503: 497-511.
 - 24) Wang J, Xu H, Sun X, Niu W. Pharmacological and biophysical properties of swelling-activated chloride channel in mouse cardiac myocytes. *Chin J Physiol*. 2006 Jun 30; 49: 126-131.
 - 25) Antzelevitch C, Sicuri S, Litovsky, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall: Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. *Circ Res* 1991; 69: 1427-1449.
 - 26) Bonnet A, Rimmelé T, Afkir M, Baillon JJ, Christin F, Ber CE. Osborn J wave and cardiac rhythm disorders *Presse Med*. 2009 Jun; 38: 1023-1027.
 - 27) Kérébel S, Jégo C, Barbou F, Cellarier G, Laurent P, Bouchiat C, Carlioz R. Osborn J wave. A new "channel pathology"? A case report. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2006 Oct; 55: 282-285.
 - 28) Morita H, Zipes DP, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Wu J. Repolarization heterogeneity in the right ventricular outflow tract: correlation with ventricular arrhythmias in Brugada patients and in an in vitro canine Brugada model. *Heart Rhythm*. 2008 May; 5: 725-733.
 - 29) Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, Arzamendi D, Berne P, Brugada R, Brugada P, Brugada J. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4; 52:1567-1573.
 - 30) Serwer G. Ventricular arrhythmia in children: diagnosis and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008 Sep; 10: 442-447.
 - 31) Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Bloch Trhomsen PE, Guerchicoff A, Pollevick GD, Wu Y, Kanters JK, Larsen CT, Burashnikow E, Christiansen M, Antzelevitch C. "Functional Effects of KCNE3 Mutation and Its Role in the Development of Brugada Syndrome". *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008; 1: 209-218.

- 32) Calloe K, Cordeiro JM, Di Diego JM, Hansen RS, Grunnet M, Olesen SP, Antzelevitch C A transient outward potassium current activator recapitulates the electrocardiographic manifestations of Brugada syndrome. *Cardiovasc Res*. 2009 Mar 1; 81: 686-694.
- 33) Gallego M, Alday A, Urrutia J, Casis O. Transient outward potassium channel regulation in healthy and diabetic hearts. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009 Feb; 87: 77-83.
- 34) Niimi Y, Hino N, Ochi R. Diltiazem facilitates inactivation of single L-type calcium channels in guinea pig ventricular myocytes. *Jpn Heart J*. 2003 Nov; 44:1005-1014.
- 35) Sugai Y, Miura M, Hirose M, Wakayama Y, Endoh H, Nishio T, Watanabe J, ter Keurs HE, Shirato K, Shimokawa H. Contribution of Na⁺/Ca²⁺ exchange current to the formation of delayed afterdepolarizations in intact rat ventricular muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009 Jun; 53: 517-522.
- 36) Yamada M, Ohta K, Niwa A, Tsujino N, Nakada T, Hirose M. Contribution of L-type Ca²⁺ channels to early afterdepolarizations induced by I_{Kr} and I_{Ks} channel suppression in guinea pig ventricular myocytes. *J Membr Biol*. 2008 Apr; 222: 151-166.
- 37) Tsurugi T, Nagatomo T, Abe H, Oginosawa Y, Takemasa H, Kohno R, Makita N, Makielski JC, Otsuji Y. Differential modulation of late sodium current by protein kinase A in R1623Q mutant of LQT3. *Life Sci*. 2009 Mar 13; 84: 380-387.
- 38) Ueda N, Zipes DP, Wu J. Functional and transmural modulation of M cell behavior in canine ventricular wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Dec; 287: H2569-2575.
- 39) Mangat JS, Till J, Bridges N. Hypocalcaemia mimicking long QT syndrome: case report. *Eur J Pediatr*. 2008 Feb; 167: 233-235.
- 40) Saikawa T, Tsumabuki S, Nakagawa M, Takakura T, Tamura M, Maeda T, Ito S, Ito M. QT intervals as an index of high serum calcium in hypercalcemia. *Clin Cardiol*. 1988 Feb; 11:75-78.
- 41) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggreffe M, Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 2007; Jan 30; 115: 442-449.
- 42) Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium *Br J Pharmacol*. 2008 March; 153: 1128-1132.
- 43) Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of long QT syndrome 1997; 33:307-313.
- 44) Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of QT long syndrome; Impact on management *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; Aug; 20:2052-2057.
- 45) Nagatomo T, January CT, Makielski JC. Preferential block of late sodium current in the LQT3 DeltaKPQ mutant by the class I(C) antiarrhythmic flecainide. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 101-107.
- 46) Burashnikov A, Antzelevitch C. Can inhibition of I_{Kur} promote atrial fibrillation? *Heart Rhythm*. 2008 Sep; 5: 1304-1309.
- 47) Wang Q, Curran ME, Splawski I et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: *kvLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12:17-23.
- 48) Keating M, Atkinson D, Dunn C et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-706.
- 49) Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response. *Mayo Clin Proc*. 2002 May; 77: 413-421.
- 50) Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-2397.
- 51) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: *HERG* mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80:795-803.
- 52) Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, et al. A mechanistic link between an inherited and acquired cardiac arrhythmia: *HERG* encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
- 53) Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden Death Associated With Short-QT Syndrome Linked to Mutations in *HERG*. *Circulation*. 2004; 109: 30-35.

- 54) Sekar RB, Kizana E, Cho HC, Molitoris JM, Hesketh GG, Eaton BP, Marbán E, Tung L. IK1 heterogeneity affects genesis and stability of spiral waves in cardiac myocyte monolayers. *Circ Res*. 2009 Feb 13; 104: 355-364.
- 55) Sacconi S, Simkin D, Arrighi N, Chapon F, Larroque MM, Vicart S, Sternberg D, Fontaine B, Barhanin J, Desnuelle C, Bendahhou S. Mechanisms underlying Andersen's syndrome pathology in skeletal muscle are revealed in human myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009 Jul 1. [Epub ahead of print].
- 56) Lange PS, Er F, Gassanov N, Hoppe UC. Andersen mutations of KCNJ2 suppress the native inward rectifier current IK1 in a dominant-negative fashion. *Cardiovasc Res*. 2003 Aug 1; 59: 321-327.
- 57) Postema PG, Ritsema van Eck HJ, Opthof T, van Herpen G, van Dessel PF, Priori SG, Wolpert C, Borggrefe M, Kors JA, Wilde AA. IK1 modulates the U-wave: insights in a 100-year-old enigma. *Heart Rhythm*. 2009 Mar; 6:393-400.
- 58) Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, George AL, Horie M, Andelfinger G, Snow GL, Fu YH, Ackerman MJ, Vincent GM. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation*. 2005 May 31; 111: 2720-2726.
- 59) Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirović B, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K(+) channel proteins. *Nature*. 1995 Mar 9; 374: 135-141.
- 60) Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquié JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008 May 8; 358: 2016-202.
- 61) Haissaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, Yli-Mayry S, Defaye P, Aizawa Y, Frank R, Mantovan R, Cappato R, Wolpert C, Leenhardt A, de Roy L, Heidebuchel H, Deisenhofer I, Arentz T, Pasquié JL, Weerasooriya R, Hocini M, Jais P, Derval N, Bordachar P, Clémenty J. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17; 53: 612-619.
- 62) Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, Haissaguerre M, Arentz T. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008 Dec; 5: 1685-1689.
- 63) Bonakdar H, Haghjoo M, Sadr-Ameli MA. Brugada Syndrome Manifested by the Typical Electrocardiographic Pattern both in the Right Precordial and the High Lateral Leads. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008 Apr 1; 8: 137-140.
- 64) Stephan D, Winkler M, Kühner P, Russ U, Quast U (2006). "Selectivity of repaglinide and glibenclamide for the pancreatic over the cardiovascular K(ATP) channels.". *Diabetologia* 49 (9): 2039–2048.
- 65) Inagaki N, Gonoi T, Clement JP4th, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, et al. "Reconstitution of IKATP: An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor". *Science*. 1995; 270: 1166–1170.
- 66) Seino, S, Miki T. "Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels.". *Progress in Biophysics and Molecular Biology* . 2003; 81: 133–176.
- 67) Zhuo ML, Huang Y, Liu DP, Liang CC. "KATP channel: relation with cell metabolism and role in the cardiovascular system". *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2005; 73: 751–764.
- 68) Inoue I, Nagase H, Kishi K, Higuti T. "ATP-sensitive K⁺ channel in the mitochondrial inner membrane.". *Nature*. 1991; 352: 244–247.
- 69) Lacza Z, Snipes JA, Miller AW, Szabo C, Grover G, Busija DW. Heart mitochondria contain functional ATP-dependent K⁺ channels. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* . 2003; 35: 1339–1347.
- 70) Mironova GD, Grigoriev SM, Skarga YY, Negoda AE, Kolomytkin OV. ATP-dependent potassium channel from rat liver mitochondria: Inhibitory analysis, channel clusterization.". *Membrane and Cellular Biology* .1997; 10: 583–591.

- 71) Quesada, I., Rovira, J. M., Martin, F., Roche, E., Nadal, A., & Soria, B. (2002). "Nuclear KATP channels trigger nuclear Ca^{2+} transients that modulate nuclear function." *Proceedings of the National Academy of Science USA* 99 (14): 9544–9549.
- 72) Ardehali H, Chen Z, Ko Y, Mejia-Alvarez R, Marban E. Multiprotein complex containing succinate dehydrogenase confers mitochondrial ATP-sensitive K^+ channel activity. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 101. 2004 Aug; 101: 11880–11885.
- 73) Aguilar-Bryan L, Clement JP4th, Gonzalez G, Kunjilwar K, Babenko A, Bryan J. Toward understanding the assembly and structure of KATP channels. *Physiological Reviews* 1998 Jan; 78: 227–245.
- 74) Moritz W, Leech CA, Ferrer J, Habener JF. Regulated expression of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel subunits in pancreatic beta-cells. *Endocrinology Journal*. 2001 Jan; 142: 129–138.
- 75) Akao M, Ohler A, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells. *Circulation Research*. 2001 Jun 22; 88: 1267–1275.
- 76) Crawford RM, Jovanović S, Budas GR, Davies AM, Lad H, Wenger RH, Robertson KA, Roy DJ, Ranki HJ, Jovanović A. Chronic mild hypoxia protects heart-derived H9c2 cells against acute hypoxia/reoxygenation by regulating expression of the SUR2A subunit of the ATP-sensitive K^+ channel. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Aug 15; 278: 31444–31455.
- 77) Ren Y, Xu X, Wang X. Altered mRNA expression of ATP-sensitive and inward rectifier potassium channel subunits in streptozotocin-induced diabetic rat heart and aorta. *Journal of Pharmacological Science*. 2003 Dec; 93: 478–483.
- 78) Koster JC, Marshall BA, Ensor N, Corbett JA, Nichols CG. Targeted overactivity of beta cell $\text{K}(\text{ATP})$ channels induces profound neonatal diabetes. *Cell* 2000;100: 645–654.
- 79) Koster JC, Knopp A, Flagg TP, Markova KP, Sha Q, Enkvetchakul D, Enkvetchakul D, Betsuyaku T, Yamada KA, Nichols CG. (2001). Tolerance for ATP-insensitive $\text{K}(\text{ATP})$ channels in transgenic mice. *Circulation Research*. 2001 Nov 23; 89:1022-1029.
- 80) Zhuo ML, Huang Y, Liu DP, Liang CC. KATP channel: relation with cell metabolism and role in the cardiovascular system. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Apr; 37: 751-764.
- 81) Xu M, Wang Y, Ayub, A., & Ashraf, M. Mitochondrial $\text{K}(\text{ATP})$ channel activation reduces anoxic injury by restoring mitochondrial membrane potential. *American Journal of Physiology and Heart Circulation and Physiology* 2001; 281: H1295–H1303.
- 82) Zhuo ML, Huang Y, Liu DP, Liang CC. "KATP channel: relation with cell metabolism and role in the cardiovascular system". *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2005; 73: 751–764.
- 83) Mubagwa K, Flameng W. "Adenosine, adenosine receptors and myocardial protection: An updated overview. *Cardiovascular Research*. 2001; 52: 25–39.
- 84) Suzuki M, Saito T, Sato T, Tamagawa M, Miki T, Seino S, Nakayama H. Cardioprotective effect of diazoxide is mediated by activation of sarcolemmal but not mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in mice. *Circulation*. 2003; 107: 682–685.
- 85) Gong, B., Miki, T., Seino, S., & Renaud, J. M. (2000). "A $\text{K}(\text{ATP})$ channel deficiency affects resting tension, not contractile force, during fatigue in skeletal muscle." *American Journal of Physiology and Cell Physiology* 279 (5): C1351–C1358.).
- 86) (Zingman, L. V., Hodgson, D. M., Bast, P. H., Kane, G. C., Perez- Terzic, C., Gumina, R. J., et al. (2002). "Kir6.2 is required for adaptation to stress." *Proceedings of the National Academy of Science USA* 99 (20): 13278–13283.).
- 87) Chutkow, W. A., Pu, J., Wheeler, M. T., Wada, T., Makielski, J. C., Burant, C. F., et al. (2002). "Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 $\text{K}(\text{ATP})$ channels." *Journal of Clinical Investigation* 110 (2): 203–208.).
- 88) (Bienengraeber, M., Olson, (.T. M., Selivanov, V. A., Kathmann, E. C., O'Cochlain, F., Gao, F., et al. (2004). "ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating." *Nature Genetics* 36 (4): 382–387.).
- 89) (Friedrich T, Bamberg E, Nagel G Na^+/K^+ -ATPase pump currents in giant excised patches activated by an ATP concentration jump. *Biophys J* 1996 Nov;71(5): 2486-2500.).
- 90) (Liu QY, Karpinski E, Pang PK. The L-type calcium channel current is increased by α -1 adrenoceptor activation in neonatal rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Nov;271(2):935-943.
- 91) (Doggrell SA, Hancox JC. Dronedarone: an amiodarone analogue. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004 Apr; 13(4): 415-426.)

- 92) (Yeh YH, Burstein B, Qi XY, Sakabe M, Chartier D, Comtois P, Wang Z, Kuo CT, Nattel S. Funny current downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome. *Circulation*. 2009 Mar 31;119(12):1576-85.).
- 93) (Terentyev D, Kubalova Z, Valle G, Nori A, Vedamoorthyrao S, Terentyeva R, Viatchesenko-Karpinski S, Bers DM, Williams SC, Volpe P, Gyorke S. Modulation of SR Ca release by luminal Ca and calsequestrin in cardiac myocytes: effects of CASQ2 mutations linked to sudden cardiac death. *Biophys J*. 2008 Aug; 95: 2037-2048.
- 94) (Sonoyama K, Igawa O, Miake J, Yamamoto Y, Sugihara S, Sasaki N, Shimoyama M, Hamada T, Taniguchi S, Yoshida A, Ogino K, Shigemasa C, Hoshikawa Y, Kurata Y, Shiota G, Narahashi T, Horiuchi M, Matsubara H, Ninomiya H, Hisatome I. Effects of angiotensin II on the action potential durations of atrial myocytes in hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2005 Feb;28(2):173-179.)
- 95) (Oda, M. Yano, T. Yamamoto, T. Tokuhis S. Okuda, M. Doi, T. Ohkusa, Y. Ikeda, S. Kobayashi, N. Ikemoto, M. Matsuzaki, Defective regulation of inter-domain interactions within the ryanodine receptor plays a key role in the pathogenesis of heart failure, *Circulation*. 2005; 111 3400-3410.).
- 96) (Hamada T, Gangopadhyay JP, Mandl A, Erhardt P, Ikemoto N. Defective regulation of the ryanodine receptor induces hypertrophy in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Mar 13; 380(3): 493-497.).
- 97) (Laitinen PJ, Swan H, Piippo K, Viitasalo M, Toivonen L, Kontula K. Genes, exercise and sudden death: molecular basis of familial catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Ann Med*. 2004; 36 Suppl 1:81-86.).
- 98) (Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MT, Wiesfeld AC, Alders M, Postma AV, van Langen I, Mannens MM, Wilde AA. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation*. 2007 Oct 2; 116:1569-1576.
- 99) Carturan E, Basso C, Thiene G. Molecular investigation of sudden death *G Ital Cardiol (Rome)*. 2007;8:752-759.
- 100) Massin M, Leroy P, Misson JP, Lepage P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a child: an often unrecognized diagnosis *Arch Pediatr*. 2003; 10: 524-526.).
- 101) Tiso N, Stephan D, Devaney JM, Stanchi F, Larderet G, Brahmabhatt B, Brown K, Baucé B, Muriago M, Basso C, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet*. 2001 Feb 1; 10(3): 189-194.
- 102) Inesi G, Prasad AM, Pilankatta R. The Ca²⁺ ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum: Physiological role and relevance to diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Apr 25; 369:182-187
- 103) de Meis L, Oliveira GM, Arruda AP, Santos R, Costa RM, Benchimol M. "The thermogenic activity of rat brown adipose tissue and rabbit white muscle Ca²⁺-ATPase". *IUBMB Life* 57 2005; 337-345.
- 104) (Rodriguez P, Kranias EG. Phospholamban: a key determinant of cardiac function and dysfunction. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005 Dec; 98(12): 1239-1243.)
- 105) (Foskett JK, White C, Cheung KH, Mak DO. Inositol trisphosphate receptor Ca²⁺ release channels. *Physiol Rev*. 2007 Apr;87(2):593-658.)
- 106) Noorman M, van der Heyden MA, van Veen TA, Cox MG, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. Cardiac cell-cell junctions in health and disease: Electrical versus mechanical coupling. *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Jul; 47(1):23-31.
- 107) Oxford EM, Everitt M, Coombs W, Fox PR, Kraus M, Gelzer AR, Saffitz J, Taffet SM, Moïse NS, Delmar M. Molecular composition of the intercalated disc in a spontaneous canine animal model of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2007 Sep;4(9):1196-1205.
- 108) van Veen TA, van Rijen HV, Jongsma HJ Physiology of cardiovascular gap junctions. *Adv Cardiol*. 2006; 42: 18-40.
- 109) Teunissen BE, Jansen AT, Mutsaers NA, Vuerhard MJ, Vos MA, Bierhuizen MF. Primary structure, organization, and expression of the rat connexin45 gene. *DNA Cell Biol*. 2007 Feb;26:108-115.
- 110) Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. The role of connexin40 in atrial fibrillation. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2009 Jul 7. [Epub ahead of print]

- 111) Xia Y, Gong KZ, Xu M, Zhang YY, Guo JH, Song Y, Zhang P. Regulation of gap-junction protein connexin 43 by beta-adrenergic receptor stimulation in rat cardiomyocytes. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Jul;30:928-934.
- 112) (Wang J, Xu H, Sun X, Niu W. Pharmacological and biophysical properties of swelling-activated chloride channel in mouse cardiac myocytes. *Chin J Physiol.* 2006 Jun 30;49(3):126-31.)
- 113) Shryock JC, and L Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium *Br J Pharmacol.* 2008 March; 153: 1128–1132..
- 114) Tanaka H, Namekata I, Nouchi H, Shigenobu K, Kawanishi T, Takahara A. New aspects for the treatment of cardiac diseases based on the diversity of functional controls on cardiac muscles: diversity in the excitation-contraction mechanisms of the heart. *J Pharmacol Sci.* 2009 Mar; 109: 327-333.
- 115) Falck G, Schjøtt J, Bruvold M, Krane J, Skarra S, Jynge P. Hyperosmotic perfusion of the beating rat heart and the role of the Na⁺/K⁺/2Cl⁻ co-transporter and the Na⁺/H⁺ exchanger. *Basic Res Cardiol.* 2000 Feb; 95 : 19-27.