

Os Canais de Cálcio

Por Andrés Ricardo Pérez-Riera
Chefe do setor de eletrovetorcardiografia
Faculdade de Medicina do ABC – Santo André – São Paulo – Brazil

Durante a fase 2 dome, meseta o platô do potencial de ação(PA) que 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 1 mostra o principal canal da fase 2

TABELA 1

Canal principal durante a fase 2 do PA do miocárdio ventricular				
Cátion	Nome do Canal	Subunidade de proteica alfa “ α subunit protein”	NOME DO GENE Subunidade de α do gene	FASE DO PA
Ca^{2+}	$I_{Ca(L)}$ “L-type Ca^{2+} current”, $Ca_n1.2$, α_{1C} CCTL (Canais de Cálcio Tipo L)	$Ca_n1.2$	CACNA1C	Fase 0 nas fibras lentas e fase 2 nas rápidas.

Os canais $I_{Ca(L)}$ “L-type Ca^{2+} currents” estão formados por quatro domínios homólogos (I a IV) e cada um deles por sua vez possui 6 segmentos transmembrana de S_1 a S_6 e um núcleo do poro. O S_4 é o principal sensor de voltagem e alça do poro entre S_5 e S_6 . Ademais, existe uma longa cauda carboxílica.

Os canais $I_{Ca(L)}$ são bloqueados pelos antagonistas ou bloqueadores de Ca^{2+} . Estes fármacos unem-se as regiões $IIIS_5$, $IIIS_6$ e IVS_6 da subunidade α .

Estes se classificam quimicamente em três grandes grupos: fenilalquilaminas, benzotiazepinas dihidropiridinas.

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

2) Benzotiazepinas(BTZ): seu principal representante é o diltiazem (1). Na junção AV o verapamil é mais potente que o diltiazem na sua propriedade dromotrópica negativa

3) 1,4-dihidropiridinas (DHP): 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), cádmio (Cd) e lantânio (La). Contrariamente os canais lentos de Ca^{2+} são abertos em fase 2 pela ação da norepinefrina, isoproterenol e as xantinas drogas que aumentam o teor de Ca^{2+} intracelular.

A seletividade do canal $I_{Ca(L)}$ é 1000 vezes maior para cátions bivalentes do que para os monovalentes. Esta seletividade não depende do tamanho e sim um anel de glutamato no poro denominado locus EEEE (“EEEE lócus”) no qual cada um das 4 alças P contribui com um E. Assim a há uma elevada afinidade entre os cátions bivalentes com o poro por médio do lócus EEEE. Um outro mecanismo condicionante do perfil da fase 2 é o canal de intercambio ou troca Na^+/Ca^{2+} (“ Na^+/Ca^{2+} exchange current”). Este canal de intercambio catiônico processa-se por um mecanismo denominado eletrogênico inter-cambiando três moléculas de Na^+ por uma de Ca^{2+} . Este é o principal mecanismo de retirada sarcolêmica de Ca^{2+} fundamental para o relaxamento do músculo cardíaco ocasionando um equilíbrio na entrada e saída de Ca^{2+} controlando o inotropismo cardíaco. O mecanismo de troca pode funcionar em ambas as direções (para fora e para dentro) e este 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.

O “ Na^+/Ca^{2+} exchange current” possui três genes diferentes:

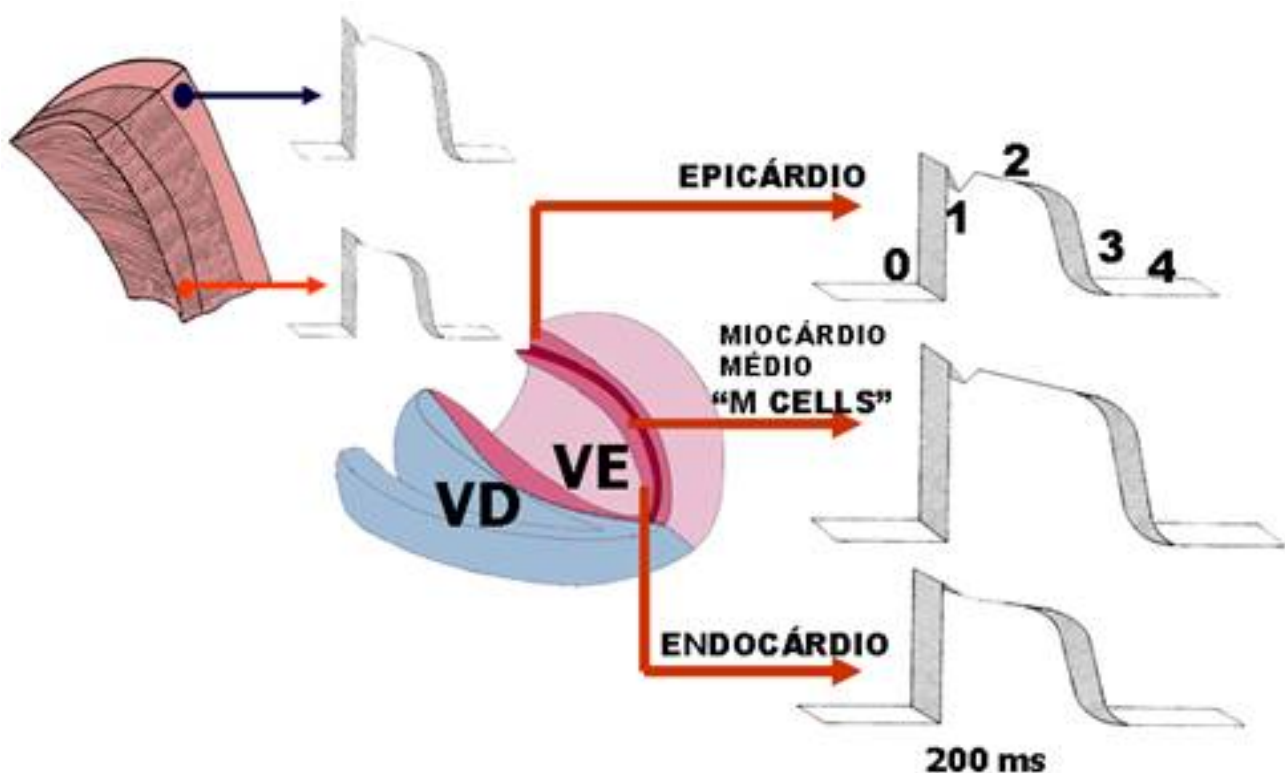
- **NCX1:** No músculo cardíaco se expressa exclusivamente o NCX1.1. Esta é uma molécula com 938 aminoácidos e massa de 110kD. O “ Na^+/Ca^{2+} exchange current” possui 9 segmentos transmembrana e uma grande alça citoplasmática entre os segmentos transmembrana 5 e 6.
- **NCX2**
- **NCX3**

A velocidade e la amplitude das ondas de Ca^{2+} podem determinar a formação dos potenciais tardios (“delayed afterdepolarizations” (“DADs”) principalmente por ativação do canal de troca Na^+/Ca^{2+} induzindo a arritmias no ventrículo(2).

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 $I_{\text{Ca-L}}$ (3) 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(4). 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 intercambio $I_{\text{Na}^+.\text{Ca}^{2+}}$ ou canal de troca catiónica por um mecanismo electrogénico (ocorre a troca três moléculas de Na^+ por uma de Ca^{2+}). Estão caracterizadas por ocorrerem nas freqüências 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 1
PERFIL DO PA DAS CÉLULAS CONTRÁTEIS VENTRICULARES
NA ESPESSURA DA PAREDE: EPI, MESO E ENDOCÁRDIO:
HETEROGENEIDADE

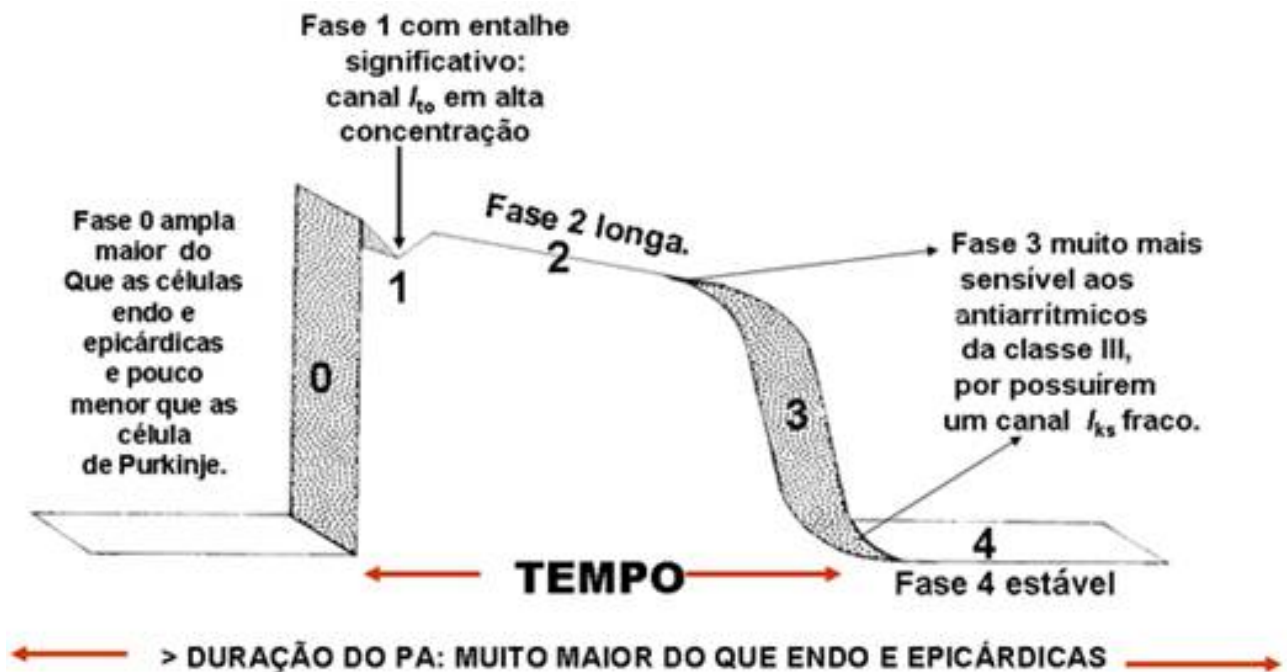


A duração do PA da camada média da espessura da parede ventricular é muito maior (800ms) do que as células do epi e endocárdio (300ms) (“midmyocardium > endocardium > epicardium”). Esta maior duração obedece à presença no miocárdio médio da célula M. Esta célula, é indistinguível anatomopatologicamente e sua peculiar modulação espacial dinâmica indica que a célula M torna-se manifesta apenas sob circunstâncias apropriadas(5). Este comportamento eletrofisiológico próprio caracteriza-se por:

- Fase 0 ampla (maior que as células do endo e epicárdio) porém, um pouco menos ampla do que a célula de Purkinje.
- Fase 1 com incisura proeminente: > concentração de canal I_{to} .
- Fase 2 longa, muito maior do que as células do endo e epicárdio: maior duração do PA do miocárdio médio. lento I_{ks} mais fraco
- Fase 4 estável (não automática.).

A figura 2 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.

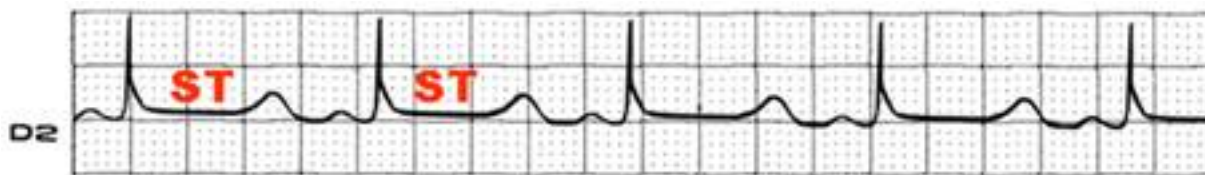
FIGURA 2
CARACTERÍSTICAS DO PA DAS CÉLULAS “M”



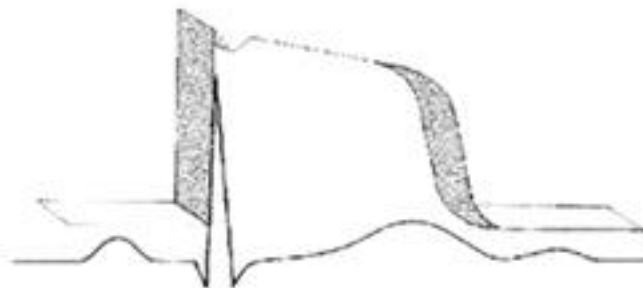
Na hipocalcemia, costumam aparecer manifestações no ECG quando os níveis de cálcio iônico (Ca^{2+}) atingem valores inferiores a $\leq 7\text{mg/dl}$. A manifestação eletrocardiográfica mais importante é o prolongamento do intervalo QT às custas do aumento na duração do segmento ST sem modificações na onda T. A hipocalcemia pode mimetizar a síndrome do QT longo variante 3(SQT3) (6).

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 conseqüentemente do segmento ST do ECG.

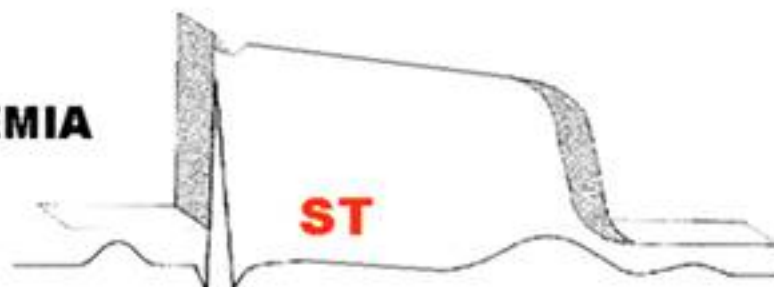
FIGURA 3
ESQUEMA DAS MODIFICAÇÕES DO PA E ECG NA HIPOCALCEMIA



NORMAL



HIPOCALCEMIA

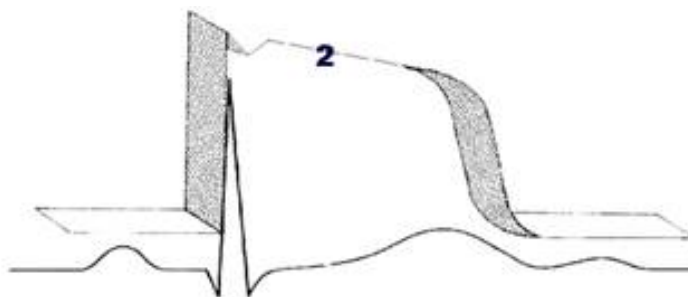


Contrariamente na hipercalcemia, observa-se um encurtamento do segmento ST e conseqüentemente do intervalo QTc. A figura 15 mostra um esquema comparativo do PA com o ECG de superfície em condição normal e na hipercalcemia.

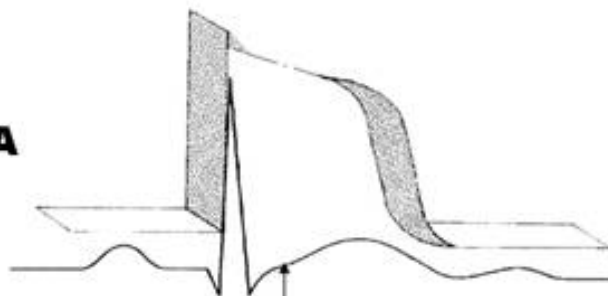
FIGURA 4

ESQUEMA DAS MODIFICAÇÕES DO PA E ECG NA HIPERCALCEMIA

NORMAL



HIPERCALCEMIA



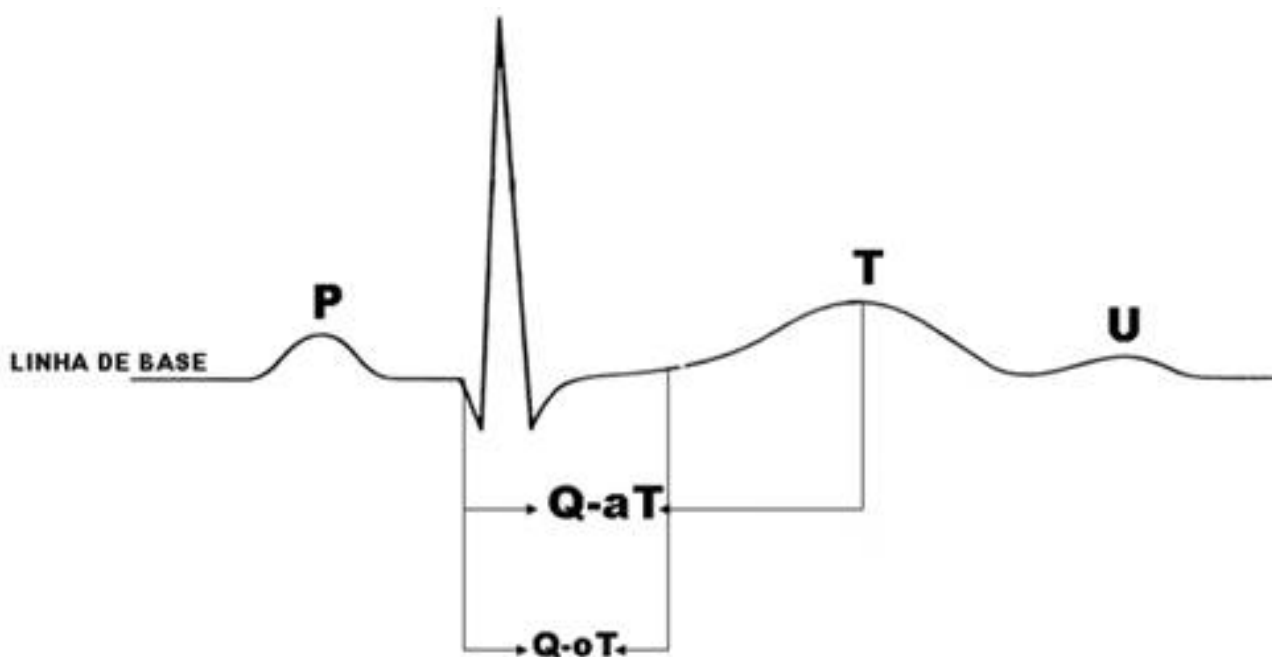
SEGMENTO ST QUASE AUSENTE

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 ≤ 270 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% (7).

A figura 5 mostra os intervalos Q-oT e Q-aT.

FIGURA 5
REPRESENTAÇÃO DOS INTERVALOS Q-oT e Q-aT.

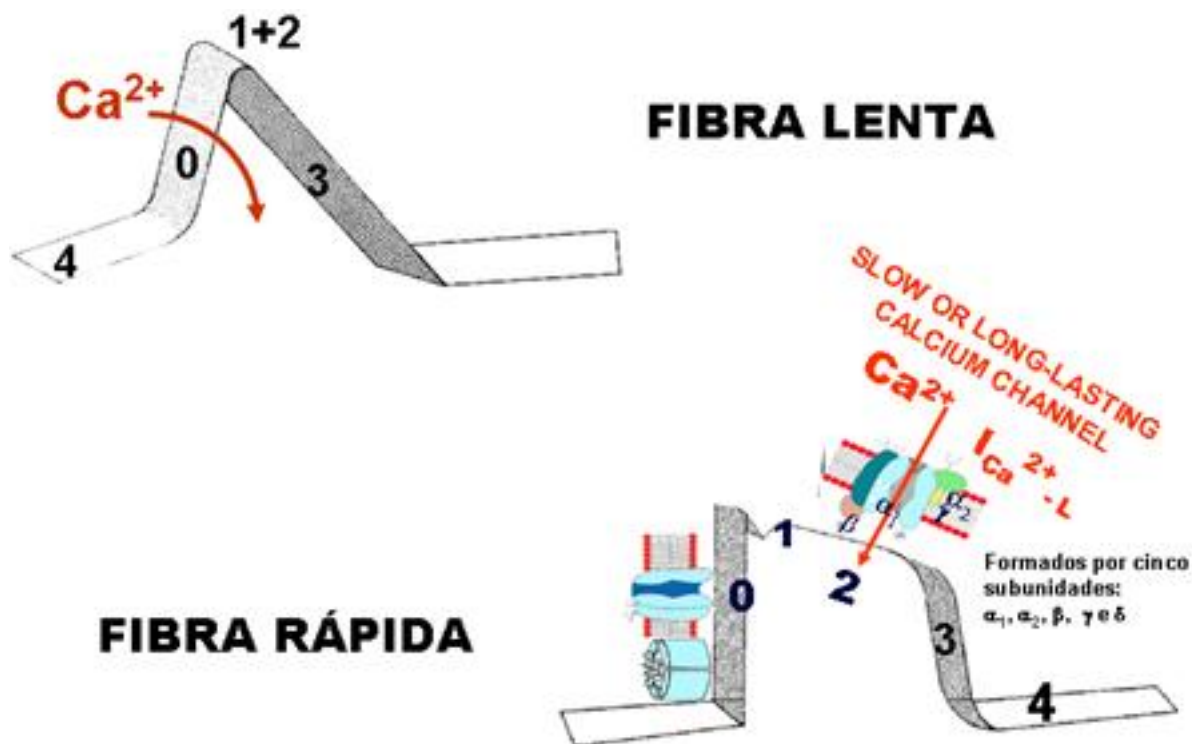


Antzelevitch et al (8) identificaram uma mutação que afeta o canal de Ca^{2+} lento na subunidade β_2 , por mutação no gene CACNB2b.CAvb2b no cromossomo 10p12.33 (número OMIM 600003). Os pacientes afetados mostram um ECG caracterizado por supradesnivelamento do segmento ST em precordiais direitas e intervalo QTc relativamente 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 conseqüentemente esta mutação apresenta um fenótipo muito semelhante aos pacientes com hipercalcemia (“hipercalcemia-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 contribui para o “platô” ou fase 2 na célula contrátil de atrios e ventriculos 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 6

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 $I_{\text{Ca-L}}$ são fortemente influenciados por neurotransmissores.

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

- Atuam por um mecanismo denominado eletrogênico consistente na troca de três moléculas de Na^+ por uma de Ca^{2+}
- Atuam na fase 2 ou platô das fibras rápidas
- Podem atuar em duas direções para o extracelular o intracelular
- Seu funcionamento depende da concentração de intracelular do Ca^{2+} e do limiar do potencial
- 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 (9). 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 as 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, mexiletine 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 (10; 11).

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(12).

Referencias

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Mangat JS, Till J, Bridges N. Hypocalcaemia mimicking long QT syndrome: case report. *Eur J Pediatr.* 2008 Feb; 167: 233-235.
- 7) 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.
- 8) 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, Borggrefe 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.