

Artigo de
Revisão

Canais Iônicos de Potássio Associados à Síndrome do QT Longo Adquirido

Potassium Ion Channels Associated with Acquired Long QT Syndrome

Alex Souto Maior¹, Paulo Roberto Benchimol Barbosa², Octavio Barbosa Neto³,
Gustavo Ribeiro da Mota³, Moacir Marocolo Júnior³

Resumo

Intervalo QT é um parâmetro mensurado pelo eletrocardiograma de superfície que corresponde ao período que vai desde o início da despolarização até o final da repolarização ventricular. Devido à dependência da frequência cardíaca instantânea, o intervalo QT é corrigido pela frequência cardíaca. O intervalo QT corrigido é então empregado na prática clínica, por meio de valores de normalidade. Valores superiores aos recomendados pela literatura revelam o prolongamento significativo do intervalo QT - a síndrome do QT longo - uma desordem da condução elétrica do miocárdio que altera a repolarização ventricular e, conseqüentemente, aumenta a vulnerabilidade para o desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares do tipo *torsades de pointes* e morte súbita. Esta síndrome pode apresentar origem congênita ou adquirida, com alterações nas propriedades dos canais iônicos de potássio, seja na sua cinética de ativação e inativação seja na densidade da corrente iônica ou mesmo em sua estrutura, resultando no prolongamento do tempo de repolarização ventricular. Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura quanto à descrição ou à caracterização eletrofisiológica dos canais de potássio, em condições normais e relacionadas à síndrome do QT longo.

Palavras-chave: Canais de potássio; Síndrome do QT longo; Arritmias cardíacas / diagnóstico; Função ventricular / fisiologia; Ventrículos do coração / fisiopatologia

Abstract

The QT interval is a parameter measured by a surface electrocardiogram that corresponds to the period from the onset of depolarization through to the end of ventricular repolarization. Due to its dependence on the instantaneous heart rate, the QT interval is corrected as QT by heart rate. The corrected QT interval is then used in clinical practice, for normal values. Values higher than those recommended in the literature reveal significant extension of the QT interval - the long QT syndrome - a myocardial electrical conduction disorder that alters repolarization and thus increases the likelihood of developing ventricular tachyarrhythmia, torsades de pointes and sudden death. This syndrome may be congenital or acquired, with changes in the potassium ion channel properties, in terms of the activation and deactivation of ionic current density kinetics or even its structure, resulting in the prolongation of ventricular repolarization. The objective is thus to review the literature with regard to potassium channel descriptions or electrophysiological characterizations under normal conditions and related to long QT syndrome.

Keywords: Potassium channels; Long QT syndrome; Arrhythmias, cardiac/diagnosis; Ventricular function/physiology; Heart ventricles/physiopathology

¹ Universidade Castelo Branco - Departamento de Fisiologia - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

² Instituto Nacional de Cardiologia (INC/MS) - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

³ Departamento de Ciências do Esporte - Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) - Uberaba, MG - Brasil

Correspondência: Moacir Marocolo Júnior

Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Departamento de Ciências do Esporte

Av. Frei Paulino, 30 - Abadia - 38025-180 - Uberaba, MG - Brasil

E-mail: isamjff@gmail.com

Recebido em: 26/11/2010 | Aceito em: 12/02/2011

Introdução

Intervalo QT é a medida comumente empregada na prática clínica que corresponde ao período que vai desde o início da despolarização até o final da repolarização ventricular¹. A duração dessa variável eletrofisiológica cardíaca, pela avaliação do eletrocardiograma (ECG), é verificada a partir do intervalo de tempo entre a deflexão inicial do complexo QRS e o final da onda T – definida pelo ponto de convergência entre a tangente que passa pela porção mais íngreme da fase final da onda T e a reta que passa pela linha de base^{1,2}.

Entretanto, o intervalo QT varia de acordo com a frequência cardíaca instantânea e, para uniformizar medidas, foi proposta a normalização por Bazett³ na década de 1930¹⁻³. A equação de Bazett calcula o intervalo QT corrigido (QTc), definida por $QTc = QT / \sqrt{R-R}^{1,4}$. O limite superior da duração do intervalo QTc normal é de 440ms e 460ms, respectivamente, para homens e mulheres^{2,5,6}. Contudo, valores superiores aos recomendados pela literatura revelam o prolongamento significativo do intervalo QT (síndrome do QT longo).

A síndrome do QT longo (SQTL) é uma desordem da condução elétrica do miocárdio que altera a repolarização ventricular e, conseqüentemente, aumenta a vulnerabilidade para o desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares do tipo *torsades de pointes* (TdP) e morte súbita^{6,7}. Esta síndrome pode apresentar origem congênita, quando ocorrem anormalidades nos canais iônicos de sódio e potássio das células miocárdicas⁸, ou adquirida devido ao uso de medicações, anormalidades elétricas ou distúrbios metabólicos⁹. Entretanto, o princípio eletrofisiológico para o prolongamento significativo do potencial de ação cardíaco está associado a menor densidade da corrente de saída de potássio ou aumento da densidade da corrente de entrada de sódio ou cálcio⁹.

O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura quanto à descrição ou à caracterização eletrofisiológica dos canais de potássio, em condições normais e relacionadas à SQTL.

Estrutura dos canais de potássio (I_K)

Os canais de potássio são a maior e mais complexa família de canais de iônicos, representada por pelo menos 70 *locus* do genoma humano¹⁰. Esses canais são constituídos por seis segmentos hidrofóbicos em α -hélice (S1-S6) e interligados por alças intra e extracelulares (Figura 1). As alças interligam os domínios nas extremidades N-terminal (grupo amino)

e C-terminal (grupo carboxílico), sendo o N-terminal a proteína específica para inativação do poro^{11,12}. A subunidade α é constituída de quatro domínios homólogos que se associam (associação tetramérica) para formar o I_K dependente de voltagem¹³. Os quatro domínios se dobram para formar o poro central, são coligados a diferentes subunidades β e a parede interna é revestida pelos segmentos transmembrana S5 e S6¹¹⁻¹³. A alça P que interliga os segmentos S5 e S6 forma o poro do canal que funciona como filtro de seletividade iônica¹⁰ (Figura 1). O segmento S4 apresenta uma sequência de aminoácidos carregados positivamente (arginina e lisina) que estão localizados a cada três aminoácidos no segmento, e atuam como sensor de voltagem^{11,13}.

A literatura revela a participação de nove subfamílias das subunidades α dos canais de potássio dependente de voltagem, sendo Kv1-Kv4 como subunidades dependentes de voltagens e Kv5-Kv9 como subunidades com baixa atividade elétrica^{8,10}. Contudo, as propriedades das subunidades α dos I_K dependentes de voltagem podem ser modificadas por associação com diferentes subunidades β para definir a regulação do canal^{11,12}.

Corrente de potássio de retificação retardada do tipo lenta (I_{Ks}) e SQTL

A estrutura da sequência primária do gene KCNQ do canal de K⁺ apresenta topologia de membrana similar com o I_K, contudo apresenta ausência do domínio de tetramerização; conseqüentemente, perde a mediação entre as subunidades e as regiões específicas das famílias de canais de potássio¹²⁻¹⁶.

O gene KCNQ gera canais funcionais por interação com subunidades adicionais (KCNQ1) ou através da associação heterométrica (KCNQ2 e KCNQ3). O gene KCNQ1 é responsável pela formação de quatro subunidades α , sendo KvLQT1 sua principal subunidade^{12,16}. O gene KCNE1 é formado por uma longa cadeia de 130 aminoácidos e responsável pela formação de uma subunidade β , sendo minK sua principal subunidade^{12,17}. O gene KCNQ1 é formado por uma longa cadeia de 676 aminoácidos sendo mapeado por 11 cromossomos^{8,10,18}. Ele codifica a principal subunidade do I_{Ks} cardíaco (KvLQT1) que transporta os íons positivos para fora da célula e normaliza o período de repolarização do potencial de ação ventricular¹⁸.

Entretanto, quando KCNQ1 é expresso heterogeneamente, a densidade das correntes de saída de K⁺ dependentes de voltagem é aumentada. Estas apresentam diferentes propriedades em I_{Ks}, ou seja, a

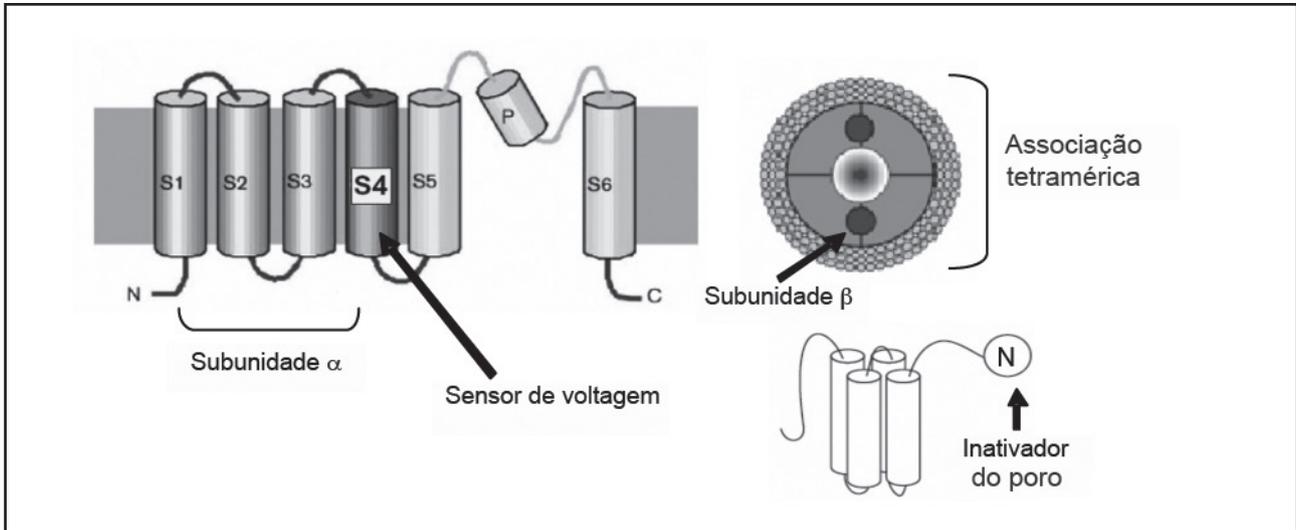


Figura 1

Esquema biofísico dos canais de K⁺ (I_K).

Adaptada de Zipes e Jalife¹⁴; e de Pourrier et al.¹⁵

coexpressão das subunidades minK e KvLQT1 nos canais de I_{Ks} revela uma condução iônica heterométrica que contribui para a formação de poro, reconstituição de I_{Ks} e correntes repolarizantes maiores e mais lentas (Figura 2)⁸. Assim, durante o potencial de ação

cardíaco a I_{Ks} aumenta sua condutância gradualmente na fase 2 e permanece ativada durante a fase 3 da repolarização. Resumidamente, essa corrente se caracteriza por uma ativação, retificação de efluxo, ausência de inativação e desativação bastante lenta¹³.

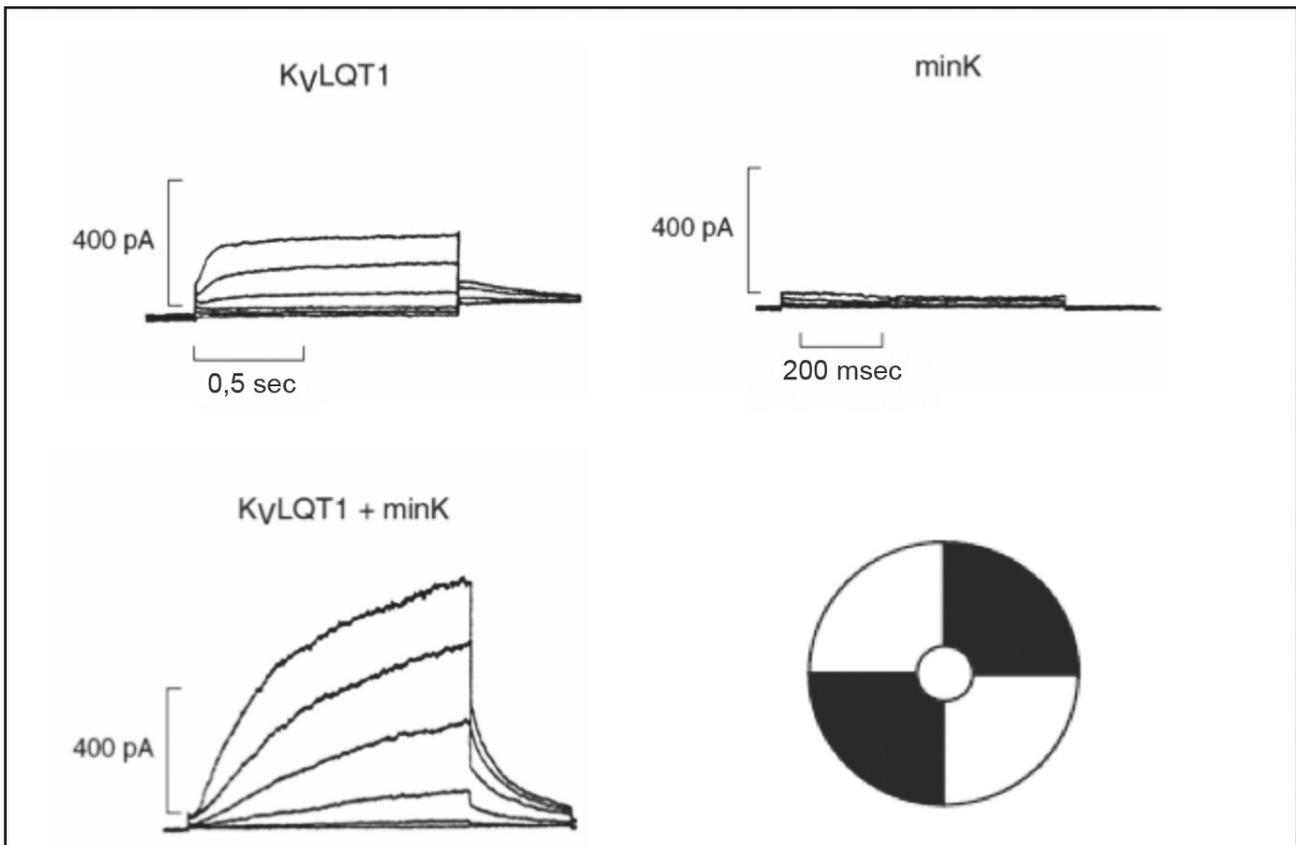


Figura 2

Densidade das correntes de I_{Ks} a partir da expressão de KvLQT1, de minK e de KvLQT1 e minK a partir de pulsos despolarizantes de -60mV a +20mV com fixação de voltagem em -80mV.

Adaptado de Ashcroft¹¹

Os estudos eletrofisiológicos descrevem que a SQTl adquirida é potencializada pela utilização de diversas drogas (Quadro 1) e também por algumas condições metabólicas^{16,19,20}. Na síndrome do intervalo QT longo tipo 1 (LQT1) adquirida ocorre a redução da densidade da corrente de I_{Ks} pela alteração do gene KCNQ1 (subunidade KvLQT1) no cromossomo 11/posição15.5^{16,21}. Entretanto, na síndrome de Jervall-Lange-Nielsen (JLN) o paciente sofre de surdez bilateral congênita que está associada ao prolongamento do intervalo QT (LQT5 - congênito) por alteração no gene KCNE1 (subunidade minK) no cromossomo 21q22²². Essas alterações nos genes específicos do canal são fatores determinantes para redução da densidade da corrente de efluxo de potássio e, conseqüentemente, promove o prolongamento do intervalo QTc e o desenvolvimento de taquicardias polimórficas ventriculares (TdP)^{6,9,22}.

Drogas classificadas como antiarrítmicas de classe III são caracterizadas como bloqueadores de canais de K⁺. A indapamida é um poderoso diurético e não está classificada como um dos fármacos que bloqueiam os canais de K⁺, entretanto pode ser considerada um bloqueador de I_{Ks}. No estudo de Turgeon et al.²³ que avaliou o perfil das correntes de I_{Ks} e I_{Kr} (corrente de potássio de retificação retardada do tipo rápida) em ventrículo de cardiomiócito de cobaias tratadas com concentrações de 100 μmol/L de indapamida, verificou-se redução da densidade das correntes de I_{Ks}. Os resultados verificaram que constantes de tempo de ativação longos (5000ms) e constantes de tempo de ativação curtos (225ms), a partir de pulsos despolarizantes de 50mV e pulsos repolarizantes de -30mV com manutenção do potencial em -40mV, apresentam redução da densidade de corrente de I_{Ks} quando comparados com as correntes de I_{Kr}²³.

A redução da densidade de correntes de I_{Ks} a partir de bloqueios farmacológicos é mais significativa nos ventrículos cardíacos, sendo associada ao prolongamento do intervalo QT e TdP²⁴. Em estudo com células de ventrículo esquerdo de cães tratados

com dofetil (5nmol/L) observou-se redução na densidade da corrente de I_{Kr} e aumento da densidade da corrente de I_{Ks}²⁵. Neste estudo, os pesquisadores verificaram um mecanismo de *feedback* entre os canais de K⁺ (I_{Ks} e I_{Kr}), ou seja, com a inibição farmacológica de I_{Kr} ocorreu um aumento da expressão das subunidades proteicas KvLQT1, associado à maior condutância em I_{Ks} (Figuras 3B e 3C)²⁵. Em relação ao perfil farmacológico, observou-se que 1 μM de benzodiazepina proporciona aumento significativo da densidade de I_{Ks} em cardiomiócitos de coelho²⁶. Entretanto, em estudos com camundongos deficientes para KvLQT1 e tratados com dofetil não se verificou mecanismo de *feedback* entre as correntes de I_{Ks} e I_{Kr} quando comparados com camundongos *wild type*²⁷. Os resultados dos estudos mostram que esse mecanismo de *feedback* entre as correntes de I_{Ks} e I_{Kr} pode ser uma intervenção significativa para a normalização do intervalo QT.

A atividade aumentada de proteína quinase A (PKA), a partir do acoplamento de adrenalina aos receptores β-adrenérgicos, promove fosforilação de KCNQ1 na serina 27 e aumenta a densidade da corrente de I_{Ks} quando essas correntes se apresentam bloqueadas por cromanol 293B^{28,29}. O bloqueador de I_{Ks}, cromanol 293B, é um dos agentes farmacológicos que promove o prolongamento do intervalo QT sem aumentar a TdP. Contudo, além da atividade da PKA no aumento da densidade da corrente de I_{Ks}, é importante afirmar que a utilização de nicorandil (dose-dependente de 5 μM, 10 μM e 30 μM) promove redução significativa do potencial de ação cardíaco de cobaias bloqueadas por cromanol 293B³⁰.

É importante comentar que a coexpressão de KCNQ1 e KCNE1 na presença de PKA promove aumento da densidade da corrente de I_{Ks} quando comparada somente com a expressão de KCNQ1 (Figura 3A)³¹. Essa interação da atividade da PKA com as correntes de I_{Ks} favorece a inibição da atividade da quinidina no bloqueio dessas correntes.

Quadro 1

Drogas associadas ao desenvolvimento de síndrome do QT longo adquirido e desenvolvimento de *torsade de pointes* (TdP)

Drogas relacionadas ao desencadeamento de TdP	Drogas com relato de baixa incidência de TdP
Disopiramida	Amiodarona
Dofetil	Trióxido de arsênio
Procainamida	Eritromicina
Quinidina	Droperidol
Sotalol	Haloperidol
	Tioridazina
	Metadona

Adaptado de Roden e Viswanathan⁹

Essa afirmação foi confirmada pela fosforilação da subunidade KvLOT1 promovida por PKA em células CHO (célula de ovário de hamster chinês) a partir de pulsos despolarizantes de 60mV por 5 segundos e pulsos repolarizantes de -40mV por 5 segundos com fixação de corrente em -80mV²⁹.

Entretanto, recente relato comenta que a participação de PKA na fosforilação da subunidade KvLOT1 promove a desestabilidade da interação entre a droga e o canal iônico de potássio³². Este fato pode estar relacionado pelo N-terminal na serina 27 e o C-terminal na serina 468 e tirosina 470 apresentarem sítios de ligação para PKA³². Assim, as correntes de I_{Ks} desempenham papel específico na fase de repolarização ventricular pela habilidade de equilibrar os efeitos despolarizantes do Ca²⁺ tipo L durante a estimulação simpática cardíaca^{32,33}.

Corrente de potássio de retificação retardada do tipo rápida (I_{Kr}) e SQT

A estrutura da sequência primária do gene KCNH2 apresenta topologia de membrana similar com o I_{Kr}. O gene KCNH2 é responsável pela formação de quatro subunidades α , sendo a proteína HERG sua principal subunidade com o objetivo de normalizar a atividade elétrica cardíaca em humanos^{11,34}. O gene KCNE2 é responsável pela formação da subunidade β , sendo a proteína MiRP1 sua principal subunidade^{11,35}. O I_{Kr} é mais expresso em miócitos atriais esquerdos quando comparados com o átrio direito; conseqüentemente, o potencial de ação do átrio esquerdo torna-se mais curto¹³. Nos ventrículos, I_{Kr} apresenta maior expressão nos miócitos epicardiais e apicais, consistente com potenciais de ação mais curtos nessas regiões¹³. Resumidamente, essa corrente apresenta rápida

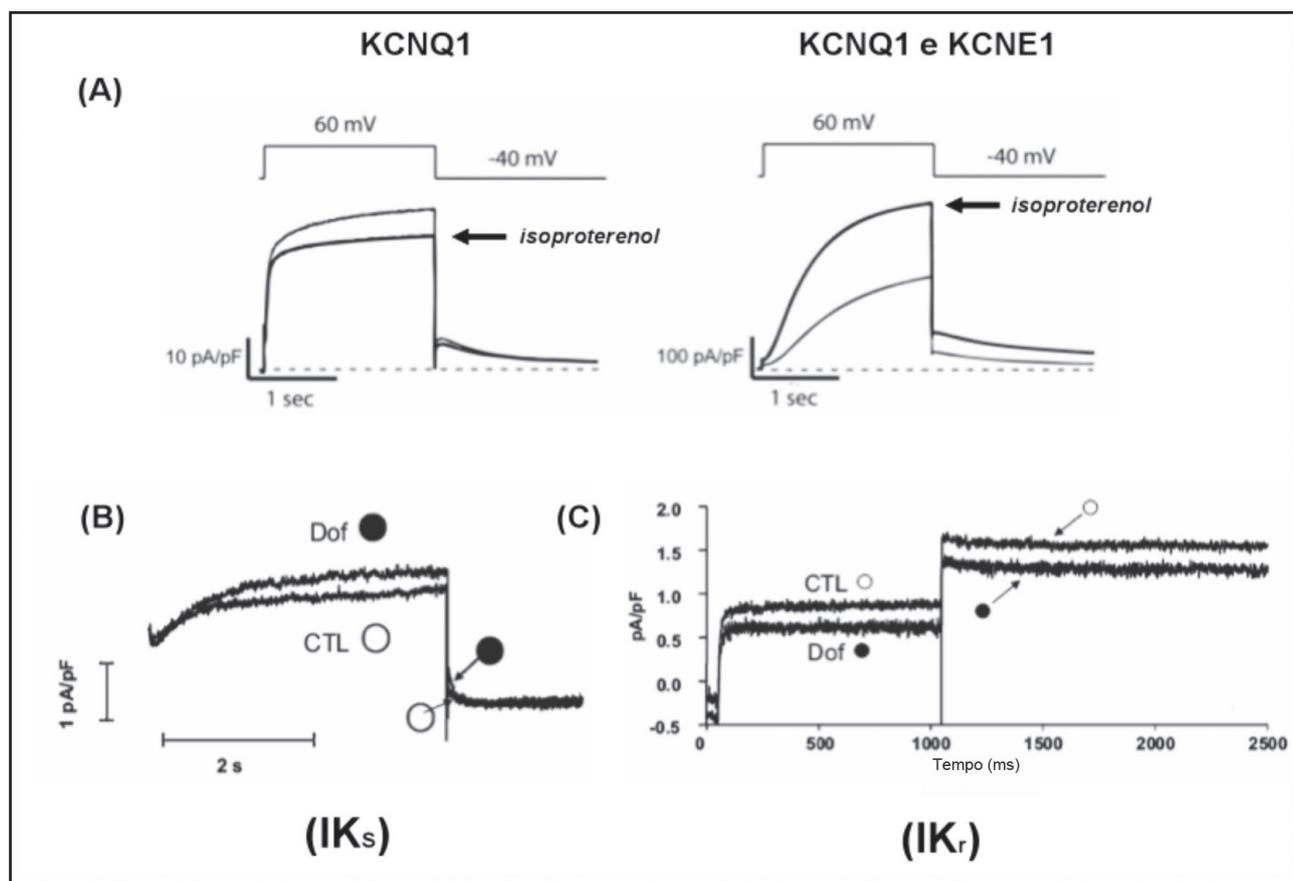


Figura 3

Densidade das correntes de I_{Ks} e I_{Kr} com diferentes fármacos.

Em A: perfil da corrente de I_{Ks} com a utilização de isoproterenol a partir de pulsos despolarizantes de 60mV com fixação de voltagem em -40mV.

Em B: perfil da corrente de I_{Ks} a partir de pulsos despolarizantes para 40mV por 4 segundos e pulsos repolarizantes para -40mV por 2 segundos com fixação de corrente em -50mV.

Em C: perfil da corrente de I_{Kr} a partir de pulsos despolarizantes para 10mV por 1 segundo e pulsos repolarizantes para -30mV por 2 segundos com fixação de corrente em -70mV.

CTL= controle; Dof=Dofetil.

Adaptado de Marx et al.²⁸ e Xiao et al.²⁵

ativação em relação às correntes de I_{K_r} , retificação de influxo e inativação acelerada (Figura 4A)⁸.

A amplitude das correntes I_{K_r} a partir da subunidade α (HERG) aumenta com pulsos despolarizantes de até 10mV e após esses valores ocorre queda significativa, possivelmente por essas correntes apresentarem uma ativação lenta (entre 50ms e 300ms) e rápida inativação (Figura 4B)¹⁹. Assim, I_{K_r} apresenta condutância baixa na fase 2 do potencial de ação com aumento significativo na fase 3 da repolarização^{8, 10}. A rápida inativação do poro de I_{K_r} na subunidade HERG ocorre pela ação do C-terminal pela utilização de 236 ou 278 resíduos de aminoácidos³⁶. Além disso, MiRP1, durante a coexpressão HERG e MiRP1, proporciona redução na amplitude da corrente de HERG por promover hiperpolarização a partir do aumento da atividade do AMPc (Figura 4C)³⁷. Nesse caso, o AMPc se liga diretamente com o domínio do nucleotídeo

cíclico e proporciona a fosforilação do canal³⁷. Contudo, a coexpressão MiRP1 e HERG é necessária para a reconstrução do canal de I_{K_r} ³⁵. A utilização de agentes farmacológicos altera a dependência de voltagem e a cinética de desativação das correntes de I_{K_r} mesmo com a coexpressão de HERG e MiRP1³⁸.

A LQT2 congênita é caracterizada pela redução da densidade da I_{K_r} a partir da mutação da subunidade HERG no cromossomo 7q35 que codifica a subunidade α ^{9,19}. Por outro lado, a LQT2 adquirida está relacionada a agentes farmacológicos (antiarrítmicos de classe III) que favorecem o bloqueio das correntes de I_{K_r} via subunidade HERG^{9,22,34}, proporcionando eventos de reentrada, dispersão da repolarização ventricular e desenvolvimento de TdP^{1,2,9,22}. Na literatura científica foi comprovado o efeito bloqueador de I_{K_r} pela amiodarona³⁹, dofetil²⁵, quinidina⁴⁰, sotalol³⁹, disopiramida⁴¹, entre outros. Contudo, outros agentes

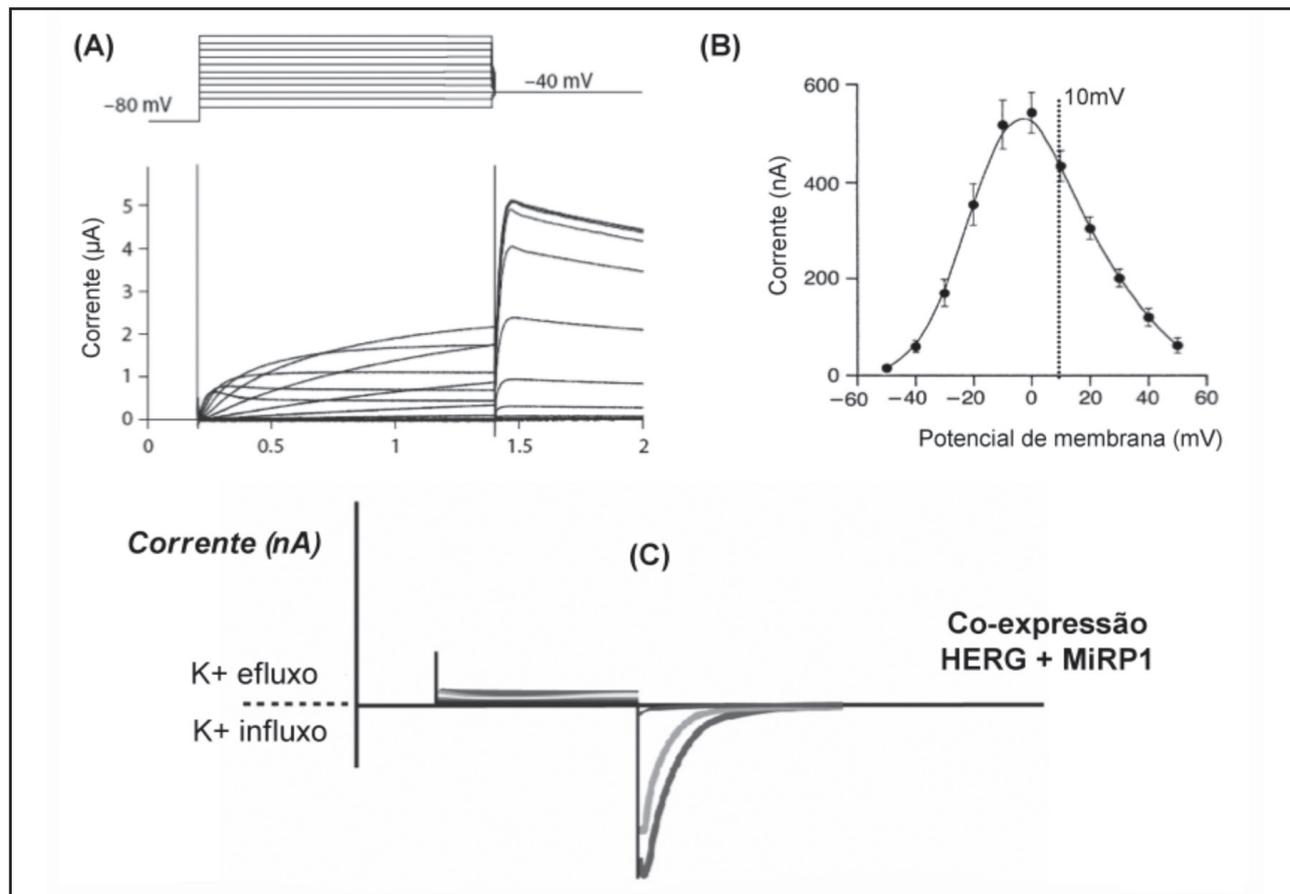


Figura 4

Densidade das correntes de I_{K_r} a partir da expressão de HERG e a coexpressão de HERG e MiRP1.

Em A: perfil da corrente de HERG em oócitos de *Xenopus* a partir de pulsos despolarizantes para 10mV por 1,2 segundos de -40mV a 60mV e pulsos repolarizantes para -40mV com fixação de corrente em -80mV.

Em B: pulsos despolarizantes de até 10mV; após esses valores, ocorre queda significativa.

Em C: coexpressão HERG e MiRP1 em que MiRP1 proporciona redução na amplitude da corrente de HERG a partir de pulsos despolarizantes para 20mV por 3 segundos de -60mV a 40mV e pulsos repolarizantes para -100mV com fixação de corrente em -80mV.

Adaptado de Lin et al.³⁹; Sanguinetti et al.¹⁹; Abbott e Goldstein³⁵

farmacológicos como flecainida⁴⁰, eritromicina⁴², terfenadina⁴³ e cetoconazol⁴⁴ favorecem o bloqueio da corrente de I_{Kr}. A LQT2 adquirida com redução na expressão de HERG está relacionada a dois fatores: 1. alteração em dois aminoácidos aromáticos (tirosina na posição 652 e fenilalanina na posição 656) que selecionam as substâncias permeáveis ao poro; 2. ausência de um par de resíduos de prolina no S6 que promove bloqueio por diversas drogas⁹. Além disso, a substituição de glicina pela serina na posição 638 provoca perda de função e altera a sensibilidade ao K⁺, sendo um fator para o desencadeamento de arritmias cardíacas⁴⁵.

A flecainida é um agente farmacológico do grupo dos antiarrítmicos da classe Ic, utilizado para suprimir contrações ventriculares prematuras⁴⁰. Além disso, a literatura revela que esse fármaco apresenta baixa

incidência de prolongamento do intervalo QT e de desenvolvimento de TdP⁴⁶. Entretanto, estudos realizados com células HEK293, miócitos de cobaia e miócitos de gatos tratados com flecainida (entre 3μM e 10μM) revelaram redução significativa da relação corrente-voltagem e na condutância do canal quando comparados com células-controle (Figura 5A)^{40,47}. Entretanto, a administração de baixas doses de flecainida (0,28±0,08mg/L) em pacientes portadores de LQT3 (gene SCN5A) normalizam a repolarização ventricular⁴⁸.

Alguns antibacterianos, como a eritromicina, são considerados potentes bloqueadores de correntes de I_{Kr}, porém doses >20mg/L proporcionam aumento do potencial de ação cardíaco e doses entre 100mg/L e 200mg/L induzem a reentrada na fase 2 e 3 do potencial de ação cardíaco com tendências pró-

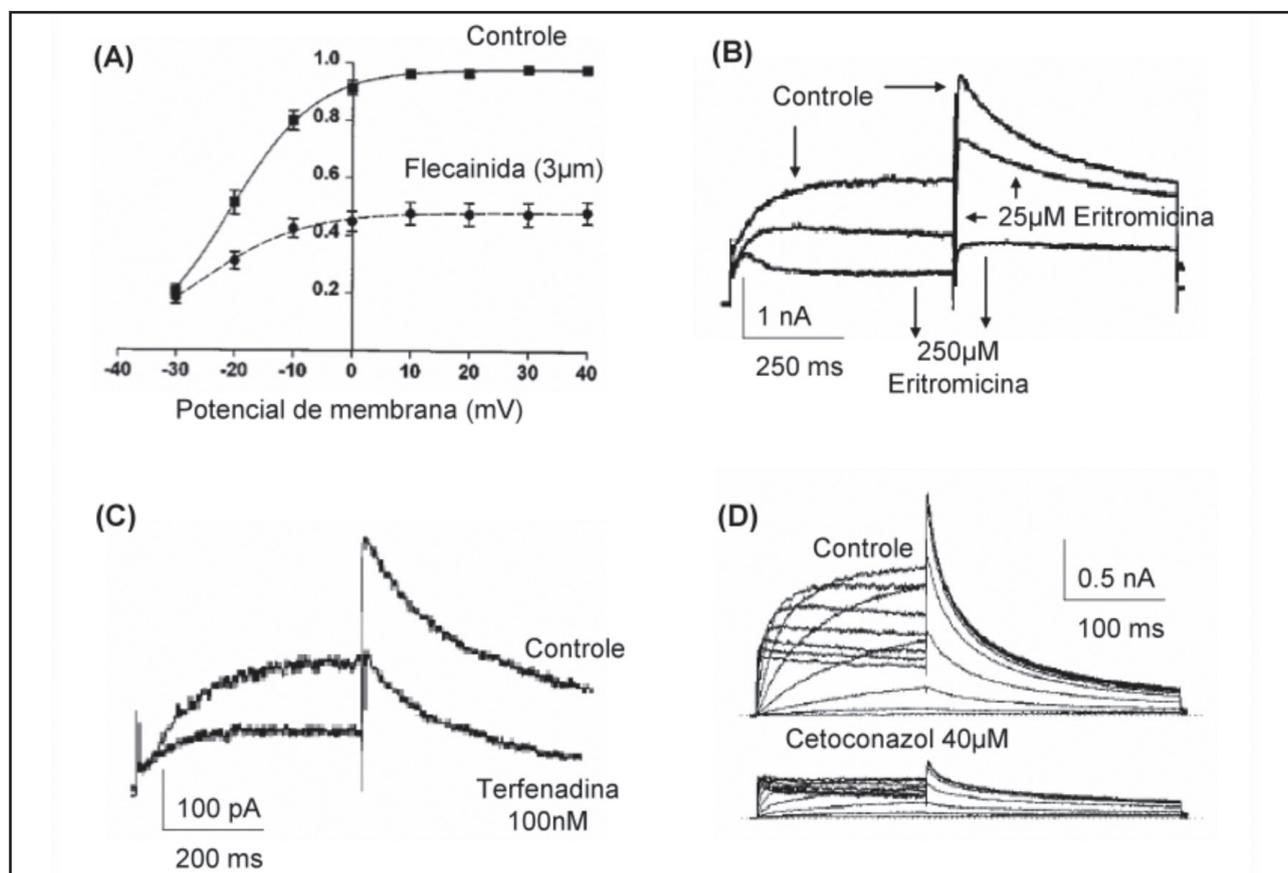


Figura 5

Perfil das correntes de I_{Kr} de acordo com diferentes agentes farmacológicos.

Em A: relação corrente-voltagem a partir de pulsos entre -30mV e 40mV para corrente controle vs. flecainida.

Em B: perfil das correntes tratadas com eritromicina (distintas doses) vs. controle a partir de pulsos despolarizantes para 10mV por 5 segundos e pulsos repolarizantes para -40mV (5 segundos) com fixação de corrente em -80mV.

Em C: perfil das correntes HERG tratadas com terfenadina vs. controle a partir de pulsos despolarizantes para 10mV por 4 segundos e pulsos repolarizantes para -40mV (4 segundos) com fixação de corrente em -75mV.

Em D: perfil das correntes tratadas com cetoconazol vs. controle a partir de pulsos despolarizantes de -70mV a 60mV (de 10mV em 10mV) por 4 segundos e pulsos repolarizantes para -50mV por 6 segundos com fixação de corrente em -80mV e intervalo entre os pulsos de 15 segundos.

Adaptado de Paul et al.⁴⁰; Stanat et al.⁴⁹; Crumb Jr.⁵³; Takemasa et al.⁴⁴

arrítmicas⁴². Prévios estudos comentam que concentrações >100 μ M de eritromicina prolongam o potencial de ação em células HEK293 e ventrículos caninos por bloqueio seletivo das correntes de I_{Kr} (Figura 5B)^{49,50}. A utilização de voltagens positivas (>0mV) se mostra eficiente para bloquear as correntes de HERG, com a administração de eritromicina, quando comparada com voltagens negativas (-20mV ou -30mV)⁴⁹. Entretanto, a administração de 25 μ M apresenta menor eficiência em bloquear esses canais quando comparada com 250 μ M (Figura 5B)⁴⁹. A eritromicina tem efeito sinérgico no prolongamento do intervalo QT e pode induzir ao desenvolvimento de TdP quando coadministrada com outras drogas (quinidina, cisaprina e terfenadina) que induzem o prolongamento do intervalo QT^{51,52}.

A terfenadina é um antagonista seletivo dos receptores H₁ de histamina que favorece o prolongamento do potencial de ação cardíaco (intervalo QT longo) associado a eventos arrítmicos cardíacos e desenvolvimento de TdP^{43,53}. Esse perfil arrítmico proporcionado por esse agente farmacológico foi verificado em correntes HERG de células HEK293 após a administração de 204nM de terfenadina com frequência de pulso (*pacing rate*) de 0,1Hz (Figura 5C)⁵³. Entretanto, a terfenadina não apresentou bloqueio significativo com frequências de pulso de 0,1Hz a 3Hz⁵³. Sobretudo, a recuperação do bloqueio dos canais de HERG, por terfenadina, pode ocorrer rapidamente quando esses canais apresentam uma mutação específica (D540K) que permite a reabertura do poro em resposta à hiperpolarização da membrana⁵⁴. Esse resultado foi obtido a partir de pulsos despolarizantes para 0mV, 20 pulsos despolarizantes para 0mV e 20 pulsos hiperpolarizantes para -140mV; todos os pulsos ocorreram durante 5 segundos com intervalo de 15 segundos sobre a administração de 3 μ M de terfenadina⁵⁴. Possivelmente, por esses fatores, este fármaco teve sua distribuição interrompida no ano de 1998.

O cetoconazol é um agente antifúngico imidazólico, membro da família conazol, que promove a inibição da enzima C-14 α demetilase (conversora de lanosterol em ergosterol)⁵⁵. Este agente farmacológico está associado ao prolongamento do potencial de ação cardíaco a partir da redução da quantidade de proteínas e da densidade do canal de HERG (Figura 5D)^{44,55}. A literatura científica demonstra que o bloqueio de 50% das correntes de HERG é obtido com a administração de cetoconazol a partir de doses dependentes entre 49 μ M e 107 μ M⁵⁵. Essas concentrações promovem em oócitos de *Xenopus* o prolongamento de 5,1% no potencial de ação cardíaco. Contudo, a coadministração de cetoconazol e terfenadina

promove o prolongamento de 9,5% no potencial de ação cardíaco⁵⁵. Essa coadministração é um potencializador para o desenvolvimento da SQTl adquirido e TdP^{55,56}. Em estudo mais recente, o bloqueio das correntes de HERG foi observado com a administração de 40 μ M de cetoconazol em células HEK293⁴⁴. Observou-se ainda que o bloqueio das correntes de HERG nas células HEK293 ocorreu pela ligação do cetoconazol aos aminoácidos (Y652 e F656) ao segmento S6 do canal de HERG⁴⁴. Em humanos parece que o tratamento antifúngico com 1g de cetoconazol em indivíduos com histórico de doença coronariana potencializa o prolongamento do intervalo QT (408ms antes e após a administração de 1g de cetoconazol=580ms; valores mensurados na derivação DII) e desenvolvimento de TdP⁵⁷.

Outro fator importante é o aumento da expressão de HERG a partir do aumento das concentrações de K⁺ extracelular (valores de K⁺ entre 1mM e 20mM) pela força motriz do movimento de efluxo¹¹. O bloqueio da corrente de I_{Kr} em oócitos de *Xenopus* por azimilida, quinidina, sotalol e dofetil foi diminuído a partir das concentrações entre 5mmol/l e 10mmol/l de K⁺ extracelular, porém o bloqueio da corrente com amiodarona não apresentou mudanças com as concentrações de K⁺³⁹. Entretanto, baixas concentrações de K⁺ extracelular proporcionam redução da densidade das correntes de I_{Kr}⁹. Assim, especula-se que a administração de diuréticos cronicamente reduz as concentrações de K⁺ extracelular potencializando o desenvolvimento da LQT2 adquirida⁵⁸. Porém, a administração oral de 1,5mEq/L de K⁺ em pacientes portadores de LQT2 reduz o intervalo QTc em 24% e normaliza a morfologia da onda T⁵⁹.

Conclusão

Descreveu-se no presente estudo a magnitude dos canais de potássio de retificação retardada do tipo rápido e lento, na fase de repolarização do potencial de ação cardíaco. Nesse contexto, a heterogeneidade eletrofisiológica pode ser considerada como importante característica miocárdica na determinação de mecanismos de arritmogênicos e na relação dose-resposta na terapia com drogas antiarrítmicas.

Além disso, dados da literatura mostram que a administração de algumas drogas antiarrítmicas, antifúngicas, antibacterianas e anti-histamínicas podem reduzir a densidade das correntes de saída desses canais e potencializar o prolongamento do intervalo QT e o desenvolvimento de TdP.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

Referências

1. Kautzner J. QT interval measurements. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):273-7.
2. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):362-7.
3. Bazett HC. An analysis of the time-relations of the electrocardiogram. *Heart.* 1920;7:353-70.
4. Malik M. Optimum way to evaluate the quality of QT interval measurement in pharmaceutical studies. *J Electrocardiol.* 2010;43(1):84-6.
5. Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation.* 1989;80(5):1301-8.
6. Zipes DP, Ackerman MJ, Estes NA 3rd, Grant AO, Myerburg RJ, Van Hare G. Task Force 7: arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1354-63.
7. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(12):853-9.
8. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N Engl J Med.* 1997;336(22):1575-86.
9. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2025-32.
10. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57(4):473-508.
11. Ashcroft FM. Ion channels and disease. San Diego: Academic Press; 2000.
12. Yellen G. The voltage-gated potassium channels and their relatives. *Nature.* 2002;419(6902):35-42.
13. Nascimento JHM, Santos PEB, Carvalho ACC, Masuda MO. Eletrofisiologia do coração. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008.
14. Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 4th. ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
15. Pourrier M, Schram G, Nattel S. Properties, expression and potential roles of cardiac K⁺ channel accessory subunits: MinK, MiRPs, KChIP, and KChAP. *J Membr Biol.* 2003;194(3):141-52.
16. Viswanathan PC, Rudy Y. Cellular arrhythmogenic effects of congenital and acquired long-QT syndrome in the heterogeneous myocardium. *Circulation.* 2000;101(10):1192-8.
17. Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature.* 2002;415(6868):213-8.
18. Stengl M, Volders PG, Thomsen MB, Spatjens RL, Sipido KR, Vos MA. Accumulation of slowly activating delayed rectifier potassium current (IKs) in canine ventricular myocytes. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):777-86.
19. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell.* 1995;81(2):299-307.
20. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, et al. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):300-7.
21. Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res.* 1995;76(3):351-65.
22. Patel C, Antzelevitch C. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacol Ther.* 2008;118(1):138-51.
23. Turgeon J, Daleau P, Bennett PB, Wiggins SS, Selby L, Roden DM. Block of IKs, the slow component of the delayed rectifier K⁺ current, by the diuretic agent indapamide in guinea pig myocytes. *Circ Res.* 1994;75(5):879-86.
24. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res.* 2000;87(6):440-7.
25. Xiao L, Xiao J, Luo X, Lin H, Wang Z, Nattel S. Feedback remodeling of cardiac potassium current expression: a novel potential mechanism for control of repolarization reserve. *Circulation.* 2008;118(10):983-92.
26. Xu X, Salata JJ, Wang J, Wu Y, Yan GX, Liu T, et al. Increasing I(Ks) corrects abnormal repolarization in rabbit models of acquired LQT2 and ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(2):H664-70.
27. Lande G, Demolombe S, Bammert A, Moorman A, Charpentier F, Escande D. Transgenic mice overexpressing human KvLQT1 dominant-negative isoform. Part II: Pharmacological profile. *Cardiovasc Res.* 2001;50(2):328-34.
28. Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, Motoike H, D'Armiento J, Marks AR, et al. Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science.* 2002;295(5554):496-9.
29. Yang T, Kanki H, Roden DM. Phosphorylation of the IKs channel complex inhibits drug block: novel mechanism underlying variable antiarrhythmic drug actions. *Circulation.* 2003;108(2):132-4.
30. Yang Z, Shi G, Li C, Wang H, Liu K, Liu Y. Electrophysiologic effects of nicorandil on the guinea pig long QT1 syndrome model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(7):815-20.

31. Herzer T, Wagner CA, Waldegger S, Lang F, Busch AE. Effect of channel modulation and pH on IsK inhibition by the novel class III antiarrhythmic azimilide (NE-10064). *Eur J Pharmacol.* 1995;291(2):205-8.
32. Yang T, Kanki H, Zhang W, Roden DM. Probing the mechanisms underlying modulation of quinidine sensitivity to cardiac I(Ks) block by protein kinase A-mediated I(Ks) phosphorylation. *Br J Pharmacol.* 2009;157(6):952-61.
33. Bosch RF, Schneck AC, Kiehn J, Zhang W, Hambrock A, Eigenberger BW, et al. beta3-Adrenergic regulation of an ion channel in the heart-inhibition of the slow delayed rectifier potassium current I(Ks) in guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res.* 2002;56(3):393-403.
34. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995;80(5):795-803.
35. Abbott GW, Goldstein SA. A superfamily of small potassium channel subunits: form and function of the MinK-related peptides (MiRPs). *Q Rev Biophys.* 1998;31(4):357-98.
36. Aydar E, Palmer C. Functional characterization of the C-terminus of the human ether-a-go-go-related gene K(+) channel (HERG). *J Physiol.* 2001;534(Pt 1):1-14.
37. Cui J, Melman Y, Palma E, Fishman GI, McDonald TV. Cyclic AMP regulates the HERG K(+) channel by dual pathways. *Curr Biol.* 2000;10(11):671-4.
38. Weerapura M, Nattel S, Chartier D, Caballero R, Hebert TE. A comparison of currents carried by HERG, with and without coexpression of MiRP1, and the native rapid delayed rectifier current. Is MiRP1 the missing link? *J Physiol.* 2002;540(Pt 1):15-27.
39. Lin C, Ke X, Cvetanovic I, Ranade V, Somberg J. The effect of high extracellular potassium on IKr inhibition by anti-arrhythmic agents. *Cardiology.* 2007;108(1):18-27.
40. Paul AA, Witchel HJ, Hancox JC. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by flecainide and comparison with quinidine, propafenone and lignocaine. *Br J Pharmacol.* 2002;136(5):717-29.
41. Paul AA, Witchel HJ, Hancox JC. Inhibition of HERG potassium channel current by the class 1a antiarrhythmic agent disopyramide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(5):1243-50.
42. Rubart M, Pressler ML, Pride HP, Zipes DP. Electrophysiological mechanisms in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1832-44.
43. Kamiya K, Niwa R, Morishima M, Honjo H, Sanguinetti MC. Molecular determinants of hERG channel block by terfenadine and cisapride. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(3):301-7.
44. Takemasa H, Nagatomo T, Abe H, Kawakami K, Igarashi T, Tsurugi T, et al. Coexistence of hERG current block and disruption of protein trafficking in ketoconazole-induced long QT syndrome. *Br J Pharmacol.* 2008;153(3):439-47.
45. Sanguinetti MC. Dysfunction of delayed rectifier potassium channels in an inherited cardiac arrhythmia. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;868:406-13.
46. Sarubbi B, Ducceschi V, Briglia N, Esposito R, Mayer MS, Scialdone A, et al. [Sotalol, propafenone, and flecainide: compared multiparametric analysis of ventricular repolarization in subjects without organic cardiopathy]. *Cardiologia.* 1996;41(7):645-51.
47. Follmer CH, Colatsky TJ. Block of delayed rectifier potassium current, IK, by flecainide and E-4031 in cat ventricular myocytes. *Circulation.* 1990;82(1):289-93.
48. Windle JR, Geletka RC, Moss AJ, Zareba W, Atkins DL. Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A:DeltaKPQ mutation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(2):153-8.
49. Stanat SJ, Carlton CG, Crumb WJ Jr., Agrawal KC, Clarkson CW. Characterization of the inhibitory effects of erythromycin and clarithromycin on the HERG potassium channel. *Mol Cell Biochem.* 2003;254(1-2):1-7.
50. Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(7):1836-48.
51. Lin JC, Quasny HA. QT prolongation and development of torsades de pointes with the concomitant administration of oral erythromycin base and quinidine. *Pharmacotherapy.* 1997;17(3):626-30.
52. Drici MD, Ebert SN, Wang WX, Rodriguez I, Liu XK, Whitfield BH, et al. Comparison of tegaserod (HTF 919) and its main human metabolite with cisapride and erythromycin on cardiac repolarization in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;34(1):82-8.
53. Crumb WJ Jr. Loratadine blockade of K(+) channels in human heart: comparison with terfenadine under physiological conditions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(1):261-4.
54. Stork D, Timin EN, Berjukow S, Huber C, Hohaus A, Auer M, et al. State dependent dissociation of HERG channel inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2007;151(8):1368-76.
55. Dumaine R, Roy ML, Brown AM. Blockade of HERG and Kv1.5 by ketoconazole. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;286(2):727-35.
56. Zimmermann M, Duruz H, Guinand O, Broccard O, Levy P, Lacatis D, et al. Torsades de Pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *Eur Heart J.* 1992;13(7):1002-3.
57. Mok NS, Lo YK, Tsui PT, Lam CW. Ketoconazole induced torsades de pointes without concomitant use of QT interval-prolonging drug. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(12):1375-7.
58. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J.* 2000;21(15):1232-7.
59. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation.* 1996;94(5):1018-22.