

# **ÍNDICES DE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E AVALIAÇÃO DO INTERVALO QT PARA TOXICIDADE MEDICAMENTOSA USANDO BLOQUEADORES DO CANAL DE POTÁSSIO CARDÍACO**

Caroline Oliveira dos Anjos<sup>1</sup>, Larissa Silva Eleutério Pinto<sup>2</sup>, Amanda Cardoso Moreira (Msc.)<sup>3</sup>, Luciana Aparecida Campos Baltatu (Dra.)<sup>4</sup>

## **RESUMO**

Este estudo avalia a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em adultos tratados com Dofetilida, Lidocaína, Moxifloxacina e Diltiazem, focando nos efeitos desses medicamentos sobre a regulação autonômica cardíaca. A metodologia incluiu uma revisão sistemática de artigos buscados no PubMed, utilizando descritores como “moxifloxacin”, “diltiazem”, “lidocaína”, “dofetilide”, “intervalo QT” e “frequência cardíaca”, foram aplicados filtros para publicações dos últimos 10 anos , texto completo gratuito, meta-análises, ensaios clínicos científicos e revisões sistemáticas, em inglês, português ou espanhol. Os resultados mostraram que a Dofetilida prolonga o intervalo QT para bloquear a corrente IKr, enquanto a Lidocaína reduz o potencial de ação ao inibir canais de sódio. A Moxifloxacina prolonga o QTc, especialmente em mulheres, e o Diltiazem diminui a frequência cardíaca sem reverter o QTc prolongado. Conclui-se que essas interações influenciam o VFC, fornecendo novas evidências sobre o risco de arritmias e auxiliando no manejo clínico seguro.

**PALAVRAS-CHAVE:** Variabilidade da frequência cardíaca, intervalo QT, cardiovascular.

## **INTRODUÇÃO**

O controle neurológico do coração está diretamente associado às variabilidades da frequência cardíaca (VFC), que são quantificadas matematicamente por meio da análise dos intervalos RR, obtidos em traçados eletrocardiográficos. A VFC representa um método não invasivo para estimar o controle do sistema nervoso autônomo sobre o coração. Uma ampla gama de modelos matemáticos tem sido empregada para desenvolver biomarcadores relacionados a condições cardiovasculares, fisiológicas ou patológicas. A VFC anormal prevê tanto morte

cardíaca súbita quanto a não súbita (**Brennan, Palaniswami, & Kamen, 2001**); (**Campos et al., 2013**); (**Huikuri & Stein, 2013**).

As patogêneses de doenças cardíacas possuem uma ação direta relacionada às mudanças no sistema nervoso autônomo. Os sistemas simpático e parassimpático desempenham papéis cruciais na regulação cardiovascular através do nervo aferente, tanto em condições fisiológicas quanto patológicas, realizando a manutenção do equilíbrio homeostático. O sistema parassimpático atua na diminuição da frequência cardíaca (FC), diminuindo a despolarização do nó sinusal através da ação da acetilcolina na ação neuroefetora cardíaca. O sistema simpático atua elevando a FC através da liberação da noradrenalina, que age através dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, aumentando o ritmo de despolarização do marca-passo sinusal (**Florea, Cohn, 2014**); (**Kishi, 2012**); (**Farah, 2020**); (**Tiwari et al., 2020**).

A frequência cardíaca representa o número de batimentos cardíacos por unidade de tempo, expresso como batimentos por minuto. O ciclo cardíaco compreende um período de relaxamento (diástole) e um período de contração (sístole) do coração. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é a avaliação da atividade elétrica do coração através variação da frequência em um período específico (**Tiwari et al., 2020**).

Grande parte dos fármacos que podem causar Torsades de Pointes (TdP), que agem bloqueando o canal de hERG e prolongam o intervalo QT do ECG resultando no prolongamento da repolarização cardíaca. Entretanto existem fármacos que possuem uma baixa probabilidade de causarem TdP devido o bloqueio de correntes internas tardias como sódio ou cálcio, incurtando os bloqueios dos canais de potássio hERG induzidos (**Redfern et al., 2003**); (**Antzelevitch et al., 2004**); (**Feitosa et al., 2020**).

Estudos apontam que o mecanismo pelo qual as drogas bloqueadoras de canal de potássio, sejam “puras” ou “mistas”, tem a ação prolongando o intervalo QT, com a função de inibir uma importante corrente repolarizante de potássio no coração  $I_{Kr}$ , como a dofetilida (**Feitosa et al., 2020**).

Dofetilida é um medicamento antiarrítmico classe III, que age bloqueando a corrente de potássio  $I_{Kr}$ , dentro da célula cardíaca. A despolarização cardíaca resulta no fluxo de íons  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$  para dentro, já a repolarização se dá pelo equilíbrio entre a inativação da corrente de  $K^+$ . Os bloqueadores específicos de  $I_{Kr}$ , apresentam efeito

que se limita ao prolongamento da duração do potencial de ação, resultando no aumento do intervalo QT. Embora essas propriedades possam contribuir para a terminação ou supressão de arritmias, também apresentam o potencial de induzir um prolongamento excessivo do intervalo QT e desencadear taquicardia ventricular polimórfica (**Oliveira & DiMarco, 2000**).

A lidocaína é um medicamento antiarrítmico classe 1B. Ela se liga nos canais de sódio inativados, aumentando o período refratário e diminuindo o potencial de ação. Diminuir a duração do potencial de ação e aumentar o período refratário efetivo pode interromper as taquicardias causadas por mecanismos de reentrada. (**Güler et al., 2023**).

Moxifloxacina é um fármaco que foi aprovado em 1999 nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA), pertencente à classe de antibióticos, indicado para infecções respiratórias (**HUMMA; PATEL, 2024**).

Diltiazem é um fármaco bloqueador do canal de cálcio não dihidropiridínico, seu mecanismo age através da inibição dos canais de cálcio, bloqueando a entrada dos íons de cálcio no músculo cardíaco durante a despolarização, causando um relaxamento da musculatura lisa, resultando em uma vasodilatação, diminuindo a demanda de oxigênio no miocárdio, diminuindo a frequência cardíaca e influenciando diretamente na pressão arterial. (**OM TALREJA; MANOUCHKATHE CASSAGNOL, 2023**). O estudo aqui apresentado buscou analisar a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes adultos em uso de Dofetilida, Lidocaína, Moxifloxacin e Diltiazem.

## MÉTODOS

A busca de artigos na seguinte base de dados: Pubmed. Foram utilizados descritores consoantes ao tema do projeto, incluindo “moxifloacin”, “diltiazem”, “lidocaína”, “dofetilide”, “intervalo QT” e “frequência cardíaca”. Além disso, foram utilizados 9 filtros: publicações nos últimos 10 anos, texto completo gratuito, meta-análise, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, inglês, português, espanhol e humanos.

Descritores	Total de artigos encontrados	Excluídos pelo título	Excluídos pelo resumo	Excluídos por tangenciar o tema

Moxifloxacín AND intervalo QT	46	43	0	2
Diltiazem AND Frequência cardíaca	12	9	1	0
Lidocaína AND intervalo QT	1	0	0	0
Dofetilide AND frequência cardíaca	4	3	0	0

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 5 artigos, a partir dos descritores e dos critérios de exclusão. O prolongamento do intervalo QT é um efeito adverso associado à utilização de fluoroquinolonas, sendo decorrente do bloqueio dos canais de potássio. A moxifloxacina influencia a repolarização ventricular e prolonga o intervalo QTc de 10-14 ms em uma dose de 400 mg. Em um estudo, Taubel et. al compara os efeitos dessa medicação no intervalo QT entre homens e mulheres, além de compará-lo com o levofloxacino. Foram encontradas diferenças significativas entre os sexos, ambos tiveram o prolongamento desse intervalo: nas mulheres houve um aumento da duração da repolarização precoce, sendo menos pronunciada com o levofloxacino. Portanto, as mulheres são mais sensíveis a um bloqueio duplo, neste caso ao moxifloxacino. Essas diferenças são decorrentes das ações dos hormônios sexuais nos canais iônicos cardíacos, interferindo nos processos de repolarização cardíaca e susceptibilidade de torsade de points (TdP), a qual, induzida por medicamentos, ocorre quando há um desequilíbrio de correntes de repolarização para dentro e para fora, desencadeando pós-despolarizações precoces. (TAUBEL et al., 2019) (VICENTE et al., 2019)

O diltiazem é um antagonista dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos e diminui a condução do nó atrioventricular, por meio do bloqueio dos canais de cálcio, aumentando o período refratário do nó atrioventricular. O uso clínico inclui casos de fibrilação atrial com resposta ventricular rápida, em pacientes sintomáticos estáveis. Os efeitos adversos (hipotensão e bradicardia), ocorre uma redução média na

frequência cardíaca em pacientes tratados com diltiazem em comparação com o metoprolol (betabloqueador), por exemplo. (SHARDA; BHATIA, 2022)

Em um ensaio clínico prospectivo, Johannsen et al. Foram estudados atrasos de corrente de sódio (mexiletina e lidocaína) e cálcio (diltiazem) para neutralizar os efeitos dos bloqueadores do canal de potássio hERG (dofetilida e moxifloxacino). Mexiletina e lidocaína encurtaram o QTc prolongado pelo dofetilide, bloqueando o aumento da corrente tardia de sódio. No entanto, o diltiazem não prejudica o prolongamento do QTc causado pela moxifloxacina, possivelmente devido ao acúmulo de um metabólito que também bloqueia o canal hERG, dificultando a ação do diltiazem. (Johannsen et al., 2015)

O estudo de Vicente et al. avaliou os efeitos do bloqueio tardio da corrente de som nas alterações causadas pelo bloqueio do canal de potássio hERG induzido por medicamentos. A moxifloxacina, embora um bloqueio fraco do canal hERG, apresenta baixo risco de torsade de pontos em clínicas. No entanto, em doses elevadas ou em pacientes com comorbidades, pode prolongar o intervalo QTc, com alterações na onda T e maior risco de torsades. O estudo também mostrou que o bloqueio tardio da corrente de som por mexiletina e lidocaína reduz as alterações do ECG causadas pelo dofetilide. (Vicente et al., 2016)

Um estudo realizado por Vicente et. al. demonstrou que quando o dofetilida foi administrado sozinho, prolongou o intervalo QTc. Quando esse medicamento foi administrado concomitantemente ao diltiazem, este último não encurtou o intervalo QTc. O motivo para a falta de encurtamento do QTc com diltiazem não está completamente elucidada, podendo ser algo específico do diltiazem, incluindo potenciais efeitos secundários decorrentes de uma resposta autonômica do efeito do diltiazem na pressão arterial ou alterações na carga ventricular do atraso atrioventricular com feedback mecanoelétrico de canais iônicos ativados por estiramento. (VICENTE et al., 2019)

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo teve como objetivo analisar a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes adultos em uso de Dofetilida, Lidocaína, Moxifloxacina e Diltiazem. Esses medicamentos, em conjunto ou sozinhos, podem influenciar em canais iônicos do músculo cardíaco produzindo alterações na condução do sinal

elétrico e, consequentemente, em sinais do eletrocardiograma, como o intervalo QT. O conhecimento dessas alterações é muito importante para a área médica, pois auxilia na prática clínica, tendo também impacto positivo para a população em geral, já que possibilita melhor manejo terapêutico.

## REFERÊNCIAS

- ANTZELEVITCH, C. et al. Electrophysiological Effects of Ranolazine, a Novel Antianginal Agent With Antiarrhythmic Properties. **Circulation**, v. 110, n. 8, p. 904–910, 24 ago. 2004.
- BRENNAN, M.; PALANISWAMI, M.; KAMEN, P. Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 48, n. 11, p. 1342–1347, 2001. CAMPOS, L. A. et al. Mathematical biomarkers for the autonomic regulation of cardiovascular system. **Frontiers in Physiology**, v. 4, 2013.
- FARAH, B. Q. Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 1, p. 59–60, jul. 2020.
- FEITOSA, A. D. M. et al. Tratamento Medicamentoso da Hipertensão: Do Trio de Ouro ao Octeto. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 2, p. 270–272, ago. 2020.
- FLOREA, V. G.; COHN, J. N. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p. 1815–1826, 23 maio 2014.
- GÜLER, S. et al. Lidocaine as an anti-arrhythmic drug: Are there any indications left? **Clinical and Translational Science**, v. 16, n. 12, p. 2429–2437, 2 out. 2023.
- HUIKURI, H. V.; STEIN, P. K. Heart Rate Variability in Risk Stratification of Cardiac Patients. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 2, p. 153–159, set. 2013.
- HUMMA, Z. E.; PATEL, P. Moxifloxacin. **StatPearls**, nov. 2024.
- JOHANNESEN, L. et al. Late sodium current block for drug-induced long QT syndrome: Results from a prospective clinical trial. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 99, n. 2, p. 214–223, 28 nov. 2015.
- KISHI, T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. **Journal of Cardiology**, v. 59, n. 2, p. 117–122, 1 mar. 2012.

OLIVEIRA, J. P., & DiMarco, J. P. Dofetilida. **Circulação**, v. 102, n. 21, p. 2665-2670, 2000.

OM TALREJA; MANOUCHKATHE CASSAGNOL. Diltiazem. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532937/>>.

REDFERN, W. et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. **Cardiovascular Research**, v. 58, n. 1, p. 32–45, 1 abr. 2003.

TIWARI, R. et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. **Current Cardiology Reviews**, v. 17, n. 5, 31 dez. 2020.

VICENTE, J. et al. Assessment of Multi-Ion Channel Block in a Phase I Randomized Study Design: Results of the Ci PA Phase I ECG Biomarker Validation Study. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 105, n. 4, p. 943–953, 18 jan. 2019.

VICENTE, J. et al. Electrocardiographic Biomarkers for Detection of Drug-Induced Late Sodium Current Block. **PloS one**, v. 11, n. 12, p. e0163619–e0163619, 30 dez. 2016.

## FOMENTO

O trabalho teve a concessão de Bolsa pelo programa Pró-Ciência 2024/1 - Ecossistema Ânima.