

# Os Canais de Cálcio

Por Andrés 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 proteica alfa “α subunit protein”	NOME DO GENE Subunidade α do gene	FASE DO PA
$Ca^{2+}$	$I_{Ca(L)}$ “L-type $Ca^{2+}$ current”, $Ca_n1.2$ , $\alpha1C$ 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  $S_6$  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  $III S_5$ ,  $III S_6$  e  $IV S_6$  da subunidade  $\alpha$ .

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 está formado por: nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, isradipina, felodipina, amlodipina, lacidipina e nicardipina.

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

A seletividade do canal  $\text{Ca}_L$  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 locus”) no qual cada um das 4 alças P contribui com um E. Assim há uma elevada afinidade entre os cátions bivalentes com o poro por médio do locus EEEE.

Um outro mecanismo condicionante do perfil da fase 2 é o canal de intercâmbio ou 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  $\text{Na}^+$  por uma de  $\text{Ca}^{2+}$ . Este é o principal mecanismo de retirada sarcolêmica de  $\text{Ca}^{2+}$  fundamental para o relaxamento do músculo cardíaco ocasionando um equilíbrio na entrada e saída de  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  e do limiar do potencial. O canal é voltagem-dependente e ativa-se em valores próximos de -40mV.

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

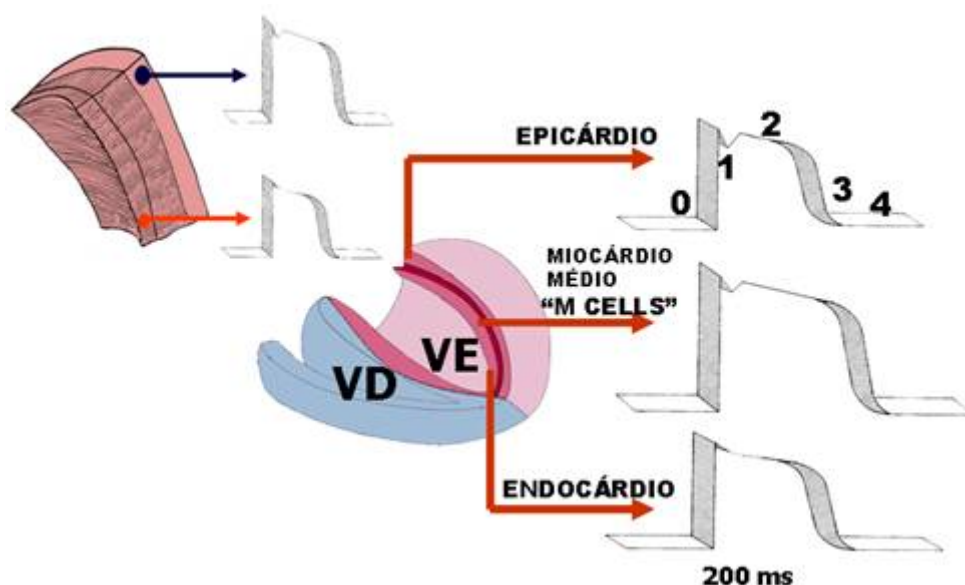
- NCX1: No músculo cardíaco se expressa exclusivamente o NCX1.1. Esta é uma molécula com 938 aminoácidos e massa de 110kD. O “ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange current” possui 9 segmentos transmembrana e uma grande alça citoplasmática entre os segmentos transmembrana 5 e 6.
- NCX2
- NCX3

A velocidade e a amplitude das ondas de  $\text{Ca}^{2+}$  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 (2).

As arritmias causadas por automaticidade anormal como o ritmo idioventricular acelerado (RIVA), a taquicardia juncional, a taquicardia atrial excluindo aquela causada por intoxicação digitalica 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  $\text{Ca}^{2+}$  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 na entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  pelo canal lento  $\text{Ca}_L$  (3) ou por entrada tardia persistente de  $\text{Na}^+$  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  $\text{K}^+$  pelos canais  $\text{I}_{K-r}$  ou  $\text{I}_{K-s}$  são típicas das síndromes congênicas de QT longo das variedades 2 e 1 respectivamente. Estas últimas diferenciam-se das primeiras por apresentarem

liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  a partir do canal liberador de  $\text{Ca}^{2+}$  do sarcolema intracelular ou receptor de ryanodine (CRC). Adicionalmente verifica-se ativação do canal de intercâmbio  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  ou canal de troca catiónica por um mecanismo electrogénico (ocorre a troca três moléculas de  $\text{Na}^+$  por uma de  $\text{Ca}^{2+}$ ). 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 -70mV. São suprimidas pelo “rapid ventricular pacing”. A figura 1 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  $I_{\text{to}}$ .
- Fase 2 longa, muito maior do que as células do endo e epicárdio: maior duração do PA do miocárdio médio. lento  $I_{\text{ks}}$  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”**

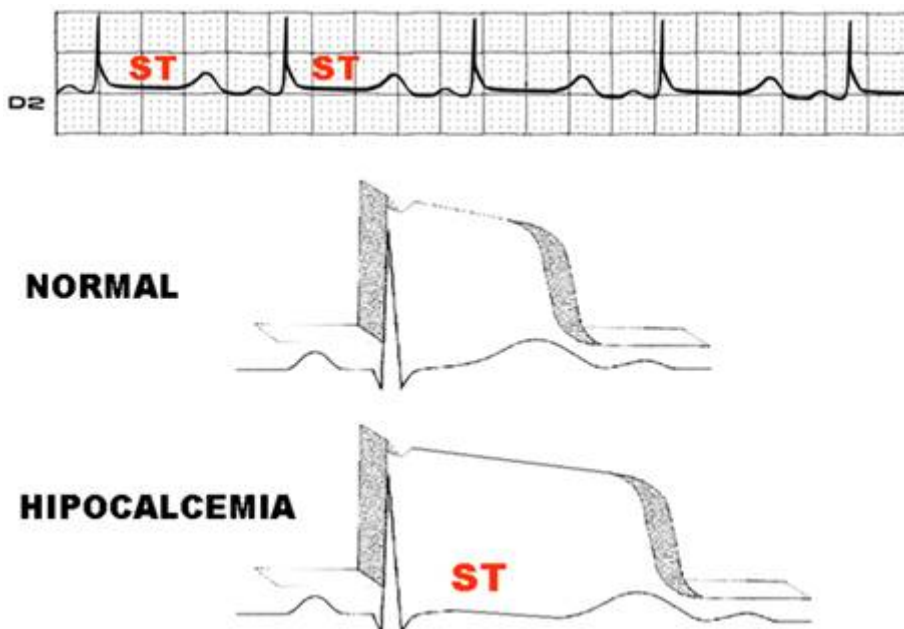
Na



hipocalcemia, costumam aparecer manifestações no ECG quando os níveis de cálcio iônico ( $Ca^{2+}$ ) atingem valores inferiores a  $7\text{mg/dl}$ . 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 3 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.

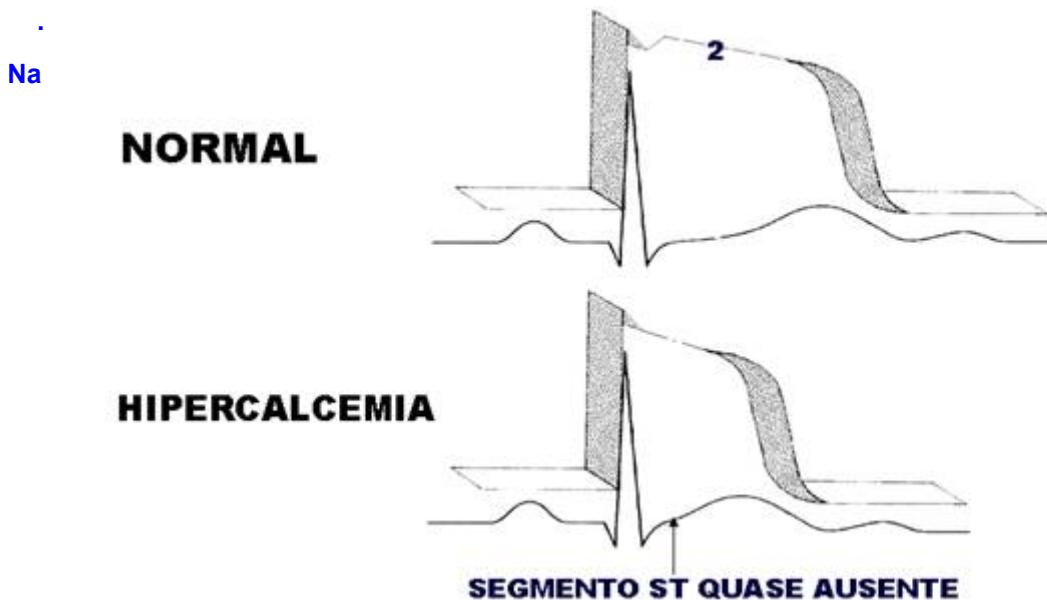
**FIGURA 3**  
**ESQUEMA DAS MODIFICAÇÕES DO PA E ECG NA HIPOCALCEMIA**



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.

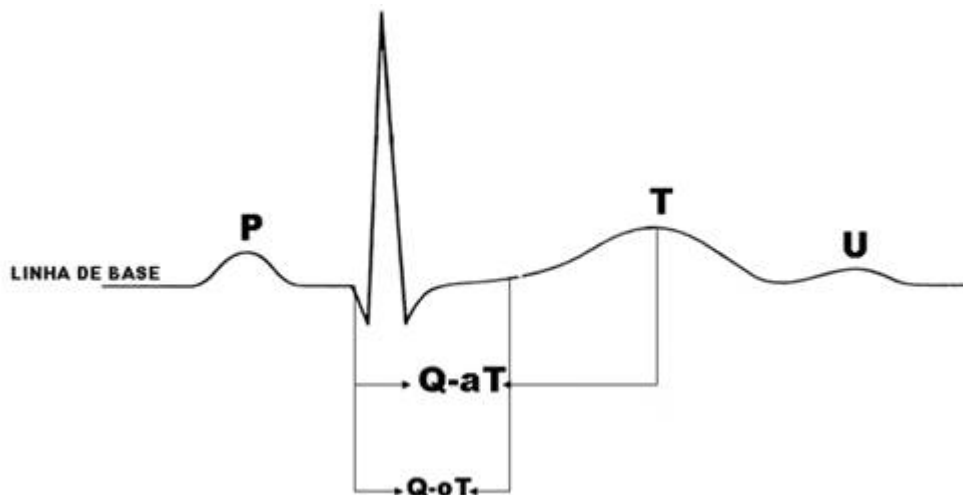
**FIGURA 4**

**ESQUEMA DAS MODIFICAÇÕES DO PA E ECG NA HIPERCALCEMIA**



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. Além se observa diminuição do intervalo Q-aT: intervalo entre o início do QRS até o ápice da onda T. Valores  $\leq 270$ 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.**



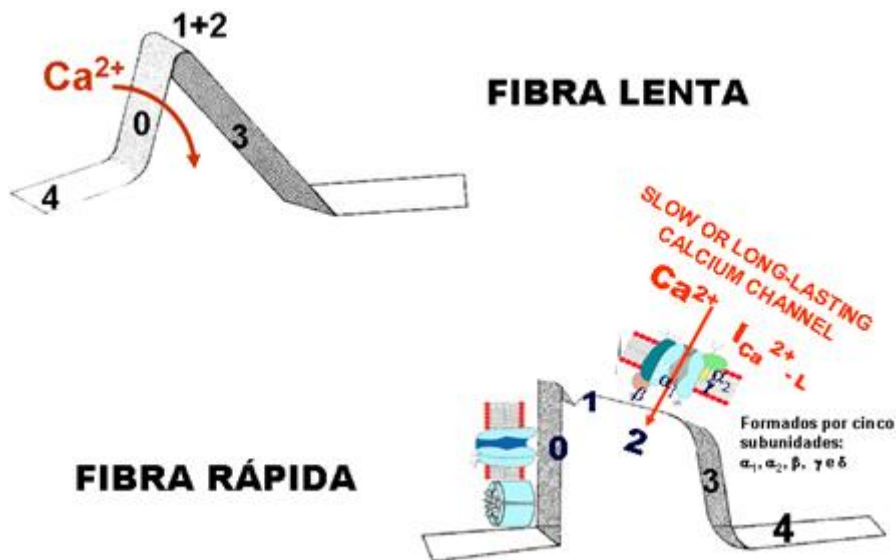
Antzelevitch et al (8) identificaram uma mutação que afeta o canal de  $Ca^{2+}$  lento na subunidade 2, por mutação no gene CACNB2b.CAvb2b no cromossomo 10p12.33 (número OMIM 600003). Os pacientes afetados mostram um ECG caracterizado por supradesnívelamento do segmento ST em precordiais

direitas e intervalo QTc relativamente curto ( $\leq 370$  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 (“hypercalcemia-like”.) Esta variante da síndrome de Brugada é considerada a síndrome de Brugada 4.

O canal de  $\text{Ca}^{2+}$  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 contráctil de atrios e ventriculos e do S-H-P. A figura 17 mostra as características do canal lento de  $\text{Ca}^{2+}$  do sarcolema na fibra lenta, onde atua na fase 0 e na rápida na fase 2.

**FIGURA 6**

**LOCAL DE AÇÃO DOS CANAIS DE  $\text{Ca}^{2+}$   $I_{\text{Ca-L}}$  “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  $\text{Na}^+$  por uma de  $\text{Ca}^{2+}$
- 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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Na}^+$  de entrada tardia e de duração demorada conhecido como corrente de janela ou estado de equilíbrio (“late  $I_{\text{Na}^+}$ ”, “steady state” or “

$\text{Na}^+$  window current”). Na doença isquêmica a inibição deste canal com ranolazine reduz a isquemia recorrente, a sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Na}^+$  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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> (defeito HERG do canal de K<sup>+</sup>) ou SQT2(10; 11).

Aflecainide - um antiarrítmico da classe IC por ocasionar bloqueio da entrada tardia de Na<sup>+</sup> 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, ter Keurs HE, Shirato K, Shimokawa H. Contribution of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 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 Ca<sup>2+</sup> channels to early afterdepolarizations induced by I<sub>Kr</sub> and I<sub>Ks</sub> 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 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.
-



## THE Calcium channels

By Andrés Pérez-Riera

Chief of electrovetorcardiografic sector

ABC Faculty of Medicine – Santo André – São Paulo – Brazil

In surface ECG the phase 2, plateau or dome corresponds to ST segment, and is also due to a polyionic mechanism; however, the main one is the  $Ca^{2+}$  cation, which enters slowly by the long lasting or L-type calcium  $I_{Ca-L}$  current.

The plateau profile of phase 2 is maintained by the opposite forces of  $K^+$  and  $Cl^-$  outflow that oppose the forces of slow inward  $Ca^{2+}$  by the slow  $I_{Ca-L}$  channel and by the  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger pump. Table 1 shows the main phase 2 channel.

TABLE 1

Main channel during phase 2 of ventricular myocardium AP				
Cation	Name of channel	$\alpha$ subunit protein	NAME OF GENE $\alpha$ subunit of gene	AP PHASE
$Ca^{2+}$	$I_{Ca(L)}$ "L-type $Ca^{2+}$ current", $Ca_n1.2$ , $\alpha_1C$ CCTL	$Ca_n1.2$	CACNA1C	Phaseslow fibers and pahserapid fibers.

$I_{Ca(L)}$  or L-type  $Ca^{2+}$  currents are made up by four homologous domains (I through IV), and each of them in turn, has 6 transmembrane segments from  $S_1$  through  $S_6$ , and pore nucleus.  $S_4$  is the main voltage sensor and pore loop between  $S_5$  and  $S_6$ . Besides, there is a long carboxylic tail.

$I_{Ca(L)}$  channels are blocked by  $Ca^{2+}$  antagonists or blockers. These drugs bind to regions III $S_5$ , III $S_6$ , and IV $S_6$  from the  $\alpha$  subunit. These are chemically classified into three large groups: phenylalkylamines, benzothiazepines, and dihydropyridines.

1) Phenylalkylamines (PAA): Its main representative is verapamil. This drug reduces HR, decreases sinoatrial, atrioventricular and negative inotropic conduction, and reduces peripheral resistance.

2) Benzothiazepines (BTZ): Its main representative is diltiazem (AV junction, verapamil is stronger than diltiazem in its negative dromotropic characteristic).

3) 1,4-dihydropyridines (DHP): stronger vasodilators, that may induce reflexive tachycardia, with less effect on myocardial contractility and no properties on the conduction system. The group is constituted by: nifedipine, nitrendipine, nisoldipine, isradipine, felodipine, amlodipine, lacidipine, and nicardipine.

$Ca^{2+}$  channels are also blocked by certain divalent ions such as manganese (Mn), cobalt (Co), nickel (Ni), cadmium (Cd), and lanthanum (to slow  $Ca^{2+}$  channels, they are opened in phase 2 by norepinephrine, isoproterenol and xanthine drugs that increase intracellular  $Ca^{2+}$  ratio).

$I_{Ca(L)}$  channel selectivity is 1000 times greater for divalent cations than for monovalent ones. This selectivity does not depend on the size, but it does on a glutamate ring in the pore called EEEE locus, in which each of the 4 P loops contributes with an E. Thus, there is a high affinity between divalent cations and the pore by the EEEE locus.

Another conditioning mechanism for phase 2 profile, is the  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger current. This cation exchanger current is processed by a mechanism called electrogenic, exchanging three



$\text{Na}^+$  molecules by one  $\text{Ca}^{2+}$ . This is the main mechanism of sarcolemmal  $\text{Ca}^{2+}$  withdrawal, essential for the relaxation of the cardiac muscle, causing a balance in inward and outward  $\text{Ca}^{2+}$ , controlling cardiac inotropism. The exchanging mechanism may work in both directions (outward and inward) and this operation depends on intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration and the potential threshold. The channel is voltage-dependent and activates on values close to  $-40$  mV.

The  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger current has three different genes:

- NCX1: In the cardiac muscle, NCX1.1 is exclusively expressed. This is a molecule with 938 amino acids and a 110 kD mass. The  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger current has 9 transmembrane segments and a large cytoplasmic loop between transmembrane 5 and 6 segments.
- NCX2.
- NCX3.

$\text{Ca}^{2+}$  velocity and amplitude may determine the formation of delayed afterdepolarizations (DADs) mainly by activation of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger current, inducing arrhythmias in the ventricle (2). The arrhythmias caused by abnormal automaticity, such as accelerated idioventricular rhythm (AIVR), junctional tachycardia, atrial tachycardia, excluding those caused by digitalis intoxication, and VT during the first five days after acute infarction, are those where there is reduction in the Maximal Diastolic Potential (MDP), corresponding to the end of phase 3 and onset of 4, and are always dependent on the slow  $\text{Ca}^{2+}$  current; therefore, cannot be suppressed by overdrive suppression. Arrhythmias triggered by early afterdepolarizations (EADs) are AP fluctuations that occur at the end of phases 2 and 3, causing triggered activity. Those of phase 2 respond to increase in inward  $\text{Ca}^{2+}$  by the slow  $I_{\text{Ca-L}}$  current (3) or by late persistent  $\text{Na}^+$  inflow during the "plateau". The latter are those of congenital long QT syndrome, variant 3 (LQT3). ST prolongation observed in this variant, shortens with the use of pacemaker to a slightly greater HR, and with beta-adrenergic stimulation by different mechanisms (4). Those of the phase of rapid repolarization occurring during phase 3 of AP by reduction of outward  $\text{K}^+$  by the  $I_{\text{K-r}}$  or  $I_{\text{K-s}}$  channels, are typical of congenital long QT syndromes, variants 2 and 1, respectively. The latter differentiate from the first by displaying  $\text{Ca}^{2+}$  release from the  $\text{Ca}^{2+}$  release current from intracellular sarcolemma or ryanodine receptor (CRC). Additionally,  $I_{\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}}$  exchanger current or cation exchanger current activation is observed by electrogenic mechanism (three  $\text{Na}^+$  molecules are exchanged by one  $\text{Ca}^{2+}$  molecules). They are characterized by occurring at low rates (bradycardia-dependent), faced with AP prolongation, and ending when repolarization has been fulfilled, and they occur in two AP levels: between 0 and  $-30$  mV and between  $-60$  to  $-70$  mV. They are suppressed by rapid ventricular pacing. Figure 12 shows the different AP profiles of epicardial, midmyocardium, and endocardial cells, in ventricular wall thickness.

FIGURE 1

AP PROFILE OF VENTRICULAR CONTRACTILE CELLS IN EPI, MESO, AND ENDOCARDIAL CELLS IN WALL THICKNESS: HETEROGENEITY

HERE FIGURA 1 SEE PORTUGUESE VERSION

AP duration of the middle layer of ventricular wall thickness is much greater (800 ms) than those of epi and endocardial cells (300 ms) (midmyocardium > endocardium > epicardium). This greater duration is due to the presence in the myocardium of M cells. These cells are anatomopathologically indistinguishable and their particular spatial-dynamic modulation indicates that M cells become manifest only under the right circumstances (5). This proper electrophysiologic behavior is characterized by:

- Wide phase 0 (greater than endo and epicardial cells); however, a little less wide than Purkinje cells.
- Phase 1 with prominent notch:  $>I_{\text{to}}$  channel concentration.
- Prolonged phase 2, much greater than endo and epicardial cells: greater AP duration of midmyocardium.
- Phase 3 much more sensitive to class II antiarrhythmic agents, because they have a weaker slow  $\text{K}^+$  outflow channel  $I_{\text{Ks}}$ .
- Stable phase 4 (nonautomatic).

Figure 2 shows a diagram with the main AP features of M cells. M cells are a mixture between Purkinje and contractile cells.

FIGURE 2

M CELLS AP CHARACTERISTICS

## HERE FIGURA 2 SEE PORTUGUESE VERSION

In hypocalcemia, usually ECG manifestations appear when ion calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) levels reach values below  $\leq 7$  mg/dl. The most significant electrocardiographic manifestation is QT interval prolongation at the expense of increase in ST segment duration with no T wave changes. Hypocalcemia can mimic long QT syndrome, variant 3 (LQT3) (6).

The upper part of Figure 14 shows an ECG strip with prolonged DII and increase in ST segment duration by hypocalcemia. In the lower part, a normal AP and ECG correlated to hypocalcemia are shown. There is AP phase 2 prolongation, and consequently, ST segment prolongation in ECG.

### FIGURE 3

#### OUTLINE OF AP CHANGES AND ECG IN HYPOCALCEMIA

## HERE FIGURA 3 SEE PORTUGUESE VERSION

On the contrary, in hypercalcemia, ST segment shortening is observed, and consequently QTc interval shortening. Figure 15 shows an outline comparing AP with surface ECG in normal conditions and in hypercalcemia.

### FIGURE 4

#### OUTLINE OF AP CHANGES AND ECG IN HYPERCALCEMIA

## HERE FIGURA 4 SEE PORTUGUESE VERSION

In hypercalcemia, Q-oTc interval shortening occurs. This the interval extends from Q wave onset until T wave onset, adjusted by heart rate.

Moreover, Q-aT interval decrease is observed: interval that extends between QRS onset until T wave apex. Values  $\leq 270$  ms are diagnostic for hypercalcemia. QoTc, QaTc sensibility to predict


$\text{Ca}^{2+}$  increase was 83% and 57% respectively, and specificity was 100% and 100% (7).

Figure 16 shows Q-oT and Q-aT intervals.

### FIGURE 5

#### IMAGE OF Q-oT AND Q-aT INTERVALS

## HERE FIGURA 5 SEE PORTUGUESE VERSION

Antzelevitch et al (8) identified a mutation that affects the slow  $\text{Ca}^{2+}$  channel in the  subunit, by mutation in the CACNB2b.Cavb2b gene, in chromosome 10p12.33 (OMIM number 600003). The patients affected show an ECG characterized by ST segment elevation in the right precordial leads and QTc interval, relatively short ( $\leq 370$  ms). Ajmaline test triggers Brugada type 1 ECG pattern. We analyzed the ECG from the mentioned paper, and we observed that the Q-aT interval is very short, consequently this mutation displays a phenotype very similar to patients with hypercalcemia. This variant of Brugada syndrome is considered Brugada syndrome 4.

The  $\text{Ca}^{2+}$ L( $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ ), L-type (slow or long-lasting) channel produces depolarization and phase 0 propagation in phase 0 of the slow fiber of the SA node and AV node, and contributes to the plateau or phase atrial and ventricular, and His-Purkinje system contractile cells. Figure 17 shows the characteristics of the slow  $\text{Ca}^{2+}$  channel of the sarcolemma in slow fibers, where it acts in phase 0 and in rapid fibers in phase 2.

### FIGURE 6

#### SITE OF ACTION OF THE $\text{Ca}^{2+}$ / $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ , L-TYPE, SLOW OR LONG-LASTING CHANNELS IN SLOW AND RAPID CELLS

## HERE FIGURA 6: SEE PORTUGUESE VERSION

$\text{I}_{\text{Ca-L}}$  currents are strongly influenced by neurotransmitters.

Another system acting in phase 2 or plateau is the  $\text{I}_{\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}}$  channel or  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger current. Its characteristics are:

- They act by a mechanism called electrogenic, that consists of exchanging three  $\text{Na}^+$  molecules by a  $\text{Ca}^{2+}$  molecule.
- They act in phase 2 or plateau of rapid fibers.
- They may act in two directions, extracellular or intracellular.
- Its operation depends on the intracellular concentration of  $\text{Ca}^{2+}$  and the potential threshold.
- Its activation is voltage-dependent and it occurs at values close to  $-40$  mV.

Finally, in phase 2, dome or plateau, the late  $\text{I}_{\text{Na}^+}$ , steady-state, or  $\text{Na}^+$  window current acts. In ischemic disease, the inhibition of this channel with ranolazine reduces recurring ischemia,  $\text{Ca}^{2+}$  overload, and electric and mechanic dysfunction (9). Local anesthetic agents and tetrodotoxin block this channel, shortening AP. Phase 2, AP plateau or dome, is prolonged in variant 3 of congenital long QT syndrome or LQT3 (OMIM:600163). This variant affects the  $\text{Na}^+$  channel by

mutation in chromosome 3 (3p21-24) in the SCN5A gene, the same one that affects Brugada syndrome (both entities are allelic). In surface ECG, it is characterized by a greater QT interval duration, at the expense of ST segment and delayed appearance of T wave, subsequent to AP phase prolongation by small delayed and persistent Na<sup>+</sup>inflow in phase 2, by delayed reopening, which explains QT interval prolongation.

Mexiletine, a class 1B antiarrhythmic agent, lidocaine-like, is much more efficient to shorten the QT interval of this LQT3 variant. In these patients, mexiletine significantly shortens QTc, thus preventing the appearance of torsades de pointes (TdP). The drug does not shorten the long QT of congenital long QT syndrome, that affects the K<sup>+</sup>channel (K<sup>+</sup>current HERG defect) or LQT2 (10;11).

Flecainide – a class IC antiarrhythmic agent- by causing delayed Na<sup>+</sup>inflow block in phase 2, seems promising for the oral management at low doses of LQT3, in patients with the DeltaKPQ mutation in the SCN5A (12).

#### References

See Portuguese version