

Ação do magnésio sobre a fibrilação ventricular

Luiz Hermínio de Aguiar Oliveira *, Eduardo Antônio Conde Garcia **

Foi estudada a ação do magnésio sobre a fibrilação ventricular eletricamente induzida em coração isolado de coelho, perfundido pela técnica de Langendorff. Foram utilizados 30 corações, divididos em 3 grupos, de acordo com as características da perfusão: grupo I, com cálcio alto; grupo II, com potássio baixo; grupo III, com sódio baixo. A fibrilação, induzida em todos os corações perfundidos com solução de Tyrode normal, foi sempre rápida e espontaneamente reversível. As modificações nas concentrações de Na⁺, K⁺ e Ca⁺⁺ na perfusão promoveram, em todos os casos, o aumento da duração da arritmia. O aumento da concentração do magnésio de 0,5 mM para 10 mM foi suficiente para impedir a persistência da arritmia em todos os experimentos realizados.

O magnésio é, depois do potássio, o cátion mais abundante no meio intracelular. Sua importância fisiológica tem sido atribuída a sua ação como co-fator de grande número de enzimas imprescindíveis para a manutenção da integridade estrutural e funcional da célula^{1,2}.

No coração, o magnésio se acha envolvido numa série de processos diretamente relacionados com os fenômenos do acoplamento excitação-contração da fibra cardíaca tais como: hidrólise de ATP, interação actina-miosina, captação e liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, fosforilação oxidativa, ativação das enzimas ATPase e adenil-ciclase, etc. Como co-fator da ATPase é essencial para o desempenho normal da membrana celular podendo influenciar a distribuição iônica entre os meios intra e extracelular e, em consequência, as propriedades elétricas da fibra cardíaca.

Diversos estudos têm demonstrado existir uma importante associação entre deficiência de magnésio e arritmias cardíacas³⁻⁹. A reposição do íon nesses casos tem sido capaz de promover a normalização do ritmo cardíaco. Todavia, o efeito do magnésio em arritmias secundárias a outros distúrbios tem sido pouco investigado. Nesse sentido, há evidências de que a administração de magnésio pode controlar arritmias secundárias à hipotermia¹⁰ e à intoxicação digitalica¹¹, que surgem mesmo em presença de níveis séricos normais do íon. Em trabalho anterior¹², levantamos a hipótese de que a alta concentração do magnésio no sangue de

“preguiças” (“*Bradipus tri-dactylus*”) poderia ser a causa de menor vulnerabilidade desses animais à fibrilação ventricular.

Os fatos citados reforçam a hipótese da antiarritmica do magnésio, entretanto, o mecanismo íntimo dessa ação não está completamente esclarecido e sua utilização terapêutica é pouco difundida.

Neste trabalho, planejamos estudar a influência do magnésio no controle da fibrilação ventricular induzida eletricamente nos corações isolados de coelhos perfundidos, com 3 soluções potencialmente arritmogênicas: alto cálcio, baixo potássio e baixo sódio.

Material e métodos

Foram utilizados 30 coelhos machos, com peso corporal abaixo de 2,5 kg, divididos em 3 grupos de 10 animais, de acordo com a composição da perfusão utilizada: grupo I (alto cálcio), grupo II (baixo potássio) e grupo III (baixo sódio).

Os animais foram sacrificados por traumatismo cervical. No coração retirado do animal foi colocada uma cânula, sendo perfundido através da aorta, imerso em banho contendo a própria solução perfusora (fig. I), seguindo o método de Langendorff. Em todos os casos, deixou-se o órgão contrair-se espontaneamente sob ritmo sinusal.

O eletrocardiograma foi registrado continuamente através de eletrodos imersos na solução do banho colocados nas proximidades do coração. Os eletrodos

Trabalho realizado no Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

* Mestre em Fisiologia. Professor-Assistente de Fisiologia da UFS. Cardiologista da Clínica Pio XII.

** Doutor em Biofísica, Professor-Adjunto de Biofísica da UFS.

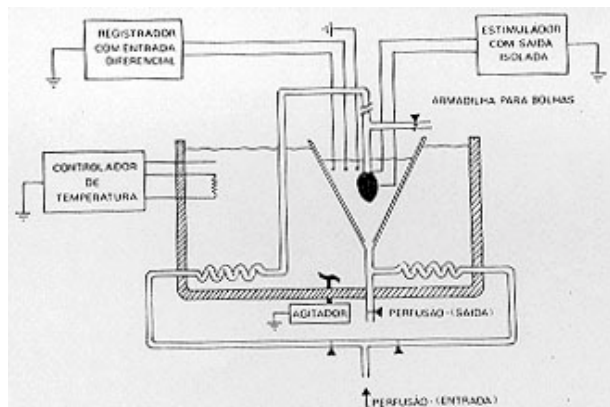


Fig. 1 - Dispositivo para perfusão de coração isolado de coelho (método de Langendorff).

foram constituídos de pequenos tubos de vidro cheios de solução de NaCl 1M, apresentando na extremidade imersa no banho um tampão de algodão hidrófilo e na extremidade oposta, um fio de prata cloretado ligado ao sistema de registro. Os sinais elétricos captados foram enviados a um amplificador HP88/1B e depois registrados em polígrafo de inscrição térmica HP 7754 B.

A fibrilação ventricular foi induzida através de estimulação elétrica aplicada por eletrodos, em forma de anzol, devidamente fixados nos ventrículos; utilizou-se gerador de pulsos (Phipps & Bird, Inc., modelo 611) acoplado a um isolador de estímulo (WP. Instruments, INC. modelo PC-1). O estimulador foi ajustado para produzir pulsos de onda quadrada com 10 volts de amplitude, 2 ms de duração e frequência de 60 Hertz durante um período de 3s.

A padronização da estimulação foi estabelecida com base em experimentos preliminares, realizados para determinar as características do estímulo capaz de induzir fibrilação ventricular nas condições experimentais do presente trabalho.

Todos os experimentos foram iniciados após um período mínimo de estabilização de 30 min, durante o qual o coração era perfundido com solução de Tyrode, mantida a 37°C e aerada com uma mistura gasosa contendo 5% de CO₂ e 95% de O₂. A solução de Tyrode utilizada tinha a seguinte composição iônica: NaCl = 13,7 mM; MgCl₂ = 0,5 mM; NaH₂PO₄ = 1,8 mM; KCl = 2,7 mM; NaHCO₃ = 12 mM; CaCl₂ = 2,7 mM; glicose = 6 mM. O seu pH₇ era de 7,18. A monitorização da temperatura do banho foi realizada através de um teletermômetro Siemens - Sirecust 322, numa faixa de precisão de ± 0,5°C.

Após estabilização do coração em solução de Tyrode normal, os ventrículos foram submetidos à estimulação elétrica padronizada que, em face da pequena massa dos corações selecionados, induziu, em todos os casos, à fibrilação ventricular espontaneamente reversível. A reversão acontecia imediatamente após a suspensão do estímulo. Em seguida, a solução de Tyrode era substituída por uma solução de Tyrode modificada, de forma a favorecer

a persistência da fibrilação. Promoveu-se um tipo de alteração iônica em cada grupo experimental estudado. No grupo I, aumentou-se a concentração do cálcio de 2,7 mM para 5,4 a 10,8 mM; no grupo II, reduziu-se a concentração do potássio de 2,7 mM para 0,67 a 0,94 mM e no grupo III, reduziu-se a concentração de sódio de 137 mM para 34,25 a 68,50 mM.

As osmolaridades das soluções contendo as concentrações extremas dos íons Na⁺, K⁺ e Mg⁺⁺ atingidas durante a perfusão foram avaliadas através de osmômetro Fisks e estão na tabela I. As soluções com baixo sódio tiveram suas osmolaridades compensadas pela adição de sacarose (Merck).

Tabela I - Osmolaridade das soluções utilizadas (miliosmol/l).

Solução	Concentração de Mg ⁺⁺ (.M)	
	0,5	10
Tyrode normal	300,66	316,00
Tyr. alto cálcio (10.8m.M)	324,00	338,10
Tyr. baixo potássio (0.35mM)	298,20	311,89
Tyr. baixo sódio (34.25mM)*	301,00	314,92

* Tyrode com osmolaridade compensada pema adição de sacarose.

Em cada grupo experimental a solução de Tyrode foi progressivamente modificada até que fosse induzida uma fibrilação ventricular de duração superior a 5 segundos. Quando a duração excedia 15 s, injetavam-se na cânula de perfusão 2 ml de MgSO₄ 300 mM, "in bolus", na tentativa de reverter a arritmia.⁴ A administração do sulfato de magnésio era repetida a intervalos regulares, até obter-se a desfibrilação ou surgir depressão importante da atividade elétrica do miocárdio. Após a desfibrilação, permitia-se nova estabilização do coração em Tyrode normal durante um período mínimo de 30 min.

Em seguida, retomava-se a perfusão com uma solução de Tyrode cuja composição iônica se mostrava capaz de favorecer a persistência da fibrilação ventricular, desde feita, contudo, aumentando-se a concentração de magnésio de 0,5 para 10 mM. Em seguida, em presença de alto magnésio (10 mM) repetiu-se a estimulação buscando-se induzir uma fibrilação ventricular duradoura e, assim, testar uma possível ação antiarritmica do íon.

Resultados

Os experimentos realizados foram planejados no sentido de se induzir, preliminarmente, uma fibrilação ventricular duradoura e, em seguida, estudar o efeito do magnésio sobre a duração dessa arritmia. Os resultados obtidos estão apresentados nas tabelas II, III e IV. Como se pode observar, as alterações promovidas na composição iônica do Tyrode normal (alto cálcio, baixo potássio e baixo sódio) favoreceram a manutenção da fibrilação ventricular em todos os corações estudados. Desses, 10 corações desfibrilaram espontaneamente, os demais foram revertidos com MgSO₄ administrado "in bolus", na cânula de perfusão (fig. 2C e 3C). Verificou-se que o aumento da concentração do magnésio de 0,5 para 10 mM

nas soluções arritmogênicas foi capaz de impedir a persistência da arritmia nas condições experimentais estudadas.

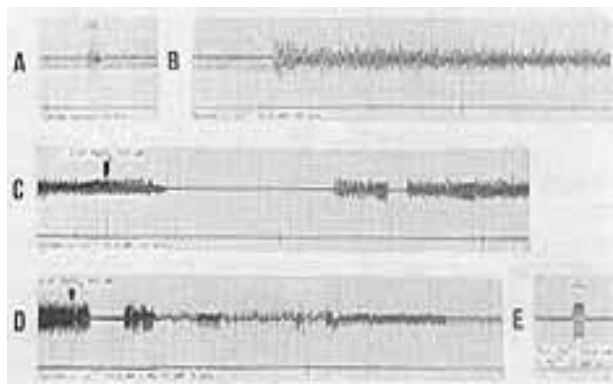


Fig. 2 - Efeito do magnésio sobre a fibrilação ventricular (FV) induzida em um coração do grupo I (alto Ca^{++}). A) perfusão com solução de tirode normal, observa-se desfibrilação espontânea, imediatamente após a suspensão da estimulação (st). B) indução de FV persistente após o aumento de Ca^{++} na perfusão. C) desfibrilação transitória provocada pela administração de $MgSO_4$ "in bolus", a cânula de perfusão. D) regularização definitiva do ritmo cardíaco após o aumento do Mg^{++} na perfusão. E) aumento do Mg^{++} na perfusão com desfibrilação espontânea após estimulação.

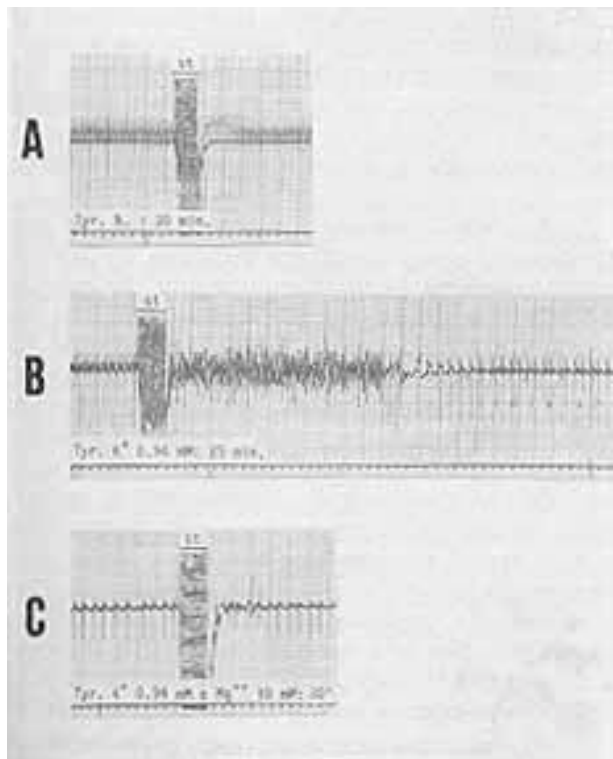


Fig. 3 - Efeito do magnésio sobre a fibrilação ventricular (FV) induzida em um coração do grupo II (baixo K^+). A) perfusão com solução de tirode normal, observa-se a desfibrilação espontânea imediatamente após a suspensão da estimulação (st). B) indução de FV persistente após a redução do K^+ na perfusão. C) aumento do Mg 110 mM com desfibrilação espontânea após a estimulação.

Em todos os corações perfundidos com alto magnésio, observou-se a recuperação espontânea do ritmo sinusal após a indução da fibrilação ventricular. Todavia, em 17 corações, antes da normalização do ritmo cardíaco ocorreram as seguintes arritmias: bloqueio atrioventricular (N=13), extra-sístole ventricular (N=6) e taquicardia ventricular (=2).

O efeito antifibrilatório do magnésio foi invariavelmente acompanhado de redução da frequência cardíaca e depressão da condução atrioventricular (AV). Outras variáveis eletrocardiográficas variaram irregularmente, dependendo das modificações nas concentrações de Na^+ , Ca^{++} e K^+ . Tais alterações começaram a se manifestar cerca de 1 minuto após o início da perfusão com alto magnésio. O tempo de perfusão necessário para se induzir à fibrilação, bem como para impedir a persistência da arritmia, foi extremamente variável, possivelmente em face das diferenças de tamanho cardíaco e da composição iônica da perfusão em cada grupo experimental. Foi observado que, 30 minutos após o retorno ao Tyrode

Tabela II - Influência do Mg^{++} sobre a fibrilação ventricular (FV) Induzida em corações Isolados de coelhos, perfundidos com solução de Tyrode com maior concentração de Ca^{++} (grupo r).

Coelho N.º	Conc. max. Ca^{++} (mM)	Resultado da estimulação	
		mg = 0,5 mM	Mg=10mM
01	8.1	FV	RS
02	8.1	FV	RS
03	5.4	FV	RS, EV, BAV
04	8.1	FV	RS
05	8.1	FV	RS, EV, BAV
06	8.1	FV*	RS, BA
07	10.8	FV*	RS
08	10.8	FV*	RS
09	10.8	FV*	RS
10	10.8	FV*	RS, EV

Conc. Máx. Ca^{++} = concentração máxima de cálcio para promover o aparecimento de FV prolongada; RS = ritmo sinusal, EV = extra-sístole ventricular; BAV = bloqueio atrioventricular; desfibrilação com $MgSO_2$ "in bolus".

Tabela III - Influência do Mg^{++} sobre a fibrilação ventricular (FV) Induzida em corações Isolados de coelhos, perfundidos com solução de Tyrode com K^+ baixo (grupo II).

Coelho N.º	Conc. min. K^+ (mM)	Resultado da estimulação	
		Mg=10mM	Mg=0,5mM
11	0-67	FV*	RS, TVP
12	0-67	FV*	RS, EV, RAV
13	0-67	FV*	RS, TVP
14	0-67	FV*	RS, BAV
15	0-67	FV	RS
16	0-94	FV*	RS, BAV, EV
17	0-94	FV*	RS, EV
18	0-94	FV*	RS
19	0-94	FV*	RS
20	0-35	FV	RS, BAV, EV

Conc. min. K^+ = concentração mínima de potássio para promover o aparecimento de FV prolongada; RS = ritmo sinusal. TVP = taquicardia ventricular paroxística; EV = extra-sístole ventricular BAV = bloqueio atrioventricular; * = desfibrilação com $MgSO$ "in bolus".

Tabela IV - Influência do Mg⁺⁺ sobre a fibrilação ventricular (FV) induzida em corações Isolados de coelhos, perfundidos com solução de Tyrode com Na⁺ baixo (grupo III).

Coelho N.º	Cone. min. Na ⁺ (mM)	Resultado da estimulação	
		Mg=0,5mM	Mg=10mM
21	34-25	FV	RS,BAV
22	102-75	FV*	RS
23	102-75	FV*	RS
24	102-75	FV	RS,BAV
25	68-50	FV	RS,BAV
26	102-75	FV*	RS,BAV
27	102-75	FV*	RS,BAV
28	68-50	FV*	RS,BAV
29	68-50	FV*	RS
30	68-50	FV*	RS

Cone. min. Na* = concentração mínima de sódio para promover o aparecimento de FV ventricular prolongada; RS = ritmo sinusal; BAV = bloqueio atrioventricular; * = desfibrilação com MgSO₄ "in bolus".

normal, o efeito antifibrilatório do magnésio ainda estava presente.

Durante a perfusão com alto magnésio constatou-se uma elevação no limiar da fibrilação ventricular, tendo sido necessário, em 12 corações, aumentar a intensidade da estimulação elétrica de 10 para 20 volts a fim de se induzir à arritmia.

Conquanto a ação antifibrilatória do magnésio tenha sido observada, indistintamente, nos 3 grupos experimentais estudados, constatou-se que o íon foi mais eficaz no controle da fibrilação induzida por alto cálcio e causou maior depressão da atividade elétrica miocárdica no grupo de baixo sódio, caracterizada pelo aparecimento de acentuada bradicardia e maior incidência de bloqueios AV.

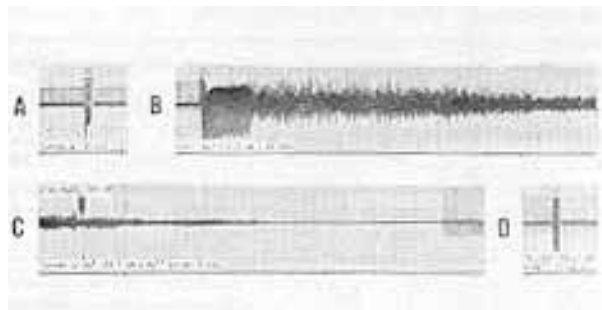


Fig. 4 - Efeito do magnésio sobre a fibrilação ventricular (FV) induzida em um coração do grupo III (baixo Na⁺). A) perfusão com tyrode normal, observa-se a desfibrilação espontânea imediatamente após a suspensão da estimulação (st). B) indução de FV persistente após a redução de Na⁺ na perfusão. C) com desfibrilação após administração de MgSO₄ "in bolus", na cânula de perfusão. D) aumento do Mg⁺⁺ na perfusão, com desfibrilação espontânea após a estimulação.

As figuras 2,3 e 4 ilustram o efeito do magnésio nos 3 grupos experimentais estudados. Cada uma delas mostra traçados eletrocardiográficos obtidos no mesmo coração, contraindo-se espontaneamente e mantido a uma

temperatura de 37°C. A seqüência experimental apresentada em cada figura é bastante semelhante: estimulação do coração em Tyrode normal induzindo-se uma fibrilação ventricular rápida e espontaneamente reversível (fig. 2 A, 3 A e 4A); alteração na composição do Tyrode para favorecer a persistência da arritmia (fig. 2 B, 3 B e 4 B); elevação da concentração do magnésio no Tyrode buscando testar a ação antiarrítmica desse íon (fig. 2E, 3C e 4D). Pôde-se constatar que as alterações promovidas nas concentrações de Ca⁺⁺, K⁺ e Na⁺ produziram o esperado aumento na duração da fibrilação ventricular e que o alto magnésio foi capaz de se contrapor aos efeitos produzidos pelo alto Ca⁺⁺, (fig. 2), baixo K⁺ (fig. 3) e baixo Na⁺ (Fig. 4). Vale chamar atenção para o experimento apresentado na figura 3, onde ocorreu desfibrilação espontânea em presença de baixo K⁺, enquanto que naqueles ilustrados nas figuras 2 e 4, a desfibrilação foi obtida às custas da administração de MgSO₄ "in bolus" pela cânula de perfusão, acompanhado da elevação da concentração do magnésio no Tyrode para 10 mM. A administração isolada de MgSO₄ "in bolus" foi insuficiente para controlar a fibrilação na presença dos fatores responsáveis pelo agravamento dessa arritmia.

Discussão

Os nossos resultados estão de acordo com os obtidos por outros autores^{10,11} e sugerem que o magnésio desempenhe importante ação antifibrilatória. Tendo como objetivo discutir os prováveis mecanismos dessa ação, faremos breve análise sobre os fatores envolvidos na gênese e manutenção da fibrilação.

A fibrilação ventricular se caracteriza por uma atividade elétrica assíncrona e caótica do músculo cardíaco, decorrente do fracionamento da onda de excitação miocárdica. O início da fibrilação tem sido atribuído a 2 mecanismos: rápida formação de impulsos gerados por um ou mais focos ectópicos e excitação repetitiva do músculo cardíaco em decorrência do mecanismo de reentrada. Tendo em vista que a rápida formação de impulsos desorganiza a atividade elétrica do miocárdio, favorecendo o aparecimento de reentrada, depreende-se que, independente do fator causal, o mecanismo básico responsável pela manutenção da arritmia é a formação de circuitos de reexcitação, hipótese admitida pela maioria dos autores^{13,14}. Por essa razão e considerando o objetivo do presente trabalho, dirigiremos a discussão para os fatores envolvidos no mecanismo de reentrada.

Para que o mecanismo de reentrada se estabeleça, é necessário que o miocárdio apresente uma certa área que não permita a propagação dos impulsos numa determinada direção (bloqueio unidirecional) e que recupere a sua excitabilidade a tempo de receber o mesmo impulso, quando esse retorna ao ponto do bloqueio. Portanto, para que a reexcitação se mantenha, é necessário que o tempo gasto na con-

dução do impulso através do circuito exceda a duração do período refratário absoluto da zona proximal ao bloqueio. Esse intervalo de tempo depende da velocidade de condução e da extensão do circuito. Sabe-se que a redução da velocidade e condução e encurtamento do período refratário são alterações que favorecem a manutenção do mecanismo de reentrada. Todavia, essas alterações podem ser compensadas por uma adequada redução do comprimento do circuito de propagação da excitação. Nesse sentido, o sistema de interconexões das fibras cardíacas adjacentes, assegura a proteção do miocárdio normal contra a assincronia da atividade elétrica, dificultando, conseqüentemente, a reentrada da excitação.

Em nossos experimentos, os efeitos das variações nas concentrações dos íons Na⁺, K⁺ e Ca⁺⁺ sobre a fibrilação ventricular confirmaram os resultados obtidos por outros pesquisadores¹³⁻¹⁷ e produziram o esperado aumento da duração desta arritmia. Por sua vez, a elevação da concentração do Mg⁺⁺ na solução de Tyrode foi capaz de se contrapor às variações citadas acima, impedindo a manutenção da fibrilação. Esses resultados confirmam a ação antifibrilatória do magnésio constatada por Buky¹⁰ e Ghany¹¹.

A análise dos fatores envolvidos na gênese e manutenção da fibrilação ventricular nos permitiu sugerir duas hipóteses sobre os prováveis mecanismos responsáveis pela ação antifibrilatória do magnésio. Uma possibilidade seria a do magnésio contribuir para uma maior uniformidade elétrica do miocárdio, tendo em vista a influência que esse íon exerce sobre a concentração citoplasmática de cálcio livre, fator determinante da resistência do acoplamento intercelular^{18,19}. Tal concentração é regulada pela bomba de cálcio, cuja eficiência depende de uma ATPase dependente de cálcio e magnésio²⁰. A outra possibilidade seria a do magnésio influenciar as características eletrofisiológicas da fibra cardíaca, modificando a velocidade de condução, o período refratário, ou ambos, de forma a impedir a formação de circuitos de reexcitação. As alterações nas características elétricas da fibra cardíaca poderiam ser atribuídas à provável ação moduladora do magnésio sobre os fluxos iônicos através da membrana celular, em face de sua ação como co-fator da ATPase^{1,2}. Os nossos resultados não nos permitem concluir sobre o real mecanismo de ação antiarritmica do magnésio, ficando o assunto a merecer estudos eletrofisiológicos apropriados para o seu esclarecimento.

Summary

The action of magnesium of ventricular fibrillation was studied in isolated Langendorff-perfused rabbit hearts.

The experiments were grouped to the Tyrode composition used the promote ventricular fibrillation: group I - high calcium; group II - low potassium; group III - low sodium. It was found that the increase in magnesium concentration of these arrhythmogenic solutions was able to antagonize the effects caused by high calcium, low potassium and low sodium on the duration of ventricular fibrillation.

Referências

1. Polimeni, P. I.; Page, E. - Magnesium in heart muscle. *Circ. Res.*, 33: 367, 1973.
2. Chipperfield, B.; Chipperfield, J. R. - Magnesium and the heart. *Am. Heart J.* 93: 679, 1977.
3. Seelig, M. S. - Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. Plenum Medical Book Company, New York and London, 1980. p. 219.
4. Szekely, P. - The action of magnesium on the heart. *Br. Heart J.* 8: 115, 1946.
5. Enselberg, D. C.; Simmons, H. G.; Mintz, A. A. - The effects of magnesium upon cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.* 39: 703, 1950.
6. Seller, R. H. - The role of magnesium in digitalis toxicity. *Am. Heart J.* 82: 551, 1971.
7. Nakiri, K.; Gregori Jr., F.; Marcial, M. B. et al. - Variação do magnésio plasmático em pacientes submetidos à circulação extracorpórea. *Arq. Bras. Cardiol.* 27: 497, 1974.
8. Iseri, L. T.; Freed, J.; Bures, A. R. - Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am. J. Med.* 58: 837, 1975.
9. Dykner, T. - Serum magnesium in acute myocardial infarction. *Acta. Med. Scand.* 207: 59, 1980.
10. Buky, B. - Effect of magnesium of ventricular fibrillation due to hypothermia. *Br. J. Anesth.* 42: 886, 1970.
11. Ghani, M. F.; Rabah, M. - Effect of magnesium chloride on electrical stability of the heart. *Am. Heart J.* 94 (5): 600, 1977.
12. Oliveira, L. H. A. - Influência da massa cardíaca e temperatura sanguínea sobre a duração da fibrilação ventricular. Tese de mestrado aprovada pela Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisiologia, 1975.
13. Zipes, P. D. - Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation*, 5-52 (supl. III): 120, 1975.
14. Surawicz, B. - Ventricular fibrillation. *Am. Heart J.* 28: 268, 1971.
15. Surawicz, B. - Role of electrolytes in etiology and management of cardiac arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 8: 364, 1966.
16. Fisch, C. - Relation of electrolyte disturbances to cardiac arrhythmias. *Circulation*, 47: 708, 1973.
17. Kleeman, K.; Singh, B. N. - Serum electrolytes and the heart. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 3 rd. McGraw-Hill, New York, 1980. p. 145-180.
18. Garcia, E. A. C. - Influência do acoplamento intercelular para a propagação da atividade elétrica miocárdica. Tese, Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1975.
19. Garcia, E. A. C.; Carvalho, A. P. - Efeitos da estimulação sobre a resistência longitudinal do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* 30: 7, 1977.
20. Vianna, A. L. P. - Interrelação entre cálcio e magnésio para a ativação da ATPase de vesículas do retículo sarcoplasmático. Tese, Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1975.