

AÇÃO DO MAGNÉSIO SOBRE O ELETROCARDIOGRAMA NORMAL

LUIZ HERMÍNIO DE AGUIAR OLIVEIRA *

Foi estudada a ação do magnésio sobre o eletrocardiograma normal em coração isolado de coelho perfundido pela técnica de Langendorff. Foram utilizados 30 corações divididos em 2 grupos de acordo com o tipo de estimulação cardíaca adotada: grupo I - coração contraindo-se espontaneamente sob ritmo sinusal (N = 20); grupo II - coração estimulado eletricamente nos átrios (N = 10). Todos os experimentos obedeceram 3 etapas: 1 - estabilização do coração em solução de tyrode normal; 2 - perfusão com magnésio em alta concentração; 3 - recuperação em tyrode normal. Observou-se que o aumento de concentração de magnésio de 0,5 mM para 10 mM foi capaz de produzir alterações significativas na atividade elétrica do coração: 1 - redução da frequência cardíaca; 2 - depressão da condução atrioventricular e intraventricular; 3 - alterações da repolarização ventricular caracterizadas por achatamento de onda T e encurtamento do intervalo QTc.

O magnésio é o segundo cátion mais abundante do meio intracelular e é imprescindível para uma série de processos diretamente relacionados aos fenômenos do acoplamento excitação - contração da fibra cardíaca tais como: hidrólise de ATP, interação actinmiosina e liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, fosforilação oxidativa, ativação das enzimas ATPase e adenilciclase, etc. Como cofator 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 a importância do magnésio na compartimentalização dos íons Na^+ , K^+ e Ca^{++} , cujos efeitos na gênese experimental de arritmias já estão bem determinados. Todavia, os prováveis efeitos eletrofisiológicos do magnésio na fibra cardíaca ainda não estão suficientemente esclarecidos.

Alguns trabalhos têm demonstrado que o magnésio é capaz de controlar, tanto arritmias cardíacas originadas pela deficiência deste íon⁸⁻¹⁰, como também aquelas secundárias a outras causas, tais como hipotermia¹¹, intoxicação digitalica¹² e alterações eletrolíticas¹¹.

Recentemente mostrou-se que o aumento da concentração do magnésio na perfusão de coração isolado

de coelhos foi capaz de prevenir e reverter a fibrilação ventricular induzida por alterações na composição iônica da perfusão utilizada: alto cálcio, baixo sódio e baixo potássio¹³. Todavia os resultados obtidos nesses experimentos não permitiram concluir sobre o mecanismo dessa ação antiarrítmica. Objetivando esclarecer esses aspectos, planejou-se no presente trabalho investigar a ação do magnésio sobre os parâmetros eletrocardiográficos do coração isolado de coelho.

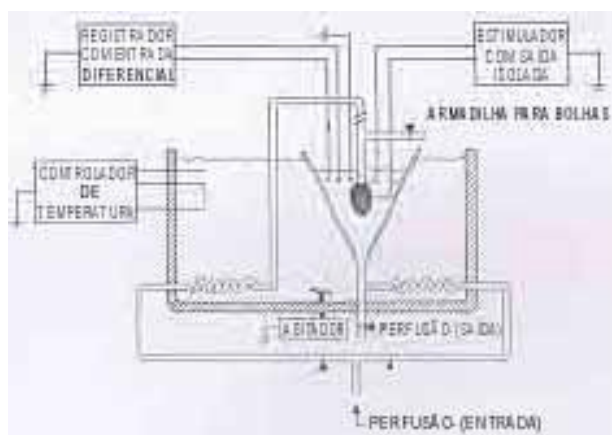
MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 30 coelhos machos com peso corporal em torno de 2 kg. Os experimentos foram divididos em 2 grupos de acordo com o tipo de estimulação cardíaca empregada: grupo I - coração comandado pelo ritmo sinusal (N = 20); grupo II - coração comandado por estimulação elétrica aplicada nos átrios (N = 10). Esse último grupo de experimentos foi realizado para se avaliar a influência da frequência cardíaca sobre a duração dos intervalos PR e QT.

Os animais foram sacrificados por traumatismo cervical. O coração removido do animal foi perfundido através da aorta e imerso em banho contendo a própria solução perfusora, segundo o método de Langendorff (fig. 1).

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



- DISPOSITIVO PARA PERFUSÃO DE CORAÇÃO ISOLADO DE COELHO (MÉTODO DE LANGENDORFF)

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

O eletrocardiograma foi registrado continuamente através de elétrodos imersos na solução do banho, colocados nas proximidades do coração. Os elétrodos 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 e depois registrado um polígrafo de inscrição térmica.

A estimulação elétrica dos corações do grupo II foi feita através de um pequeno par de elétrodos em forma de anzol devidamente fixados nos átrios: utilizou-se gerador de pulsos acoplado a um isolador de estímulo. O estimulador foi ajustado para produzir pulsos de onda retangular capazes de comandar o ritmo cardíaco a uma frequência constante durante todo o experimento.

Todos os experimentos foram iniciados após um período mínimo de estabilização de 30 minutos 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 = 137 mM; MgCl₂ = 0,5 mM; NaHCO₃ = 1,8 mM; KCl = 2,7 mM; NaHCO₃ = 12 mM; CaCl₂ = 2,7 mM, glicose = 6 mM, o seu pH era de 7,18. A osmolaridade das soluções de tyrode normal e modificada pela adição do magnésio é apresentada no quadro I. A monitorização da temperatura do banho foi realizada através de um teletermômetro, numa faixa de precisão de ± 0,5°C.

QUADRO I - Osmolaridade das soluções utilizadas.

Solução	Osmolaridade miliosmol l/l
Tyrode normal	300,66
Tyrode com Mg 5mM	306,84
Tyrode com Mg 10mM	316,00

Os experimentos obedeceram às seguintes etapas: 1 - estabilização do coração em tyrode normal durante um período mínimo de 30 minutos; 2 - perfusão com alto magnésio, 3 - recuperação do coração em tyrode normal. Nos corações sob ritmo sinusal (grupo I) a concentração de magnésio foi aumentada para 10 mM durante 60 minutos, proporcionando-se igual tempo para a recuperação em tyrode normal. Já nos corações estimulados eletricamente (grupo II) a concentração do magnésio foi aumentada para 6 mM durante 30 minutos permitindo-se igual tempo para recuperação em tyrode normal. A utilização no grupo II de uma menor concentração de magnésio bem como a redução no tempo de perfusão deveram-se ao fato de os corações estimulados eletricamente (frequência fixa) apresentarem, em presença de alto magnésio, retardo da condução A-V de tal magnitude que a onda T, inscrita tardiamente, era cavalgada pela espícula do batimento seguinte, impedindo a medida correta do intervalo QT.

O ECG foi monitorizado continuamente durante todos os experimentos, realizando-se, ao final de cada etapa experimental, registros em velocidades adequadas para uma análise detalhada dos parâmetros eletrocardiográficos. Em 10 corações do grupo I (ritmo sinusal) esse procedimento foi repetido a cada 5 minutos durante todo o experimento a fim de se avaliar a evolução das alterações eletrocardiográficas. O ATc obtido nesses experimentos foi calculado a partir da fórmula QT/RR onde RR representa a distância entre 2 complexos ventriculares consecutivos.

RESULTADOS

Grupo I - Os efeitos do magnésio, observados sobre o eletrocardiograma normal de coração isolado de coelho contraindo-se sob ritmo sinusal, estão apresentados na tabela I e figuras 2 e 3. Na tabela I, pode-se observar a variação percentual média dos parâmetros eletrocardiográficos em relação ao controle, sob influência do magnésio. Constata-se que após 60 minutos de perfusão com alto magnésio (10 mM) houve frequência cardíaca (47,5%, $p < 0,002$), alongamento do intervalo PR (44,9%, $p < 0,002$) e do complexo QRS (31,1%, $p < 0,002$) e encurtamento do intervalo QTc (11,9%, $p < 0,002$). A duração da onda P não sofreu variação significativa (16,9%, $p > 0,1$).

TABELA I - Variação percentual dos parâmetros eletrocardiográficos registrados em coração isolado de coelho em atividade espontânea, sob influência do Magnésio (10mM).

Parâmetros eletrocardiográficos	Perfusão com Mg ++10 mM	Recuperação em Tyrode normal
Frequência cardíaca (bpm)	-47,53 ± 8,90*	
Duração de P (ms)	+16,96 ± 13,55	+0,59 ± 1,62
Intervalo PR (ms)	+44,96 ± 14,13	- +2,76 ± 3,18
Duração do QRS ms	+31,14 ± 15,31*	+2,57 ± 3,85
Duração do QTc(ms)	-11,93 ± 5,83*	-2,81 ± 2,18

Os valores indicam a variação percentual da média em relação ao controle ± o desvio padrão, em 20 corações do grupo I.

* = significado ao nível de 0,02%

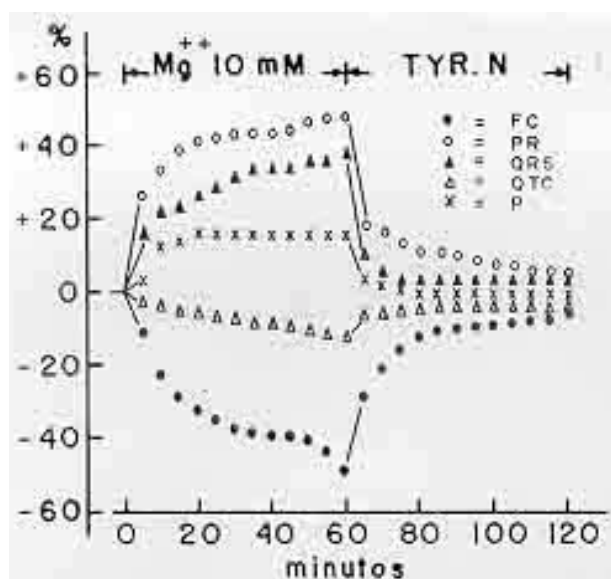


Fig. 2 - Variação percentual média dos parâmetros eletrocardiográficos, em 10 corações do grupo I durante a perfusão com alto magnésio (10 mM) e a recuperação em Tyrode Normal. FC = frequência cardíaca; PR = duração do intervalo PR; QRS = duração do QRS; QTc = duração do intervalo QT corrigido; P = duração de P.

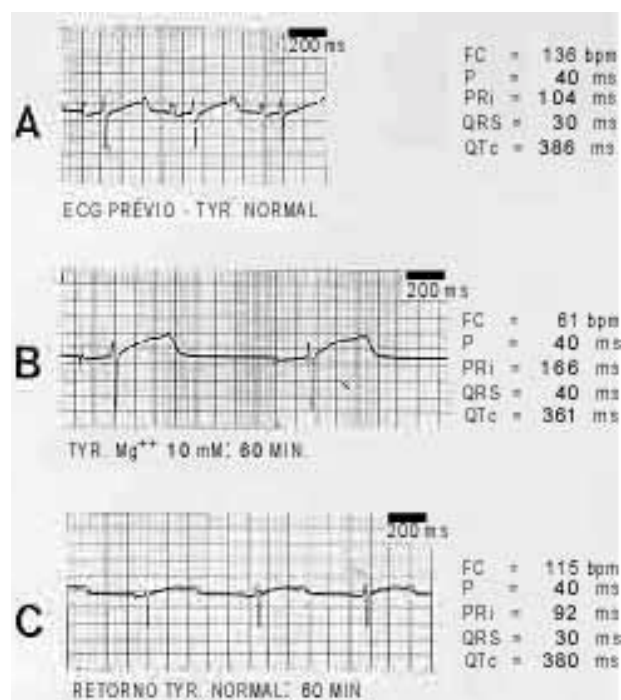


Fig. 3 - Efeito do magnésio sobre o eletrocardiograma, em coração isolado de coelho, sob ritmo sinusal. A) ACG prévio, B) 60 minutos após a perfusão com solução de Tyrode contendo 10 mM de magnésio. C) 60 minutos após o retorno à solução de Tyrode normal.

Em 10 corações desse grupo de experimentos, foram obtidos eletrocardiogramas a cada 5 minutos, a uma velocidade apropriada para estudo detalhado da evolução das alterações eletrocardiográficas acima descritas. A figura 2 ilustra os resultados obtidos, mostrando a variação percentual média dos parâmetros eletrocardiográficos, observada durante a perfusão com alto

magnésio (10 mM) e recuperação em tyrode normal. Como se pode observar, a variação máxima dos parâmetros eletrocardiográficos ocorreu nos primeiros 20 minutos de perfusão com alto magnésio, após o que houve uma tendência de estabilização dos novos valores. Já no período de recuperação constatou-se que, 10 minutos após o retorno à solução de tyrode normal os parâmetros eletrocardiográficos haviam recuperado os seus valores iniciais.

A figura 3 mostra eletrocardiogramas obtidos em um mesmo coração do grupo I nas respectivas etapas experimentais. Em A, vê-se ECO prévio à administração do magnésio, obtido após 30 minutos de perfusão do coração em tyrode normal. Em B, o ECO colhido 60 minutos após a perfusão do coração em solução de tyrode contendo 10 mM de magnésio, revela a diminuição da frequência cardíaca, alargamento do intervalo PR e complexo QRS e encurtamento do QTc. Em C, o ECG registrado 60 minutos após o retorno do coração ao tyrode normal mostra a reversão das alterações eletrocardiográficas induzidas pelo magnésio. Os valores dos parâmetros eletrocardiográficos medidos em cada etapa experimental estão apresentados à margem direita da figura.

Grupo II - A influência da frequência cardíaca sobre os valores dos intervalos QT e PR foi avaliada em 10 corações comandados por estimulação elétrica atrial. A frequência de estimulação foi fixada num valor, cerca de 10% acima da frequência espontânea. A variação percentual desses parâmetros eletrocardiográficos é mostrada na tabela II. Após 30 minutos de perfusão com alto magnésio (5 mM) houve acentuado alargamento do intervalo PR (77,1% $p < 0,002$) o qual foi reversível com o retorno do coração à solução de tyrode normal. O intervalo QT não apresentou variação significativa (3,8%, $p > 0,1$). A figura 4 mostra eletrocardiogramas obtidos em um mesmo coração do grupo II nas respectivas etapas experimentais. Em A vê-se ECG prévio à administração de magnésio obtido 30 minutos após perfusão do coração em tyrode normal. Em B, o ECO colhido 30 minutos após a perfusão com solução de tyrode contendo 5 mM do magnésio revela alargamento do intervalo PR e encurtamento do QT. Em C, o ECO registrado 30 minutos após o retorno do coração ao tyrode normal mostra a reversão das alterações eletrocardiográficas induzidas pelo magnésio. Os valores dos parâmetros eletrocardiográficos medidos em cada etapa experimental estão apresentados à margem direita da figura.

TABELA II - Variação percentual do PRi e QT registrados em 10 corações isolados de coelho sob influência do Mg (5mM), comandados com estimulação artificial.

Parâmetros eletrocardiográficos	Perfusão com Mg ⁺⁺ 5mM	Recuperação em Tyrode normal
Intervalo PR (ms)	+77,12 ± 15,00*	+4,46 ± 5-40
Duração do QT (ms)	- 3,83 ± 5,16	-1,00 ± 1,58

Os valores indicam a variação percentual da média em relação ao controle -t o desvio padrão em 10 corações do grupo II.

* = significativo ao nível de 0,02%.

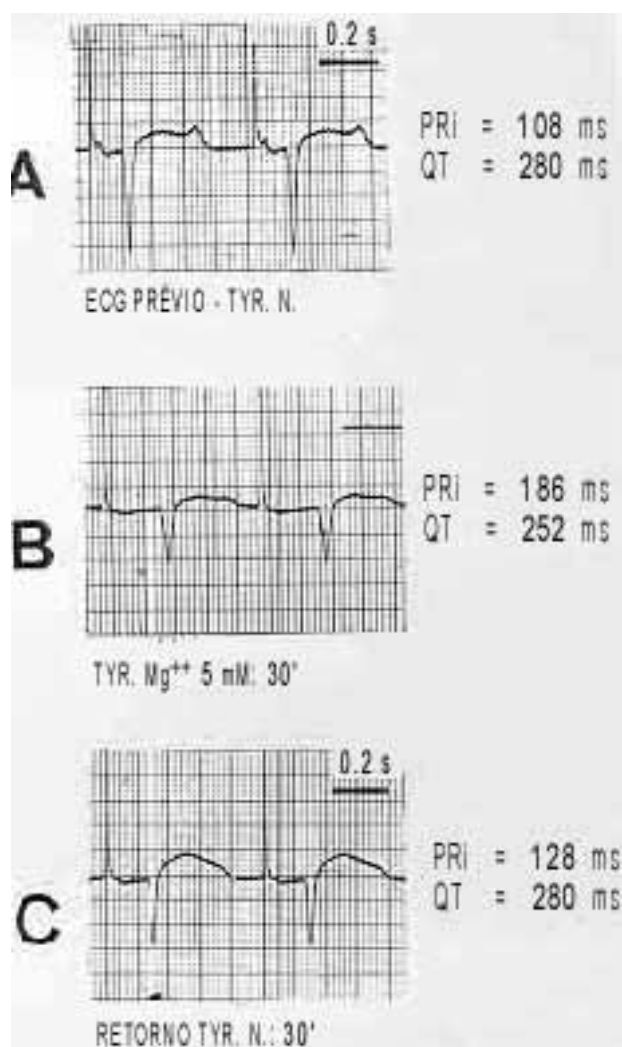


Fig. 4 - Efeito do magnésio sobre o eletrocardiograma, em coração isolado de coelho, comandado sob estimulação artificial. Frequência cardíaca: 113 bpm. A) ECG prévio. B) 30 minutos após a perfusão com solução de Tyrode contendo 5 mM de magnésio. C) 30 minutos após o retorno à solução de Tyrode normal.

DISCUSSÃO

Diversos estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que o magnésio desempenha importante papel na gênese e controle de vários tipos de arritmias cardíacas^{8,13}. Contudo, a ação do íon sobre a eletrofisiologia cardíaca permanece indefinida e as experiências realizadas até aqui não têm conseguido evidenciar um padrão eletrocardiográfico específico para as alterações de concentração do magnésio. Esse aspecto pode ser explicado pelas seguintes razões: 1 - a maioria dos experimentos tem sido realizada no organismo intacto onde o coração se encontra submetido à influência de vários parâmetros biológicos capazes de modificar o eletrocardiograma; 2 - a ação do magnésio sobre as propriedades eletrofisiológicas do miocárdio parece variar de acordo com a composição iônica do líquido extracelular e com a espécie de animal estudada¹⁴; 3 - as alterações na concentração de magnésio parecem induzir modificações

na concentração de outros íons capazes de influenciar no eletrocardiograma¹⁵.

No presente trabalho, em virtude de se ter estudado a influência do magnésio sobre o coração isolado (preparação de Langendorff), as influências relacionadas acima são minimizadas pelo fato de esse tipo de preparação proporcionar um controle mais preciso das condições experimentais utilizadas. Todavia, deve-se reconhecer que os resultados obtidos nestas circunstâncias não reproduzem necessariamente o que se passaria no coração em seu situs anatômico habitual.

Neste estudo puderam-se constatar os seguintes efeitos do magnésio sobre a atividade elétrica do coração: 1 - redução de frequência cardíaca - 2 - depressão da condução atrioventricular e intraventricular; 3 - alterações da repolarização ventricular, reveladas por achatamento da onda T e encurtamento do intervalo QT. Os efeitos observados sobre a frequência espontânea do nódulo sinusal e velocidade de condução são concordantes com os dados encontrados na literatura¹⁶⁻¹⁹. Os resultados obtidos por Smith e col.¹⁶ em cães submetidos à administração intravenosa de sulfato de magnésio reproduzem a seqüência das alterações eletrocardiográficas observadas na maioria dos experimentos realizados, exceto para concentração do magnésio inferior a 5 mEq/l. Para concentração de magnésio acima de 5 mEq/l esses autores observaram progressiva redução de frequência cardíaca, alargamento do intervalo PR e dos complexos ventriculares, o que coincide com as nossas observações.

No que concerne aos efeitos do magnésio sobre a repolarização ventricular os dados da literatura são contraditórios. Todavia, os resultados obtidos no presente trabalho apoiam os achados de Dyckner¹⁷, Iseri¹⁸, Davis e Ziadyg¹⁹. Tanto Dyckner como Iseri mostraram em diversas situações clínicas, uma importante associação entre a depleção de magnésio e o alargamento do intervalo QT. Já Davis e col. mostraram que a administração oral de cloreto de magnésio em pacientes cardiopatas provoca a redução dos intervalos QTc e QUc e normalização do segmento ST e onda T.

Tendo em vista que a depressão de frequência espontânea do nódulo sinusal, secundária à administração de magnésio, poderia influenciar na duração de intervalo PR e QT, realizaram-se experimentos em um grupo de coração (grupo II) mantidos à frequência cardíaca constante sob estimulação elétrica apropriada. Os resultados obtidos nesse grupo nos permitiram comprovar que as alterações na duração do PR e QT eram secundárias à administração de magnésio. A estimulação do coração com frequência constante contribuiu para o agravamento dos distúrbios de condução atrioventricular nesse grupo experimental, evidenciado pelo surgimento de bloqueios da condução A-V de graus mais avançados do que aqueles obtidos no coração sob ritmo sinusal espontâneo. Esses achados levaram a reduzir a concentração de magnésio,

na perfusão, de 10 para 5 mM, e diminuir o tempo máximo de perfusão de 60 para 30 minutos, objetivando a conclusão dos experimentos sem aparecimento de graus avançados de bloqueios A-V ou mesmo parada cardíaca. Provavelmente em decorrência de redução na concentração de magnésio e do tempo de perfusão, esse grupo de coração não apresentou alterações significativas na duração do intervalo QT.

O efeito do magnésio sobre a frequência cardíaca e condução atrioventricular levaram a supor que o íon exerça uma ação depressora sobre a resposta lenta do miocárdio. Por outro lado, a diminuição da velocidade de condução no átrio e ventrículos sugere uma inibição do componente rápido do potencial de ação. Contudo a metodologia experimental empregada no presente trabalho não nos permite concluir sobre esses aspectos de importância fundamental para o esclarecimento da ação do magnésio sobre as arritmias cardíacas. Em trabalho anterior mostrou-se que o magnésio era capaz de prevenir e interromper a fibrilação ventricular induzida experimentalmente, o que fez supor que o magnésio fosse capaz de dificultar a formação de circuitos de reentrada da excitação. Essa hipótese, contudo, não pôde ser confirmada no presente trabalho porquanto os resultados obtidos sugerem que o íon exerce ação antagônica sobre o mecanismo de reentrada, já que retarda a velocidade de condução e encurta o tempo de repolarização ventricular, ficando o assunto a merecer estudos eletrofisiológicos apropriados para a sua elucidação.

SUMMARY

The effect of magnesium on a normal electrocardiogram was studied in isolated Langendorff perfused rabbit hearts.

The experiments were grouped according to generator stimuli of cardiac contraction: group I - (N = 20) sinus pacemaker; group II - (N = 10) external electrical stimulation. It was found an increase in magnesium concentration from 0.5 mM to 10 mM was able to induce important

electrocardiographic changes: 1) reduction of the cardiac rate; 2) delay in the AV and intraventricular conduction; 3) reduction in amplitude of the R wave and decrease of the QT interval.

REFERÊNCIAS

1. Ponimemi, P. I.; Page, E. - Magnesium in heart muscle. *Circ. Res.* 33: 367, 1973.
2. Chipperfield, B.; Chipperfield, J. R. - Magnesium and heart. *Am Heart J.* 93: 679, 1977.
3. Surawicz, B. - Role of electrolytes in etiology and management of cardiac arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 8: 364, 1966.
4. Surawicz, B. - Relation between electrocardiographic and electrolytes. *Am. Heart J.* 73: 814, 1967.
5. Fisch, C. - Relation of electrolyte disturbances to cardiac arrhythmias. *Circulation*, 67: 408, 1973.
6. Surawicz, B. - Electrolytes and the electrocardiogram. *Postgrad. Med.* - 55: 123, 1974.
7. Kellman, K.; Singh, B. N. - Serum electrolytes and heart. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolytes Metabolism* New York, McGraw-Hill, 1980, p. 145.
8. Enselberg, C. D.; Simmons, H. G.; Mintz, A. A. - The effects of magnesium upon cardiac arrhythmias. *Am Heart J.* 39:703, 1950.
9. Chadda, K. D.; Gupta, P. K.; Lichstein, E. - Magnesium in cardiac arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 287: 1102, 1972.
10. Ghani, F. M.; Rabah, M. - Effect of magnesium chloride on electrical stability of the heart. *Am. Heart J.* 94: 600, 1977.
11. Burky, B. - Effect of magnesium on ventricular fibrillation due to hypothermia. *Br J Anaesth.* 42: 886, 1970.
12. Sellar, R. H. - The role of magnesium in digitalis toxicity. *Am. Heart J.* 82: 551, 1971.
13. Oliveira, L. H. A. - Ação do magnésio sobre a fibrilação ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.* 42: 339, 1984.
14. Shinls, M. E. - Experimental production of magnesium deficiency in man. *Am. N. Y Acad. Sci.* 162: 847, 1969.
15. Shine, K. I.; Douglas, A. M. - Magnesium effects in rabbit ventricle. *Am. J. Physiol.* 228: 1545, 1975.
16. Smith, P. K.; Winkler, A. W.; Hoff, H. E. - Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intravenous injection of magnesium salts. *Am. J. Physiol.* 126: 720, 1939.
17. Dyckner, T. - Serum magnesium in acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 207: 591, 1980.
18. Iseri, L. T.; Freed, J.; Bures, A. R. - Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am J Med.* 58: 837, 1975.
19. Davis, W. H.; Ziady, F. - The effect of oral magnesium chloride therapy on the QTc and QUC intervals of the electrocardiogram. *S. Afr. Med. J.* 15(Apr.), 1978.