
Nav 1.5 - principal canal de sódio cardíaco, mas com presença no sistema nervoso

Mani Indiana Funez *

Mariane Aparecida da Silva Marques **

Retomando nossos editoriais acerca dos Canais de Sódio Voltagem-Dependentes (Nav)... são membros de uma grande e importante família de proteínas classificadas como canais iônicos, que desempenham um papel essencial na função neuronal e não neuronal, sendo responsáveis pela iniciação e propagação de potenciais de ação em células excitáveis, permitindo o influxo de íons de sódio. Os Nav's são grandes proteínas transmembranares, compostas por uma subunidade α e uma ou mais subunidades auxiliares.

Nove isoformas de subunidades α foram identificadas e funcionalmente expressas, que são codificadas por diferentes genes que originam nove subtipos de Nav (Nav 1.1 – Nav 1.9). A subunidade α também contém sítio de ligação para fármacos anestésicos locais, antiarrítmicos e antiepilépticos e para vários grupos de neurotoxinas que podem alterar marcadamente as funções do canal.

O Nav 1.5 é o principal canal de sódio cardíaco e, por sua vez, o coração também é o órgão onde possui maior expressão. É importante na geração e propagação de potenciais de ação na atividade eletrofisiológica do tecido cardíaco. Também está demonstrado que existem variantes do Nav 1.5 expressos no tecido cerebral. Um total de nove isoformas de Nav 1.5 foram identificadas, sendo algumas destas encontradas em tecidos do córtex de ratos adultos e neonatais.

O bloqueio de Na^vs foi realizado com sucesso na clínica, permitindo o controle dos processos patológicos que ocorrem em diversas condições, como dor crônica, epilepsia e arritmias cardíacas.

Estudos relatam que os efeitos antianginosos da ranolazina são produzidos pelo bloqueio da corrente de sódio tardia associada ao canal de sódio voltagem-dependente Nav1.5.

O uso do opioide oxicodona para o tratamento de dor crônica leva a aumento de canais Nav 1.5 em estados inativados, o que, em última análise, contribui para impedir a atividade neuronal e certamente para o efeito analgésico. Embora as concentrações necessárias para provocar arritmia cardíaca in vitro sejam comparativamente altas, alguns pacientes sob tratamento prolongado com oxicodona, assim como dependentes químicos (o que não se configura um problema significativo no Brasil), podem sofrer de efeitos colaterais cardíacos severos, induzidos pelos efeitos lentos da oxicodona em Nav1.5.

Assim, tanto a modulação não seletiva dos canais de sódio quanto a modulação de Nav 1.5, podem estar associadas a efeitos indesejáveis, sendo a

toxicidade cardíaca devido à inibição dos canais Nav 1.5 um relevante ponto a ser observado e que necessita de mais estudos.

Os estudos acerca de Nav 1.5 e suas variantes são importantes para o discernimento e conhecimento das suas funções, tanto como possível alvo terapêutico no tratamento da dor, devido a existência desse tipo de canal iônico no sistema nervoso, quanto para estudos de possíveis efeitos indesejáveis resultantes de sua inibição.

Referências bibliográficas:

- Bagal, S. K., Chapman, M. L., Marron, B. E., Prime, R., Storer, R. I., & Swain, N. A. (2014). Recent progress in sodium channel modulators for pain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(16), 3690-3699.
- Gould, H. J., Soignier, R. D., Cho, S. R., Hernandez, C., Diamond, I., Taylor, B. K., & Paul, D. (2014). Ranolazine attenuates mechanical allodynia associated with demyelination injury. *Pain Medicine*, 15(10), 1771-1780.
- Nieto, F. R., Cobos, E. J., Tejada, M. Á., Sánchez-Fernández, C., González-Cano, R., & Cendán, C. M. (2012). Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain. *Marine Drugs*, 10(2), 281-305.
- Wang, J., Ou, S. W., & Wang, Y. J. (2017). Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system. *Channels*, 11(6), 534-554.
- Wang, J., Ou, S. W., Bai, Y. F., Wang, Y. J., Xu, Z. Q. D., & Luan, G. M. (2017). Multiple Nav1.5 isoforms are functionally expressed in the brain and present distinct expression patterns compared with cardiac Nav1.5. *Molecular medicine reports*, 16(1), 719-729.

* Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

** Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília