

ALTERAÇÃO DO NÍVEL OPERACIONAL DOS BARORRECEPTORES SOB A AÇÃO DO VERAPAMIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

RAFAEL LEITE LUNA, LEON ARSLANIAN, EDUARDO MARMO DE SOUZA, PAULO SÉRGIO DE OLIVEIRA

O objetivo do trabalho é explicar por que o verapamil, quando usado sob a forma de infusão venosa seqüencial, por alguns dias, é capaz de tornar o paciente, antes resistente, novamente sensível aos medicamentos anti-hipertensivos convencionais. O método empregado foi o teste de avaliação funcional dos barorreceptores com a fenilefrina, antes e depois da série de infusões. O estudo foi feito em dez pacientes portadores de hipertensão resistentes ao tratamento convencional. O teste mostrou em todos os casos, uma resposta vagal linearmente dependente da elevação da pressão sistólica. Todos os pacientes, após a série de infusões venosas de verapamil,

apresentavam no teste, uma resposta da pressão que se iniciava em nível muito mais baixo, indicando que o arco reflexo estava, neste momento, reajustado em níveis mais inferiores; também, depois das infusões seriadas com o verapamil, o teste mostrou uma bradicardia reflexa e uma maior inclinação da linha de regressão, indicando nesta situação terapêutica, uma maior sensibilidade dos barorreceptores. A infusão seqüencial diária do verapamil altera os níveis operacionais dos barorreceptores, reajustando inferiormente o nível da resposta pressórica e aumentando a sensibilidade dos mesmos.

Arq. Bras. Cardiol. 51/4: 297-303—Outubro 1988

Sabe-se, hoje em dia, que o verapamil é capaz de bloquear a entrada do cálcio na membrana da fibra lisa¹. Os vasos de resistência são muito sensíveis aos bloqueadores de cálcio; a contração do músculo vascular liso depende da disponibilidade de íons de cálcio para ativar o trifosfato de adenosina miofibrilar². No passado usamos, com sucesso, uma solução de verapamil, sob a forma de infusões intravenosas diárias, em pacientes que eram resistentes a vários esquemas medicamentosos anti-hipertensivos³; a infusão, 25 mg de verapamil diluídos em 100 ml de soro glicosado e injetados em 10 minutos, foi dada em 11 pacientes com hipertensão resistente, diariamente, até que a pressão diastólica se mantivesse por mais de 24 horas abaixo de 100 mmHg; os pacientes continuavam com a sua melhor medicação oral convencional, previamente estabelecida, durante e depois das infusões seqüenciais de verapamil⁴. O número de infusões variou, neste experimento, de 3 a 10; para nossa surpresa, a pressão destes pacientes continuou controlada de 30 a 120 dias após a última infusão, usando-se somente a medicação oral convencional. Como já havia um estudo experimental a respeito dos efeitos do verapamil no mecanismo reflexo da regulação da pressão arterial, o qual atribuía o fato da pressão arterial permanecer por lon-

go tempo controlada, ao reajuste dos barorreceptores⁵, testamos, em 5 pacientes com hipertensão resistente, a função dos barorreceptores com angiotensina II, antes e após o uso de verapamil. Notamos neste experimento, que o verapamil era capaz de reajustar os barorreceptores em um nível mais baixo, tornando-os responsivos às elevações da pressão arterial. Todavia, quando aumentamos o número de pacientes, de 5 para 10, o teste de avaliação dos barorreceptores com angiotensina II fracassou em 3 casos, o que atribuímos a inibição da resposta vagal, própria do comportamento da angiotensina II em alguns pacientes⁶.

Concebemos então, um estudo semelhante, porém usando fenilefrina em vez de angiotensina II, para testar a função do reflexo barorreceptor, antes e depois da injeção seqüencial intravenosa da solução de verapamil. A fenilefrina é um agonista alfa-adrenérgico semelhante a adrenalina e a efedrina; é ela um agente simpaticomimético sintético que produz uma constrição arteriolar mais intenso do que com a adrenalina ou a efedrina, baixando a freqüência cardíaca sem produzir arritmias; não há, com a fenilefrina, constrição venosa importante e, sua principal característica, é que ela aumenta a irrigação arterial coronária. Usualmente, com a dose de 150 mcg, a pressão sistólica

Trabalho do Instituto de Pós Graduação Médica Carlos Chagas. Disciplina de Cardiologia.

se eleva de 20 para 40 mmHg, dando uma relação linear entre a elevação da pressão arterial e a diminuição da frequência cardíaca. O teste funcional dos barorreceptores com a fenilefrina não tem o inconveniente já descrito com a angiotensina II, permitindo, deste modo, uma melhor avaliação do sistema reflexo depois do uso do verapamil. Este modelo experimental poderia testar a hipótese de que o verapamil é capaz de modificar o arco reflexo, de tal modo que o paciente se tornasse responsivo a medicação convencional. O teste da fenilefrina pode elevar a pressão sanguínea de modo rápido e por curto período de tempo, induzindo o barorreceptor a responder com uma bradicardia de curta duração.

Repetindo, o nosso objetivo era tentar esclarecer o mecanismo de ação do verapamil, dado em infusão venosa, tornando os pacientes, antes resistentes à medicação convencional, daí em diante, sensíveis a ela.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Escolhemos dez pacientes portadores de hipertensão grave que não tinham respondido aos melhores esquemas terapêuticos anti-hipertensivos; de qualquer modo, continuaram eles com o esquema medicamentoso que nos pareceu mais adequado ao controle de suas pressões arteriais, durante todo este experimento e mesmo depois dele.

Os pacientes eram quatro homens e seis mulheres, cujas idades variavam de 32 a 61 anos, sendo quatro de cor branca e seis de cor não-branca, todos eles portadores de hipertensão primária.

A metodologia usada neste ensaio obedeceu a seguinte seqüência: 1) cada paciente era levado, durante a manhã, ao laboratório de hemodinâmica, para ser submetido ao primeiro teste de avaliação dos barorreceptores; 2) cada paciente era estudado na posição supine, sem qualquer sedação e depois de uma refeição matinal; 3) um cateter era introduzido na artéria braquial e, a pressão sanguínea e um eletrocardiograma, eram registrados simultaneamente, nas velocidades de 10 a 25 mm/s; 4) uma injeção de 150 mcg de fenilefrina era feita "em bolo"; 5) era observada uma elevação rápida da pressão arterial e, ao mesmo tempo, uma queda da frequência cardíaca, indicando o funcionamento do arco barorreflexo (fig. 1); 6) a elevação da pressão arterial e a queda da frequência cardíaca eram desenhados num diagrama de dispersão, do seguinte modo: a variação da pressão sistólica era marcada na abscissa e, a frequência, representada pela variação do intervalo R-R, era marcada na ordenada do diagrama; a relação linear era calculada e a linha de regressão obtida em cada teste da fenilefrina era desenhada; 7) a inclinação da linha de regressão era calculada para cada paciente e em cada teste e, este cálculo, era baseado na seguinte fórmula: $I = DR - R/D$ pressão sistólica; 8) nos dias seguintes, mantida a

medicação oral convencional, os pacientes eram tratados com infusões diárias de verapamil como foi descrito na introdução; as infusões continuavam, até que a pressão diastólica se mantivesse por mais de 24 horas abaixo de 100 mmHg; daí em diante, o paciente era mantido somente com a medicação oral convencional, como já dissemos, e um novo teste de fenilefrina era realizado, tendo-se cuidado de usar a mesma técnica na sua repetição; 9) os dados obtidos no segundo teste da fenilefrina eram desenhados, exatamente como no primeiro, num diagrama de dispersão e, este segundo teste, comparado com o outro; duas funções eram analisadas nesta comparação: o nível de resposta do arco barorreflexo (reajuste do arco reflexo), antes e depois do verapamil, e o grau de sensibilidade do barorreflexo, também antes e depois do verapamil.

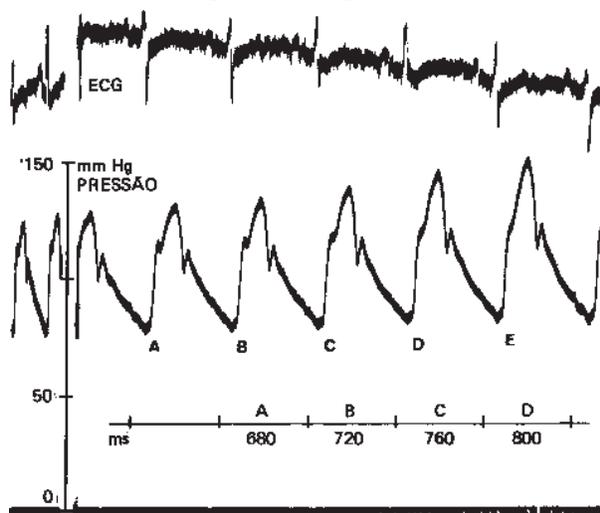


Fig. 1—Traçado de um teste de avaliação funcional dos barorreceptores com elevação da pressão e conseqüente bradicardia.

O reajuste do reflexo, tal como descrito em 1956, é expresso pela mudança da posição da linha de regressão no segundo teste, mantido, contudo, seu paralelismo em relação a posição da linha de regressão do primeiro teste. A mudança da inclinação da linha de regressão do segundo teste em relação ao primeiro indica uma alteração na sensibilidade do reflexo.

A análise estatística calculou a média, o desvio padrão, a variância, o erro-padrão da média, o intervalo de confiança da média e os valores de *t* e de *p* das três variáveis estudadas, respectivamente, a pressão sistólica, o intervalo R-R e a inclinação da linha de regressão, todas elas antes e depois do tratamento. A comparação entre as variáveis, antes e depois do verapamil, foi feita através do teste *t* de Student, para populações dependentes (teste *t* pareado), por causa do pequeno número de casos.

A correlação entre a variação da pressão sistólica (*x*) e a variação do intervalo R-R (*y*), durante o teste de avaliação funcional dos barorreceptores, antes e depois do tratamento, foi realizada, calculando-se o coeficiente da correlação de Pearson (*r*), o coeficiente de regressão (*b*), a constante de regressão (*a*) e o coefi-

ciente de determinação de Pearson (r^2)⁸. Como o coeficiente de correlação também tem um erro padrão, usamos o teste t de Student com (n-2) graus de liberdade, com a finalidade de comparar as inclinações das linhas de regressão, antes e depois do tratamento com verapamil.

Para a análise estatística foi estabelecido um nível de significância da ordem de 5% ($p < 0,05$). Todo o cálculo estatístico foi feito num computador Apple II e de 64 K, usando-se o programa Visicalc.

O modelo estatístico mais simples usado para avaliar a correlação linear, é aquele que expressa y (frequência cardíaca) como uma função linear de x (pressão sistólica), isto é, dados n pares de valores (x₁, y₁).... (x_n, y_n) admite-se que y_i = -x_i na prática, contudo, são encontradas algumas discrepâncias. Para ajustá-lo usamos o método dos mínimos quadrados⁹, que tem uma firme base estatística.

A sensibilidade do reflexo barorreceptor foi expressa pela inclinação da linha de regressão e o resultado foi considerado confiável se $p < 0,05$ e o coeficiente de correlação maior que 0,60.

RESULTADOS

Vamos descrever primeiro o comportamento da pressão arterial antes e depois da última injeção de verapamil e o número de infusões que cada paciente necessitou, para normalizar a pressão diastólica (tab I).

TABELA I — Pressão arterial sistólica e diastólica em mmHg.

| Paciente | Antes do tratamento | Depois do tratamento | Nº de infusões |
|----------|---------------------|----------------------|----------------|
| 1 | 257/151 | 151/98 | 9 |
| 2 | 251/131 | 142/93 | 6 |
| 3 | 163/124 | 128/85 | 4 |
| 4 | 174/119 | 135/88 | 4 |
| 5 | 221/133 | 147/95 | 6 |
| 6 | 227/123 | 143/98 | 6 |
| 7 | 161/120 | 125/82 | 3 |
| 8 | 210/131 | 131/88 | 10 |
| 9 | 179/124 | 148/90 | 5 |
| 10 | 248/143 | 148/99 | 8 |
| Média | 205/129 | 148/99 | 6 |

A tabela I mostra a pressão arterial dos pacientes antes das injeções seqüenciais de verapamil e 24 horas depois da última infusão; a última coluna mostra o número de infusões que foram necessárias para normalizar a pressão arterial; se calcularmos a percentagem da queda de pressão sistólica média vamos encontrá-la em 32,3% e, da diastólica, em 29,5%.

A tabela II constitui uma análise estatística dos números apresentados, demonstrando uma significância estatística ($p < 0,001$) na queda da pressão arterial após o tratamento.

A análise do intervalo de confiança mostra a importância da queda da pressão arterial; antes do tratamento com verapamil o limite do intervalo de confiança

TABELA II — Análise estatística da variação da pressão sistólica antes e depois do tratamento.

| | Pressão sistólica antes | Pressão sistólica depois |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Média | 205,5 mmHg | 139,8 mmHg |
| Desvio-padrão | + 34,5 | + 9,3 |
| Variância | 1194,3 | 86,4 |
| Erro-padrão da média | 11,1 | 3,0 |
| Intervalo de confiança da média | 180,7 a 230,2 | 133,1 a 146,4 |

t 7,3; P < 0,001

era de 180,7 mmHg e, após o tratamento, o nível superior do mesmo intervalo era de 146,4 mmHg; a queda da pressão arterial foi então, estatisticamente, muito significativa.

A tabela III mostra o resultado da variação do intervalo R-R e da variação da pressão sistólica, no teste da fenilefrina realizado antes do tratamento com o verapamil.

A tabela IV mostra os mesmos resultados do teste da fenilefrina após o tratamento com o verapamil; vemos, nesta tabela, que a pressão sistólica média está agora situada em 140 mmHg quando, antes do bloqueador de cálcio, ela estava em 203 mmHg, mostrando que o ponto inicial da linha de regressão está desviado para a esquerda.

A análise comparativa da variação do intervalo R-R nas tabelas III e IV, que representam, respectivamente, os períodos antes e depois do tratamento com

TABELA III—Resultado da variação do intervalo R-R e da pressão sistólica, no teste da fenilefrina, antes do tratamento com verapamil.

| Paciente | Variação do intervalo R-R (ms) | | Variação da pressão sistólica (mmHg) | |
|----------|--------------------------------|------|--------------------------------------|------|
| | De | para | De | para |
| 1 | 760 | 960 | 259 | 283 |
| 2 | 680 | 920 | 210 | 245 |
| 3 | 760 | 880 | 164 | 201 |
| 4 | 800 | 1000 | 171 | 216 |
| 5 | 880 | 1000 | 215 | 252 |
| 6 | 720 | 840 | 231 | 259 |
| 7 | 600 | 760 | 154 | 188 |
| 8 | 720 | 920 | 206 | 251 |
| 9 | 680 | 840 | 186 | 232 |
| 10 | 640 | 880 | 240 | 274 |
| Média | 724 | 900 | 203 | 239 |

TABELA IV—Resultado da variação do intervalo R-R e da pressão sistólica, no teste da fenilefrina, após o tratamento com o verapamil.

| Paciente | Variação do intervalo R-R (ms) | | Variação da pressão sistólica (mmHg) | |
|----------|--------------------------------|------|--------------------------------------|-----|
| | De | a | De | a |
| 1 | 720 | 1060 | 154 | 186 |
| 2 | 820 | 1180 | 141 | 164 |
| 3 | 880 | 1180 | 123 | 167 |
| 4 | 760 | 1040 | 140 | 161 |
| 5 | 720 | 960 | 152 | 186 |
| 6 | 680 | 900 | 139 | 169 |
| 7 | 800 | 1120 | 125 | 155 |
| 8 | 780 | 1080 | 136 | 168 |
| 9 | 760 | 1040 | 145 | 179 |
| 10 | 680 | 960 | 150 | 175 |
| Média | 758 | 1042 | 140 | 174 |

verapamil, mostra uma acentuada bradicardia no segundo teste; podemos verificar a mesma informação, dada de outra maneira, pela inclinação da linha de regressão, na tabela.

Se analisarmos atentamente a tabela V veremos que a inclinação da linha de regressão mudou de 5,09 ms/mmHg antes do verapamil, para 9,49 ms/mmHg depois do tratamento. Este resultado mostra que a inclinação da linha de regressão sobre a abscissa (pressão sistólica) se alterou, indicando um aumento da sensibilidade do barorreflexo após o tratamento com verapamil.

A tabela VI representa a análise estatística da variação média do intervalo R-R (ms), antes e depois do tratamento com verapamil.

Esta análise estatística dá ênfase a uma importante alteração no comportamento do arco reflexo após as infusões seqüenciais com verapamil. Vemos que a mudança tem significado estatístico ($p < 0,001$) se comparamos a variação média do intervalo R-R medido antes e depois do tratamento. Do mesmo modo, o intervalo de confiança da média mostra que o comportamento do seu nível inferior, depois do verapamil (246,5 ms) é muito mais alto do que o seu nível superior antes do tratamento (209,5 ms).

A tabela VII apresenta a análise estatística da inclinação da linha de regressão (em ms/mmHg), antes e depois do tratamento com verapamil.

Há uma diferença estatística ($p < 0,001$) entre a inclinação da linha de regressão antes (5,0 ms/mmHg) e depois (9,4 ms/mmHg) do tratamento com verapamil. Novamente, o comportamento do intervalo de confiança

TABELA V—Variação média do intervalo R-R, pressão sistólica e inclinação da linha de regressão (I) antes e após o tratamento com verapamil.

| Paciente | Antes do tratamento | | | Depois do tratamento | | |
|----------|---------------------|-----------|-------------|----------------------|-----------|-------------|
| | R-R (ms) | PS (mmHg) | I (ms/mmHg) | R-R (ms) | PS (mmHg) | I (ms/mmHg) |
| 1 | 200 | 24 | 8,72 | 340 | 32 | 9,59 |
| 2 | 240 | 35 | 6,72 | 360 | 23 | 14,60 |
| 3 | 120 | 37 | 3,34 | 200 | 44 | 4,58 |
| 4 | 200 | 45 | 4,12 | 280 | 21 | 13,54 |
| 5 | 120 | 37 | 3,46 | 240 | 34 | 6,79 |
| 6 | 120 | 38 | 4,42 | 220 | 30 | 6,50 |
| 7 | 160 | 34 | 4,51 | 320 | 30 | 10,24 |
| 8 | 200 | 45 | 4,51 | 320 | 32 | 9,62 |
| 9 | 160 | 39 | 4,26 | 280 | 34 | 8,24 |
| 10 | 240 | 34 | 6,86 | 280 | 25 | 11,19 |
| Média | 176 | 36 | 5,09 | 284 | 30 | 9,49 |

TABELA VI — Análise estatística da variação média do intervalo R-R antes e depois do tratamento.

| | Antes do tratamento | Depois do tratamento |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|
| Média | 176,0 ms | 284,0 ms |
| Desvio padrão | + 46,9 | + 52,3 |
| Variância | 2204,3 | 2739,3 |
| Erro-padrão da média | 14,8 | 16,5 |
| Intervalo de confiança da média | 142,4 a 209,5 | 246,5 a 321,4 |

t $\frac{3}{4}$ 9,9; P < 0,001

da média mostrou uma marcante diferença após o uso do bloqueador de cálcio, cujo nível inferior (7,2 ms/mmHg) era muito mais alto que o nível superior (6,3 ms/mmHg) antes do tratamento.

A tabela VIII mostra a correlação entre o intervalo R-R e a pressão sistólica, antes e após o tratamento com verapamil.

TABELA VII—Análise estatística da variação média da linha de regressão, antes e depois do tratamento.

| | Antes do tratamento | Depois do tratamento |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|
| Média | 5,0ms/mmHg | 9,4 ms/mmHg |
| Desvio-padrão | + 1,7 | + 3,1 |
| Variância | 3,0 | 9,7 |
| Erro-padrão da média | 0,5 | 0,9 |
| Intervalo de confiança da média | 3,8 a 6,3 | 7,2 a 11,7 |

t -5,0; P < 0,001

TABELA VIII—Correlação entre o intervalo R-R e a pressão sistólica.

| Paciente | Depois do tratamento | | | | |
|----------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| | Coefficiente de correlação | Coefficiente de determinação | Coefficiente de regressão | Coeficiente de regressão | |
| | (r) | (r ²) | (b) | (a) | p |
| 1 | 0,99 | 98% | 9,59 | - 758,7 | 0,001 |
| 2 | 0,99 | 98% | 14,6 | - 1248,5 | 0,001 |
| 3 | 1,00 | 100% | 4,58 | 317,0 | 0,001 |
| 4 | 1,00 | 100% | 13,54 | - 1143,3 | 0,001 |
| 5 | 1,00 | 99% | 6,79 | - 317,0 | 0,001 |
| 6 | 0,98 | 95% | 6,50 | - 230,1 | 0,001 |
| 7 | 1,00 | 100% | 10,24 | - 477,8 | 0,001 |
| 8 | 0,99 | 98% | 9,62 | - 561,4 | 0,001 |
| 9 | 1,00 | 100% | 8,24 | - 444,1 | 0,001 |
| 10 | 1,00 | 99% | 11,19 | - 989,8 | 0,001 |

| Paciente | Antes do tratamento | | | | |
|----------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| | Coefficiente de correlação | Coefficiente de determinação | Coefficiente de regressão | Coeficiente de regressão | |
| | (r) | (r ²) | (b) | (a) | p |
| 1 | 0,99 | 99% | 8,72 | - 1496,9 | 0,001 |
| 2 | 1,00 | 100% | 6,72 | - 735,8 | 0,001 |
| 3 | 1,00 | 100% | 3,34 | 211,1 | 0,001 |
| 4 | 1,00 | 99% | 4,12 | 94,4 | 0,001 |
| 5 | 0,99 | 97% | 3,46 | 130,4 | 0,001 |
| 6 | 1,00 | 100% | 4,42 | - 300,4 | 0,001 |
| 7 | 1,00 | 100% | 4,51 | - 96,1 | 0,001 |
| 8 | 1,00 | 99% | 4,51 | - 206,2 | 0,001 |
| 9 | 1,00 | 100% | 4,26 | - 100,5 | 0,001 |
| 10 | 1,00 | 100% | 6,86 | - 1012,5 | 0,001 |

O coeficiente de correlação (r) mostra um resultado quase perfeito, sem dispersão (perto de ou de 100%), entre a variação da pressão sistólica e a do intervalo R-R; antes e após o tratamento com verapamil, mostrando que a frequência cardíaca é, neste caso, uma função da pressão. Podemos validar todas as correlações porque o coeficiente de correlação esteve sempre acima de 0,60 e a probabilidade (p), sempre abaixo do nível de significância de 0,05.

O coeficiente de determinação (r^2) também mostrou que a bradicardia reflexa depende, quase cem por cento, da elevação da pressão sistólica, tanto no teste realizado antes quanto no realizado depois do tratamento com o bloqueador de cálcio.

Escolhemos dois diagramas de dispersão para mostrar o reajuste do nível operacional e a mudança de sensibilidade do barorreflexo. A figura 2 ilustra um dos nossos casos (nº4), e constitui, com a figura 3 (nº 8), duas amostras dos nossos resultados; eles mostram que a inclinação da linha de regressão é, nestes pacientes, diferente, após o tratamento com as infusões seriadas do verapamil. A análise da figura 2 mostra que havia um reajuste da atividade do arco reflexo porque a pressão sistólica inicial era, no primeiro teste da fenilefrina, de 174 mmHg e, no segundo teste, após o tratamento, de 135 mmHg, demonstrando um deslocamento para a esquerda da linha de regressão. Havia também um aumento na sensibilidade do barorreceptor porque, a inclinação da linha de regressão mudou, de 4,12 ms/mmHg, antes do uso do verapamil, para 13,54 ms/mmHg, após o mesmo.

Do mesmo modo, a análise da figura 3 mostra que havia um reajuste do nível operacional do barorreceptor do paciente nº 8, após o tratamento, porque o nível da

pressão sistólica era de 210 mmHg antes e 131 mmHg depois, demonstrando um desvio, para a esquerda, da linha de regressão. Havia, também, um aumento da sensibilidade do barorreceptor porque, a inclinação da linha de regressão, mudou de 4,51 ms/mmHg, antes do uso do verapamil, para 9,62 ms/mmHg, após.

Estes dois exemplos demonstram, de um modo muito claro, que houve uma mudança no nível operacional do barorreflexo, o qual foi reajustado, e também na sua sensibilidade, que aumentou.

COMENTÁRIOS

Como necessitávamos de uma explicação para a persistência da resposta tensional à medicação anti-hipertensiva convencional, após o tratamento com as infusões de verapamil, empreendemos este experimento. É necessário acentuar que estes pacientes eram resistentes à medicação oral convencional, e que, após a solução diária de verapamil, eles se tornavam responsivos à medicação anti-hipertensiva comum. Como já tínhamos alguns dados experimentais à disposição, que sugeriam o efeito do verapamil no reflexo barorreceptores, mostrando a possibilidade do seu reajuste em níveis mais baixos de operação, procuramos um meio de testar com precisão a função do arco reflexo, antes e após o tratamento com verapamil. Em outro estudo já tínhamos testado o sistema barorreflexo com a angiotensina II⁴, porém, quando aumentamos o número de casos, observamos a capacidade deste vasotransmissor de inibir, parcial e levemente, a descarga vagal que é o resultado da estimulação barorreceptora¹⁰. Este resultado nos mostrou a necessidade de escolher outra substância para testar a função reflexa da pressão arterial: a substância escolhida foi a fenilefrina, com a qual, já havia certa experiência em testar os barorreceptores¹¹.

Estudamos somente pacientes com hipertensão grave que não tinham sido controlados com doses elevadas da medicação oral convencional; o nosso esquema era constituído de um certo número de infusões diárias de um solução de verapamil, após o qual, eles se tornavam responsivos à medicação convencional, quando antes, eram resistentes à mesma medicação e nas mesmas doses. Se lembrarmos dos dados apresentados, poderemos recordar, que um dos pacientes necessitou de somente 2 infusões; por que um paciente torna-se responsivo com somente três infusões (nº 7) e por que um outro necessita de dez (nº 8), ainda não sabemos; poderemos especular que cada indivíduo tenha o seu próprio nível de ajuste do barorreceptor, porém, esta idéia continua sendo somente uma especulação.

O sistema barorreflexo é muito complexo e uma descrição simplificada mostra que ele começa em terminações nervosas situadas na parede da aorta e do seio carotídeo e estas terminações continuam através de fibras que acompanham os nervos vago (10º par

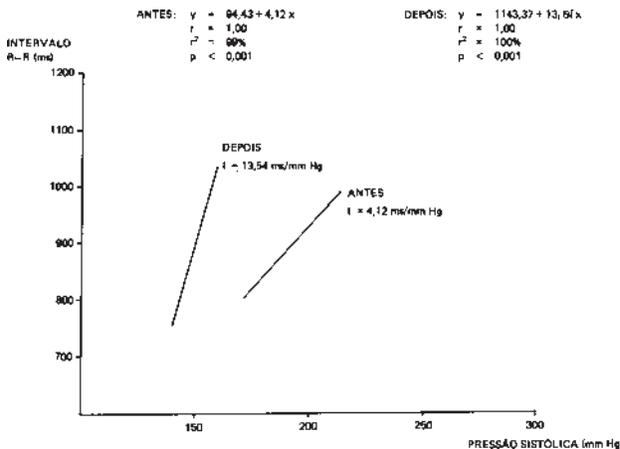


Fig. 2—Diagrama de dispersão mostrando as linhas de regressão antes e depois do tratamento (Paciente nº 4).

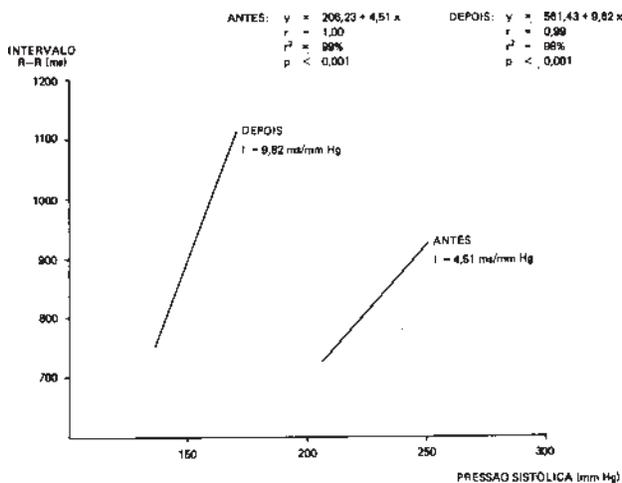


Fig. 3—Diagrama de dispersão mostrando as linhas de regressão antes e depois do tratamento (paciente nº 8).

craniano) e glossofaríngeo (9º par craniano), formando o primeiro neurônio do arco, e seguindo até o núcleo do trato solitário e a área postrema, espécies de estações de triagem dos estímulos reflexos, situadas no aspecto posterior do bulbo nervoso; estes centros nervosos avaliam os impulsos que chegam, e enviam informações através de um segundo neurônio aos centros vagal e vasomotor; a partir destes centros descem as fibras eferentes que seguem as vias do sistema nervoso autônomo até o nódulo sinusal do coração, causando bradicardia como uma resposta à elevação da pressão¹². Este complexo arco reflexo regula, de minuto a minuto, a pressão arterial. Não sabemos onde exatamente o verapamil age porém, informações experimentais indicam que isto acontece na parede arterial¹³. Seria o mecanismo por uma ação mecânica ou por uma influência iônica? Não é o objetivo deste estudo este ponto, porém, daremos seguimento a esta linha de pesquisa tentando esclarecer este mecanismo. No momento sabemos, deste experimento, que o verapamil é capaz de alterar o nível operacional do barorreceptor e também a sua sensibilidade, de tal modo que o paciente se torna responsivo à medicação oral.

Há uma sugestão, de que o local do arco reflexo afetado pelo verapamil, está, provavelmente, situado no receptor ou em torno dele. Estudos publicados⁷ mostraram que os barorreceptores são, usualmente, menos sensíveis, nos estados hipertensivos. Este estudo endossa a nossa opinião de que a rigidez do arco aórtico ou do seio carotídeo diminui com o uso do verapamil; acreditamos que os bloqueadores de cálcio podem aumentar a distensibilidade da parede arterial, melhorando, deste modo, a sensibilidade do barorreceptor.

O teste da fenilefrina, realizado com a finalidade de avaliar o arco reflexo, foi, na nossa opinião, um meio preciso e confiável de mensurar o nível operacional do sistema. Zanchetti e Mancina dizem que, na pressão arterial, o estudo do controle barorreflexo é muito importante e, este estudo é melhor realizado usando o método da câmara de pescoço pressão-variável, que é um método diferente do que usamos¹⁴.

Daremos algumas informações sobre a análise estatística: escolhemos o teste t de Student por causa da pequena amostra de que nos valemos; escolhemos, também, muito freqüentemente o intervalo de confiança porque já tínhamos o tamanho da amostra, a média e o desvio-padrão. O intervalo de confiança põe limites precisos no grau de diferença dos dois grupos, o tratado e o não tratado; usamos, em todo o estudo, o coeficiente de correlação e o de determinação de Pearson, porque desejávamos medir o grau de correlação linear entre duas variáveis contínuas, que eram o intervalo R-R e a pressão sistólica. O uso do diagrama de dispersão foi muito útil, pois, nos deu uma visão pictórica do grau e correlação, de uma maneira simples e precisa, justamente como necessitávamos para basear nossas conclusões em razões bem fundamentadas.

Concluindo, mostramos que o verapamil é capaz de normalizar a pressão arterial em pacientes com hipertensão grave e resistente, desde que sejam mantidos com a melhor medicação oral convencional que tenham experimentado antes. A queda da pressão arterial pode ser sustentada por mais de três meses. A avaliação do reflexo barorreceptor com o teste da fenilefrina demonstrou uma resposta que é uma função linear da elevação da pressão arterial. O teste de avaliação indicou, muito claramente, em cada caso estudado, que o reflexo barorreceptor foi reajustado em níveis mais baixos de operação, após o uso do verapamil; ele também mostrou, pelo cálculo do coeficiente de regressão, que a sensibilidade do barorreflexo estava aumentada após o uso do verapamil.

SUMMARY

The purpose of this study was to explain why verapamil, when used as a sequential venous infusion for a short time, is capable of changing the response of the patient to conventional antihypertensive medication when he had been resistant before. The method used to evaluate this change was to test the baroreflex system by the injection of phenylephrine, before and after a series of infusions with verapamil. The study was done with ten severe hypertensive patients resistant to conventional oral medication. The test showed, in all the cases, a vagal response, linearly dependent on the elevation of the systolic pressure. After the series of infusions with verapamil all the patients presented a pressoric response that began at lower levels, indicating that the reflex arch was, at that moment, reset. The test also showed a more significant bradicardia than before, as well as a more vertical position of the regression line indicating an increased sensitivity of the baroreceptor. Thus, the daily sequential infusion of verapamil alters the operational level and the sensitivity of the reflex system, explaining the response of these patients to conventional oral medication after the serie of venous solutions of the calcium blocker.

REFERÊNCIAS

1. Fleckenstein A, Fleckenstein G—Reversible blockade of excitation-contraction coupling in rats uterine smooth muscle by means of organic calcium antagonists. *Pfluegers Arch Ges Physiol*, 307: 26, 1969.
2. Fleckenstein A—Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle. New York, Wiley Interscience, 1983. p. 209.
3. Carrasco RM, Ribeiro LC, Luna RL—Verapamil no tratamento da hipertensão grave. Potencialização de drogas anti-hipertensivas e sensibilização dos pressorreceptores durante infusões seriadas. *Arq Bras Cardiol*, 32: 129, 1979.
4. Luna RL, Carrasco RM—Efficacy of verapamil in patients resistant to other antihypertensive therapy. *Am J Cardiol*, 57: 64D, 1986.
5. Salgado HC, Moreira ED, Kreiger EM—Efeito do verapamil sobre o mecanismo reflexo da regulação da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*, 32: 129, 1981.
6. Lumbers ER, Ismay MI, Lee WB et al.—Inhibition of the cardiac baroreceptor reflex by angiotensina. In Sleight P—Arterial Baroreceptors and Hypertension. Oxford, Oxford Medical Publications, 1980, p. 327.

7. McCubbin JW, Green JH, Pag IH—Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ Res*, 4: 205, 1956.
8. Swinscow TDV—Statistics as Square One. London, British Medical Journal Edition, 8th Ed 1983.
9. Cotton T—Statistics in Medicine. Boston, Little Brown & Co. 1974. p. 192.
10. Karamaker JM, Brost C—Measurements of baroreflex sensitivity in hypertension research. In: Sleight P—Arterial Baroreceptors and Hypertension. Oxford, Oxford Medical Publications. 1980. p. 327.
11. Smith HS, Sleight P, Pickering GW—Reflex regulation of arterial pressure in man: quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Cir Res*, 24: 109, 1969.
12. Scher AM—Control of arterial pressure. In—Ruch TO, Patton HD—Physiology and Biophysics 29 ed, Philadelphia, WB Saunders, 1974. p. 147.
13. Michelini LO, Krieger EM—Mechanoelastic properties of the aorta in chronically hypertensive conscious rats. *Hypertension*, 3 (suppl II): 177, 1981.
14. Zanchetti A, Mancia G—Structural cardiovascular adaptation and the consequences for baroreflex. *Hypertension*, 6 (suppl III), 93, 1984.