

O componente AF das oscilações da pressão arterial e do intervalo cardíaco são fortemente acoplados à respiração. Há muito se conhece que um índice da modulação parassimpática sobre o coração é a oscilação da frequência cardíaca que ocorre com a respiração (arritmia sinusal respiratória). Essa oscilação é quase que completamente abolida pelo bloqueio dos receptores muscarínicos colinérgicos em humanos, ratos e outras espécies e é síncrona com oscilações similares observadas na atividade nervosa vagal cardíaca. Assim, o componente AF das flutuações do intervalo cardíaco tem sido considerado como um índice de modulação vagal cardíaca. Já a variabilidade respiratória da pressão arterial parece que se deve unicamente ao fator mecânico decorrente das alterações da pressão intrapleural no enchimento ventricular e débito cardíaco.

Desse modo, apesar de uma certa complexidade e da falta de uma padronização metodológica adequada, a análise de flutuações do IC e da PA

tem se tornado um crescente foco de interesse em estudos que envolvem o controle autonômico cardiovascular, não só em humanos, mas, também, em diversos modelos experimentais. Além do mais, o valor preditivo de risco cardiovascular de vários índices espectrais de variações do intervalo cardíaco e da pressão arterial tem sido comprovado por vários estudos clínicos. Por exemplo, registros ambulatoriais de 24 horas de pressão arterial mostraram que uma variabilidade aumentada da pressão arterial coincidiu isoladamente com um dano renal aumentado em pacientes hipertensos. Em pacientes com insuficiência cardíaca, reduções do componente BF do intervalo cardíaco parecem determinar um pior prognóstico e um risco aumentado de morte súbita. Assim, apesar do amplo debate sobre a sua interpretação fisiológica, o estudo das variações da pressão arterial e do intervalo cardíaco tem sido alvo de crescente interesse por parte de clínicos e cardiologistas.

Mecanismos que levam ao edema com o uso de antagonistas dos canais de cálcio e condutas práticas nestes casos

LUIZ ANTONIO MACHADO CÉSAR

***Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração (Incor)
Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da USP – São Paulo – SP***

Os antagonistas dos canais de cálcio constituem um grupo composto por diversas substâncias, quimicamente muito diferentes entre si, porém todas interagindo com a estrutura protéica que forma o canal de cálcio na membrana celular. Como são diferentes, o sítio de ligação protéica não é sempre o mesmo o que leva a ações diferentes de cada grupo em relação a células diferentes. Vários são os canais de cálcio existentes nas membranas celulares de vários tecidos, e os que interferem com a corrente de cálcio de forma significativa e relacionados ao sistema cardiovascular são os canais L e T, podendo ser modificados por essas substâncias. Ambos os canais já tiveram a sua composição devidamente estabelecida bem como já foram clonados, ou seja, revelou-se a sequência de nucleotídeos necessária para a composição do

DNA e RNAm que determinam a formação da sequência de aminoácidos que compõem suas proteínas. Os dois canais existem nas células musculares lisas dos vasos e também nos miócitos. Nestes, há diferentes densidades ou expressão dos canais L e T, que estão presentes nos nós sinusal e atrioventricular, mas quase não existe expressão dos canais T na musculatura ventricular normal, enquanto os canais L existem em quantidade nos ventrículos. Atualmente, para uso clínico, só existem os antagonistas dos canais de cálcio do tipo L e, por serem quimicamente diferentes, os vários fármacos têm ação maior ou menor dependendo da célula e, portanto, do órgão em questão. Assim, os diidropiridínicos têm maior ação nos vasos e menor nas células cardíacas, embora, em doses maiores, possam também ter efeitos no coração. A substância-mãe desse grupo

é a nifedipina, de cuja base molecular surgiram várias outras a partir de modificações nos seus radicais. As benzotiazepinas têm somente o diltiazem como molécula sintetizada e atuam em menor intensidade nas células dos vasos e em maior intensidade no coração, quando comparada aos diidropiridínicos. Dentre as fenilalquilaminas, o galopamil e o verapamil são as duas únicas, mas só o verapamil é disponível para uso clínico. O verapamil é o que tem a maior intensidade de ação no coração, em relação aos dois grupos anteriores, tanto nas células de geração e condução do estímulo elétrico, quanto no miocárdio. Por fim, a única substância conhecida que interage com os canais T é o mibefradil. Com efeitos intensos tanto nos vasos quanto no tecido de geração e condução do estímulo cardíaco, embora praticamente sem qualquer ação no miocárdio, foi retirado do mercado pelo laboratório fabricante por apresentar interações com vários outros fármacos, devido à sua via de eliminação pelo citocromo P450 dos hepatócitos. Conhecidos os antagonistas dos canais de cálcio, fica mais fácil entender o mecanismo pelo qual propiciam o aparecimento do edema de membros inferiores. Mas não antes de se entender quais os mecanismos que contribuem para o seu acontecimento. O edema intersticial depende dos seguintes fatores: pressão capilar, pressão oncótica do plasma e pressão tecidual. A pressão capilar depende das pressões pré e pós-capilar, ou seja, pressões na arteríola e na vênula. Além desses, a permeabilidade desses vasos pode ser alterada, por exemplo, nos processos inflamatórios, quando há aumento da permeabilidade da vênula e conseqüente edema intersticial. Também contribui para o edema o fluxo na região da microcirculação e a volemia. Sabemos que os antagonistas dos canais de cálcio não interferem na pressão oncótica do plasma e não propiciam maior volemia, pois não levam à retenção de sódio, ao contrário, são natriuréticos. Certamente todos já constatarem, ao iniciar o uso de um desses fármacos, o relato dos pacientes quanto a estarem com maior diurese. O uso desses fármacos não leva ao ganho de peso e o edema também não se relaciona com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Na maioria das vezes, o edema acontece só nos tornozelos, mas há casos de edema pré-tibial e, não raro, de grande magnitude. Os diidropiridínicos são os que mais propiciam a ocorrência de edema sendo que, quanto mais potentes na sua ação anti-hiperten-

siva, tanto maior é a chance de levarem a edema. Claro está que esses efeitos são também dose-dependentes. É compreensível que os diidropiridínicos promovam mais edema, como veremos, pois são os que atuam com maior intensidade nos vasos, ou, pelo menos, nas arteríolas, em relação ao diltiazem e verapamil, este propiciando o menor índice de ocorrência de edema. Como vasodilatadores exercem importante redução na pressão pré-capilar, motivo pelo qual reduzem a pressão arterial. Todavia, interferem de modo importante na permeabilidade das vênulas, como demonstrado experimentalmente em microcirculação de orelha de coelho. Assim fazendo, propiciam a ocorrência de edema. Por outro lado, parecem não promover dilatação venular, o que pode ser o mecanismo pelo qual aumentam a permeabilidade por meio destas. Assim, dilatando intensamente as arteríolas e não as vênulas, promovem aumento de até 50% na permeabilidade venular e conseqüente edema. Esse efeito é independente de qualquer efeito tipo inflamatório e, curiosamente, em animais de experimentação pode-se reduzir esse aumento da permeabilidade venular com o uso de inotrópicos com capacidade vasodilatadora, que são beta-estimulantes e propiciam dilatação venular também. Por esse motivo, os diidropiridínicos, muito mais potentes para dilatar arteríolas que os outros dois grupos de substâncias, são os que mais propiciam o aparecimento de edema. Por esses motivos, o edema não é necessariamente só vespertino, podendo já estar presente desde o acordar e, o mais importante, não regridem com o uso de diuréticos, pois não dependem de retenção hidrosalina. Assim, as únicas maneiras de se aliviar o edema de maior magnitude são: 1) aumentando a pressão tecidual, com o uso de meias elásticas, e 2) dilatando as vênulas. Para tal, a associação de um inibidor da ECA ao antagonista do cálcio tem-se demonstrado efetiva na redução da frequência de edema de membros inferiores, como se tem observado, em estudos, com o uso de formulações com doses fixas de ambos os grupos de substâncias, comparando-as com os estudos com antagonistas de cálcio. Quando o edema passa a ser um sério problema, a única alternativa é a retirada do medicamento, substituindo-o por outro anti-hipertensivo. Talvez, por também dilatar as vênulas, a ocorrência de edema relatada com o mibefradil tenha sido sempre menor, quando comparado à anlodipina e à nifedipina.