

Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Hipertensos, Antes e Depois do Tratamento com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina II

Antônio da Silva Menezes Júnior, Humberto Graner Moreira, Murilo Tavares Daher
Goiânia, GO

Objetivo

Comparar a variabilidade de frequência cardíaca em indivíduos normotensos e hipertensos e observar o comportamento do sistema nervoso autônomo após terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina II.

Método

Estudados 286 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial, pela 1ª vez, e divididos em 4 grupos, conforme a pressão arterial diastólica (PAD): grupo A - PAD < 90 mmHg; grupo B - PAD 90-99 mmHg; grupo C - PAD 100-109 mmHg; grupo D - PAD > 110 mmHg. Os pacientes do grupo A (normais) e do grupo C (HA moderada), somando 110 e 79 pacientes, respectivamente, submeteram-se ao Holter-ECG 24h com análise de variabilidade de frequência cardíaca no domínio do tempo (DT) e no domínio da frequência (DF). O grupo C foi tratado com inibidores da ECA durante 3 meses, e após esse período novamente avaliado com Holter-ECG 24h e variabilidade da frequência cardíaca, e os valores comparados com os normotensos.

Resultados

Os parâmetros SDNN, PNN50 (DT) e o espectro LF (DF) foram significativamente diferentes para os dois grupos, com valores notadamente diminuídos em hipertensos ($p < 0,05$). Pacientes do grupo C, após tratamento com IECA, mostraram-se recuperados em todas as variáveis da variabilidade da frequência cardíaca, apresentando valores próximos aos dos normotensos.

Conclusão

A variabilidade da frequência cardíaca mostrou-se reduzida em hipertensos quando comparados aos normotensos, apontando para uma queda no reflexo baroreceptor. Observou-se ainda a presença de um ajuste autonômico funcional após terapia anti-hipertensiva com IECA, indicando recuperação do tônus parassimpático.

Palavras-chave

hipertensão arterial, inibidores da ECA, sistema nervoso autônomo, variabilidade da frequência cardíaca

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel fundamental no controle da pressão arterial e da frequência cardíaca, podendo, portanto, ser relacionado como um importante fator fisiopatológico no desenvolvimento da hipertensão arterial¹. Atualmente, é possível conhecer o estado de ação autonômica em que se encontra o coração, estudando a variabilidade da frequência cardíaca. A frequência cardíaca varia batimento a batimento como consequência das adaptações constantes promovidas pelo SNA para manter o equilíbrio do sistema cardiovascular podendo estas alterações ser avaliadas através das variações nos intervalos RR, constituindo assim a variabilidade da frequência cardíaca². É a integração entre a modulação simpática e parassimpática que determina a variabilidade da frequência cardíaca³. Como ferramenta de pesquisa, a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca tem permitido um melhor entendimento da participação do SNA em diferentes situações fisiológicas e patológicas do sistema cardiovascular, entre outras. Seu uso tem estimulado grande número de observações, indicando o valor potencial desta abordagem na expansão dos conhecimentos sobre as alterações dos mecanismos de controle da pressão arterial envolvidos na hipertensão⁴⁻⁶.

A existência de uma hiperatividade simpática tem sido frequentemente associada à hipertensão arterial^{7,8}. Há evidências ainda de que a sensibilidade do controle baroreceptor, prejudicada em indivíduos hipertensos⁹⁻¹¹, envolve principalmente mecanismos parassimpáticos¹²⁻¹⁴.

Apesar de vários estudos indicarem que as alterações simpáticas e parassimpáticas estão simultaneamente envolvidas na patogênese e desenvolvimento da hipertensão arterial, os resultados obtidos utilizando-se variabilidade da frequência cardíaca são conflitantes. Estudos de base populacional têm mostrado uma variabilidade da frequência cardíaca reduzida em pacientes com hipertensão arterial de longo tempo, apesar do tratamento com anti-hipertensivos¹⁵. Contudo, ainda não se sabe se a regulação cardiovascular autonômica anormal é uma característica primária e que precede a instalação da hipertensão, ou se pode ser revertido com terapia anti-hipertensiva. Além disso, não é conhecido se a melhora da regulação autonômica é relacionada à redução da pressão arterial ou efeito imediato da droga¹⁶.

O presente estudo tem por objetivos analisar e comparar a variabilidade de frequência cardíaca em normotensos e hipertensos, e observar o comportamento do SNA após administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina-II nestes pacientes hipertensos.

Universidade Federal de Goiás e Hospital São Francisco de Assis
Endereço para Correspondência: Rua C-25A - Qd 14 - Lote 16
Jd. América - Cep 74265-155 - Goiânia - GO
E-mail: humbertograner@uol.com.br
Recebido para Publicação em 4/4/03
Aceito em 17/11/03

Método

Foram admitidos para o estudo, 286 pacientes, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico primário de hipertensão arterial essencial e, portanto, sem uso de medicamentos anti-hipertensivos. Os pacientes selecionados foram informados do estudo e assinaram termo de consentimento. Foi levantada toda história clínica e realizados exame clínico e exames complementares para avaliação da hipertensão arterial e possíveis lesões em órgãos-alvo.

Foram excluídos do estudo pacientes que já possuíam o diagnóstico prévio de hipertensão arterial, com ou sem o uso de medicamento anti-hipertensivo, assim como pacientes com suspeita de hipertensão arterial secundária, insuficiência renal, cardíaca ou hepática, ou sofrido qualquer evento cardiovascular recente. Presença de neuropatias, diabetes mellitus, doença autoimune, doença de Parkinson, arritmias cardíacas, e outras condições afetando a função neuroautônoma também foram critérios de exclusão, bem como uso de antidepressivos, neurolépticos, antiarrítmicos e lítio.

Cada paciente teve a sua pressão arterial aferida ambulatorialmente, pelo menos em três momentos distintos, com esfigmomanômetros aneróides devidamente calibrados, segundo instruções contidas nas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial¹⁷ e no *Joint National Committee*¹⁸. Para fins de classificação dos valores da pressão arterial, foi considerada a média dos dois últimos registros.

Baseados na medida da pressão arterial diastólica, os pacientes foram divididos de acordo com a classificação recomendada nas IV Diretrizes de Hipertensão Arterial Brasileira em quatro grupos¹⁷: grupo A - PAD < 90 mmHg; grupo B - PAD 90-99 mmHg; grupo C - PAD 100-109 mmHg; grupo D - PAD > 110 mmHg.

Os pacientes dos grupos A e C, com pressão arterial normal e hipertensão arterial moderada, respectivamente, foram escolhidos para seguimento de análise da variabilidade da frequência cardíaca e submetidos ao Holter-ECG 24h, com aparelhos Hill-MedTM modelo 3.0 e gravadores com fita magnética modelo Hill-10TM, seguindo as normas internacionais². Três derivações eletrocardiográficas (V1, V5 e aVF) foram registradas durante o exame. As gravações foram divididas em seguimentos de 5min. Todos os batimentos ectópicos foram classificados e utilizados apenas seguimentos com ectopia menor que 2%. Cada intervalo R-R anormal foi substituído pelo intervalo R-R seguinte. A sequência dos intervalos R-R normais foi analisada nos domínios de tempo e frequência, usando os índices descritos no quadro I. Os dados obtidos da análise de variabilidade da frequência cardíaca dos grupos A e C foram, em seguida, comparados.

Após a análise de variabilidade da frequência cardíaca, os pacientes do grupo C foram tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina II por um período de 3 meses, sem adição de uma 2ª droga. Para tanto, foram utilizados preferencialmente enalapril e ramipril, pela maior viabilidade e maior quantidade de estudos relacionados com o seu uso na literatura médica. A dosagem administrada foi variável e dependente das características de cada paciente. Se houvesse algum paciente com efeito adverso, decorrente do uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina II, o medicamento seria trocado e o paciente descontinuado do estudo. Após 3 meses, esses pacientes foram no-

Quadro I - Descrição dos índices de variabilidade de frequência cardíaca (VFC) utilizados para análise

Índice	Definição	Unidade
Domínio do tempo		
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R	ms
RMSSD	Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadro, entre R-R adjacentes	ms
PNN50	Porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos R-R maiores que 50 ms	%
Domínio da frequência		
LF	Espectro de baixa frequência (entre 0,04 e 0,15 Hz)	ms ²
HF	Espectro de alta frequência (entre 0,15 e 0,40 Hz)	ms ²
LF/HF	Relação LF/HF	-

vamente submetidos ao Holter-ECG 24h e à análise da variabilidade da frequência cardíaca, e comparados novamente com o grupo normotenso, independentemente do níveis pressóricos em que se encontravam, a fim de verificar possíveis alterações autonômicas decorrentes do tratamento.

Os dados foram analisados utilizando-se o software estatístico Epi Info 6.2. Para a comparação entre os dois grupos e validação estatística foi utilizada correlação de Pearson (r) e teste T de Student (p) bicaudal, com alfa de 5% e intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Dos pacientes avaliados 38,4% (n=110) foram classificados em grupo A; 24,1% (n=69) grupo B; 27,6% (n=79) grupo C, e 9,7% (n=28) grupo D. Os grupos A e C foram submetidos ao seguimento para análise da variabilidade da frequência cardíaca.

As características de base dos pacientes de ambos os grupos encontram-se na tabela I. Apesar de pacientes hipertensos classificados no grupo C serem ligeiramente mais jovens, mais obesos e com maior prevalência do hábito de fumar, não houve diferença significativa para o grupo normotenso. Apenas os níveis pressóricos apresentaram diferença significativa, já esperada, entre os dois grupos.

Todos os pacientes tiveram o Holter-ECG 24h gravado regularmente, não ocorrendo nenhum episódio de falha de registro que comprometesse os dados do exame. Todos apresentaram pelo menos 21h de registro disponíveis para a análise de variabilidade da frequência cardíaca. SDNN (desvio padrão de todos os intervalos R-R) (p=0,03), PNN50 (porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR > 50 ms) (p<0,001) e LF (espectro de baixa frequência entre 0,04 e 0,15 Hz) (p<0,001) foram significativamente menores no grupo hipertenso quando comparado ao grupo normotenso (fig. 1 e 2). Uma tendência não significativa de aumento na relação LF (espectro de baixa frequência)/HF (espectro de alta frequência) (p=0,06) também pôde ser observada (fig. 2). Não houve diferença significativa nos demais índices avaliados.

Em todos os pacientes do grupo C foram administrados inibidores de enzima conversora de angiotensina II por um período de 3 meses. Nenhum deles apresentou, ao longo desse período, tosse seca persistente ou outro efeito adverso que pudesse ser atribuído ao medicamento. Após 3 meses, esses pacientes foram novamente examinados. Nem todos os pacientes obtiveram controle satisfatório da pressão arterial com a monoterapia com inibidores de enzima conversora de angiotensina II. A pressão arterial sistólica média, aferida

Tabela I - Características de base dos pacientes grupo A e grupo C			
Características	Grupo A	Grupo C	P
Idade	52,2 ± 10	47,5 ± 12	0,23
Sexo Masculino (%)	42%	49%	0,31
IMC (kg/m ²)	25 ± 4	27 ± 5	0,21
Tabagismo (%)	19%	25%	0,09
PAS (mmHg)	118 ± 13	154 ± 21	<0,001
PAD (mmHg)	77 ± 9	103 ± 2	<0,001
FC (bpm)	60 ± 3	65 ± 4	0,08

IMC: Índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca. Os valores encontram-se dispostos na forma média ± desvio padrão.

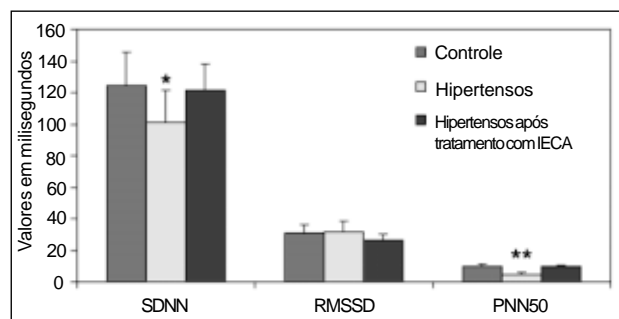


Fig. 1 - Análise comparada da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo entre o grupo A, grupo C, e grupo C após tratamento com inibidores de enzima conversora da angiotensina II. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

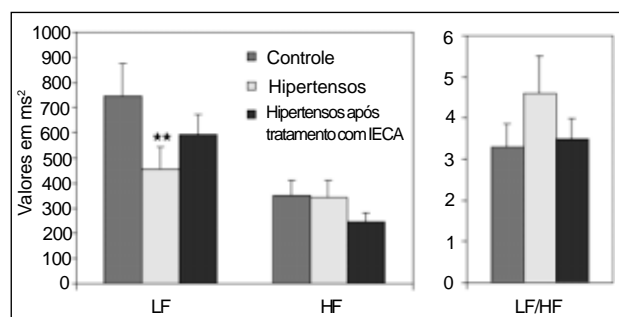


Fig. 2 - Análise comparada da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência entre o grupo A, grupo C, e grupo C após tratamento com inibidores de enzima conversora da angiotensina II. ** $p < 0,001$.

após esse período, foi de 135 ± 12 mmHg, e pressão arterial diastólica média de 88 ± 4 mmHg. Novo Holter-ECG 24h foi aplicado a esses pacientes e os resultados comparados ao grupo normotenso.

Observou-se correção em todos os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca no grupo hipertenso após administração de inibidores de enzima conversora de angiotensina II, não tendo sido encontrada nenhuma diferença significativa entre ambos os grupos (fig. 1 e 2).

Discussão

Nosso estudo evidenciou distorções significativas na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com hipertensão moderada, quando comparados aos normotensos (grupo controle), demonstrando alterações substanciais na função autonômica, em pacientes hipertensos, refletindo-se, principalmente, na redução acentuada do SDNN, PNN50 e LF.

As diferenças na variabilidade da frequência cardíaca entre hipertensos e normotensos demonstrados no presente estudo estão de acordo com relatos prévios, no que diz respeito a alterações da

SDNN¹⁹, PNN50²⁰ e LF^{15,20,21}. Também encontramos aumento, porém não significativo, na relação LF/HF de indivíduos hipertensos, semelhante aos achados de Pikkujamsa e cols.⁹ e Sevre e cols.²².

Estudos anteriormente publicados apresentam resultados conflitantes na variabilidade da frequência cardíaca em hipertensos. De maneira geral, afirma-se que o espectro LF é modulado em conjunto pelo simpático e pela atividade parassimpática. Nossos achados relativos ao LF podem ser uma consequência da redução observada na atividade parassimpática em hipertensos. Alguns relatos indicaram que quando a variabilidade da frequência cardíaca foi realizada sob circunstâncias estritamente controladas, o espectro LF era principalmente influenciado pela atividade simpática. Porém, outros dados sugeriram que quando a variabilidade da frequência cardíaca era calculada pelos registros do Holter-ECG 24h sob condições irrestritas, o espectro LF refletia principalmente a atividade parassimpática²¹, mais de acordo com nossos achados.

A queda na atividade parassimpática está também implicada nos baixos valores do PNN50 em pacientes com hipertensão moderada, uma vez que o valor deste índice do domínio do tempo reflete principalmente o tônus vagal.

Após três meses de tratamento com anti-hipertensivos do tipo inibidores de enzima conversora de angiotensina II, observamos uma recuperação notável de todas as variáveis de variabilidade da frequência cardíaca inicialmente avaliadas.

A recuperação do tônus parassimpático, antes diminuído nos pacientes do grupo C, decorrente do uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina II foi consistente com investigações anteriores, mostrando que a angiotensina II é um potente inibidor da atividade barorreflexa arterial^{16,23}. Além disso, Wollert e Drexler²⁴ demonstraram que a menor sensibilidade do reflexo barocceptor promovido pela angiotensina II contribui de forma significativa para a fisiopatologia de hipertensão arterial e, também, da insuficiência cardíaca.

Vários outros estudos demonstraram que a infusão de angiotensina II resultou num aumento da atividade simpática central²⁵⁻³¹. Assim, era de se esperar, conforme nossos resultados, que uma redução da concentração de angiotensina II, decorrente de uma inibição promovida por um inibidor da enzima conversora da angiotensina II, seria acompanhada de um aumento no tônus parassimpático e um aumento na atividade do reflexo barocceptor arterial sistêmico.

A ação dos barorreceptores arteriais envolve principalmente redução reflexa da atividade simpática e aumento da atividade vagal³². Nosso estudo não incluiu uma pesquisa específica da sensibilidade do reflexo barocceptor, mas uma atividade vagal prejudicada em pacientes hipertensos, que se recuperam mediante uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina II, permitindo-nos inferir sobre a influência desses medicamentos sobre os barorreceptores. Algumas questões ainda não estão bem elucidadas, se a alteração da sensibilidade do barocceptor precede ou participa do desenvolvimento da hipertensão, ou se o prejuízo no controle barorreflexo da frequência cardíaca depende de alteração da atividade vagal. Uma vez que o componente vagal predomina nas respostas reflexas de frequência cardíaca³², fica mais evidente, diante dos nossos resultados, que este certamente se encontra afetado nos indivíduos hipertensos; e ainda, que os inibidores da enzima conversora de angiotensina II recuperam substancialmente a atividade desse reflexo.

Além disso, deve se considerar outros efeitos fisiológicos decor-

rentes do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina II, uma vez que a inibição dessa enzima é capaz de alterar a concentração de outras substâncias, como a bradicinina que, por si própria, também influencia o equilíbrio autonômico. A bradicinina possui uma função autonômica complexa, uma vez que é capaz de sensibilizar tanto estímulos vagais quanto fibras aferentes simpáticas mediando mecanorreceptores e arcos reflexos quimiossensitivos³³⁻³⁷. Tais mecanismos também podem contribuir para o curso das mudanças autonômicas, observadas neste estudo, a partir da administração dos inibidores da enzima conversora de angiotensina II.

Assim, nossos achados vêm ratificar outros estudos na literatura médica ao afirmar que a variabilidade da frequência cardíaca, quer seja no domínio do tempo, quer seja no domínio da frequência,

encontra-se difusamente diminuída em pacientes com hipertensão arterial moderada, quando comparados a indivíduos normotensos. Esta diminuição retrata o grau de atividade autonômica cardíaca determinado pelos reflexos de barorreceptores, que se encontram prejudicados na hipertensão arterial. Nossos dados permitem afirmar, ainda, que a terapia anti-hipertensiva com inibidores da enzima conversora de angiotensina II permite uma recuperação significativa das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca para valores próximos ao de indivíduos normais, o que implica, seguramente, em melhoria da atividade de modulação autonômica e um prognóstico cardiovascular mais satisfatório no manejo da hipertensão arterial, quando tratada com inibidores de enzima conversora de angiotensina II.

Referências

- Julius S. Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 67: 3B-7B.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
- Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability - What they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-2.
- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
- Guzzetti S, Dassi S, Pecis M et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 831-8.
- Langewitz W, Ruddle H, Schachinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 1994; 127: 122-8.
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6: 711-7.
- Piccirillo G, Munizzi MR, Fimognari FL et al. Heart rate variability in hypertensive subjects. *Int J Cardiol* 1996; 53: 291-8.
- Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11: 523-31.
- Watkins LL, Grossman P, Sherwood A. Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension: comparison with the phenylephrine method. *Hypertension* 1996; 28: 238-43.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68-72.
- Mancia G, Ludbrook J, Ferrari A et al. Baroreceptor reflex in human hypertension. *Circ Res* 1978; 43: 170-7.
- Mancia G, Ferrara A, Gregorini L et al. Control of blood pressure by carotid sinus baroreceptor in human beings. *Am J Cardiol* 1979; 44: 895-902.
- Grassi G, Mancia G. Arterial baroreflexes and other cardiovascular reflexes in hypertension. In Guyton AC, Hall JE, *Cardiovascular Physiology IV*. Baltimore, University Park Press, 119, 1992.
- Huikuri HV, Yitalo A, Pikkujamsa SM. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1073-77.
- Yitalo A, Airaksinen KEJ, Sellin L et al. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83: 885-9.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial*. Campos do Jordão, fev 2002.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Barbosa F^o J, Barbosa PRB, Cordovil I. Modulação autonômica do coração na hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 181-8.
- Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1364-72.
- Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study. *Hypertension* 1998; 32: 293-7.
- Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G et al. Autonomic Function in hypertensive and normotensive subjects. The importance of gender. *Hypertension* 2001; 37: 1351-6.
- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
- Woolert KC, Drexler H. The rennin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 1995; 43: 838-49.
- Lumbers ER, McCloskey DI, Potter EK. Inhibition by angiotensin II of baroreceptor-evoked activity in cardiac vagal efferent nerves in the dog. *J Physiol* 1979; 294: 69-80.
- Phillips MI. New evidence for brain angiotensin and for its role in hypertension. *Federation Proceedings* 1983; 42: 2667-72.
- Bickerton RK, Buckley JP. Evidence for a central mechanism of angiotensin induced hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 106: 834-6.
- Hoechst AG. Effects of angiotensin II and ACE inhibitors on electrically stimulated noradrenaline release from superfused rat brain slices. *Clin Exp Theory Practice* 1984; A6: 1847-51.
- Kohlmann Jr O, Bresnahan M, Gavras H. Central and peripheral indices of sympathetic activity after blood pressure lowering with enalapril (MK-421) or hydralazine in normotensive rats. *Hypertension* 1984; 6(2 Pt 2): 11-16.
- Cody RJ, Franklin KW, Kluger J et al. Mechanisms governing the postural response and baroreceptor abnormalities in chronic congestive heart failure: effects of acute and long-term converting-enzyme inhibition. *Circulation* 1982; 66: 135-42.
- Dibner-Dunlap ME, Smith ML, Kinugawa T et al. Enalapril at augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 358-64.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. WB Saunders, 1996.
- Regoli D, Barabe J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 1-46.
- Schaefer S, Valente RA, Laslett LJ et al. Cardiac reflex effects of intracoronary bradykinin in humans. *J Invest Med* 1996; 44: 160-7.
- Uchida Y, Murao S. Bradykinin-induced excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers. *Jpn Heart J* 1974; 15: 84-91.
- Staszewska-Barczak J, Ferreira SH, Vane JR. An excitatory nociceptive cardiac reflex elicited by bradykinin and potentiated by prostaglandins and myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 314-27.
- Baker DG, Coleridge HM, Coleridge JCG et al. Search for a cardiac nociceptor: stimulation by bradykinin of sympathetic afferent nerve endings in the heart of the cat. *J Physiol (Lond)* 1980; 306: 519-36.