



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Joelma Dominato Rocha

**Estimulação colinérgica com brometo de  
piridostigmina: avaliação hemodinâmica durante o  
estresse mental em indivíduos saudáveis.**

Niterói, RJ  
2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Joelma Dominato Rocha

**Estimulação colinérgica com brometo de  
piridostigmina: avaliação hemodinâmica durante o  
estresse mental em indivíduos saudáveis.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares. Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Niterói, RJ  
2010

Dominato Rocha, Joelma

Estimulação colinérgica com brometo de piridostigmina: avaliação hemodinâmica durante o e estresse mental em indivíduos saudáveis. / Joelma Dominato Rocha: UFF, 2010. 21 f.; 12cm.

Orientador: Antonio Claudio Lucas da Nobrega  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, 2010.

Referências bibliográficas: f. 34-37

1. Estimulação colinérgica farmacológica: efeitos sobre o sistema cardiovascular. 2. Cardiologia – Tese de mestrado. I. Lucas da Nobrega, Antonio Claudio. II. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares. III. Estimulação colinérgica com brometo de piridostigmina: avaliação hemodinâmica durante o e estresse mental em indivíduos saudáveis.

JOELMA DOMINATO ROCHA

ESTIMULAÇÃO COLINÉRGICA COM BROMETO DE  
PIRIDOSTIGMINA: AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA DURANTE O  
ESTRESSE MENTAL EM INDIVÍDUOS SADIOS.

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Cardiovasculares da Universidade Federal  
Fluminense, como parte dos requisitos  
necessários à obtenção do título de  
Mestre em Ciências Cardiovasculares.  
Área de concentração: Cardiologia.

Aprovada em: 21 de maio de 2010.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Cantídio Drumond Neto  
Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Pedro Paulo da Silva Soares  
Universidade Federal Fluminense

---

Prof. Dra. Fabrícia Junqueira das Neves  
Universidade Federal Fluminense

Aos meus avós e pais, meus maiores exemplos de disciplina, dedicação e amor, que, independente de qualquer dificuldade, souberam transmitir toda a sua sabedoria e ensinamentos, sempre me dando apoio constante. Ao meu irmão, por sempre estar presente na minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, a quem devo tudo, por estarem presentes em todos os momentos da minha vida.

Ao meu irmão e amigo Vítor, pelos constantes apoio e carinho.

Aos meus avós, Maria Teresa e Joel, que, mesmo à distância, sempre se fazem presente na minha vida.

Ao meu amor João Paulo, por permanecer sempre ao meu lado, me incentivando e compartilhando as minhas angústias, me dando apoio e carinho.

A Nágela e Marcos Vinícius, que, além dos ensinamentos médicos, fazem parte da minha família e me deram o meu maior presente, a minha afilhada Beatriz.

Aos meus amigos, Luciana, Bárbara, Beatriz, Andréa, Rafael Vilanova, Suelen e Igor que sempre me ouviram, tiveram carinho e palavras de encorajamento.

A Dra. Fátima Loureiro, exemplo de médica, por me ensinar e incentivar na carreira.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Claudio Lucas da Nobrega, pela atenção durante o processo de orientação, contribuindo para o meu crescimento científico e intelectual.

A Renata Castro, pela paciência, dedicação, ensinamentos e disponibilidade em sempre me ajudar.

Ao LAFES/INTO e, em especial, a Sabrina Pedrosa, pela ajuda na realização do projeto.

Aos meus amigos de mestrado, Natália Galito, Renata Frauches, Thaís Chequer, Fernanda Toste e Leandro Rocha, que compartilharam comigo esses momentos de aprendizado.

À equipe do LACE, por me receber tão bem, ajudar e participar direta ou indiretamente desse trabalho.

A todos aqueles que participaram como voluntários do projeto, pela disposição em ajudar no que deles dependesse, embora, muitas das vezes, se encontrassem assoberbados.

## RESUMO

Rocha, Joelma Dominato. **Estimulação colinérgica com brometo de piridostigmina: avaliação hemodinâmica durante o estresse mental em indivíduos sadios.** 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2010.

O estresse mental (EM) é um dos maiores problemas da sociedade moderna. Ajustes autonômicos, endócrinos e hemodinâmicos preparam o organismo para enfrentar situações de risco iminente. A hiperatividade simpática e a inibição vagal decorrentes do EM crônico desencadeiam um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, podendo levar a consequências graves e até irreversíveis, desde infecções virais até infarto agudo do miocárdio. Como terapêutica alternativa na diminuição da hiperatividade simpática, encontramos os betabloqueadores, que têm demonstrado promover significativa redução da mortalidade. Entretanto, permanece a busca por alternativas farmacológicas capazes de corrigir a disfunção parassimpática presente nas diferentes cardiopatias. O brometo de piridostigmina (PIR), agente anticolinesterásico, portanto com ação parassimpaticomimética, pode ser uma alternativa farmacológica, influenciando no prognóstico desses pacientes. Uma das preocupações ao utilizarmos esse tipo de droga é o risco de disfunção ventricular. Apesar desse risco ser pequeno, faz-se necessária uma avaliação específica da função ventricular após uso do PIR. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos da administração oral de uma dose única de 60mg de PIR em indivíduos saudáveis, durante o EM. Trata-se de um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e cruzado, controlado com placebo. Dezesseis indivíduos foram submetidos aos seguintes testes, antes e 2 horas após a ingestão de 60mg de PIR ou placebo (PLA): eletrocardiograma de 12 derivações em repouso na posição supina; medida do débito cardíaco (DC) por re-inalação de CO<sub>2</sub> basal e durante teste de EM. A comparação das respostas cardiovasculares foi realizada com a ANOVA de dois fatores, seguida pelo teste *post-hoc* de Bonferroni. Foram avaliadas 11 mulheres e 5 homens, com 27±4 anos. A FC basal apresentou-se menor após o uso da PIR (PIR: 60±6bpm; PLA: 67±6bpm) ( $p<0,001$ ), aumentou igualmente nos dois grupos, porém a FC máxima durante o EM tendeu a ser menor no grupo da PIR (PIR: 76±11bpm; PLA: 81±11bpm) ( $p=0,09$ ). A pressão arterial média subiu igualmente nos dois grupos durante o EM (Delta PIR: 7±5mmHg; Delta PLA: 6±8mmHg), o mesmo acontecendo com o duplo produto (Delta PIR: 2322±1641bpm.mmHg; Delta PLA: 2481±1170 bpm.mmHg). O DC aumentou igualmente nos dois grupos ( $p=0,02$ ), não havendo diferenças em relação ao momento e aos medicamentos. O volume sistólico (VS) tendeu a ser maior durante o EM no grupo da PIR (PIR: 60±29ml; PLA: 53±25ml) ( $p=0,08$ ), não havendo diferença entre os deltas. A resistência vascular periférica (RVP) tendeu a ser maior durante o EM no grupo PLA (PIR: 27,6±13,1UA; PLA: 30,2±12,9UA) ( $p=0,09$ ), não havendo diferença entre os deltas. Desta forma, a PA e o DC aumentam de maneira semelhante com placebo e PIR durante o EM. Porém, quando estudados os componentes da PA e do DC, conclui-se que, em uso da PIR, o aumento da PA durante o EM parece estar mais associado ao aumento do DC, conseqüente a um pequeno aumento da FC e um maior do VS, enquanto com o PLA, ao aumento da RVP e do DC, conseqüente, predominantemente, a um maior aumento da FC.

**Palavras-chave:** piridostigmina, estresse mental e débito cardíaco.



## ABSTRACT

Rocha, Joelma Dominato. **Cholinergic stimulation with pyridostigmine: acute hemodynamic effects during mental stress in healthy subjects.** 2010. Dissertation (Master in Cardiovascular Science) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2010.

The mental stress (MS) is one of the biggest problems of modern society. Autonomic, endocrine and hemodynamic adjustments prepare the organism to deal with diverse situations of imminent risk. The sympathetic hyperactivity and vagal inhibition resulting from the MS trigger an imbalance in the autonomic nervous system and it may lead to serious and even irreversible consequences, from viral infections to acute myocardial infarction. An alternative therapy in reducing sympathetic hyperactivity is the beta-blockers, which have been shown to promote significant reduction in mortality. However, there remains the search for pharmacological alternative capable of correcting the parasympathetic dysfunction present in different heart diseases. The pyridostigmine (PYR), an anticholinesterase agent, thus parasympatomimetic, may be a pharmacological alternative that can influencing the prognosis. A concern when using this type of drug is the risk of ventricular dysfunction. Although the risk is low, it is necessary a specific assessment of ventricular function after the use of PYR. The aim of this study was to evaluate the acute hemodynamic effects of oral administration of a single dose of 60mg of PYR in healthy subjects during MS. This is a prospective, double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled study. Sixteen subjects underwent the following tests before and two hours after ingestion of 60 mg PYR or placebo (PLA): 12-lead electrocardiogram at rest in the supine position, a baseline measure of the cardiac output (CO) by re-inhalation of CO<sub>2</sub> and during the MS. Comparison of cardiovascular responses was performed by two-factor ANOVA followed by post-hoc Bonferroni test. We evaluated 11 women and 5 men, age 27 ± 4 years. The baseline HR was lower after PYR (PYR: 60 ± 6 bpm; PLA: 67 ± 6 bpm; (p<0.001), also increased in both groups, but the maximum HR during the MS tended to be lower in the group of PYR (PYR: 76 ± 11bpm; PLA: 81 ± 11bpm; (p=0.09). Mean blood pressure (BP) also rose in both groups during the MS (Delta PYR: 7 ± 5 mmHg; Delta PLA: 6 ± 8 mmHg), as did the rate-pressure product (Delta PYR: 2322 ± 1641 bpm.mmHg; Delta PLA: 2481 ± 1170 bpm.mmHg). The CO also increased in both groups (p=0.02), there was no difference in relation the time and the drugs. The stroke volume (SV) tended to be higher during the EM group of PYR (PYR: 60 ± 29ml; PLA: 53 ± 25 ml; p=0.08), with no difference between the reactivity during the MS. The peripheral vascular resistance (PVR) tended to be higher during MS in PLA group (PYR: 27.6 ± 13.1 AU; PLA: 30.2 ± 12.9 AU; p=0.09), with no difference between the reactivity during the MS. Thus, the BP and the CO increase similarly with PLA and PYR during the MS. However, when we studied the components of the BP and the CO, we concluded that, with PYR, BP increase during MS appears to be associated with increased CO, consequent to a small increase in HR and an increased SV, while, with PLA, BP increase during MS appears to be associated with increased PVR and CO, resulting predominantly to a greater increase in HR.

**Keywords:** pyridostigmine, mental stress and cardiac output.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Protocolo do estudo e detalhamento das visitas.....	11
Figura 2. Bolsa-válvula.....	13
Figura 3. Concentração de CO <sub>2</sub> durante a manobra ventilatória.....	14
Figura 4. Estresse mental – Método do teste aritmético. ....	16
Figura 5. Medida do débito cardíaco por re-inalação .....	17
Figura 6. Comportamento da pressão arterial sistólica durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.....	20
Figura 7. Delta da pressão arterial sistólica com e sem piridostigmina.....	20
Figura 8. Comportamento da pressão arterial diastólica durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.....	21
Figura 9. Delta da pressão arterial diastólica com e sem piridostigmina.....	21
Figura 10. Comportamento da pressão arterial média durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.....	22
Figura 11. Delta da pressão arterial média com e sem piridostigmina.....	22
Figura 12. Comportamento do débito cardíaco durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.....	23
Figura 13. Delta do débito cardíaco com e sem piridostigmina.....	23
Figura 14. Comportamento da resistência vascular periférica durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.....	24
Figura 15. Delta da resistência vascular periférica com e sem piridostigmina. ....	24
Figura 16. Comportamento do volume sistólico durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.....	25
Figura 17. Delta do volume sistólico com e sem piridostigmina. ....	25
Figura 18. Comportamento da frequência cardíaca durante o teste de .....	26
Figura 19. Delta da frequência cardíaca com e sem piridostigmina.....	26
Figura 20. Comportamento do duplo produto durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina. ....	27
Figura 21. Delta do duplo produto com e sem piridostigmina. ....	28

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Dados antropométricos dos indivíduos.....	19
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EM	Estresse mental
SNC	Sistema nervoso central
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SNP	Sistema nervoso parassimpático
IAM	Infarto agudo do miocárdio
FC	Frequência cardíaca
DAC	Doença arterial coronariana
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
SBR	Sensibilidade barorreflexa
PIR	Piridostigmina
PLA	Placebo
DC	Débito cardíaco
IC	Índice cardíaco
VS	Volume sistólico
RVP	Resistência vascular periférica
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
LACE	Laboratório de Ciências do Exercício
UFF	Universidade Federal Fluminense
ECG	Eletrocardiograma
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbônico
O <sub>2</sub>	Oxigênio
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VCO <sub>2</sub>	Produção de dióxido de carbono
CaO <sub>2</sub>	Concentração de oxigênio arterial
CvO <sub>2</sub>	Concentração de oxigênio venoso misto
CaCO <sub>2</sub>	Concentração de dióxido de carbono arterial

$CvCO_2$	Concentração de dióxido de carbono venoso misto
$PvCO_2$	Pressão venosa de $CO_2$
$PaCO_2$	Pressão arterial de $CO_2$
$PETCO_2$	Pressão expiratória de $CO_2$
$V_t$	Volume corrente
irpm	Incursões respiratórias por minuto

# SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	xi
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1. Estresse Mental.....	1
1.2. Efeitos cardiovasculares do estresse .....	1
1.3. Opções terapêuticas à disfunção autonômica .....	5
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
2.1. Objetivo geral .....	9
2.2. Objetivos específicos.....	9
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
3.1. Amostra.....	10
3.2. Protocolo .....	10
3.3. Métodos empregados.....	12
3.3.1. Eletrocardiograma de 12 derivações simultâneas.....	12
3.3.2. Medida do débito cardíaco pela técnica de re-inalação de CO <sub>2</sub> .....	12
3.3.3. Teste de estresse mental.....	15
3.4. Análise estatística .....	17
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
5.1. Limitações do estudo.....	32
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>39</b>

# **1. INTRODUÇÃO**

## **1.1. Estresse Mental**

O estresse é um elemento natural da vida e a nossa capacidade de reagir do ponto de vista motor e autonômico caracteriza um importante mecanismo homeostático. As complexas respostas fisiológicas do organismo frente às situações de estresse na vida cotidiana são fundamentais para a sobrevivência, permitindo que nos defendamos dos perigos e nos estimulando a enfrentar desafios. Desta forma, não existe problema no estresse em si, mas na forma como reagimos a ele, que, quando exagerada, pode desenvolver efeitos nocivos sobre o organismo (Lucini *et al*, 2002).

Em uma situação de estresse, o organismo humano redistribui as suas fontes de energia, antecipando uma agressão iminente. Quando prolongado ou exacerbado, o estresse mental (EM) ou psicológico torna-se um dos maiores problemas ao organismo, sendo as capacidades de reação, tanto motora, quanto fisiológica, conseqüências necessárias. Respostas complexas que envolvem mudança comportamental e ajustes autonômicos, hemodinâmicos e endócrinos preparam o organismo para enfrentar a ameaça e o desafio (Loures *et al*, 2002). A manutenção da homeostase tanto em repouso, quanto em situações de estresse, ocorre através do funcionamento de um sistema complexo do organismo, constituído por componentes dos sistemas nervosos central (SNC) e autonômico (SNA) (Loures *et al*, 2002; Nobrega *et al*, 2007).

## **1.2. Efeitos cardiovasculares do estresse**

O sistema cardiovascular possui ampla participação na resposta ao estresse, sofrendo por isso, as conseqüências da sua exacerbação, encontrando-se, portanto, sujeito às influências neuro-humorais. Embora as catecolaminas séricas e os corticosteróides participem desse mecanismo, o SNA assume papel principal por representar o componente eferente do sistema nervoso visceral, relacionando-se com a inervação do coração, vasos sanguíneos, glândulas e outros órgãos viscerais e músculo liso (Guyton, 1992).

O SNA divide-se em sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP), que são constituídos basicamente por uma via motora com dois neurônios, sendo um pré-ganglionar, cujo corpo encontra-se no sistema nervoso central, e outro pós-ganglionar, cujo corpo encontra-se em gânglios autônomos. Normalmente, as fibras nervosas dos sistemas simpáticos e parassimpáticos secretam dois neurotransmissores principais: a noradrenalina e a acetilcolina. As fibras que secretam noradrenalina ativam receptores adrenérgicos e as que secretam acetilcolina ativam receptores colinérgicos (Taylor e Hoffman, 2003).

Na maioria das vezes, os neurotransmissores simpáticos e parassimpáticos podem ser encarados como antagonistas fisiológicos ou funcionais. Se um neurotransmissor inibe determinada função, o outro, em geral, a exacerba. A maioria dos órgãos é inervada por ambas as divisões do SNA e o nível de atividade em um dado momento representa a integração das influências dos dois componentes. Apesar do conceito tradicional de antagonismo entre as duas partes do SNA, suas atividades em determinadas estruturas podem ser pontuais e independentes ou integradas e interdependentes (Taylor e Hoffman, 2003).

A ação integrada do SNA é de importância vital para o bem-estar do organismo. O SNS encontra-se, normalmente, em atividade contínua e o seu grau de estimulação varia a cada momento e é particular a cada órgão. O SNP está organizado, principalmente, para produzir descargas pontuais e localizadas. Embora, primariamente, referente à conservação da energia e à manutenção da função orgânica durante períodos de atividade mínima, sua eliminação não é compatível com a vida. Esses dois sistemas estão continuamente ativados, em intensidades diferentes, de acordo com a atividade em que o organismo se encontra e com o objetivo maior de manter a homeostase (Taylor e Hoffman, 2003; Guyton, 1992).

Em estados de EM ou físico, encontramos uma forte estimulação hipotalâmica, que vai desencadear uma descarga maciça de neurotransmissores simpáticos, como a noradrenalina e a dopamina, caracterizando a ativação do SNS e, conseqüentemente, inibição do SNP (Nobrega *et al*, 2007).

Há muito, associa-se o estresse agudo e crônico com o desenvolvimento de doenças, podendo cursar desde simples infecções virais, até úlceras gástricas e neoplasias. Além disso, é um conhecido fator capaz de desencadear eventos



cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias malignas e morte súbita (Mittleman *et al*, 1995). Existem descritos dois possíveis mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de isquemia miocárdica durante o EM: o aumento do tônus vasomotor coronariano com conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo por esse leito vascular e a hiperatividade simpática que leva ao aumento do consumo miocárdico de oxigênio (Steptoe *et al*, 1991).

Considerando que a magnitude dos efeitos fisiológicos ao estresse depende da interação entre o estímulo e o indivíduo, situações semelhantes podem produzir respostas bastante diversas entre as pessoas (Nobrega *et al*, 2007). Sendo assim, não basta a percepção subjetiva sobre o estresse para conhecer a reatividade do organismo, é necessário medi-la.

A avaliação do SNA pode ser realizada de forma direta ou indireta. O registro direto das propriedades elétricas de nervos autonômicos, como a velocidade de condução e a amplitude dos picos de atividade elétrica neural, requer a dissecação de fibras nervosas autonômicas superficiais, tornando impraticável a sua utilização clínica rotineira. A forma indireta baseia-se na aplicação de um estímulo quantificável e a observação da resposta fisiológica do órgão alvo de um reflexo autonômico conhecido ou utilizando-se drogas que interfiram direta ou indiretamente sobre a atividade do SNA (Castro *et al*, 1992).

A literatura apresenta alguns testes para a avaliação da função autonômica em diferentes órgãos, onde podemos observar o comportamento cardiovascular a diferentes estímulos, como: manobra de Valsalva, ortostatismo passivo ou ativo, arritmia sinusal respiratória, exercício estático (“handgrip”), teste de imersão facial (“reflexo do mergulho”), teste de exposição ao frio (“cold pressor”), reflexo da tosse, teste de estresse mental, sensibilidade do barorreflexo, análises da variabilidade da FC e o teste de exercício de 4 segundos (Castro *et al*, 1992).

Os chamados “testes de estresse mental” têm por objetivo específico incitar respostas cardiovasculares a desafios emocionais ou comportamentais de forma padronizada e em ambiente controlado, sob monitorização hemodinâmica e eletrocardiográfica, no intuito de estabelecer uma relação de causalidade entre as situações de estresse e os eventos cardiovasculares (Steptoe *et al*, 1991; Loures *et al*, 2002).

Uma grande variedade de modelos de testes de EM vem sendo utilizada para a pesquisa clínica nas últimas três décadas, principalmente, no que se refere à pesquisa cardiovascular. Eles podem ser divididos em cinco categorias gerais:

. *Teste de solução de problemas*: o indivíduo deve solucionar desafios propostos, sendo incluídos, nessa categoria, os testes aritméticos, como a subtração ou soma de números visualmente apresentados. Desta forma, é notável a necessidade de certa habilidade intelectual, o que pode constituir uma limitação a esse método (Steptoe *et al*, 1991; Loures *et al*, 2002);

. *Teste de processamento de informações*: são testes envolvendo a identificação de palavras, memória e atenção. O conflito de palavras (“stroop color”) é um exemplo desta categoria, onde são apresentadas telas sucessivas com palavras, devendo ser dita, em voz alta, a cor da letra da palavra visualizada. Esse teste envolve a capacidade de processamento da informação, atenção, memória e a simples tomada de decisão. Através da manipulação da velocidade de apresentação dos estímulos, é possível manter um trabalho mental constante (Steptoe *et al*, 1991; Loures *et al*, 2002);

. *Testes psicomotores*: são semelhantes aos testes de processamento de informações, porém enfatizam respostas comportamentais complexas. Dependem menos da capacidade intelectual e a própria atividade motora pode incitar respostas hemodinâmicas (Steptoe *et al*, 1991; Loures *et al*, 2002);

. *Testes afetivos*: consistem em criar situações que causem alguma resposta emocional ao indivíduo. Incluem entrevistas de natureza estressante, filmes perturbadores e falar em público. Esse tipo de teste, frequentemente, causa uma maior resposta cardiovascular, quando comparado aos outros, entretanto, as diferenças individuais dificultam a padronização desse método (Steptoe *et al*, 1991; Loures *et al*, 2002);

. *Situações aversivas ou dolorosas*: consiste na realização de estímulos aversivos, como sons altos, exposição ao frio e estímulos dolorosos. Além das implicações éticas relacionadas a esse tipo de teste, não sabemos se a resposta hemodinâmica obtida é determinada pelo EM ou por mecanismos reflexos periféricos (Steptoe *et al*, 1991; Loures *et al*, 2002).

A escolha do teste a ser utilizado deve envolver a sua praticidade e aplicabilidade, as relevâncias psicológica e fisiopatológica, a necessidade mínima de

respostas motoras e os padrões de resposta cardiovascular, que devem ser de acordo com as características da desordem em investigação (Loures *et al*, 2002; Steptoe *et al*, 1991).

Se, por um lado, os testes de EM já estão estabelecidos como ferramentas úteis na identificação de um maior risco cardiovascular, raros são os autores que incluem os resultados desses testes na tomada de decisão clínica.

Uma das suas utilidades clínicas está ligada ao fato de que respostas exacerbadas de pressão arterial indicam risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão arterial (Nobrega *et al*, 2007; Matthews *et al*, 2004) . O estudo CARDIA (Matthews *et al*, 2004) avaliou a resposta pressórica de, aproximadamente, 4 mil indivíduos adultos jovens, que foram submetidos a testes de EM e acompanhados por um período de 13 anos. Eles concluíram que, aqueles que apresentaram uma resposta pressórica exacerbada ao EM, caracterizada por um aumento maior que 35 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e/ou maior que 21 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD), foram mais suscetíveis ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Desta forma, o resultado do teste de EM implicaria na ação imediata de prevenção primária à hipertensão arterial futura.

É importante ressaltar que as próprias alterações fisiológicas induzidas pelo EM, associadas à hiperatividade simpática e à inibição vagal que o mesmo desencadeia, causam um desequilíbrio na atuação do SNA, podendo ocasionar tanto eventos isquêmicos, quanto arrítmicos (Loures *et al*, 2002; Bigger *et al*, 1984; Kleiger *et al*, 1987; Odemuyiwa *et al*, 1991). Portanto, as ações diretas, na tentativa de diminuir a hiperatividade simpática e aumentar a ativação parassimpática, podem constituir alternativas terapêuticas com impacto importante sobre eventos futuros nos pacientes com hiperreatividade ao EM.

### **1.3. Opções terapêuticas à disfunção autonômica**

A partir das respostas dos diversos órgãos efetores aos impulsos nervosos autônomos e do conhecimento do tônus autônomo intrínseco, pode-se prever a ação dos fármacos que simulam ou inibem as ações desses nervos.

O conceito de que a hiperatividade simpática é deletéria na doença arterial coronariana (DAC) levou à pesquisa e, posteriormente, ao uso dos beta-

bloqueadores, com importante redução da mortalidade desses pacientes (Bigger *et al*, 1984).

A hipoatividade vagal, de forma independente, também se correlaciona a maior morbimortalidade cardiovascular, através da diminuição do limiar de fibrilação ventricular, aumento da frequência cardíaca (FC) e diminuição da modulação adrenérgica pré-sináptica (Loures *et al*, 2002; Kleiger *et al*, 1987), podendo contribuir também para o aumento na morbimortalidade após IAM (Kleiger *et al*, 1987; Odemuyiwa *et al*, 1991). Porém, ainda não está bem estabelecido um tratamento eficaz, capaz de corrigir ou, ao menos, amenizar essa disfunção parassimpática.

O treinamento aeróbico tem demonstrado ser capaz de aumentar a variabilidade da FC em pacientes após IAM, além de melhorar a recuperação da FC após o esforço, conferindo um efeito protetor com a realização de exercícios regulares (La Rovere *et al*, 1992). No entanto, o aumento da atividade colinérgica induzida pelo exercício depende de um longo período de treinamento, necessitando de dedicação e disciplina por parte dos pacientes, o que, na maioria das vezes, não acontece. Além disso, esse efeito vagomimético não é evidente em todos os indivíduos (La Rovere *et al*, 2002).

Recentemente, Schwartz PJ *et al* (2009) avaliaram os efeitos da estimulação vagal direta, através do implante de um eletrodo no nervo vago cervical direito ligado a um sensor instalado no ventrículo direito, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção < 35% e classe funcional II a IV na classificação da New York Heart Association (NYHA). Houve melhora na classe funcional, na performance no teste de caminhada de 6 segundos e, conseqüentemente, na qualidade de vida. Porém, alguns pacientes apresentaram efeitos colaterais como rouquidão, dores na mandíbula e tosse seca durante a estimulação. Essa nova abordagem terapêutica parece ser promissora, porém, por tratar-se de um procedimento invasivo, apresenta sérias limitações. Além disso, ainda necessita-se de novos estudos mais amplos, prospectivos, controlados e multicêntricos para melhor definição dos seus reais benefícios e riscos. Portanto, faz-se necessário buscar uma opção terapêutica mais eficaz e segura na intenção de melhorar a atividade parassimpática (Nóbrega *et al*, 2000).

Alguns autores (Casadei *et al*, 1993; De Ferrari *et al*, 1993; Sneddon *et al*, 1993; Pedretti *et al*, 1993) estudaram o efeito da escopolamina, um agente

antagonista dos receptores muscarínicos, que, em baixas doses, apresenta um efeito vagomimético paradoxal por sua ação periférica. Eles constataram bradicardia e aumento da variabilidade da FC (VFC) em pacientes após IAM, sugerindo apresentar um efeito cardioprotetor. Entretanto, o aumento da VFC induzido pela escopolamina não traduz, necessariamente, proteção contra arritmias ou morte súbita (Sneddon *et al*, 1993). É possível que, simplesmente, aumentar a VFC não seja suficiente para reduzir o risco cardiovascular, pois não se conhece a magnitude da estimulação colinérgica necessária para conferir proteção miocárdica (Pedretti *et al*, 1993). O estudo de Hull *et al* (1995) procurou avaliar a relação entre a atividade parassimpática e o risco de arritmias, estudando, em cães, o efeito da escopolamina endovenosa sobre a VFC e a ocorrência de fibrilação ventricular durante o exercício físico e isquemia provocada. Apesar do evidente aumento da modulação parassimpática sobre a FC, a administração de escopolamina não diminuiu a incidência de fibrilação ventricular durante o teste provocativo, possivelmente, porque a magnitude do aumento da atividade parassimpática produzida pela escopolamina não seria suficiente para contrabalançar o efeito arritmogênico da hiperatividade adrenérgica resultante do exercício e da isquemia miocárdica. Sendo assim, haveria necessidade de uma estimulação colinérgica mais intensa, o que não seria possível obter com a escopolamina, uma vez que ela produz ativação vagal paradoxal desejável apenas em baixas doses, passando a ter efeito predominantemente vagolítico em doses maiores.

Uma outra alternativa farmacológica, que vem sendo estudada há alguns anos, com a intenção de melhorar essa disfunção parassimpática, é o brometo de piridostigmina (PIR) (Nobrega *et al*, 1996, 2001; Serra *et al*, 2001; de Pontes *et al*, 1999; Sant'Anna *et al*, 2003). Trata-se de um agente anticolinesterásico reversível, que determina o acúmulo de acetilcolina nas proximidades das terminações nervosas colinérgicas e assim sendo potencialmente capaz de exercer efeitos equivalentes à estimulação excessiva dos receptores colinérgicos nos sistemas nervoso central e periférico (Taylor *et al*, 2003).

Neste sentido, já foi comprovado que a ocorrência de efeitos colaterais, mesmo com doses continuadas de PIR, é rara e auto-limitada. Estudos envolvendo indivíduos saudáveis comprovaram que a PIR reduziu a frequência cardíaca de repouso (Nobrega *et al*, 1996, 2001), aumentou a variabilidade da frequência

cardíaca (Nobrega *et al*, 2001) e bloqueou a resposta cardiovascular ao estresse físico (Serra *et al*, 2001; de Pontes *et al*, 1999). Em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca, a PIR melhorou a recuperação da FC no 1º minuto após um teste de exercício máximo (Serra *et al*, 2001; Androne *et al*, 2003).

Uma das preocupações ao utilizarmos drogas parassimpaticomiméticas é o risco de disfunção ventricular. Apesar deste risco ser pequeno, uma vez que a inervação vagal ventricular é reduzida, faz-se necessária uma avaliação específica da função ventricular após o uso da PIR. Até o momento, os estudos que tiveram por objetivo avaliar a função ventricular após o seu uso, utilizaram o ecocardiograma como ferramenta principal. Quando utilizada por indivíduos saudáveis, em dose única de 30mg, não alterou a função ventricular avaliada ecocardiograficamente (de Pontes *et al*, 1999). Além disso, quando utilizada na dose de 45mg impediu a queda na fração de ejeção que ocorre durante o estresse mental em pacientes com DAC (Nobrega *et al*, 2008).

Até o momento, nenhum estudo avaliou as alterações hemodinâmicas, de forma integrada, após o uso da PIR, investigando a sua ação sobre a pressão arterial (PA), o débito cardíaco (DC), a resistência vascular periférica (RVP), a FC e o volume sistólico (VS).

Desta forma, considerando que o EM causa respostas cardiovasculares indesejadas e que a estimulação colinérgica pode conferir uma “cardioproteção” em determinadas circunstâncias, procuramos investigar o real efeito de uma dose única de 60mg de PIR na modulação hemodinâmica durante o EM.

A hipótese do estudo é que a administração única de 60mg de PIR seria capaz de alterar as respostas hemodinâmicas durante o estresse mental, através do aumento da pressão arterial, do débito cardíaco e do período diastólico, conseqüentemente, favorecendo o aumento do volume sistólico.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos da administração oral de uma dose única de 60mg de piridostigmina em indivíduos saudáveis durante o estresse mental.

### **2.2. Objetivos específicos**

- a) Avaliar os efeitos agudos da administração oral de uma dose única de 60mg de piridostigmina sobre o débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC), volume sistólico (VS) e pressão arterial de indivíduos saudáveis durante o estresse mental;
- b) Avaliar os possíveis efeitos colaterais da administração oral de uma dose única de 60mg de piridostigmina.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Amostra**

Foram avaliados 16 indivíduos saudáveis na faixa etária entre 18 e 35 anos, de ambos os sexos, que apresentaram exame físico normal e ausência de doença em curso de qualquer etiologia.

Foram excluídos do estudo:

- Indivíduos que apresentavam algum tipo de incapacidade motora ou mental que impedisse a realização dos testes propostos;
- Gestantes;
- Tabagistas;
- Portadores de doenças crônicas como: doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, disfunção autonômica, entre outras;
- Indivíduos que faziam uso regular de medicamentos, exceto anticoncepcionais;
- Indivíduos com hipersensibilidade conhecida à piridostigmina;
- Indivíduos com condições que contra-indicassem o uso da piridostigmina, como glaucoma, asma brônquica e obstrução urinária.

#### **3.2. Protocolo**

Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). O protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO).

A avaliação completa incluiu duas visitas iguais (Figura 1) no mesmo período do dia, com um intervalo mínimo de cinco dias. Os voluntários foram orientados a não realizar qualquer tipo de atividade física, se abster de bebidas alcoólicas e cafeinadas nas 24 horas anteriores a cada avaliação e todas as mulheres fizeram as duas avaliações no mesmo período do ciclo menstrual.

Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado e controlado com placebo.



Os comprimidos de placebo foram fornecidos pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense e os comprimidos de piridostigmina (Mestinon<sup>®</sup>, Laboratório Roche<sup>®</sup>, Brasil), adquiridos em farmácia do mercado de varejo.

Os seguintes testes foram realizados em todos os indivíduos, antes e duas horas após a ingestão de 60mg de piridostigmina (PIR) ou placebo (PLA):

- Eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações simultâneas, na posição supina;
- Medida do débito cardíaco em repouso, na posição sentada, utilizando-se a técnica de re-inalação de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (Jaffe, 1999; Haryadi *et al*, 2000; Mathews *et al*, 2008; Cattadori *et al*, 2009; Collier *et al*, 1996; Jones *et al*, 1967; Turner *et al*, 1996).
- Teste de estresse mental (teste aritmético) (Loures *et al*, 2002; Steptoe *et al*, 1991), com medida não invasiva de pressão arterial, monitorização eletrocardiográfica contínua e medida do débito cardíaco com a técnica da re-inalação do CO<sub>2</sub>.

Após cada teste, houve um período de repouso de 10 minutos, na posição sentada.

Duas horas após a ingestão de PLA ou PIR, os indivíduos responderam a um questionário (Anexo 2) sobre os possíveis efeitos colaterais apresentados.

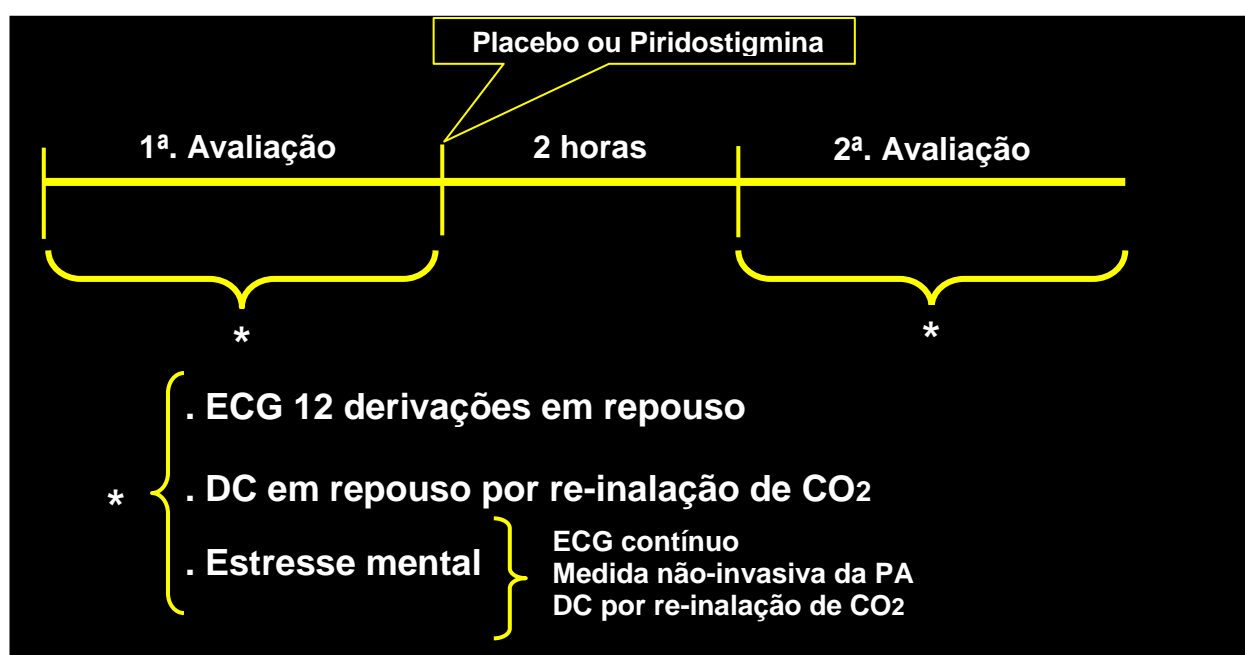


Figura 1. Protocolo do estudo e detalhamento das visitas.

### 3.3. Métodos empregados

#### 3.3.1. Eletrocardiograma de 12 derivações simultâneas

Foi realizado em posição supina, durante repouso, com aquisição digital de 12 canais simultâneos (Burdick<sup>®</sup>, Atria<sup>®</sup> 6100 ECG, USA), com duração de 20 segundos. Todos os registros foram digitalmente armazenados e, posteriormente, realizadas as medidas eletrocardiográficas da FC na derivação DII e analisados os segmentos ST para evidência de alguma anormalidade.

#### 3.3.2. Medida do débito cardíaco pela técnica de re-inalação de CO<sub>2</sub>

O método reconhecido com “padrão ouro” para a medida do DC é o método direto de Fick, que utiliza as análises simultâneas e diretas do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e da taxa de extração de oxigênio (O<sub>2</sub>) do sangue, fornecida pela diferença arterio-venosa de O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub> – CvO<sub>2</sub>), como demonstrado na equação 1:

Equação 1:

$$DC = \frac{VO_2}{CaO_2 - CvO_2}$$

O VO<sub>2</sub> é medido através da análise dos gases inspirados e expirados em um pneumotacógrafo, que é acoplado a um aparelho com um software próprio.

A medida direta da extração do O<sub>2</sub> é feita através de um cateter venoso central instalado por uma punção venosa da veia jugular interna ou veia subclávia. Portanto, é um método invasivo e que apresenta riscos.

O princípio de Fick pode, também, ser aplicado com o CO<sub>2</sub> para a determinação do DC, passando, então, a ser chamado de Fick modificado, como demonstrado na equação 2:

Equação 2:

$$DC = \frac{VCO_2}{CvCO_2 - CaCO_2}$$

Onde  $VCO_2$  é a produção de  $CO_2$  e  $CvCO_2 - CaCO_2$  é a diferença arterio-venosa de  $CO_2$ .

A medida do DC pela técnica de re-inalação de  $CO_2$  envolve um software próprio (Breeze<sup>®</sup>, MedGraphics, USA) e uma bolsa-válvula (Figura 2), contendo uma mistura padronizada de gases, onde o cálculo do DC é feito com a análise do  $CO_2$  expirado através da bolsa-válvula acoplada a um pneumotacógrafo, que contém um sensor eletroquímico infravermelho (Jaffe, 1999; Haryadi *et al*, 2000; Mathews *et al*, 2008; Cattadori *et al*, 2009; Collier *et al*, 1996).

A análise da fração dos gases ocorre a partir de micro-alíquotas do ar expirado, considerando-se como frações inspiradas aquelas determinadas na calibração ou mensuração realizadas antes de cada teste.

Para tanto, foi utilizado analisador metabólico de gases (CPX Ultima Gas Exchange System, MediGraphics, USA).

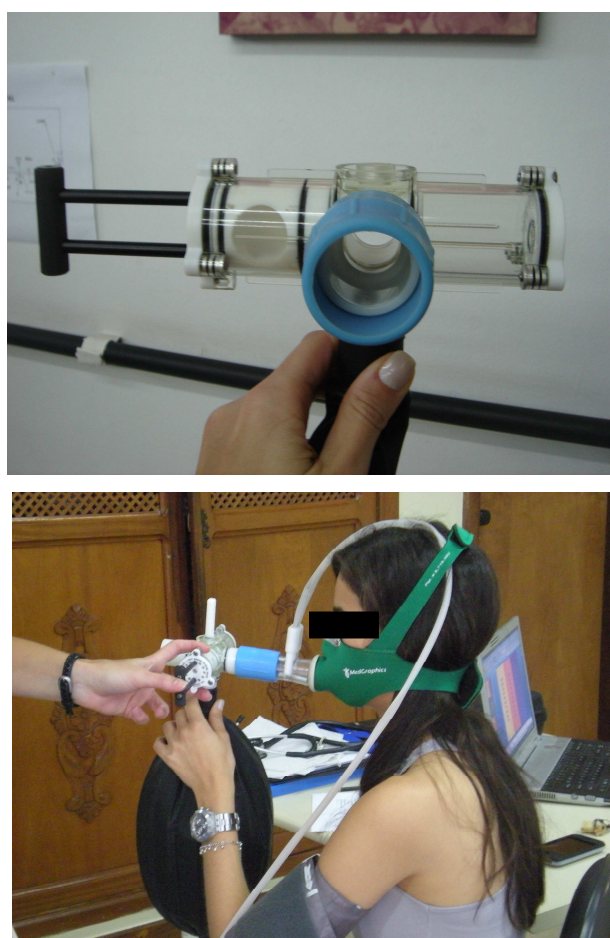


Figura 2. Bolsa-válvula

O método utilizado para a medida do DC foi o método do equilíbrio (Jones *et al*, 1967; Turner *et al*, 1996), validado por McHardy (Turner *et al*, 1996), onde a válvula é preenchida com 3l de uma mistura padrão de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (30%O<sub>2</sub>, 10%CO<sub>2</sub> e Nitrogênio balanceado).

Quando fechamos a válvula, o indivíduo inspira o ar contido dentro da bolsa, devendo manter uma média, aproximada, de 30 incursões respiratórias por minuto (irpm). Durante os primeiros 8 a 12 segundos de ventilação, ocorre um equilíbrio entre as concentrações de CO<sub>2</sub> dentro da bolsa e o CO<sub>2</sub> venoso (PvCO<sub>2</sub>), ocorrendo um platô no gráfico da concentração de CO<sub>2</sub> durante a manobra ventilatória (Figura 3). O valores de PCO<sub>2</sub> são convertidos para os valores de CvCO<sub>2</sub> usando-se a curva de dissociação de CO<sub>2</sub>.

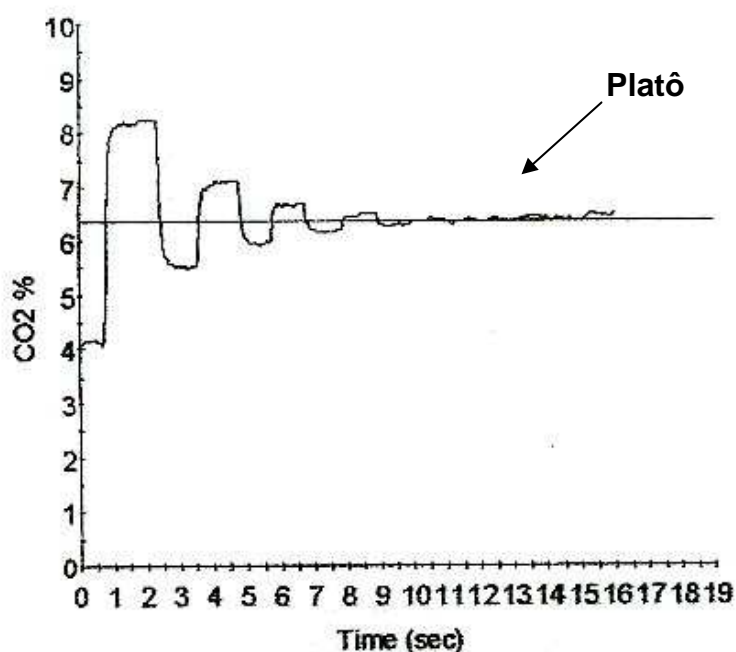


Figura 3. Concentração de CO<sub>2</sub> durante a manobra ventilatória da técnica de re-inalação de CO<sub>2</sub>.

A pressão arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) é calculada através da obtenção direta, pelo analisador de gases, dos valores da pressão expiratória de CO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>), como demonstrado na equação 3 (Stewart *et al*, 1983):

Equação 3:

$$\text{PaCO}_2 = 5,5 + (0,9 \times \text{PETCO}_2) - (0,0021 \times \text{Vt})$$

O  $VCO_2$  é obtido pela medida direta do  $CO_2$  expirado através do pneumotacógrafo acoplado ao analisador de gases.

Com esses valores de  $VCO_2$ ,  $CvCO_2$  e  $CaCO_2$ , calcula-se o DC, através da fórmula modificada de Fick (equação 2).

O volume ou débito sistólico (volume sistólico, VS) foi calculado pela relação entre o débito cardíaco (DC) e a frequência cardíaca (FC), como demonstrado na equação 4 (Guyton, 1992):

Equação 4:

$$VS = \frac{DC}{FC}$$

A resistência vascular periférica (RVP) foi calculada pela relação entre a pressão arterial média (PAM) e o DC, conforme demonstrado na equação 5 (Guyton, 1992):

Equação 5:

$$RVP = \frac{PAM}{DC}$$

O duplo produto (DP) foi calculado através produto entre a FC e a PAS, conforme demonstrado na equação 6 (Guyton, 1992):

Equação 6:

$$DP = FC \times PAS$$

### 3.3.3. Teste de estresse mental

O teste de EM aplicado foi o teste aritmético (Loures *et al*, 2002; Steptoe *et al*, 1991), pois, para a medida do DC pela técnica de re-inalação de  $CO_2$ , é necessário a manutenção de um equilíbrio respiratório precedendo à medida, e, como esse

método utiliza menos o artifício da fala, seria mais difícil causar um desequilíbrio respiratório, facilitando a medida.

O indivíduo deveria realizar a soma de 10 números de 3 dígitos, distribuídos em 3 colunas, num total de 12 minutos, em 4 telas sucessivas (3 minutos cada), apresentadas no computador (Figura 4). Os voluntários foram solicitados a realizar as somas mentalmente das colunas, verbalizando o resultado ao final de cada 3 minutos. Todo o teste foi realizado sob conflito auditivo, onde o indivíduo escutava, por fone de ouvido, uma seqüência de números dita por outras vozes. Foi realizada monitorização eletrocardiográfica contínua, monitorização não-invasiva da PA intermitente (a cada 3 minutos), utilizando um esfigmomanômetro manual, onde a PAS foi determinada pelo primeiro som (fase I de Korotkoff) e a PAD pelo desaparecimento do som (fase V de Korotkoff) e análise do DC, pela técnica de reinalação de CO<sub>2</sub>, no final do 12<sup>o</sup> minuto (Figura 5).

Foram utilizados os valores de PAS, PAD e, conseqüentemente, PAM, FC e DC ao final do 12<sup>o</sup> minuto.

367	563	463
872	873	112
971	294	293
284	202	784
672	187	633
173	352	456
198	845	978
635	901	781
109	872	301
287	300	788

Figura 4. Estresse mental – Método do teste aritmético.



Figura 5. Medida do débito cardíaco por re-inalação de CO<sub>2</sub>, durante o teste de estresse mental.

### 3.4. Análise estatística

O desfecho principal considerado para o cálculo amostral foi o a FC após a administração oral de piridostigmina em repouso. As médias e os desvios-padrão utilizados para cálculo do tamanho amostral foram retirados do estudo piloto. O poder do teste estatístico foi ajustado para 0,8 e o erro tipo alfa para 0,05, gerando um número mínimo de 13 indivíduos.

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

A comparação das respostas cardiovasculares foi realizada com a ANOVA de dois fatores para medidas repetidas, onde o medicamento utilizado (pós-piridostigmina vs. pós-placebo) e o momento (basal vs. estresse mental) foram os principais fatores e, posteriormente, seguida pelo teste *post-hoc* de Bonferroni para identificar as diferenças significativas.

Quando apropriado, para a comparação entre os grupos pós-placebo e pós-piridostigmina, foi utilizado o Teste t de *Student* pareado no caso de variáveis com

distribuição normal (paramétricas) e teste de Wilcoxon no caso de variáveis não paramétricas.

As variáveis descontínuas foram analisadas utilizando o Teste do Qui-quadrado.

As análises de correlação foram feitas usando a Coeficiente de Correlação Linear de Pearson.

Os dados foram apresentados como média  $\pm$  erro-padrão da média para as variáveis com distribuição paramétrica.

Os deltas foram calculados através da diferença entre o valor obtido durante o EM e o valor basal.

A significância estatística foi considerada quando  $p$  *bicaudal*  $< 0,05$ .

Todas as análises foram realizadas através do programa STATISTICA (versão 7.0, StatSoft, Inc., Tulsa, OK, EUA).



## 4. RESULTADOS

Foram avaliados dezesseis indivíduos saudáveis sem uso de medicações. Os dados antropométricos dos voluntários são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Dados antropométricos dos indivíduos.

Variáveis	Valores
n (mulheres %)	16 (68%)
Idade (anos)	27 ± 1
Peso (kg)	66,3 ± 3,4
Altura (cm)	171 ± 2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 ± 0,7

Valores apresentados em média±erro-padrão da média;  
IMC=Índice de Massa Corporal.

Quatro indivíduos apresentaram sintomas após o uso da PIR (salivação, náuseas, cefaléia e visão turva), de curta duração e autolimitados e uma pessoa apresentou palpitações após o uso de PLA, porém não apresentou alterações ao eletrocardiograma. Não houve diferença significativa quando comparadas as frequências de sintomas após uso de PLA e PIR ( $p = 0,14$ ).

Não foram observadas arritmias e/ou alterações do segmento ST ao eletrocardiograma contínuo durante o repouso e o EM.

Não houve correlação entre os indivíduos vagotônicos ( $FC < 60\text{bpm}$ ) e uma menor reatividade ao EM ( $p > 0,05$ ), assim como aqueles com área de superfície corporal aumentada.

A PAS aumentou significativamente em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre a reatividade da PAS (PAS EM – PAS basal) ( $p = 0,43$ ) e nem entre os valores absolutos de pico durante o EM quando PIR e PLA foram comparados (Figuras 6 e 7).

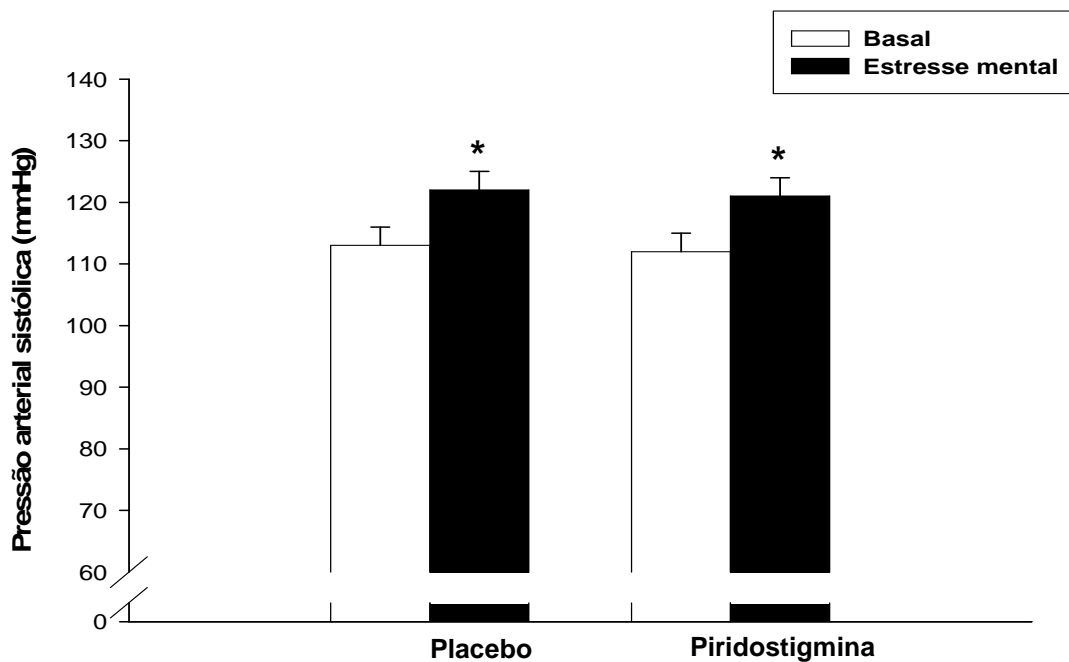


Figura 6. Comportamento da pressão arterial sistólica durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.  
 \*  $p < 0,001$  – vs. basal

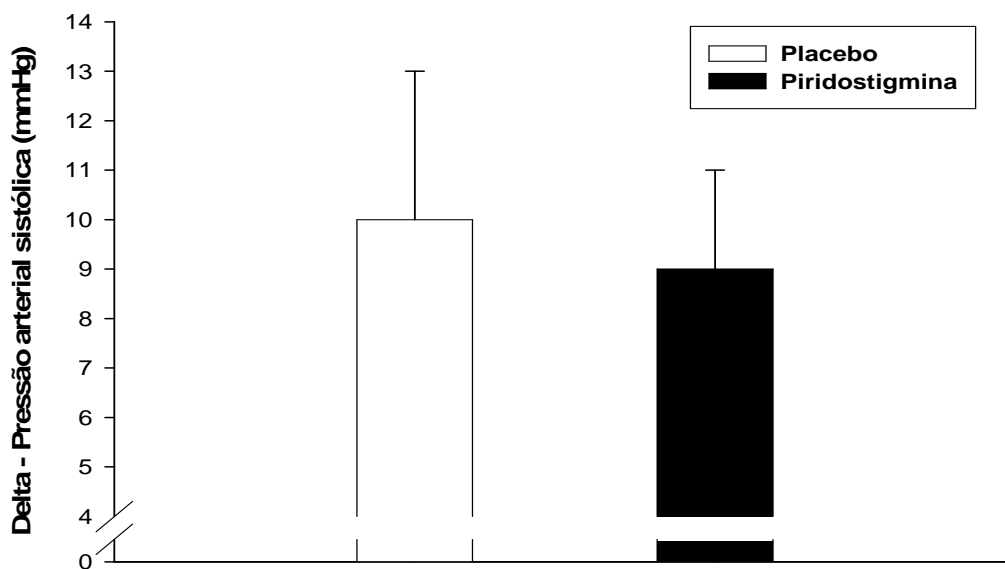


Figura 7. Delta da pressão arterial sistólica com e sem piridostigmina.

A PAD aumentou significativamente em ambos os grupos ( $p < 0,02$ ), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre a reatividade da PAD (PAD

EM – PAD basal) ( $p = 0,37$ ) e nem entre os valores absolutos de pico durante o EM quando PIR e PLA foram comparados (Figuras 8 e 9).

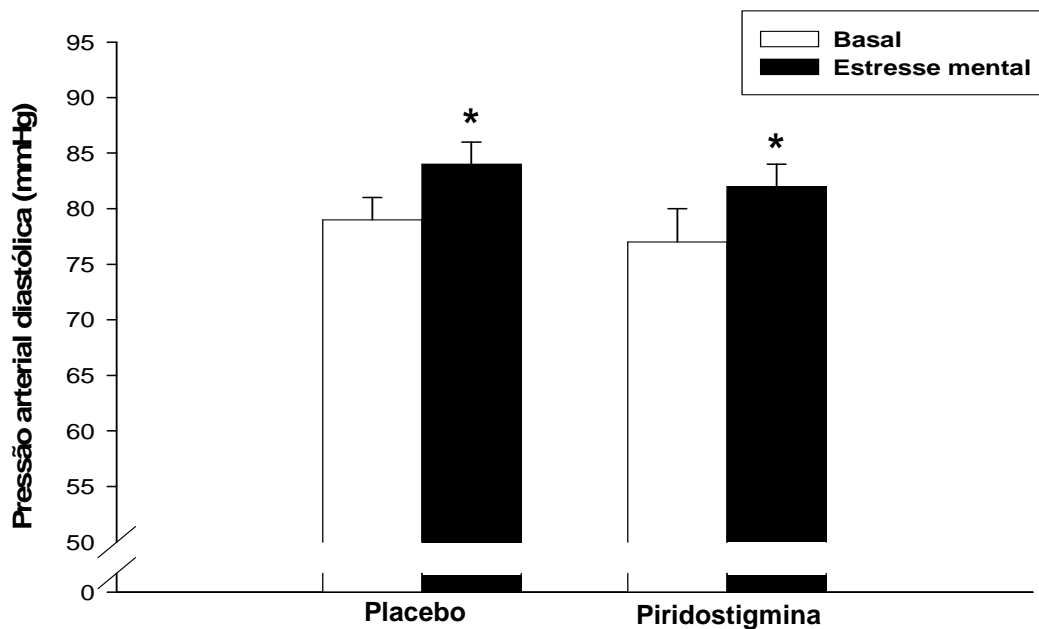


Figura 8. Comportamento da pressão arterial diastólica durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.

\*  $p < 0,02$  – vs. basal

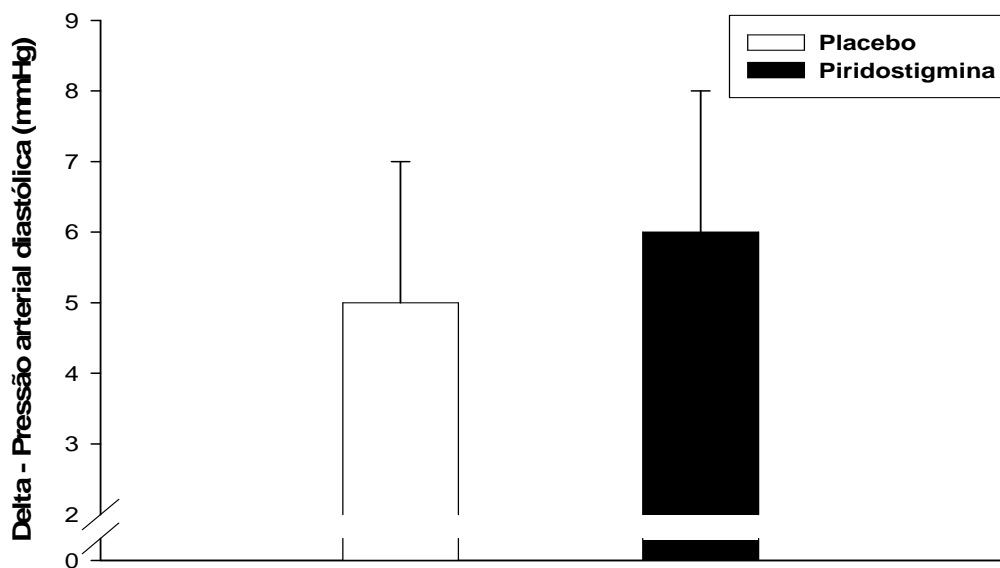


Figura 9. Delta da pressão arterial diastólica com e sem piridostigmina.

Conseqüentemente, a PA média (PAM) aumentou significativamente em ambos os grupos ( $p < 0,002$ ), porém também não houve diferença estatisticamente significativa entre a reatividade da PAM (PAM EM – PAM basal) ( $p = 0,41$ ) e nem entre os valores absolutos de pico durante o EM quando PIR e PLA foram comparados (Figuras 10 e 11).

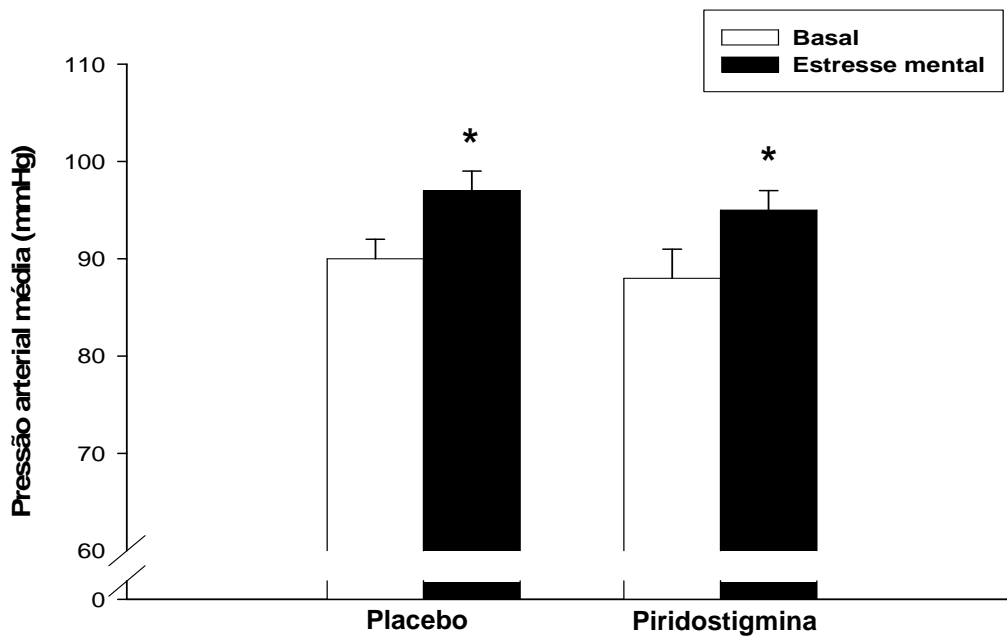


Figura 10. Comportamento da pressão arterial média durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.

\*  $p < 0,002$  – vs. basal.

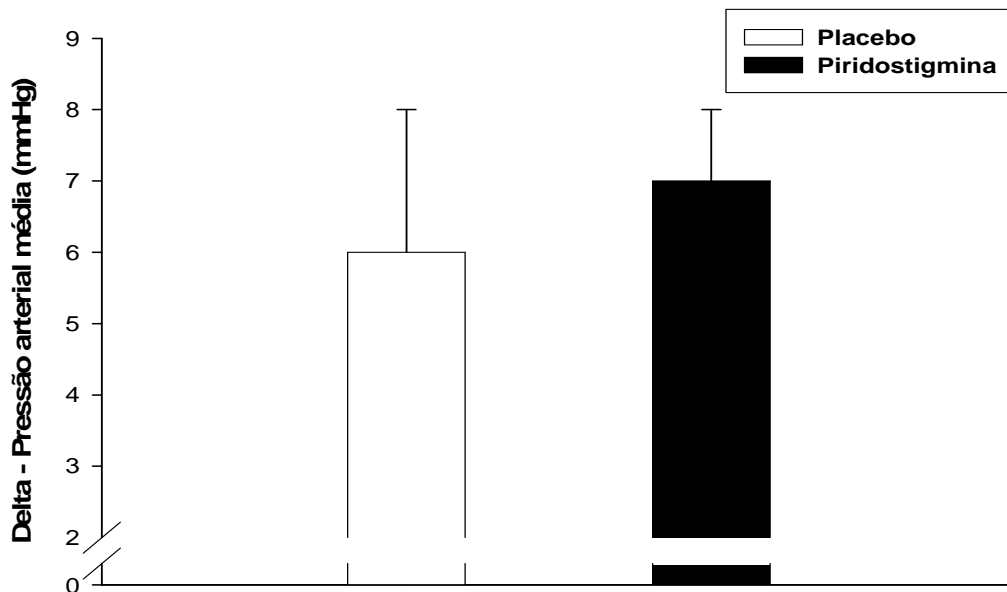


Figura 11. Delta da pressão arterial média com e sem piridostigmina.

O DC aumentou significativamente em ambos os grupos ( $p = 0,02$ ), porém também não houve diferença estatisticamente significativa entre a reatividade do DC ( $p = 0,28$ ) e nem entre os valores absolutos de pico durante o EM quando PIR e PLA foram comparados (Figuras 12 e 13).

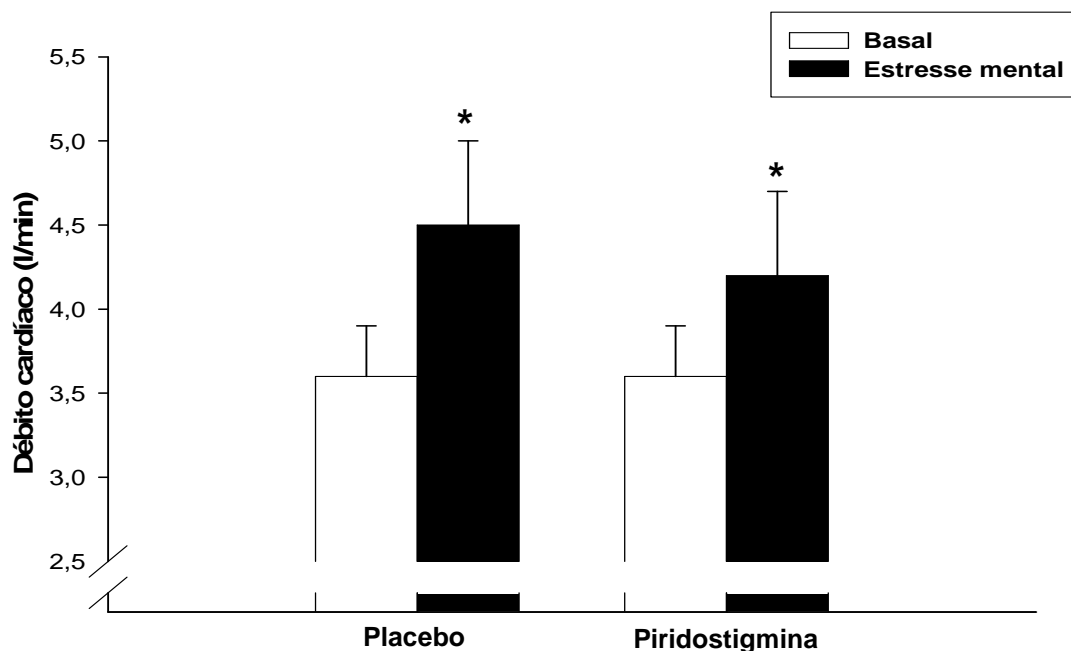


Figura 12. Comportamento do débito cardíaco durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.

\*  $p = 0,02$  – vs. basal.

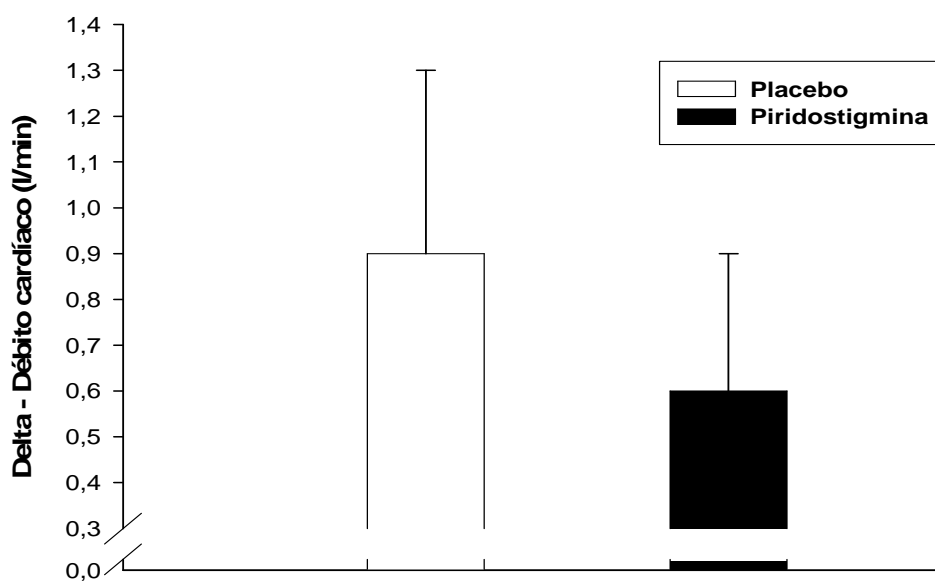


Figura 13. Delta do débito cardíaco com e sem piridostigmina.

Quanto à resistência vascular periférica (RVP), observa-se uma tendência a ocorrer um aumento durante o EM no grupo PLA ( $p = 0,09$ ), porém não há diferença significativa no grupo do PIR, nem em relação aos deltas ( $p = 0,35$ ) (Figuras 14 e 15).

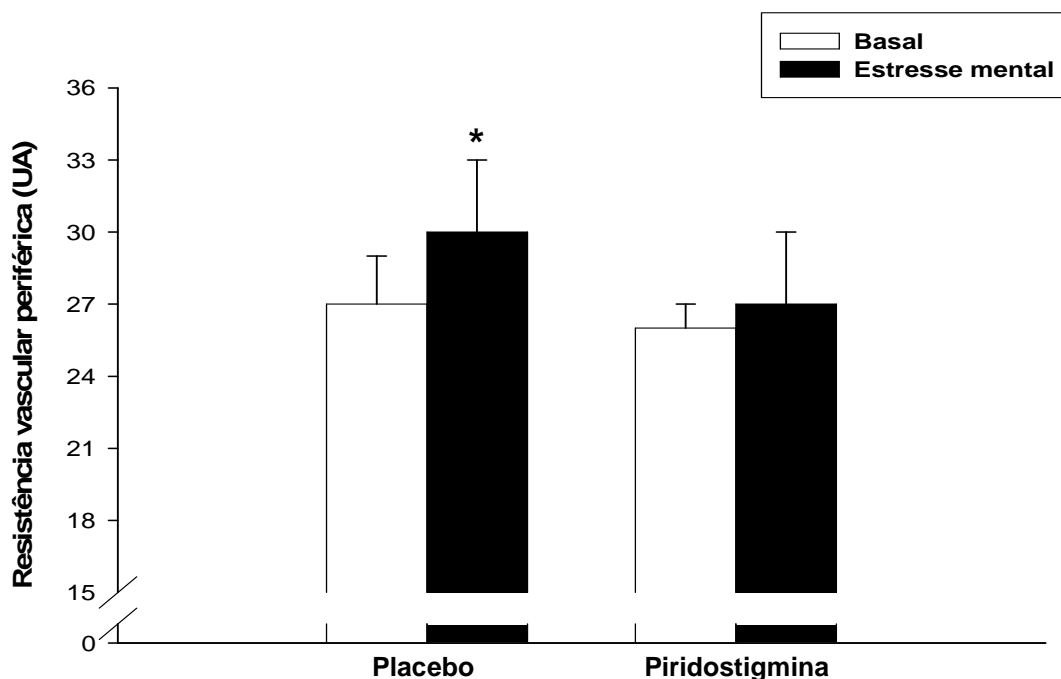


Figura 14. Comportamento da resistência vascular periférica durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.

\*  $p = 0,09$  – vs. basal PLA.

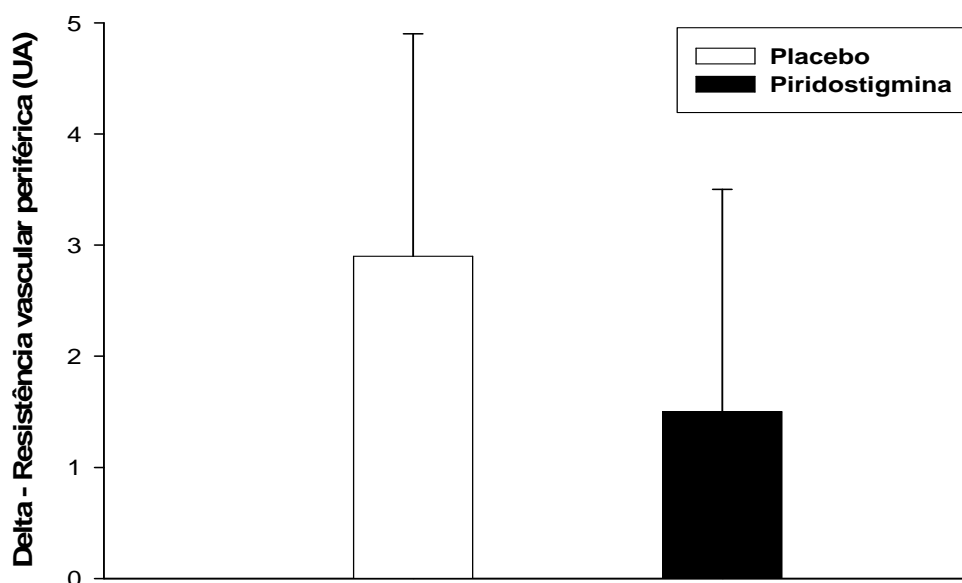


Figura 15. Delta da resistência vascular periférica com e sem piridostigmina.

Em relação ao volume sistólico (VS), observa-se uma tendência a ocorrer um aumento durante o EM no grupo da PIR ( $p = 0,056$ ), porém não há diferença significativa no grupo do PLA, nem em relação aos deltas ( $p = 0,18$ ) (Figuras 16 e 17).

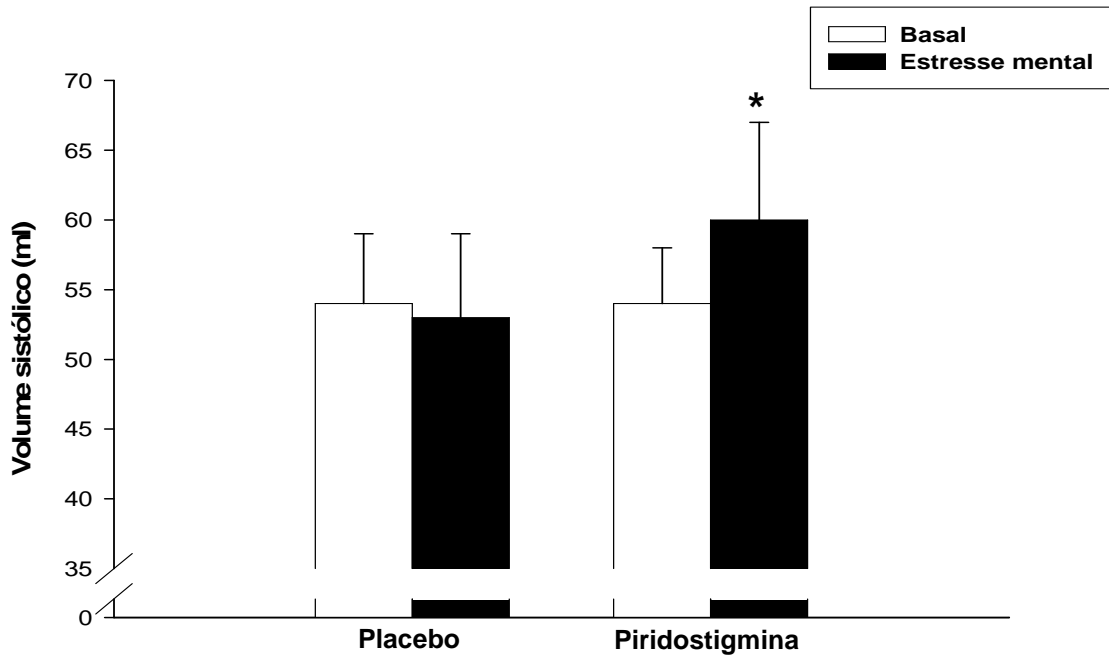


Figura 16. Comportamento do volume sistólico durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.

\*  $p = 0,056$  – vs. basal PIR

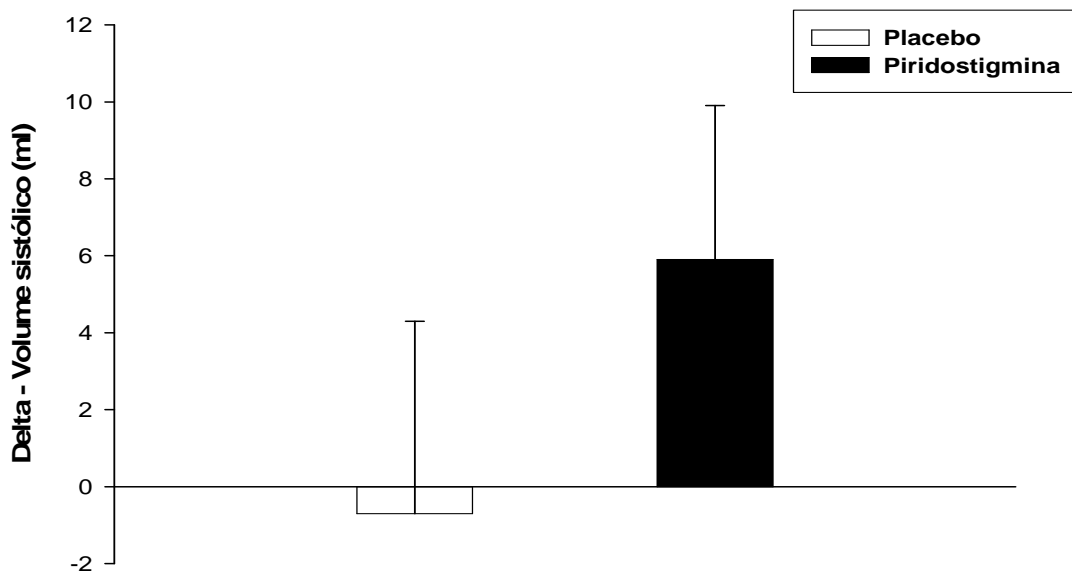


Figura 17. Delta do volume sistólico com e sem piridostigmina.

A FC basal apresentou-se menor do grupo PIR ( $p < 0,001$ ) e aumentou significativamente após o EM em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ), porém a FC máxima atingida no EM tendeu a ser menor no grupo PIR ( $p = 0,09$ ), sendo que os deltas de FC (FC máxima EM – FC basal) não apresentaram diferença ( $p = 0,18$ ) (Figuras 18 e 19).

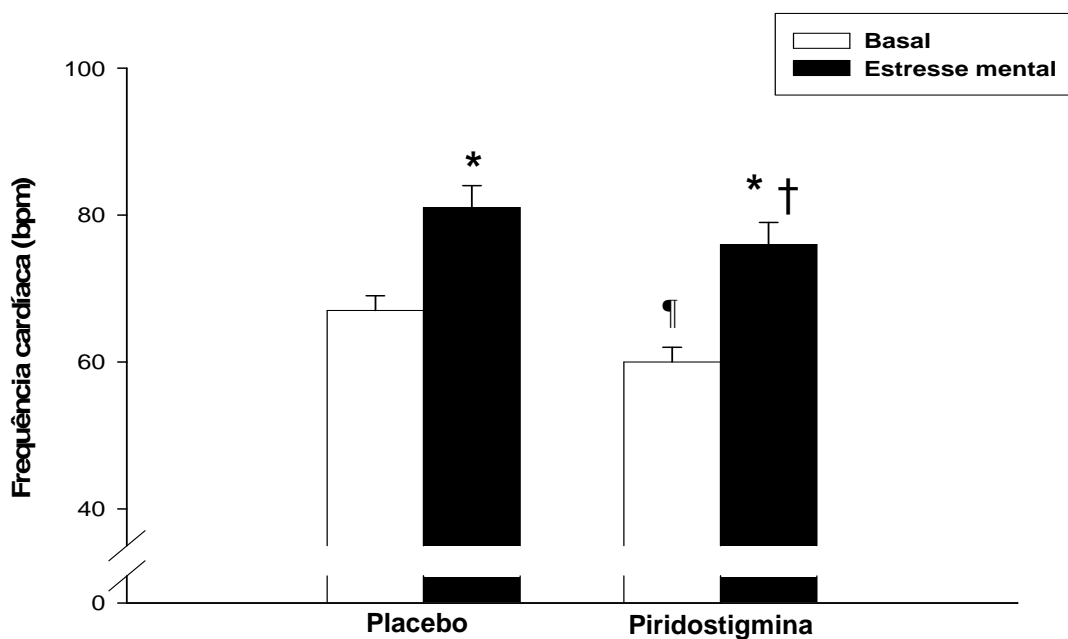


Figura 18. Comportamento da frequência cardíaca durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.

\*  $p < 0,001$  - vs. basal

†  $p = 0,09$  - vs. EM PLA

¶  $p < 0,001$  - vs. basal PLA

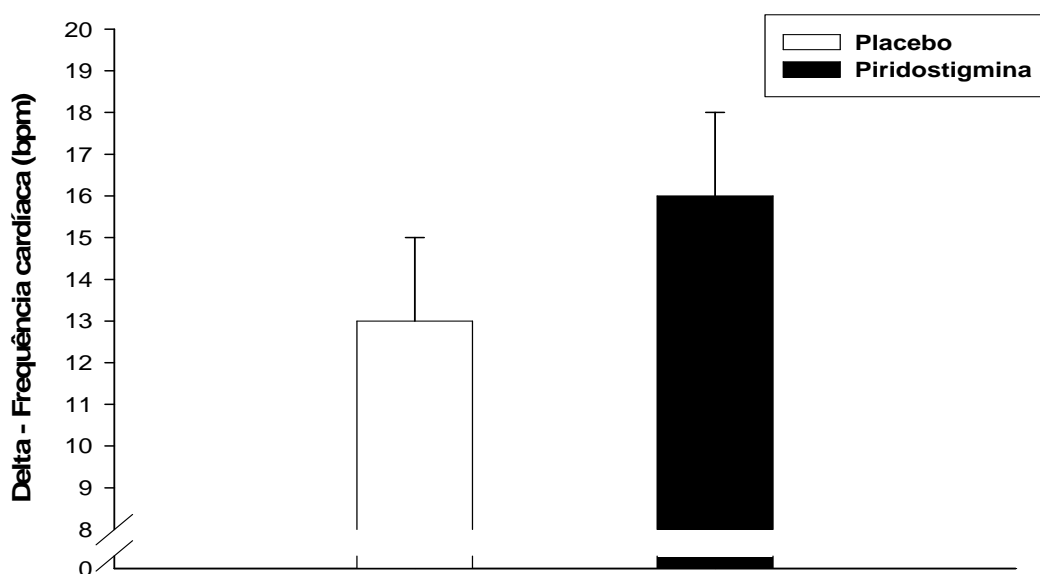


Figura 19. Delta da frequência cardíaca com e sem piridostigmina.



Quanto ao duplo produto (DP), observam-se valores basais menores no grupo da PIR ( $p = 0,01$ ), porém ocorre um aumento em ambos os grupos durante o EM ( $p < 0,001$ ). Durante o EM, nota-se uma tendência a maiores valores no grupo do PLA ( $p = 0,08$ ), quando comparados ao PIR. À análise do delta do DP (DP EM – DP basal), não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,36$ ) (Figuras 20 e 21).

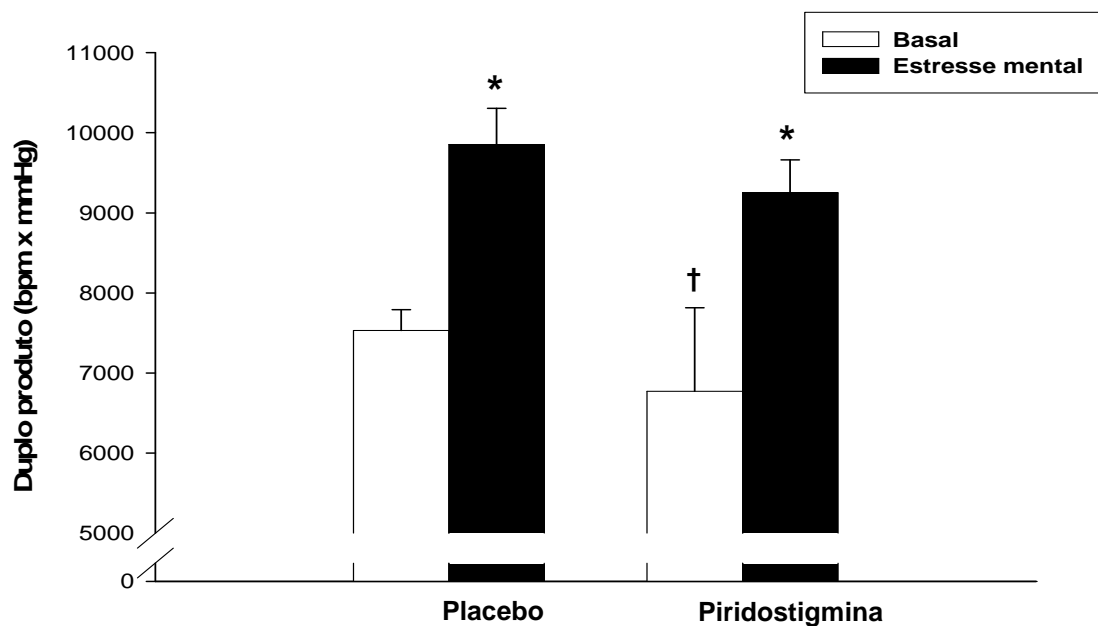


Figura 20. Comportamento do duplo produto durante o teste de estresse mental com e sem piridostigmina.

\*  $p < 0,001$  – vs. basal e  $p = 0,08$  – vs. PLA na mesma condição

†  $p = 0,01$  – vs. basal PLA

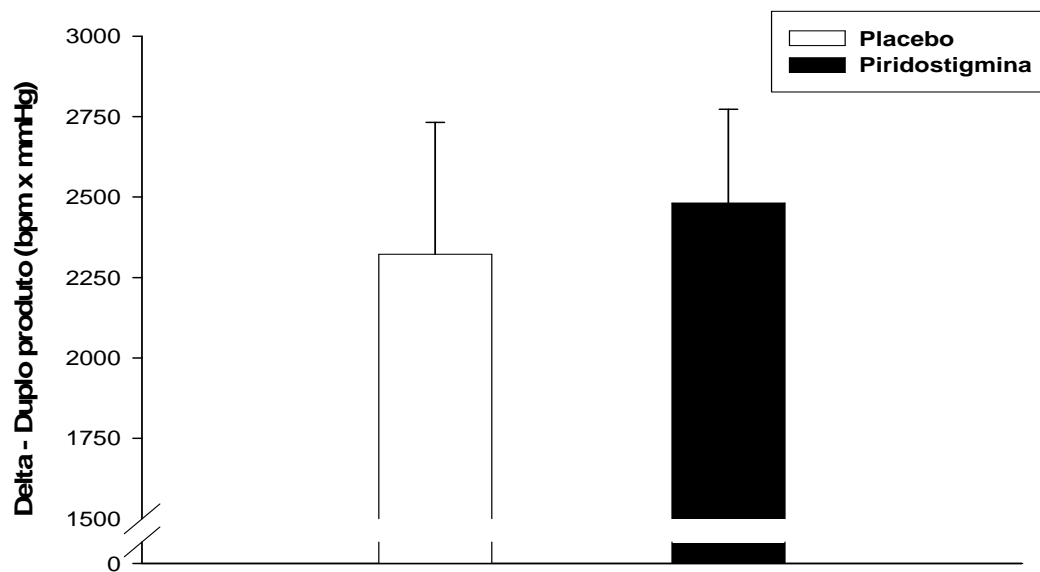


Figura 21. Delta do duplo produto com e sem piridostigmina.

## 5. DISCUSSÃO

No presente estudo, testamos a hipótese de que a administração única de 60mg de piridostigmina seria capaz de alterar a resposta hemodinâmica durante o estresse mental. Verificamos que, durante o EM, a pressão arterial e o débito cardíaco aumentam de maneira semelhante com placebo e PIR. Porém, quando estudados os componentes da PA, o aumento da mesma, no grupo da PIR, parece estar mais relacionado ao aumento do DC, enquanto no grupo do PLA, ao aumento tanto do DC, quanto da resistência vascular periférica. À análise dos componentes do DC, percebe-se, no grupo do PLA, um aumento às custas de uma maior FC, enquanto no grupo da PIR, associada também a um maior volume sistólico.

Sabe-se que o SNA possui ampla participação na resposta ao estresse (Loures *et al*, 2002). O desequilíbrio entre as atividades simpática e parassimpática influencia no prognóstico das cardiopatias, aumentando a incidência de eventos futuros (Kleiger *et al*, 1987; Odemuyiwa *et al*, 1991).

Em relação à hiperatividade adrenérgica, os betabloqueadores têm demonstrado promover significativa redução da mortalidade. Por diminuir a atividade simpática, é capaz de reduzir a FC e a PA, levando à diminuição da demanda miocárdica de O<sub>2</sub> e ao aumento do tempo diastólico. Desta forma, ocorre um aumento no tempo de perfusão coronariana, melhorando a oferta miocárdica de O<sub>2</sub>, configurando uma atividade anti-isquêmica. Além disso, os betabloqueadores diminuem a frequência das despolarizações precoces ventriculares, possuindo, também, ações antiarrítmicas. (Bigger *et al*, 1984; Frishman *et al*, 1984).

Entretanto, sabemos que a hipoatividade vagal, de forma independente, também é responsável pelo aumento da morbimortalidade cardiovascular (Nobrega *et al*, 2000; dos Reis *et al*, 1998), permanecendo, assim, a busca por opções terapêuticas capazes de corrigir ou, ao menos, diminuir essa disfunção parassimpática presente nas cardiopatias.

Uma alternativa não-farmacológica é o exercício físico, que mostrou eficácia ao reduzir a FC de repouso, aumentar a VFC em pacientes infartados e melhorar a recuperação da FC após o esforço. No entanto, ele requer um longo tempo de treinamento, necessitando de disciplina, além de apresentar respostas individuais, fazendo com que nem todos apresentem o mesmo benefício, como demonstrado por La Rovere *et al* (2002). Eles submeteram indivíduos que haviam sofrido IAM

recentemente a um treinamento aeróbico supervisionado por 4 semanas e analisaram as suas respostas pressórica, de FC, consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e a sensibilidade do barorreflexo (SBR), que constitui um marcador da atividade vagal, antes e após o período de treinamento. Observaram que, dentro daqueles indivíduos que treinaram, apenas 26% apresentaram um aumento da SBR  $\geq$  3ms/mmHg. Portanto, 74% foram classificados como “não-respondedores” ao treinamento físico, demonstrando que nem todos apresentam a esperada resposta vagomimética ao exercício físico. Apesar disso, aqueles indivíduos que aumentaram a SBR, apresentaram um aumento na sobrevivência no seguimento de dez anos, confirmando o seu efeito benéfico a longo prazo.

Uma alternativa farmacológica é a escopolamina, um antagonista dos receptores muscarínicos, que apresenta estimulação colinérgica quando em baixas doses. Ela é capaz de diminuir a FC e aumentar a VFC em pacientes após IAM (De Ferrari *et al*, 1993), porém, não produz proteção contra os efeitos arritmogênicos provenientes da isquemia miocárdica (Sneddon *et al*, 1993). Além disso, não se sabe a magnitude da estimulação colinérgica necessária para conferir a proteção miocárdica (Pedretti *et al*, 1993), o que constitui um risco, pois sabe-se que a escopolamina passa a ter efeitos predominantemente vagolíticos quando em altas doses (dos Reis *et al*, 1998).

Uma outra alternativa farmacológica é o brometo de piridostigmina (PIR). Um inibidor da enzima acetilcolinesterase, que é responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica. Desta forma, através da sua inibição, ocorre um acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas, conferindo um aumento na atividade parassimpática, influenciando, talvez, no prognóstico dos pacientes cardiopatas.

Considerando as FC, PAS, PAD e DC basais e durante o EM, os nossos resultados são semelhantes a estudos publicados anteriormente, onde encontramos, nas análises basais, uma diminuição da FC e uma manutenção da pressão arterial e do DC. Durante o EM, houve um aumento da PA e do DC igualmente em ambos os grupos, demonstrando que a PIR não apresenta efeito inotrópico negativo em indivíduos saudáveis.

Em condições basais, De Pontes *et al* (1999) analisaram as alterações hemodinâmicas e ecocardiográficas após 30mg de PIR em indivíduos saudáveis.

Eles verificaram que não houve alteração significativa nas pressões arteriais sistólica e diastólica e houve uma diminuição da FC no grupo da PIR. Nas análises ecocardiográficas, não encontraram alterações nos diâmetros e volumes ventriculares, nem nos índices de função sistólica ventricular, porém ocorreu diminuição da onda A e aumento da relação E/A, que são variáveis que analisam as velocidades do fluxo sanguíneo através da válvula mitral. Durante o EM, Sant'Anna *et al* (2003) verificaram que, em indivíduos saudáveis, após o uso de 45mg de PIR, houve, também utilizando o ecocardiograma transtorácico, um aumento nos índices de função sistólica do ventrículo esquerdo, demonstrando não haver influência da PIR no inotropismo ventricular. Sabendo-se que o EM desencadeia um aumento na atividade simpática e inibição vagal, é esperado que ocorra um aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante o EM, o que foi demonstrado através do aumento dos índices de função sistólica. Porém, em relação às alterações do fluxo através da válvula mitral, elas podem denotar um aumento do tempo diastólico, conseqüentemente, uma melhora do enchimento ventricular, associados a uma menor FC.

Quando analisamos os componentes da PA e do DC, verificamos que houve uma tendência do VS a um maior aumento após o uso da PIR em relação ao PLA, contribuindo também para o aumento do DC, já que também houve um aumento da resposta cronotrópica com a PIR.

Quando analisados o comportamento da RVP, observamos que, durante o EM, houve um aumento no grupo do PLA, o que não aconteceu no grupo da PIR. O aparente paradoxo colocado pela vasodilatação mediada por agonistas muscarínicos, contrária à esperada vasoconstrição por ação na musculatura da parede vascular, pode ser explicada pela ação nas células endoteliais, onde ocorre a ativação da proteína Gq, induzindo o aumento da concentração citosólica de cálcio que, na célula endotelial, se liga à calmodulina, ativando a síntese do óxido nítrico (NO). Este difunde-se facilmente para a musculatura vascular, onde vai induzir a ativação da guanilciclase e, conseqüentemente, um aumento da concentração intracelular de GMPc, que é um potente relaxador da musculatura lisa (Jeyarasasingam *et al*, 2000; Furchgott *et al*, 1980).

Um outro aspecto que pode explicar a interferência da PIR na RVP em um fenômeno predominantemente simpático, é o chamado antagonismo acentuado.

Trata-se de uma interação simpático-vagal, onde encontramos uma resposta não-linear da ativação vagal, concomitante à estimulação simpática. Desta forma, quando estimulamos simultaneamente a atividade simpática e a vagal, a resposta vagal é maior, quanto maior for a estimulação simpática (Yang T *et al*, 1984; Levy, 1988; Warner *et al*, 1994). No presente estudo, a resposta com PLA foi exclusivamente simpática, ocorrendo um aumento da RVP, o que não aconteceu no grupo da PIR, onde, durante um fenômeno predominantemente simpático, não houve alteração da RVP.

Desta forma, o aumento da PA no grupo PLA, ocorreu devido à associação dos aumentos do DC e da RVP, enquanto que, no grupo PIR, foi consequente apenas ao aumento do DC.

### **5.1. Limitações do estudo**

Entretanto, esses resultados devem ser interpretados mediante a presença de algumas limitações.

Apesar de ser frequentemente utilizada, a medida não-invasiva da PA por método auscultatório não constitui o método padrão ouro para a análise dessa variável. Sabe-se que o método padrão-ouro é um método invasivo, a partir do momento em que necessita da introdução de um cateter na artéria do indivíduo. Portanto, não é isento de complicações, necessita de equipamento adequado e ambiente hospitalar. Além disso, a maioria dos estudos que envolvem o uso da PIR utilizou a medida não-invasiva da PA por método auscultatório e, no intuito de minimizar as diferenças interpessoais, todas as medidas foram feitas pelo mesmo pesquisador.

Alguns autores (Nyberg *et al*, 1977) sugerem que a resposta fisiológica ao EM depende da ativação do SNS, que é maior naqueles indivíduos não habituados a realizar o teste de EM. No presente estudo, cada indivíduo realizou quatro vezes o mesmo teste, podendo configurar um poder adaptativo ao exame, o que diminuiria a resposta adrenérgica esperada. Porém, para minimizar essa interferência, as análises foram randomizadas e cruzadas, ou seja, metade dos indivíduos tomou PLA na primeira visita e PIR na segunda, enquanto a outra metade tomou PIR na primeira e PLA na segunda visita.

Uma outra questão a ser levada em consideração é em relação a doses individualizadas da PIR. Não sabemos se os indivíduos com maior superfície corporal necessitam de maiores doses. Sabe-se que alguns autores (Serra *et al*, 2001; Nobrega *et al*, 1999) aumentaram a dose da PIR utilizada no decorrer do seu estudo, pois em doses menores, não estavam encontrando os efeitos já demonstrados em estudos anteriores. Porém, no presente estudo, não houve correlação entre a superfície corporal e a reatividade ao EM.

Além disso, encontramos cinco indivíduos vagotônicos na nossa amostra, que apresentavam FC de repouso menor do que 60bpm. Nesse contexto, Dewland *et al* (2001) alegam que indivíduos treinados, apresentam uma maior atividade parassimpática, o que pode estar associado a níveis mais elevados de acetilcolina na fenda sináptica, ocorrendo uma “saturação” dos receptores, não havendo um substrato significativo para evidenciar a ação da PIR, levando a uma menor resposta a esse fármaco. Porém, no presente estudo, não houve correlação entre os indivíduos vagotônicos e a reatividade ao EM.

Assim, a confirmação de que o uso da PIR em indivíduos saudáveis não gerou alterações deletérias no DC pode ampliar o potencial terapêutico deste fármaco em diferentes cardiopatias. Porém, para tal, devem ocorrer estudos futuros em indivíduos cardiopatas, incluindo análises do DC.

## 6. CONCLUSÃO

Durante o EM, a pressão arterial e o débito cardíaco aumentam de maneira semelhante com placebo e piridostigmina.

Quando estudados os componentes da pressão arterial, o aumento da mesma, no grupo da piridostigmina, parece estar mais relacionado ao aumento do débito cardíaco, enquanto no grupo do placebo, ao aumento tanto do débito cardíaco, quanto da resistência vascular periférica.

Ao analisar os componentes do débito cardíaco, percebe-se, no grupo do placebo, um aumento consequente a uma maior FC, enquanto no grupo da piridostigmina, a um maior volume sistólico.

Além disso, uma dose única de 60mg de piridostigmina não foi capaz de causar efeitos colaterais significativos nos indivíduos avaliados.



## 7. REFERÊNCIAS

Loures DL, Sant Anna I, Baldotto CS, Sousa EB, Nobrega AC. Estresse Mental e Sistema Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2002 Maio;78:525-530.

Nobrega AC, de Castro RRT, de Souza AC. Estresse Mental e Hipertensão Arterial Sistêmica. *Rev Bras Hipertens* 2007;14:94-97.

Guyton, AC. O Sistema Nervoso Autônomo; a Medula Supra-Renal. "In": Guyton. *Tratado de Fisiologia Médica*. 8ª edição (Guanabara Koogan). 1992. 587-597.

Hofman BB, Taylor P. Neurotransmissão: os sistemas nervosos autônomo e motor somático. "In": Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ª edição (McGraw-Hill). Rio de Janeiro. 2003. 89-118.

Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Murly RP, Tofler GH, Jacobs SC, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *Circulation* 1995;92:1720-1725.

Stephoe A, Vögele C. Methodology of Mental Stress Testing in Cardiovascular Research. *Circulation* 1991;83 Suppl.II:II-14-24.

Castro CLB, Nobrega ACL, Araujo CGS. Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica. Parte I. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:75-85.

Castro CLB, Nobrega ACL, Araujo CGS. Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica. Parte II. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:151-158.

Bigger JT, Jr., Coromilas J. How do beta-blockers protect after myocardial infarction? *Ann Intern Med* 1984;101:256-258.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr. Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262.

Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434-439.

La Rovere MT, Mortara A, Sandrone G, Lombardi F. Autonomic nervous system adaptation to short-term exercise training. *Chest* 1992;101:299S-303S.

La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-Induced Increase in Baroreflex Sensitivity Predicts Improved Prognosis after Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;106:945-949.

Schwartz PJ, De Ferrari GM. Vagal stimulation for heart failure: background and first in-man study. *Heart Rhythm* 2009;6:S76-S81.

Nobrega AC, de Castro RRT. Parasympathetic dysfunction as a risk factor in myocardial infarction: what is the treatment? *Am Heart J* 2000;140:E23.

Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:353-357.

De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull Jr SS, Schwartz PJ. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1327-1334.

Sneddon JF, Bashir Y, Ward DE. Vagal stimulation after myocardial infarction: accentuating the positive. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1335-1337.

Pedretti R, Colombo E, Sarzi Braga S, Carù B. Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:384-392.

Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995;91:2516-2519.

dos Reis AF, Bastos BG, Mesquita ET, Romeo Filho LJM, da Nóbrega AC. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 1998;70:193-199.

Nobrega AC, Carvalho AC, Bastos BG. Resting and reflex heart rate responses during cholinergic stimulation with pyridostigmine in humans. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:1461-1465.

Nobrega AC, dos Reis AF, Moraes RS, Bastos BG, Ferlin EL, Ribeiro JP. Enhancement of heart rate variability by cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *Clin Auton Res* 2001;11:11-17.

Serra SM, Costa RVC, Bastos BG, Santos KB, Ramalho SHR, da Nóbrega AC. Teste de esforço cardiopulmonar durante estimulação colinérgica com dose única de piridostigmina em indivíduos saudáveis. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:273-278.

de Pontes PV, Bastos BG, Romêo Filho LJ, Mesquita ET, da Nóbrega AC. Estimulação colinérgica com piridostigmina. Análise hemodinâmica e ecocardiográfica em indivíduos normais. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:297-306.

Sant'Anna ID, de Sousa EB, de Moraes AV, Loures DL, Mesquita ET, da Nóbrega AC. Cardiac function during mental stress: cholinergic modulation with pyridostigmine in health subjects. *Clinical Science* 2003;105:161-165.

Androne AS, Hryniewicz, Goldsmith R, Arwady A, Katz SD. Acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine improves heart rate recovery after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003;89:854-858.

Nobrega AC, Loures DL, Pontes PV, Sant'Anna ID, Mesquita ET. Cholinergic stimulation with pyridostigmine prevents the impairment in ventricular function during mental stress in coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2008;125:418-421.

Jaffe MB. Partial CO<sub>2</sub> rebreathing cardiac output operating principles of the NICO<sub>2</sub> system. *J Clin Monit* 1999;15:387-401.

Haryadi DG, Orr JA, Kuck K, McJames S, Westenskow DR. Partial CO<sub>2</sub> Rebreathing Indirect Fick .Technique for Non-Invasive Measurement of Cardiac Output. *J Clin Monit* 2000;16:361-374.

Mathews L, Singh KRK. Cardiac output monitoring. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2008;11:56-68.

Cattadori G, Schmid JP, Agostoni P. Noninvasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas rebreathing technique. *Heart Failure Clin* 2009;5:209-215.

Collier CR. Determination of mixed venous CO<sub>2</sub> tensions by rebreathing. *J Appl Physiol* 1996;9:25-29.

Jones NL, Campbell EJM, Higgs BE, Clode M, GJR McHardy. The estimation of carbon dioxide pressure of mixed venous blood during exercise. *Clin Sci* 1967;32:311-327.

Turner MJ, Tanaka H, Bassett, Jr DR, Fitton TR. The equilibrium CO<sub>2</sub> rebreathing method does not affect resting or exercise blood pressure. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:921-925.

Stewart RI, Lewis CM. The reliability of the carbon dioxide-rebreathing, indirect Fick method of cardiac output determination in patients with pulmonary disease. *Clin Sci* 1983;64:289-293.

Frishman WH, Furberg CD, Friedewald WT. Beta-adrenergic blockade for survivors of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984;310:830-837.

Jeyarasasingam G, Yeluashvili M, Quik M. Nitric oxide is involved in acetylcholinesterase inhibitor-induced myopathy in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295:314-320.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.

Yang T, Levy MN. The phase-dependency of the cardiac chronotropic responses to vagal stimulation as a factor in sympathetic-vagal interactions. *Circ Res* 1984;54:703-710.

Levy MN. Sympathetic-Parasympathetic Interactions in the Heart. "In": Kulbertus HE, Frank G. *Neurocardiology*. (Futura Publishing Company). 1988. 85-97.

Levy MN, Warner MR. Parasympathetic Effects on Cardiac Function. "In": Armour JA, Ardell JL. *Neurocardiology*. (Oxford University Press). 1994. 53-72.

Nyberg G, Graham RM, Stokes GS. The effect of mental arithmetic in normotensive and hypertensive subjects and its modification by beta-adrenergic receptor blockade. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:469-474.

Nobrega AC, Carvalho ACG, Santos KB, Soares PP. Cholinergic stimulation with pyridostigmine blunts the cardiac responses to mental stress. *Clin Auton Res* 1999;9:11-16.

Dewland TA, Androne AS, Lee FA, Lampert RJ, Katz SD. Effect of acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine on cardiac parasympathetic function in sedentary adults and trained athletes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H86-H92.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1.**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

(De acordo com as normas da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde 10/10/96)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Estimulação colinérgica com brometo de piridostigmina: avaliação do débito cardíaco durante repouso estresse mental e exercício isométrico”. Você foi selecionado por ser considerado um indivíduo saudável e sem contra-indicação ao uso do medicamento que estamos avaliando. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisadores/ médicos ou com esta instituição.

Os objetivos deste estudo são descrever as respostas cardiovasculares a um medicamento que acreditamos que possa vir a ajudar no tratamento de pessoas com doenças cardíacas.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em realizar duas avaliações compostas por eletrocardiograma, respiração em uma máquina e medida da pressão arterial, antes e após a ingestão de um medicamento e de um comprimido que não contém medicamento (placebo). Nenhum dos testes realizados é invasivo ou causará dor.

Os riscos relacionados com sua participação resumem-se a diarreia ou aumento da salivação. Mas estes sintomas são passageiros e existe remédio para terminá-los, caso seja necessário. Em raros casos poderá ocorrer redução importante dos batimentos do coração, para o qual também existe tratamento.

Os benefícios relacionados com a sua participação são o aumento do conhecimento científico a respeito do tratamento das doenças cardiovasculares.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação e serão publicados apenas com os valores obtidos pelo grupo de pacientes, sem que seus nomes sejam citados.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) voluntário(a)

\_\_\_\_\_  
Número da identidade

Pesquisador(a) responsável: Dra. Joelma Dominato Rocha

---

## ANEXO 2.

### QUESTIONÁRIO

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

O Sr<sup>(a)</sup> apresentou algum(s) desses sintomas? Caso a resposta seja sim, marque com um "X" nos quadradinhos correspondentes.

Enjôos

Palpitações

Vômitos

Lacrimejamento

Diarréia

Visão dupla

Cólicas abdominais

Vermelhidão nos olhos

Tosse com secreção

Fraqueza

Excesso de saliva

Contrações musculares

Dificuldade na fala

Convulsões

Tonteira

Desmaio

Dores de cabeça

Vertigens

Cãibras

Aumento da frequência urinária

Manchas vermelhas na pele

Outros – Quais? \_\_\_\_\_

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)