

Teste de Esforço Cardiopulmonar Durante Estimulação Colinérgica com Dose Única de Piridostigmina em Indivíduos Saudáveis

Salvador M. Serra, Ricardo Vivacqua C. Costa, Bianca Gouvêa Bastos, Kelb Bousquet Santos, Sérgio Henrique Rodolpho Ramalho, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Niterói - Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Estudar os efeitos da ingestão oral de 45mg de piridostigmina, um inibidor reversível da acetilcolinesterase, sobre as respostas cardio-respiratórias, avaliadas através de teste de esforço cardiopulmonar.

Métodos - Estudo duplo cego, randomizado, cruzado e controlado com placebo, comparando-se as variáveis hemodinâmicas e ventilatórias durante o esforço programado, em 10 indivíduos saudáveis submetidos a três testes de esforço cardiopulmonar, sendo o primeiro para adaptação e determinação da tolerância ao exercício e os dois seguintes realizados após ingestão de placebo ou piridostigmina 45mg (ordem randômica).

Resultados - Frequência cardíaca em repouso: pré- e pós- placebo: 68 ± 3 vs 68 ± 3 bpm ($p=0,38$), pré- e pós- piridostigmina (piridostigmina), 70 ± 2 vs 59 ± 2 bpm ($p<0,01$). Ao esforço: em relação ao placebo, menor frequência cardíaca pós-piridostigmina aos 20% ($p=0,02$), 40% ($p=0,03$), 80% ($p=0,05$) e 100% do pico do esforço ($p=0,02$). Não houve diferença significativa em relação à pressão arterial, ao consumo de oxigênio no esforço submáximo e no pico, ao tempo de esforço, ao quociente respiratório, a produção de CO_2 , ao limiar ventilatório, ao ventilação minuto e ao pulso de oxigênio.

Conclusão - A piridostigmina, na dose de 45mg, reduziu a frequência cardíaca em repouso e durante o esforço, com mínimos efeitos adversos, sem interferir na tolerância ao esforço ou nas variáveis ventilatórias.

Palavras-chave: sistema nervoso autônomo, piridostigmina, teste de esforço cardiopulmonar

Universidade Federal Fluminense - Niterói e Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro

Correspondência: Salvador M. Serra - Rua Paulino Fernandes, 25/802 - 22270-050 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido para publicação em 24/4/00

Aceito em 16/8/00

O sistema nervoso autônomo interfere na evolução das doenças cardiovasculares. O desequilíbrio na atividade simpática e parassimpática sobre o coração influencia no prognóstico das cardiopatias, aumentando o risco de eventos¹.

A redução da atividade simpática está associada a diminuição da morbi-mortalidade cardiovascular^{2,3}. Entretanto, embora o aumento da atividade parassimpática experimental proteja o miocárdio isquêmico contra grandes eventos cardiovasculares através da elevação do limiar para fibrilação ventricular⁴⁻⁸, poucos são os estudos que objetivam o equilíbrio autonômico através da atuação farmacológica sobre o parassimpático⁹⁻¹³.

Alguns trabalhos recentes mostram que a piridostigmina, um inibidor reversível da acetilcolinesterase, droga habitualmente utilizada em altas doses sob administração oral no tratamento da miastenia grave, pode tornar-se uma alternativa farmacológica no equilíbrio do sistema nervoso autônomo através da estimulação eferente colinérgica ao coração¹⁴⁻¹⁶.

Dentro de uma abordagem inicial de investigação clínica da droga, o presente trabalho tem o objetivo de estudar os efeitos de dose única de piridostigmina sobre as respostas funcionais do sistema integrado cardiopulmonar de indivíduos saudáveis durante o exercício, avaliados por testes de esforço cardiopulmonar.

Métodos

Inicialmente, utilizando-se a mesma metodologia da presente pesquisa, foi realizado estudo piloto avaliando-se os efeitos de 30mg de piridostigmina em 10 indivíduos saudáveis submetidos a teste de esforço cardiopulmonar. A piridostigmina, na dose de 30mg, reduziu a frequência cardíaca em repouso. Todavia, a não observação de modificações significativas impostas pela piridostigmina na dose de 30mg durante o esforço, assim como a ausência de efeitos adversos, proporcionou maior segurança quanto a realização de estudo utilizando-se dose mais elevada¹⁷.

Foram então selecionados outros dez voluntários saudáveis. Na seleção, o voluntário não deveria ter história, sinais, sintomas ou exame físico compatíveis com cardiopatia ou alguma outra doença aguda ou crônica. Todos os voluntários foram submetidos a eletrocardiograma de repouso de 12 derivações e a exame ecocardiográfico inicial, para afastar alguma cardiopatia funcional ou estrutural não identificada clinicamente. Foram excluídos do estudo os atletas, indivíduos em uso de fármacos, portadores de distúrbios de condução cardíaca ou de prolapso mitral, asma brônquica, *diabetes mellitus*, de enfermidades incapacitantes à realização de esforço físico e indivíduos com intolerância à piridostigmina ou às drogas com efeitos semelhantes. Este trabalho foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro/Faculdade de Medicina da UFF e do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pró Cardíaco, não tendo havido qualquer participação pecuniária por parte da indústria farmacêutica ou de equipamentos. Após o conhecimento dos objetivos e dos detalhes gerais do estudo, os voluntários assinaram um termo de informação e consentimento.

Os voluntários foram submetidos a três testes de esforço cardiopulmonar seguindo protocolo randomizado, duplo cego, controlado e cruzado com placebo. Os aumentos de intensidade de esforço durante os testes foram não escalonados, obedeceram a incrementos constantes e contínuos, atendendo ao estabelecido para protocolo individualizado de rampa.

O primeiro teste destinou-se à familiarização ao equipamento e à identificação da potência aeróbia máxima ao esforço. Esta foi programada para ser alcançada no tempo considerado ideal de 10min nos dois testes subsequentes, os quais deveriam ter, para os mesmos minutos, igual intensidade de esforço para cada voluntário individualmente. Aos 10 voluntários foi administrado, por via oral, placebo ou 45mg de brometo de piridostigmina, de maneira randômica. Os comprimidos com droga ativa foram os comercializados sob o nome mestinon (Laboratório Roche, Brasil) e pertenciam ao lote 738392.

Todos os três testes de esforço cardiopulmonar foram realizados no mesmo período do dia e sempre pelo mesmo médico, procurando-se manter semelhante leve composição alimentar e jejum de 2h antes do momento da avaliação pré- ingestão da droga ou do placebo.

Antes do segundo e terceiro teste de esforço cardiopulmonar, foram realizados em ordem sucessiva: 1) repouso em posição supina por 15min; 2) verificações da pressão arterial no braço direito em intervalos de 5min, no total de três, sendo considerada a média dos valores aferidos; 3) eletrocardiograma de 12 derivações em posição supina; 4) registro da frequência cardíaca e medição de intervalos eletrocardiográficos, após ampliação digital, realizada na derivação D₂; 5) ingestão de comprimido de placebo ou de 45mg de piridostigmina, de maneira randômica; 6) monitoração clínica durante os 120min após a administração do comprimido, permanecendo sem ingestão alimentar também durante este período; 7) repetição sucessiva dos itens 1, 2, 3 e 4; 8) reali-

zação de teste de esforço cardiopulmonar, aplicando-se protocolo individualizado de rampa.

Durante os testes de esforço cardiopulmonar foi utilizado o analisador de gases espirados TEEM 100 (Aero-Sport, EUA), a esteira ergométrica de modelo 10200 (Inbramed, Brasil) com incrementos de intensidade de esforço comandados por computador e o sistema de registro Elite 1.1 (Micromed, Brasil).

Foi obtida a cada minuto durante o exercício, através de informação gestual, a sensação subjetiva de cansaço utilizando-se a escala de Borg de 0 a 10. Ao alcançar 10, o voluntário era então estimulado para prosseguir até o limite máximo, o qual seria considerado como exaustão.

Durante os testes foram monitoradas quatro derivações eletrocardiográficas, com registro de 13 derivações imediatamente antes do seu início, a cada minuto do esforço, ao pico do esforço e até o terceiro minuto da fase de recuperação. Também, durante esses momentos, era aferida a pressão arterial utilizando-se aparelho de coluna de mercúrio (Oxigel, Brasil), sendo, para esta avaliação, consideradas frações de 2mmHg visando reduzir a possibilidade de erros nas medições.

A saturação periférica de oxigênio foi medida continuamente durante o esforço e até o 3º minuto da recuperação através do oxímetro digital Biox 3700 (Ohmeda, EUA).

A ventilação pulmonar (VE), o consumo de oxigênio (VO₂), a produção de gás carbônico (VCO₂), os equivalentes ventilatórios de oxigênio (VE/VO₂) e de gás carbônico (VE/VCO₂), e o pulso de oxigênio (VO₂/FC) foram registrados a cada 20s do esforço e até o 3º minuto da fase de recuperação. O pneumotacógrafo utilizado na ergoespirometria de todos os voluntários foi de fluxo médio, previamente submetido a validação em instituição universitária internacional¹⁸.

Para a identificação do limiar ventilatório foi considerado o ponto inicial de aumento não linear da ventilação. Este ponto foi identificado a partir da análise visual do gráfico da ventilação em função do tempo de esforço, avaliado por dois médicos experientes, cada um deles sem conhecimento prévio da opção do outro observador. Embora outras variáveis sejam também utilizadas no estudo do limiar ventilatório, nossa opção para sua identificação tem sido tradicionalmente considerada para aquele objetivo e por nós foi considerada suficiente.

As variáveis estudadas durante os testes de esforço cardiopulmonar foram individualmente comparadas em momentos semelhantes do esforço, correspondentes a 20%, 40%, 60%, 80% e 100% do tempo máximo, da realização do exercício. Os dados referentes às variáveis pesquisadas foram submetidos à análise univariada para verificar se obedeciam a distribuição normal. Assim sendo, os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de dois fatores para medidas repetidas, na qual os principais fatores foram droga (placebo ou piridostigmina) e tempo (pré- e pós-placebo ou droga, em diferentes momentos de esforço). Uma vez alcançada significância, a análise *post-hoc* foi re-

alizada a partir do teste-t de Student para medidas pareadas com correção de Bonferroni. Para análise de proporções foi utilizado o teste do χ^2 , considerando-se o número de efeitos colaterais nos indivíduos. Foram considerados 5% para nível de significância.

Resultados

Sete dos 10 voluntários eram do sexo feminino. A média da idade foi de 28 ± 2 anos, peso $67,4 \pm 5,2$ kg, altura 170 ± 2 cm. Seis voluntários, quando da administração em ordem aleatória dos comprimidos, utilizaram previamente ao primeiro teste, piridostigmina e, ao segundo, placebo, e os demais quatro, em ordem inversa.

Houve maior número de efeitos adversos com piridostigmina 45mg em relação ao placebo ($p=0,041$). Não houve exclusão de qualquer voluntário em razão desses efeitos colaterais, assim como, em nenhum momento, houve necessidade de interferência farmacológica sobre esses efeitos. Após piridostigmina, quatro voluntários apresentaram quatro sintomas, todos de leve intensidade: sialorréia (três voluntários), cólicas abdominais e diarreia (um voluntário; um dos três que apresentaram sialorréia) e desconforto epigástrico (um voluntário).

Não houve interferência da piridostigmina 45mg no tempo de permanência máxima de esforço no protocolo de rampa (piridostigmina: $10,4 \pm 0,5$ min; placebo: $10,8 \pm 0,6$ min; $p=0,36$). De maneira semelhante, a piridostigmina 45mg não interferiu nos valores absolutos do limiar ventilatório (piridostigmina: $24,3 \pm 2,58$ ml/kg/min; placebo: $25,7 \pm 2,71$; $p=0,19$). Em relação ao percentual do consumo máximo de oxigênio, o limiar ventilatório foi identificado após piridostigmina a $65,9 \pm 1,6\%$ e após placebo a $66,0 \pm 1,9\%$ ($p=0,48$).

Houve redução da frequência cardíaca em repouso pós-piridostigmina 45mg, quando comparada ao pós-placebo (pré-piridostigmina: 70 ± 2 bpm, pós-piridostigmina: 59 ± 2 bpm; $p=0,004$; pré-placebo: 68 ± 3 bpm, pós-placebo: 68 ± 3 bpm; $p=0,38$) (fig. 1), sem interferência no intervalo PR: pré-piridostigmina: $140,6 \pm 7,02$ ms, pós-piridostigmina: $140,7 \pm 6,87$ ms; $p=0,86$).

Durante o esforço, houve também redução significativa da frequência cardíaca em relação ao placebo aos 20% ($p=0,02$); 40% ($p=0,03$); 80% ($p=0,05$) e 100% ($p=0,02$). (fig. 2).

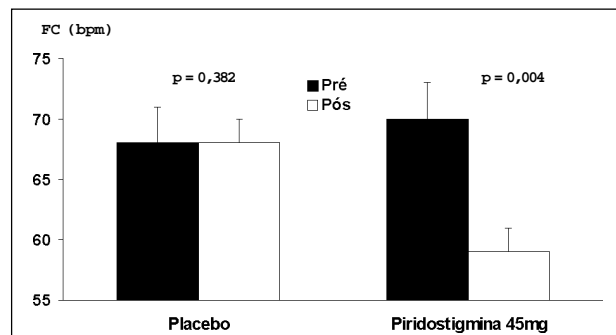


Fig. 1 – Frequência cardíaca em repouso (pré) e 2h após (pós) ingestão de placebo ou piridostigmina 45mg por via oral (n = 10).

A piridostigmina não interferiu nos níveis da pressão arterial sistólica (em repouso - pré-piridostigmina: 110 ± 4 mmHg, pós-piridostigmina: 106 ± 4 mmHg; $p=0,90$) ou diastólica (em repouso - pré-piridostigmina: 65 ± 2 mmHg, pós-piridostigmina: 65 ± 2 mmHg; $p=0,38$).

As estatísticas referentes aos dados metabólicos dos testes de esforço cardiopulmonar não mostraram interferência da piridostigmina 45mg: quociente respiratório máximo - pós-piridostigmina: $1,09 \pm 0,02$, pós-placebo: $1,13 \pm 0,02$ ($p=0,40$); pulso de oxigênio no esforço máximo (em $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{bpm}^{-1}$) - pós-piridostigmina: $14,0 \pm 1,4$, pós-placebo: $14,4 \pm 1,6$ ($p=0,93$); ventilação minuto ao esforço máximo - pós-piridostigmina: $68,1 \pm 6,6$ l. min^{-1} , pós-placebo: $74,6 \pm 7,6$ l. min^{-1} ($p=0,36$); produção de CO_2 ao esforço máximo - pós-piridostigmina: $2,85 \pm 0,31$ l. min^{-1} , pós-placebo: $3,25 \pm 0,31$ l. min^{-1} ($p=0,22$). Não houve também diferença em relação ao consumo de oxigênio, em $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, medido aos 20% - pós-piridostigmina: $12,9 \pm 1,3$, pós-placebo: $12,5 \pm 1,9$; 40% - pós-piridostigmina: $19,0 \pm 2,8$, pós-placebo: $19,4 \pm 3,1$; 60% - pós-piridostigmina: $26,0 \pm 3,9$, pós-placebo: $26,3 \pm 4,0$; 80% - pós-piridostigmina: $32,8 \pm 4,2$, pós-placebo: $33,2 \pm 4,2$ e 100% do esforço máximo - pós-piridostigmina: $37,4 \pm 4,0$, pós-placebo: $38,9 \pm 4,3$ ($p=0,74$) (fig. 3).

Discussão

O dado de maior relevância no nosso estudo foi a

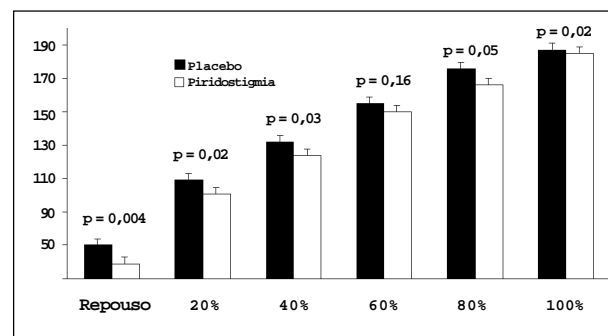


Fig. 2 – Frequência cardíaca em repouso e durante o esforço, pós-placebo e pós-piridostigmina 45mg. 20%, 40%, 60%, 80%, 100% = percentuais do esforço máximo (n = 10).

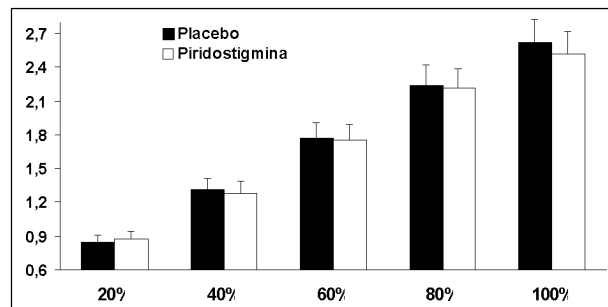


Fig. 3 – Consumo de oxigênio (VO_2) em mililitros por minuto, durante o esforço pós-placebo e pós-piridostigmina 45 mg. 20%, 40%, 80% e 100% correspondem a percentual do esforço máximo, $p=0,74$ (n = 10).

identificação da piridostigmina na dose de 45mg, administrada por via oral, reduzir a frequência cardíaca não somente em repouso mas, também, durante o esforço, situação em que ocorre aumento progressivo da atividade autonômica simpática. A redução da frequência cardíaca no repouso mostrada neste estudo assemelha-se ao já observado por outros autores que utilizaram dose de 30mg^{14-16,19,20}.

Poucos são os estudos que avaliaram a piridostigmina durante o esforço. Em trabalho de Arad e cols.²¹, oito indivíduos hipertensos, em uso de betabloqueador e após ingestão de 30mg de piridostigmina, foram submetidos a esforço físico em cicloergômetro, sem medição de gases expirados. Não houve redução da frequência cardíaca. Stephenson e Kolka¹⁹, por outro lado, após administração de 30mg da droga, encontraram redução média da frequência cardíaca de 9bpm em cinco indivíduos submetidos previamente a exercício de 30min em cicloergômetro, em intensidade mantida a 55% do VO₂ de pico. A medição da frequência cardíaca foi realizada no 25º minuto do esforço. A nossa observação de redução média da frequência cardíaca em 8bpm a 40% do máximo, utilizando-se 45mg de piridostigmina, assemelha-se aos estudos de Stephenson e Kolka¹⁹. A divergência dos nossos resultados daqueles obtidos por Arad e cols.²¹ em relação a frequência cardíaca pode ser atribuída à utilização concomitante de droga cárdio-depressora por aqueles autores.

Reduções de 15% a 40% da atividade colinesterase sérica foram obtidas em estudos prévios com 30mg de piridostigmina^{15,22}. Entretanto, a redução da frequência cardíaca após a ingestão de piridostigmina é indicativa dos voluntários estarem sob bloqueio acetilcolinesterásico.

O efeito bradicardizante da piridostigmina em repouso e durante o esforço evidenciado no presente estudo, expressa expectativas favoráveis em relação aos aspectos benéficos da própria redução da frequência cardíaca. Segundo Levine²³, entre todos os mamíferos há uma relação inversa semilogarítmica entre a frequência cardíaca e a expectativa de vida. O estudo da escala biológica universal e mortalidade sugere que o consumo energético basal por átomo corporal por batimento cardíaco é o mesmo em todos os animais: aproximadamente 10⁻⁸ moléculas por batimento cardíaco por tempo de vida, sugerindo que a expectativa de vida é pré-determinada por bases energéticas das células vivas e que a frequência cardíaca reflete um epifenômeno no qual ela própria é a marca do gasto metabólico. O autor recomenda a realização de pesquisas que realmente confirmem que a vida humana possa ser estendida com a redução da frequência cardíaca, e que se realizem estudos clínicos avaliando terapêuticas bradicardizantes²³.

Vários trabalhos têm mostrado que indivíduos com menor frequência cardíaca tendem a ter menor mortalidade por acidente vascular encefálico, câncer, doença coronariana e uma menor mortalidade total²⁴. Pesquisa recente envolvendo 4.756 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 40 e 80 anos, também concluiu ser a frequência cardíaca um preditor de mortalidade, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares associados²⁵. Não afastando possíveis benefícios inerentes à redução da frequência car-

díaca nos jovens e sadios, salienta-se que nossos voluntários com estas características, diferem de algumas populações acompanhadas em outros estudos.

Nosso trabalho não mostrou interferência da piridostigmina nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica em repouso ou durante o exercício. Apesar de não esperarmos alguma alteração, pois somente indivíduos hígidos fizeram parte desta pesquisa, a resposta tensional normal durante o esforço, sob maior ação colinérgica, indiretamente nos sugere que a função ventricular foi exercida sem limitações. A cinética normal do pulso de oxigênio dos voluntários durante o esforço fornece respaldo a esta observação. Por outro lado, divergindo de Arad e cols.²¹, em nosso estudo não houve diferença na pressão arterial diastólica de repouso ou durante o esforço após piridostigmina, quando comparado ao placebo. A utilização concomitante de betabloqueador pelos pacientes naquele estudo pode ter induzido uma mais efetiva contraposição ao efeito vasoconstritor do betabloqueador, reduzindo a resistência vascular periférica durante o esforço e determinando queda da pressão arterial diastólica.

Em relação ao teste de esforço cardiopulmonar, procedimento de alta reprodutibilidade na avaliação dos parâmetros metabólicos durante o esforço²⁶, a piridostigmina não determinou modificações significativas na produção de CO₂ e no volume minuto expirado. Esses dados expressam maior significado devido as drogas inibidoras da acetilcolinesterase, como a piridostigmina, atuarem na árvore brônquica favorecendo a constrição da sua musculatura lisa, o que tem merecido cautela na sua prescrição em asmáticos e exclusão de seus portadores do nosso estudo.

Em razão da piridostigmina ter reduzido a frequência cardíaca, sem contudo modificar o consumo de oxigênio durante o esforço, esperávamos um aumento do pulso de oxigênio em relação ao placebo. Entretanto, como o pulso de O₂ é influenciado também pela diferença artério-venosa de O₂, é possível ter ocorrido uma redução do débito cardíaco durante o exercício, sendo então o VO₂ mantido às custas de aumento da diferença artério-venosa de oxigênio. Outra explicação para ausência de aumento significativo no pulso de oxigênio pode ser atribuída à dispersão dos dados referentes ao VO₂ e a frequência cardíaca.

A piridostigmina não interferiu no tempo em minutos de realização dos testes, no VO₂ em nível submáximo e do pico do esforço, e no limiar ventilatório. Estes dados denotam um aspecto metabólico favorável da piridostigmina, e contrastam com os resultados de trabalhos que avaliaram indivíduos saudáveis em uso de betabloqueador. Alguns destes estudos mostraram redução do consumo de oxigênio submáximo²⁷ e diminuição do tempo de esforço em 40 a 60s²⁸. Assim, a redução da frequência cardíaca determinada pela piridostigmina, não implicando em condições que venham a precipitar fadiga ou sensação de cansaço durante as atividades submáximas, pode ser interpretada como um aspecto favorável em relação a não limitação da realização das atividades cotidianas dos indivíduos.

A disfunção do sistema nervoso autônomo está asso-

ciada a um mau prognóstico em diversas afecções cardiovasculares. O desequilíbrio autonômico precipita a morte súbita e o agravamento na evolução da doença coronariana crônica e do infarto agudo do miocárdio^{29,30}, da cardiomiopatia hipertrófica^{31,32}, insuficiência cardíaca^{33,34}, cardiomiopatia dilatada³⁵, síndrome X³⁶, hipertensão arterial³⁷, resistência a insulina³⁸ e da *diabetes mellitus*³⁸.

A redução farmacológica da atividade simpática com betabloqueadores em coronariopatas reduz em cerca de 23% a mortalidade cardiovascular^{2,3,39}. Esse e outros resultados favoráveis levaram a universalização da prescrição deste grupo de drogas e a posterior descoberta de betabloqueadores com outros efeitos associados⁴⁰. Entretanto, a redução específica da atividade parassimpática em sobreviventes de infarto agudo do miocárdio é indicativa de mau prognóstico⁴¹. Diversos estudos associam a menor atividade vagal com um aumento da mortalidade cardiovascular⁴²⁻⁴⁷. A trombólise coronariana realizada até 12h após infarto agudo do miocárdio, quando bem sucedida, está associada ao aumento da variabilidade da frequência cardíaca, o que é indicativo de maior atividade vagal⁴⁸. A preservação funcional autonômica do coração, após restauração da patência coronariana, é um dos fatores determinantes do melhor prognóstico daqueles pacientes⁴⁸.

Há, portanto, confluência no sentido de se atribuir um pior prognóstico, não somente ao aumento da atividade simpática, como também a redução da atividade autonômica parassimpática parece contribuir efetivamente para o mau prognóstico daqueles pacientes.

Poucos, entretanto, são os estudos destinados a mostrar os efeitos farmacológicos da elevação da atividade parassimpática. Em 1993 foram publicados artigos de quatro grupos independentes⁹⁻¹² que avaliaram os efeitos da escopolamina, um agente que, em baixas doses, atua como colinomimético. Esses trabalhos mostraram redução da frequência cardíaca e aumento na sua variabilidade. Hull e cols.⁴⁹ em 1995, entretanto, não identificaram modificações no limiar para fibrilação ventricular com o uso da escopolamina. Esse resultado se contrapõe ao de outros estudos que mostraram efeito protetor antifibrilatório quando da estimulação parassimpática experimental. O efeito paradoxal da escopolamina, que em doses mais altas passa a exercer ação bloqueadora colinérgica, limita a realização de novos estudos com doses maiores com esta droga.

Recentemente o estudo ATRAMI, desenhado para investigar o reflexo vagal em 1284 pacientes com menos de 28 dias de infarto agudo do miocárdio, mostrou o valor prognóstico da atividade vagal, independentemente da função ventricular ou da presença de arritmias cardíacas⁵⁰. Os autores concluindo, enfatizaram a necessidade de serem realizadas pesquisas que possibilitem a correção terapêutica do desequilíbrio autonômico, passível de contribuir para a redução da mortalidade cardíaca.

A piridostigmina tem merecido estudos naquele sentido por ser ela uma droga inibidora reversível da acetilcolinesterase, permitindo, conseqüentemente, maior disponibilidade da acetilcolina no órgão efector, ter um efeito dose-dependente, ser administrada por via oral, ser há décadas utilizada em altas doses no tratamento da miastenia grave e por apresentar baixo índice de efeitos colaterais.

Trabalhos recentes avaliando os efeitos da piridostigmina sobre o sistema cardiovascular de indivíduos saudáveis mostraram: 1) ausência de prejuízo hemodinâmico ou funcional ventricular ao ecocardiograma¹⁶; 2) aumento da variabilidade da frequência cardíaca nas 24h¹⁷; 3) atenuação do aumento do duplo produto sob estresse mental⁵¹; 4) redução da dispersão do intervalo QTc no eletrocardiograma de repouso¹⁸. Além destes, estudo experimental em ratos anestesiados sob estimulação do sistema nervoso central, mostrou redução no consumo de oxigênio miocárdico após administração de piridostigmina⁵². Todas essas pesquisas, ainda iniciais, sinalizam convenientemente quanto a potencialidade de sua possível aplicação clínica. Os resultados favoráveis do presente trabalho vêm se somar àqueles obtidos nos demais estudos.

Concluindo, o efeito colinérgico da piridostigmina na dose de 45mg em indivíduos saudáveis, causou redução da frequência cardíaca em repouso e ao esforço, não interferiu nas variáveis ventilatórias ou na tolerância ao exercício, apresentando mínimos efeitos adversos. Estes resultados sugerem a necessidade da realização de outros estudos que visem avaliar os efeitos da piridostigmina em portadores de doença cardiovascular, na perspectiva de possível atuação farmacológica sobre o sistema nervoso autônomo, passível de interferir favoravelmente no prognóstico daqueles pacientes.

Referências

1. Barron HV, Michael DL. Autonomic nervous system and cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1053-60.
2. Frishman HW, Furberg CD, Friedwald W, et al. Beta-adrenergic blockade for survivors of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 312: 830-7.
3. ISIS I (First International Study on Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspect acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
4. Marsh JD, Smith TW. Agonist binding to high affinity beta adrenergic receptors in culture heart cells. *Clin Res* 1983; 31: 46^A.
5. Ferrara R, Bonaduce D, Abete P, et al. Role of cholinergic activity in reperfusion induced ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1998; 21: 279-85.
6. Billmann GE, Schwartz PJ, Stone HL. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden death. *Circulation* 1984; 69: 1182-9.
7. Billmann GE. Effects of cholinergic agonist carbachol and cyclic guanosine monophosphate on sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1989; 91: 13^A.
8. De Ferrari GM, Salvati P, Ukmar G, et al. Manipulation of the autonomic nervous system in the prevention of the sudden death. *Circulation* 1990; 82: 637.
9. Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P. Low doses of scopolamine in-

- crease cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 353-7.
10. De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, et al. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1327-34.
 11. Pedretti R, Colombo E, Simona SB, et al. Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 384-92.
 12. Vybiral T, Glaeser DH, Morris G, et al. Effects of low dose transdermal scopolamine on heart rate in normal acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1320-6.
 13. Kochiadakis GE, Rombola AT, Kanoupakis EM, et al. Effect of transdermal scopolamine on heart rate variability in patients with severe coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1869-71.
 14. Pontes P, Bastos BG, Mesquita E, Nóbrega ACL. Efeitos da estimulação colinérgica com piridostigmina em voluntários saudáveis: análise ecodoppler cardiográfica e hemodinâmica. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 297-306.
 15. Reis AF, Bastos BG, Mesquita LJ, Romeo F^o LJ, Nóbrega ACL. Disfunção parasimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 193-9.
 16. Castro RRT, Serra SM, Nóbrega ACL. Redução da dispersão do intervalo QTc: potencial mecanismo de proteção cardíaca do brometo de piridostigmina. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 205-9.
 17. Serra SM, Vivacqua R, Ramalho SHR, Santos KB, Bastos BG, Nóbrega ACL. Cardiopulmonary exercise testing during cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 407C.
 18. Wideman L, Stoudemire NM, Pass KA, McGinnes CL, Gaesser GA, Weltman A. Assessment of the Aerosport TEEM 100 portable metabolic measurement system. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 509-15.
 19. Stephenson LA, Kolka MA. Acetylcholinesterase inhibitor, pyridostigmine bromide reduces skin blood flow in humans. *Am J Physiol* 1990; 258: R951-R7.
 20. Nóbrega ACL, Carvalho ACG, Bastos BG. Resting and reflex heart rate responses during cholinergic stimulation with pyridostigmine in humans. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1461-5.
 21. Arad M, Roth A, Zelinger J, et al. Safety of pyridostigmine in hypertensive patients receiving beta blockers. *Am J Cardiol* 1992; 69: 518-22.
 22. Epstein Y, Aron R, Moran D, et al. Effect of pyridostigmine on the exercise-heat response of man. *Eur J Appl Physiol* 1990; 61: 128-32.
 23. Levine HJ. Rest heart rate and live expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
 24. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmeeldi D, et al. The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
 25. Mensink GBM, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18: 1404-10.
 26. Serra S. Considerações sobre Ergoespirometria. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 301-4.
 27. Twentyman OP, Disley A, Gribbin HR, Alberti KG, Tattersfield AE. Effect of beta-adrenergic blockade on respiratory and metabolic responses to exercise. *J Appl Physiol* 1981; 51: 788-93.
 28. Hughson RL. Ramp work tests with three different beta-blockers in normal human subjects. *Eur J Appl Physiol* 1989; 58: 710-6.
 29. Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G, et al. The sudden death Italian prevention group. Prevention of sudden death after a first myocardial infarction by pharmacological or surgical antiadrenergic interventions. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1988; 3: 2-16.
 30. Vanoli E, Schwartz PJ. Sympathetic-parasympathetic interaction and sudden death. *Basic Res Cardiol* 1990; 85: 305-21.
 31. Bonaduce D, Petretta M, Betocchi S, et al. Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1997; 134: 165-72.
 32. Limbruno U, Strata G, Zucchi R, et al. Altered autonomic cardiac control in hypertrophic cardiomyopathy. Role of out flow tract obstruction and myocardial hypertrophy. *Eur Heart J* 1998; 19: 146-53.
 33. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1257-63.
 34. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Ventilatory response to exercise correlates with impaired heart rate variability in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 82: 338-44.
 35. Hoffmann J, Grim W, Knop U, Maisch B. Heart rate variability and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1841-4.
 36. Ponikowski P, Rosano GM, Amadi A, et al. Transient autonomic dysfunction precedes ST-segment depression in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1996; 77: 942-7.
 37. Jullius S, Nesbitt SD. Clinical consequences of the autonomic imbalance in hypertension and congestive heart failure. *Scan Cardiovasc J* 1998; 47: 23-30.
 38. Jullius S, Palatini P, Nesbitt SD. Tachycardia: an important determinant of coronary risk in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: S9-S15.
 39. Bigger JT, Coromilas ASJ. How do beta-blockers protect after myocardial infarction? *Am Int Med* 1984; 101: 256-8.
 40. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 41. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT. Heart rate variability: a variable predicting mortality following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 547-50.
 42. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
 43. Hull SS, Evans AR, Vanoli E. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 978-85.
 44. Cripps TR, Malik M, Farrel TG, Cann AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65: 14-9.
 45. Farrel TJ, Bashir Y, Cripps TR, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-average electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
 46. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-8.
 47. Casolo GC, Stroder P, Signorini C. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073-9.
 48. Kelly PA, Nolan J, Wilson JI, Perrins EJ. Preservation of autonomic function following successful reperfusion with streptokinase within 12 hours of the onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 203-5.
 49. Hull SH, Vanoli E, Adamson PB, et al. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case scopolamine. *Circulation* 1995; 91: 2516-9.
 50. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz, for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
 51. Nóbrega ACL, Carvalho ACG, Santos KB, Soares PPS. Cholinergic stimulation with pyridostigmine blunts the cardiac responses to mental stress. *Clin Auton Res* 1999; 9: 1-6.
 52. Grabe-Guimarães A, Alves LM, Tibiriçá E, Nóbrega ACL. Pyridostigmine blunts the increase in myocardial oxygen demand elicited by stimulation of the central nervous system in anesthetized rats. *Clin Auton Res* 1999; 9: 83-9.