

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Fernando Oliveira Costa

EFEITO AGUDO DA GALANTAMINA EM PARÂMETROS
HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM PORTADORES DA
SÍNDROME METABÓLICA: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO
RANDOMIZADO.

SÃO PAULO
2014

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Fernando Oliveira Costa

EFEITO AGUDO DA GALANTAMINA EM PARÂMETROS
HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM PORTADORES DA
SÍNDROME METABÓLICA: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO
RANDOMIZADO.

Dissertação apresentada ao Programa
de Mestrado em Medicina da
Universidade Nove de Julho, para
obtenção do título de Mestre.

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Fernanda M. Consolim-Colombo

SÃO PAULO
2014

Costa, Fernando Oliveira.

Efeito agudo da galantamina em parâmetros hemodinâmicos e autonômicos em portadores da síndrome metabólica: estudo clínico prospectivo randomizado. / Fernando Oliveira Costa.

f. 103.

Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2013.

Orientador (a): Profa. Dra. Fernanda M. Consolim-Colombo.

1. Síndrome Metabólica, 2. Via Colinérgica Antiinflamatória, 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca, 4. Balanço Autonômico, 5. Galantamina.

I. Consolim-Colombo, Fernanda M. II. Título

CDU 616

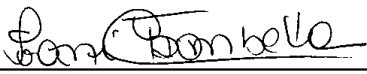
São Paulo, 21 de fevereiro de 2014.

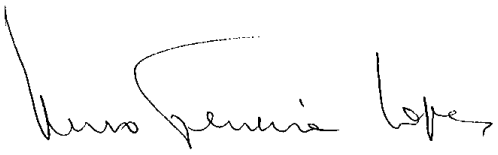
TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): **Fernando Oliveira Costa**

Título da Dissertação: "Efeito agudo da galantamina em parâmetros hemodinâmicos e autonômicos em portadores da síndrome metabólica: estudo clínico prospectivo randomizado".

Presidente: PROFA. DRA. Fernanda Colombo 

PROFA. DRA. Ivani Trombetta 

PROF. DR. Heno Lopes 

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, João Costa (in memoriam) que adoraria contemplar este trabalho, e Maria Oliveira Costa, que me levou, ainda criança, até uma livraria para comprar meu primeiro livro de cunho científico.

Ao Prof. Dr. Antonio Eduardo Conde-Garcia, professor de biofísica e meu primeiro mentor na área científica. Digno do meu mais alto apreço.

A Renata Piazzalunga, companheira, arquiteta, cientista, sempre me instigando a procurar pelo melhor.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Fernanda Marciano Consolim-Colombo, orientadora, professora vibrante e estimulante. Guia científica, geradora de oportunidades, amiga, com quem posso compartilhar diversos interesses. Médica e cientista generosa.

A Tércio Lemos de Moraes, amigo e colega acadêmico. Sua grande disponibilidade em ajudar e prestar ajuda efetiva foi de extrema importância na realização deste trabalho. Jóia rara.

Ao Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes, com quem tive oportunidade de conversar sobre meu trabalho. Seus comentários sempre serviram para reorganizar meu pensamento em assuntos muitas vezes árdusos. Profissional extremamente competente.

Ao Prof. Dr. Cleber Pinto Camacho, pela ajuda na abertura do ambulatório de Síndrome Metabólica na Uninove.

A Carine Teles Sangaleti, pela ajuda fundamental na aquisição de dados e por dar continuidade ao projeto.

Aos dirigentes e funcionários do ambulatório da Uninove, pela presteza e gentileza para com os envolvidos no trabalho.

RESUMO

EFEITO AGUDO DA GALANTAMINA EM PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS EM PORTADORES DA SÍNDROME METABÓLICA: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO RANDOMIZADO.

A síndrome metabólica consiste na combinação de condições agrupadas e aumentam o risco para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. Seus componentes incluem obesidade central, níveis aumentados de glicose, dislipidemia caracterizada por aumento de triglicérides e baixos níveis de HDL e aumento da pressão arterial. Também está associada a um estado proinflamatório, a um estado protrombótico, a esteatose hepática não-alcoólica, apnéia obstrutiva do sono e a desordens reprodutivas. Apesar da não determinação de um mecanismo fisiopatológico unificador, obesidade central e inflamação parecem ser centrais na síndrome metabólica e nos seus componentes individuais. A síndrome metabólica tem alcançado proporções epidêmicas universais e até o presente não há intervenção farmacológica comprovada que atue simultaneamente em todos os seus componentes. Sabe-se hoje que o processo inflamatório tem um papel importante na patogenia da síndrome. Recentemente foi evidenciado que a inflamação pode ser regulada por mecanismos neurais colinérgicos, e que a galantamina, um inibidor da acetilcolinesterase, suprime a inflamação e atua nos componentes da síndrome diminuindo a patogenia em roedores. O fato de a galantamina ser uma droga já aprovada e de perfil seguro em portadores de demência facilita seu uso em outras situações clínicas. Considerando a hipótese de que a galantamina causará melhora da inflamação e dos outros distúrbios relacionados, o objetivo deste estudo foi iniciar a investigação sobre o perfil de segurança da galantamina em pacientes com síndrome metabólica, em especial, em parâmetros hemodinâmicos, autonômicos e de cognição. Realizamos um estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado, que avaliou os dados clínicos e os parâmetros descritos, no momento basal e após 28 dias de uso de galantamina (8mg por dia), em portadores de síndrome metabólica. Houve uma tendência à redução da PAS, avaliada batimento-a-batimento com o Finometer no grupo que usou galantamina ($124,4 \pm 4$ vs $119,7 \pm 3,7$ mmHg, respectivamente basal e após 28 dias de uso, $p=0,04$), o mesmo ocorrendo com a PAD ($72,5 \pm 1,3$ vs $67,2 \pm 1,7$, $p=0,005$), respectivamente basal e após 28 dias de uso). De forma paradoxal, ocorreu um aumento da atividade simpática na modulação autonômica para o coração, avaliada por meio do estudo da variabilidade da frequência cardíaca como atestado por um valor LF (nu) ($46,2 \pm 3,8$ vs $57,1 \pm 3,4$, $p=0,0005$), e redução da modulação parassimpática, representada pelo valor do HF (nu) ($53,8 \pm 3,8$ vs $43,0 \pm 3,4$, $p=0,0005$) respectivamente basal e após 28 dias de uso. Não observamos alterações significativas nos testes que avaliam o domínio cognitivo dos indivíduos. Concluímos que a dose utilizada de galantamina tem um perfil de segurança clínica que permite expandir seu uso em pacientes portadores de síndrome metabólica.

Palavras-Chave: síndrome metabólica, via colinérgica antiinflamatória, variabilidade da frequência cardíaca, balanço autonômico, galantamina.

ABSTRACT

ACUTE EFFECTS OF GALANTAMINE ON HEMODYNAMIC AND AUTONOMIC PARAMETERS OF PATIENTS WITH THE METABOLIC SYNDROME: A RANDOMIZED, PROSPECTIVE STUDY.

The metabolic syndrome (MetS) consists of a combination of conditions that tend to cluster together, and increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. The components of the metabolic syndrome include central (abdominal) obesity, elevated fasting glucose, dyslipidemia (abnormally high triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol), and elevated blood pressure. MetS is also associated with proinflammatory and prothrombotic states, non-alcoholic liver steatosis, obstructive sleep apnea and reproduction disorders. Although a common unifying physiopathological mechanism is not known, central obesity and inflammation play a major role in MetS and upon each of its components. The MetS has reached epidemic proportions and to date there are no proven pharmacological interventions that simultaneously target all of the components of this syndrome. Inflammation plays an important role in the pathogenesis of the MetS. Recently, it was discovered that inflammation can be regulated by neural, cholinergic mechanisms and a cholinergic drug, the acetylcholinesterase inhibitor galantamine suppresses abnormal inflammation and alleviates MetS pathologies in rodents. The fact that galantamine is an approved drug, used to treat patients with Alzheimer's disease with a known safety profile, will facilitate its clinical application in another situations. We hypothesize that treatment of subjects with the MetS with galantamine will result in alleviation in the MetS clinical conditions and inflammation. The objective of our study was to initiate an investigation on the safety profile of galantamine in MetS patients, with special attention on autonomic, hemodynamic and cognitive parameters. A randomized, double-blind, prospective study evaluated clinical, autonomic, hemodynamic and cognitive variables of patients with MetS in two moments: before treatment (basal state) and after 28 days of treatment with galantamine 8 mg daily. There was a statistical tendency in reducing systolic blood pressure in the HRV with Finometer® in patients under galantamine (124.4 ± 4 vs 119.7 ± 3.7 mmHg, basal and 28 days values, respectively) and also a reduction in diastolic blood pressure (72.5 ± 1.3 vs 67.2 ± 1.7 mmHg, basal and 28 days values, respectively). Paradoxically, an increase in the sympathetic modulation of the heart was observed with the HRV study measuring the LF (nu) value (46.2 ± 3.8 vs 57.1 ± 3.4 basal and 28 days, respectively) and a decrease in the parasympathetic modulation HF (nu) value (53.8 ± 3.8 vs 43.0 ± 3.4 , basal and 28 days, respectively). We did not observe any significant change in cognitive domains. Our conclusion is that treatment with galantamine 8 mg exhibits a safe clinical profile and can be used in MetS patients.

Key-words: metabolic syndrome, cholinergic anti-inflammatory pathway, heart rate variability, autonomic balance, galantamine.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. O tratamento com galantamina diminui o peso corporal e a ingestão de comida em ratos com dieta rica em gordurapg 24
- Figura 2. Galantamina altera os níveis circulantes de citocinas/adipocinas em ratos em dieta rica em gordurapg 25
- Figura 3. A galantamina diminui os níveis de glicose circulante, insulina e colesterol em ratos em dieta rica em gordurapg 26
- Figura 4: Monitorização dos parâmetros hemodinâmicos com o monitor Finometer® (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland).....pg 37
- Figura 5: Manguito de pressão circundando a falange média do segundo dedo da mão esquerda, com o princípio básico da técnica de fotopletiografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digitalpg 38
- Figura 6: Tela do Finometer® durante um exame em tempo real, mostrando acima, à direita, os valores de DC, e FC e abaixo, à direita, a PAS e a PAD. No centro, destacado em vermelho, observa-se a curva de PA após calibraçãopg 38
- Figura 7:Protocolo de Instalação MAPA, conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.....pg 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –Perfil laboratorial dos indivíduos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) no momento da inclusão (momento basal).....pg 48

Tabela 2 – Comparação dos dados clínicos e antropométricos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) no momento basal e após 28 dias de medicaçãopg 49

Tabela 3 – Parâmetros hemodinâmicos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) no momento basal e após 28 diaspg 50

Tabela 4 – Variáveis autonômicas dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) avaliados no momento basal e após 28 dias de medicação.....pg 51

Tabela 5 – Pressão arterial sistólica e diastólica obtidas pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), na vigília e no sono, dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20), no momento basal e após 7 dias de medicação.....pg 52

Tabela 6 – Escore dos Testes Cognitivos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20), nos momento basal e após 28 dias da medicação.....pg 53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Número de pacientes que apresentaram diferentes efeitos adversos nos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20). O único efeito visto em um só dos grupos foi o de melhora do sono, os demais eventos tiveram ocorrência semelhante nos dois grupos.....pg 56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh- Acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

Alfa7nAChR - Receptor acetilcolina nicotínico alfa 7

ALT - Alanina Transaminase

AST - Aspartato Transaminase

AVC - Acidente Vascular Cerebral

Cm - Centímetro

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

CRP- C-Reactive Protein (ver PCR)

DC - .Débito Cardíaco

DCV - Doença Cardiovascular

DM-2 - Diabetes mellitus tipo 2

EGIR - European Group for study of Insulin Resistance

FC - Frequência Cardíaca

FDA - Food and Drug Administration

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

H - Altura

HACU - High-affinity choline uptake

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c - Hemoglobina Glicada

HDL-C - High-density lipoprotein cholesterol

HFD - High-fat Diet

HFD-G - High-fat Diet with Galantamine

HFD-S - High-fat Diet with Saline

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance

hs-CRP – high sensitive C Reactive Protein

Hz – Hertz

InCOR - Instituto do Coração

IL-1 beta - Interleucina-1 beta

IL-4 - Interleucina-4

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de Massa Corpórea

Kg – Kilograma

LDL-C - Low-density lipoprotein cholesterol

LFD-S - Low-fat diet with Saline

M.A.P.A. - Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial

MCI - Mild Cognitive Involvement
MCP-1 - Monocyte Chemoattractant Protein-1
m² - .Metro quadrado
MetS – Metabolic Syndrome
MMSE - Mini-Mental State Examination
NCEP - The National Cholesterol Programme
NF-kB - Nuclear Factor of kappa B cell
PA - Pressão Arterial
PAD - Pressão Arterial Diastólica
PAI-1 - Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAM - Pressão Arterial Média
PAS - Pressão Arterial Sistólica
PCR - Proteína C Reativa
RPT - Resistência Periférica Total
SI - Sistema Imunológico
SM - Síndrome Metabólica
SNA - Sistema Nervoso Autônomo
SNC - Sistema Nervoso Central
SNP - Sistema Nervoso Periférico
SNS - Sistema Nervoso Simpático
TNF- α - Tumor Necrosis Factor- alfa
TTM - Trail-Making Test
VCI - Vascular Cognitive Impairment
VFC - Variabilidade da Frequencia Cardiaca
VHS - Velocidade de Hemossedimentação
WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	pg 12
1.1 Introdução geral.....	pg 12
1.2 Conceito de Síndrome Metabólica.....	pg 15
1.3 Implicações cognitivas da Síndrome Metabólica.....	pg 17
1.4. DADOS PRELIMINARES.....	pg 22
2. OBJETIVOS	pg 29
2.1 Objetivo Geral	pg 29
2.2 Objetivos Específicos	pg 29
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	pg 30
3.1 Características do estudo	pg 30
3.2 Droga em estudo	pg 30
3.3 Casuística	pg 31
3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	pg 31
3.4.1 Critérios de inclusão	pg 31
3.4.2 Critérios de exclusão	pg 32
3.5 Métodos	pg 35
3.5.1 Anamnese e Exame Físico	pg 35
3.5.2 Exames Laboratoriais	pg 35
3.5.3 Avaliação Antropométrica	pg 36
3.5.4 Testes Neuropsicológicos	pg 36
3.5.5 Registro da Pressão Arterial batimento por batimento e das variáveis Hemodinâmicas	pg 37
3.5.6 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial	pg 39
3.6 Sequência Experimental do Protocolo	pg 40
3.7 Considerações estatísticas e análise de dados	pg 42
3.8 Segurança dos indivíduos	pg 43
4. RESULTADOS.....	pg 47
5. DISCUSSÃO	pg 57
6. CONCLUSÃO	pg 68
7. REFERÊNCIAS	pg 69
8. ANEXOS	pg 82

1. INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO GERAL

O conceito de causa de uma determinada doença tem passado por mudanças de tempos em tempos em medicina. No lugar de uma única causa, reconhece-se hoje o conceito de causas múltiplas das doenças. Este conceito contempla o princípio de que a quantidade de maneiras pelas quais ocorrem desequilíbrios e/ou desarranjos patológicos é menor que o número de causas per se que podem perturbar a economia orgânica. O princípio também leva em conta os diversos mecanismos reguladores que, sofrendo disrupções, manifestam-se como doenças (1). Em muitas ocasiões, é a resposta do organismo a diferentes tipos de agentes que se manifesta como doença.

Isto tudo quer dizer que as diversas adaptações sofridas pelos organismos frente a diversos agentes patológicos é de caráter limitado, resultando no fato de que reações moleculares e celulares são desencadeadas em várias partes do organismo, reações estas geradoras de condições ou mecanismos patogênicos que nomeamos como doenças separadas. O papel do sistema nervoso é crucial: os elementos da circuitaria neuronal estão interconectados e inter-relacionados de tal forma para atender todas as contingências entre estímulo e resposta. Dependendo de como a informação é processada, um estímulo idêntico pode gerar diferentes respostas em diferentes pessoas ou na mesma pessoa em diferentes momentos (1).

Um bom exemplo que corrobora tal princípio – o de causas múltiplas - é a Síndrome Metabólica (SM), termo usado desde os anos 50 e que começou a ganhar

aceitação geral no final dos anos 80. Apesar das controvérsias quanto aos critérios diagnósticos para a síndrome, há o consenso de que a Síndrome Metabólica inclui resistência à insulina e/ou níveis elevados de glicemia de jejum, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial (chamados componentes da SM). Pacientes com diagnóstico de SM apresentam maior risco de desenvolver Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) e doença vascular aterosclerótica como doença cardíaca e doença cerebrovascular.

Outra vertente do trabalho é o princípio da filogenia integrada, que sugere, a partir de estudos de neuranatomia comparada de primatas e ontogenia dos primatas, que a evolução dos primatas (no nosso caso, o homem) deu-se via aumento no tamanho do cérebro e da reorganização de regiões cerebrais individuais (tanto neocorticais como não-neocorticais) consistentes com uma neuranatomia funcional. Subentende-se que as diferenças nas redes neuronais cerebrais dos primatas resultaram de mutações genéticas, seleção natural e adaptação ao meio. Este processo evolutivo também pode ser considerado em termos de uma distribuição anatômica de neurotransmissores (síntese de neurotransmissores, sistemas de neurotransmissores, receptores). Por exemplo, a função e distribuição dos sistemas colinérgicos e glutamatérgicos foram conservadas (mantidas) durante a evolução dos vertebrados. Quer dizer que estruturas com inervação colinérgica encontrados em répteis, por exemplo, perpetuaram-se na linha evolutiva e estão presentes em cérebros e nervos humanos (2). Um dos neurotransmissores mais exemplares é a acetilcolina (ACh) que, além de presente no tecido nervoso, também está presente em tecidos não nervosos como células epiteliais, células mesoteliais, células endoteliais e células musculares. Durante a evolução e quando surgiu o tecido nervoso, as células nervosas

passaram a utilizar a ACh como neurotransmissor, de maneira que as células nervosas desenvolveram estruturas que otimizam seu uso (vesículas de ACh, mecanismos de liberação de ACh, receptores de ACh). Esse marco evolutivo representa um mecanismo biológico sofisticado quanto à comunicação celular (3).

Outra vertente alinhada ao trabalho é a da indicação de que o Sistema Nervoso Central (SNC) influencia as respostas imunes, ou seja, há interações entre o SNC e o Sistema Imune (SI). O SI então, está integrado a processos psicofisiológicos e sujeito à modulação nervosa.

Antes considerado capaz de regulação obtida através da interação entre seus próprios componentes (e de fato isto acontece), hoje se contempla o papel regulador e modulador do Sistema Nervoso na imunidade. As respostas imunológicas também são capazes de influenciar a função endócrina e a função neural. A interação é bidirecional. Parte extremamente importante nessa interação entre os sistemas é desempenhada pelo hipotálamo e pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Isto sugere que hormônios, neurotransmissores, substâncias inflamatórias, possuem um papel modulador na reatividade imunológica (4).

Um exemplo pertinente de tal interação é a chamada via colinérgica antiinflamatória: foi demonstrado recentemente que eferências do nervo vago inibem a liberação de citocinas pró-inflamatórias e protegem contra a inflamação sistêmica. A descoberta de que respostas imunes inatas são reguladas parcialmente por uma via vagal (do nervo vago), fornece um entendimento mais amplo dos mecanismos envolvidos no processo inflamatório e oferece perspectivas de tratamento. Portanto,

está estabelecida a interação entre os dois sistemas: da mesma forma como acontece em outros sistemas, o sistema imune é modulado por reflexos nervosos. O protótipo é o que é chamado de reflexo inflamatório. O reflexo inflamatório inclui uma via aferente sensível à inflamação e uma via eferente (via colinérgica antiinflamatória) que inibe respostas imunes inatas. Este mecanismo é dependente da subunidade alfa 7 do receptor nicotínico da acetilcolina, que inibe a translocação nuclear NF-kB e suprime a liberação de citocinas pelos monócitos e macrófagos (5,6).

Resumindo, o trabalho em questão encontra suas bases fundamentais nas vertentes contempladas, a saber: o conceito de causas múltiplas das doenças, o princípio evolutivo da filogenia integrada e questão da interatividade entre sistemas. Tem, portanto, caráter transdisciplinar.

1.2 CONCEITO SÍNDROME METABÓLICA

Síndrome metabólica (SM) é o agrupamento de componentes incluindo obesidade central, níveis aumentados de glicose, pressão arterial elevada, triglicérides aumentados e níveis baixos de HDL-colesterol (7-9). Inicialmente, a resistência à insulina foi considerada item fundamental para o diagnóstico de SM. Depois, com a reformulação dos critérios diagnósticos pelo National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII), a resistência à insulina deixou de ser considerada, e o critério para diagnóstico de SM passou a ser (presença de três dos cinco componentes adotados): pressão arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg ou uso contínuo de anti-hipertensivos orais, glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de

diabetes mellitus tipo 2, triglicérides ≥ 150 mg/dL, HDL colesterol ≤ 40 mg/dL para homens e ≤ 50 mg/dL para mulheres, medida da circunferência abdominal ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 para homens (78).

A SM também está associada a outras comorbidades, como um estado pró-inflamatório, um estado pró-trombótico, doença gordurosa hepática não-alcoólica, apnéia obstrutiva do sono e desordens reprodutivas (8,10,11). A SM está fortemente associada com aumento de risco para diabetes do tipo 2 (DM-2), doença cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC) e outras doenças fatais. Por exemplo, o risco para DM-2 é cinco vezes maior, e o risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares é duas vezes maior em pessoas com SM, quando comparados a pessoas sem SM (8,12). Até recentemente, cinco definições para SM foram criadas: do The National Cholesterol Education Programme 2004 (NCEP 2004) (13) e 2001 (NCEP 2001) (14), do World Health Organization (WHO) (15), da International Diabetes Federation (IDF) (16) do European Group for study of Insulin Resistance (EGIR) (17). Muito recentemente, critérios unificadores têm sido propostos como tentativa de harmonizar e padronizar a definição de SM (9). A prevalência de SM tem aumentado para proporções epidêmicas nos Estados Unidos da América, em países urbanizados e em países em desenvolvimento (8). Como exemplo, a SM afeta mais de 50 milhões de americanos (18). Apesar de um mecanismo fisiopatológico unificador subjacente à SM ainda não ter sido determinado, a adiposidade abdominal (obesidade), a resistência à insulina e a inflamação parecem centrais para SM e para os componentes individuais. Além disso, pensa-se que o estado pró-inflamatório associado à SM é um possível mecanismo para as conseqüências adversas da desordem (8,19,20).

A abordagem terapêutica da SM inclui mudanças no estilo de vida como exercícios e dieta, que podem ser benéficos. Em muitos casos, no entanto, as modificações no estilo de vida não são desejáveis ou possíveis e são difíceis de manter pelos pacientes, especialmente com o passar da idade e o aumento da morbidade, que impedem tais abordagens. As opções farmacológicas para tratamento da SM são limitadas quanto ao controle dos componentes individuais. Entretanto, mais do que tratar cada componente da SM separadamente, seria altamente benéfico e menos dispendioso se uma única medicação, atuando num mecanismo fisiopatológico comum, pudesse ser usada no tratamento dessa complexa desordem. Como observado anteriormente, a SM tem sido associada a níveis elevados de marcadores inflamatórios. Vários estudos demonstraram uma associação entre resistência à insulina e marcadores de inflamação, tais como níveis aumentados de IL-6, TNF- α e PCR (21-23). Além da elevação nos níveis circulatórios de TNF- α , IL-6 e PCR, obesidade e inflamação associada à SM também se manifestam por níveis alterados de adipocinas, como leptina, resistina e MCP-1 (24,25). Indivíduos com leve hiperglicemia, como aqueles com tolerância à glicose alterada, também manifestam evidências de inflamação que podem indicar resistência à insulina (26). Outros elementos da SM, incluindo hipertensão e dislipidemia, também têm sido associados com marcadores de inflamação (20,27). Um estudo recente sugere que mesmo indivíduos com “pré-hipertensão” têm marcadores inflamatórios aumentados (28). Tais achados indicam um importante papel da inflamação na patogênese da SM. Portanto, é possível que a diminuição do estado inflamatório crônico possa ser usada como estratégia para atenuação de patologias agrupadas na SM.

1.3 IMPLICAÇÕES COGNITIVAS DA SÍNDROME METABÓLICA

Um aspecto que podemos destacar no âmbito da Síndrome Metabólica é o caráter crônico e também flutuante de pelo menos dois de seus componentes, a Hipertensão Arterial Sistêmica e os níveis aumentados de glicose (e o risco aumentado para DM-2). Ou seja, além da cronicidade destas situações, as mesmas estão sujeitas a um padrão de flutuação ao longo do tempo, mesmo quando em tratamento adequado. Estas flutuações são as elevações e diminuições nos níveis pressóricos no caso da Hipertensão Arterial, e a elevações e diminuições da glicose (hiperglicemias e hipoglicemias) no caso do Diabetes Mellitus. Tanto o caráter crônico quanto o caráter flutuante de tais situações podem levar a estados de alteração estrutural permanente de órgãos quanto a efeitos agudos (que podem ser reversíveis ou não) sobre os mesmos. Como exemplos, elevações muito rápidas ou quedas bruscas nos níveis pressóricos estão associadas a acidentes vasculares cerebrais, e variações rápidas nos níveis glicêmicos podem causar comprometimento da consciência.

Atualmente, dá-se o nome de Comprometimento Cognitivo Vascular (Vascular Cognitive Impairment) a um grupo heterogêneo de condições onde os fatores vasculares estão associados ou são causadores de prejuízo cognitivo, como por exemplo acidente vascular isquêmico ou hemorrágico, hipoperfusão crônica e isquemia global. As características clínicas do Comprometimento Cognitivo Vascular dependem da localização e da extensão da doença cerebrovascular (29).

Quanto às flutuações glicêmicas, há manifestações neuropsicológicas transitórias como lentificação mental e comportamentos inapropriados, automáticos ou agressivos, convulsões, hemiparesias e síndromes neurológicas focais. Anormalidades estruturais cerebrais associadas ao DM-2 também foram documentadas (por exemplo, ateromatose cerebral, infartos lacunares, degeneração difusa das substâncias branca e cinzenta, microaneurismas, espessamento da membrana endotelial) (30).

Sendo o cérebro órgão primordial na esfera cognitiva e particularmente dependente de boa vascularização (fluxo sanguíneo cerebral) e de metabolismo (fornecimento e aproveitamento de glicose), tanto alterações permanentes quanto transitórias na pressão arterial e na glicemia podem comprometer seu funcionamento nessa esfera cognitiva, causando, por exemplo, uma disfunção executiva. Disfunção executiva significa essencialmente comprometimento na regulação de habilidades comportamentais e cognitivas básicas (31). Essas habilidades básicas são a capacidade de solução de problemas, flexibilidade e adaptação ao meio, raciocínio, atenção, julgamento, memória, tomada de decisão, ou seja, a cognição per se.

O termo função executiva é um construto que descreve um grupo de habilidades cognitivas que controla e regula outros processos considerados básicos (atenção, memória, habilidade motora). A função executiva é a responsável pela habilidade em responder de maneira adaptativa a novas situações, envolvendo habilidades como inibição, planejamento e autogerenciamento, entre outras (32).

Destacamos dois modelos neuropsicológicos de função executiva: a memória de trabalho (working memory) e o sistema de supervisão da atenção (31).

MEMÓRIA DE TRABALHO – consiste de múltiplos componentes da cognição interligados e especializados que permitem:

- (1) a representação mental instantânea do meio;
- (2) a retenção de informações na consciência, permitindo aquisição de novos conhecimentos;
- (3) formular e agir sobre objetivos em curso.

A memória de trabalho torna possível a manipulação de dados na consciência, permitindo respostas a tarefas complexas. Permite atenção focal, coordenação e divisão da atenção, alternância da atenção, planejamento, ativação e geração de representações da memória de longo prazo. É usada na manipulação flexível e temporária de informação no raciocínio ou operações aritméticas, e atualizadas e corrigidas rapidamente. Tem capacidade limitada de armazenamento e pode desaparecer rapidamente.

Testes para avaliação: série dos sete (100-93-86...) contar números de frente para trás (37-36-35...), Blocos de Corsi, repetir 3 palavras não relacionadas após 5 minutos (pedra, sabiá, cadeira).

SISTEMA DE SUPERVISÃO DA ATENÇÃO – sistema de controle da atenção nas ações do dia a dia via um modelo de duas camadas com influência no comportamento:

A - processamento automático, que permite a execução automática rápida de seqüências de ações aprendidas. Exemplo, fazer café enquanto atende ao telefone o olha pela janela.

B – processamento controlado, ativado quando é necessário um esforço consciente para a tarefa. Exemplo, aprendizagem de novas habilidades, novas situações.

Substrato neuroanatômico: Cortex Prefrontal Dorsolateral, Cortex Orbital Lateral, Cortex Anterior do Cíngulo.

Testes para avaliação: Stroop Test – o examinador mostra uma folha onde estão escritos os nomes de algumas cores, mas as cores em que as palavras estão escritas são diferentes das que designam (Ex. amarelo), o Trail Making Test (TTM) – ligar números e letras escritos de forma desordenada em uma folha (Ex. 1-A-2-B-3-C-4-D...).

Considerando que pessoas com Síndrome Metabólica poderiam ter algum grau de comprometimento cognitivo, achamos pertinente uma avaliação neuropsicológica mínima consistindo de observações qualitativas e testes “à beira do leito” e testes neuropsicológicos simples padronizados. Apesar do grande número de testes neuropsicológicos, não há um padrão patognomônico para o déficit cognitivo associado às doenças cerebrovasculares ou às doenças metabólicas. Como os pacientes envolvidos no estudo receberão galantamina, uma droga usada em quadros demenciais, cuja ação sobre a enzima acetilcolinesterase inibe a hidrólise da acetilcolina em acetato e colina, portanto aumentando os níveis de acetilcolina nas fendas sinápticas, melhorando a transmissão colinérgica e, portanto, melhorando os déficits cognitivos na doença de Alzheimer (33), procuramos detectar (minimamente

que seja), algum efeito positivo i.e., melhora na função cognitiva destes pacientes usando testes neuropsicológicos qualitativos e padronizados: além dos já citados memória imediata, Trail-Making Test e o Stroop test, faremos o MMSE (Mini Mental State Examination) padrão universal de avaliação cognitiva, de rápida aplicação e que permite uma avaliação cognitiva clínica por meio de uma abordagem estruturada (ver anexos). Finalmente, a aplicação do Teste do Relógio, um teste breve, amigável e simples, que mostra o padrão de funcionamento cerebral frontal e temporoparietal. É uma função executiva. Além disso, o Teste do Relógio serve de complemento ao MMSE, uma vez que pacientes com escores normais no MMSE podem ter limitações funcionais quanto ao desenho do relógio.

1.4 DADOS PRELIMINARES

Um mecanismo fisiológico vagal (do nervo vago) eferente, denominado “via antiinflamatória colinérgica”, controla a inflamação subjacente à doença (34-37). Também foi descoberto recentemente que a via antiinflamatória colinérgica pode ser regulada por mecanismos cerebrais ativadas pela galantamina, um inibidor central da acetilcolinesterase (38,39). A enzima acetilcolinesterase (AChE) é um regulador importante da transmissão colinérgica. A AChE degrada a acetilcolina e termina sua atividade na sinapse colinérgica. De acordo com isso, a supressão da atividade da AChE pode aumentar a sinalização colinérgica. Foi demonstrado que a administração periférica de galantamina suprime significativamente níveis séricos de TNF-alfa e melhora a sobrevivência durante inflamação letal em roedores (39). O efeito da

galantamina é dependente do nervo vago, fato demonstrado pela significativa redução da magnitude dos efeitos supressivos da droga sobre o TNF-alfa quando da interrupção do nervo (corte do nervo) (39). O papel mediador da via colinérgica antiinflamatória também é demonstrado pela ausência de efeito da galantamina nos níveis séricos de TNF em ratos sem alfa7nAChR, que é um componente necessário na via antiinflamatória colinérgica (36,39). Os efeitos antiinflamatórios da galantamina também são mediados pelos receptores muscarínicos cerebrais (outro componente importante da transmissão colinérgica); o bloqueio desses receptores suprime a eficácia antiinflamatória da galantamina. O papel antiinflamatório essencial da inibição da AChE ainda é demonstrado pelo achado de que a administração de huperzine A, um inibidor seletivo da AChE (estruturalmente diferente), também reduz níveis séricos de TNF-alfa, mediado por receptores muscarínicos cerebrais, além de melhorar significativamente a sobrevivência (39). Além de suprimir os níveis de TNF-alfa, galantamina e huperzine A reduzem significativamente níveis séricos de IL-6, o que indica uma eficiência maior na inibição central da AChE (39). A galantamina também mostrou previamente aumentar a atividade da rede colinérgica cerebral (40,41) e ativar a eferência vagal (*nerve outflow*) (42). Tais achados indicaram que a ação farmacológica da galantamina sobre a AChE cerebral para aumentar a atividade da via antiinflamatória colinérgica, poderia ser utilizada no tratamento de desordens onde há aumento de liberação de citocinas e inflamação. Recentemente, foram desenvolvidos estudos com galantamina para demonstrar a eficácia desta droga na melhora da obesidade e na melhora da liberação desregulada de citocinas/adipocinas, além de outras complicações relacionadas à obesidade em ratos. Algumas observações relevantes não publicadas serão descritas

agora. Os estudos foram conduzidos por Valentin A. Pavlov e Kevin J. Tracey do Feinstein Institute for Medical Research de Nova Iorque, e os conteúdos (bem como as figuras) foram gentilmente cedidos para nosso uso, a quem agradecemos. Foi usada uma dieta rica em gordura para indução de obesidade e SM em ratos. Os ratos receberam dieta rica em gordura (HFD) ou dieta pobre em gordura (controles) por 12 semanas. Depois de 8 semanas, os ratos que recebiam dieta rica em gordura foram divididos em 2 grupos e tratados com galantamina (HFD-G) ou salina (HFD-S) por 4 semanas (Figura 1). Paralelamente, o grupo de ratos com dieta pobre em gordura por 8 semanas foi tratado com salina (LFD-S) por 4 semanas (Figura 1). A primeira observação foi a de que o tratamento com galantamina resultou em perda de peso para os ratos obesos (Figura 1).

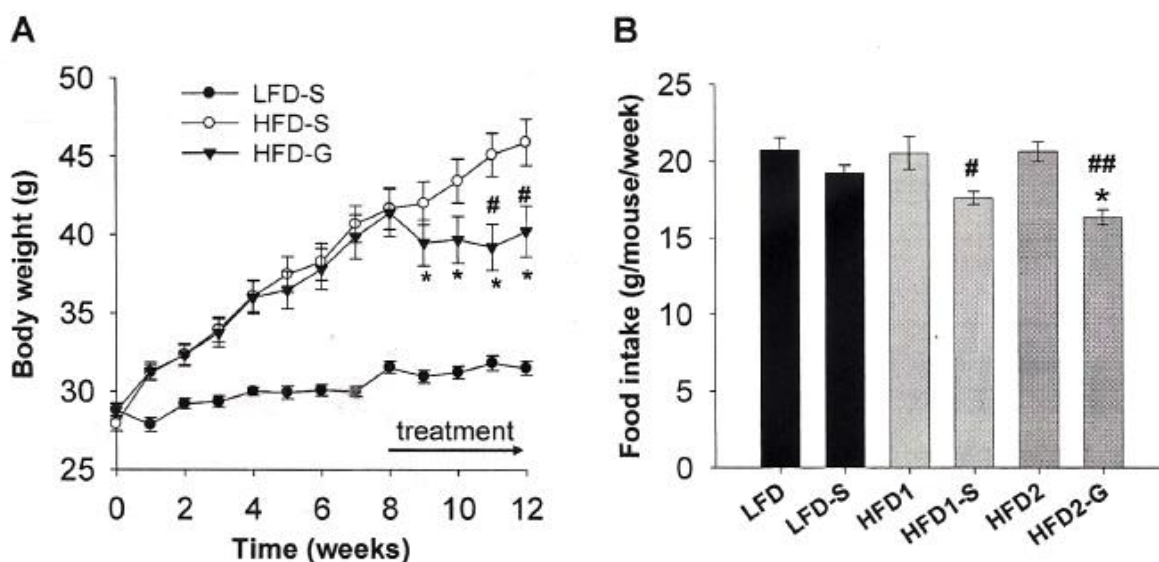


Figura 1. O tratamento com galantamina diminui o peso corporal e a ingestão de comida em ratos com dieta rica em gordura. (A) Peso corporal de ratos em dieta pobre em gordura e tratados com salina (LFD-S), dieta rica em gordura e tratados com salina (HFD-S) e dieta rica em gordura tratados com galantamina (HFD-G) (* $P < 0,05$ vs semana 8; # $P < 0,05$ vs HFD-S nas semanas correspondentes) (B) Ingestão em grupos de ratos em dieta diferente antes e durante os tratamentos: ratos em dieta pobre em

gordura antes do tratamento com salina (LFD); ratos em dieta pobre em gordura e tratados com salina (LFD-S); ratos em dieta rica em gordura antes do tratamento com salina (HFD1); ratos em dieta rica em gordura e tratados com salina (HFD1-S); ratos em dieta rica em gordura antes do tratamento com galantamina (HFD2); ratos em dieta rica em gordura tratados com galantamina (HFD2-G) ($\#P<0,05$ vs HFD1; $##P<0,05$ vs HFD2; $*P<0,05$ vs HFD1-S)

Os ratos sofreram eutanásia depois de 4 semanas de tratamento e jejum noturno. A galantamina diminuiu significativamente o tecido abdominal gorduroso mesentérico e retroperitoneal/perirrenal e o peso do fígado no grupo HFD-G (dados não representados). A galantamina também suprimiu significativamente os níveis plasmáticos de IL-6, leptina, resistina e proteína-1 quimioatratadora monocitária (MCP-1) nos ratos obesos. (Fig. 2). Estas citocinas e adipocinas estão fortemente implicadas no desenvolvimento do estado inflamatório, na regulação do gasto de energia e de ingesta, e na resistência à insulina.

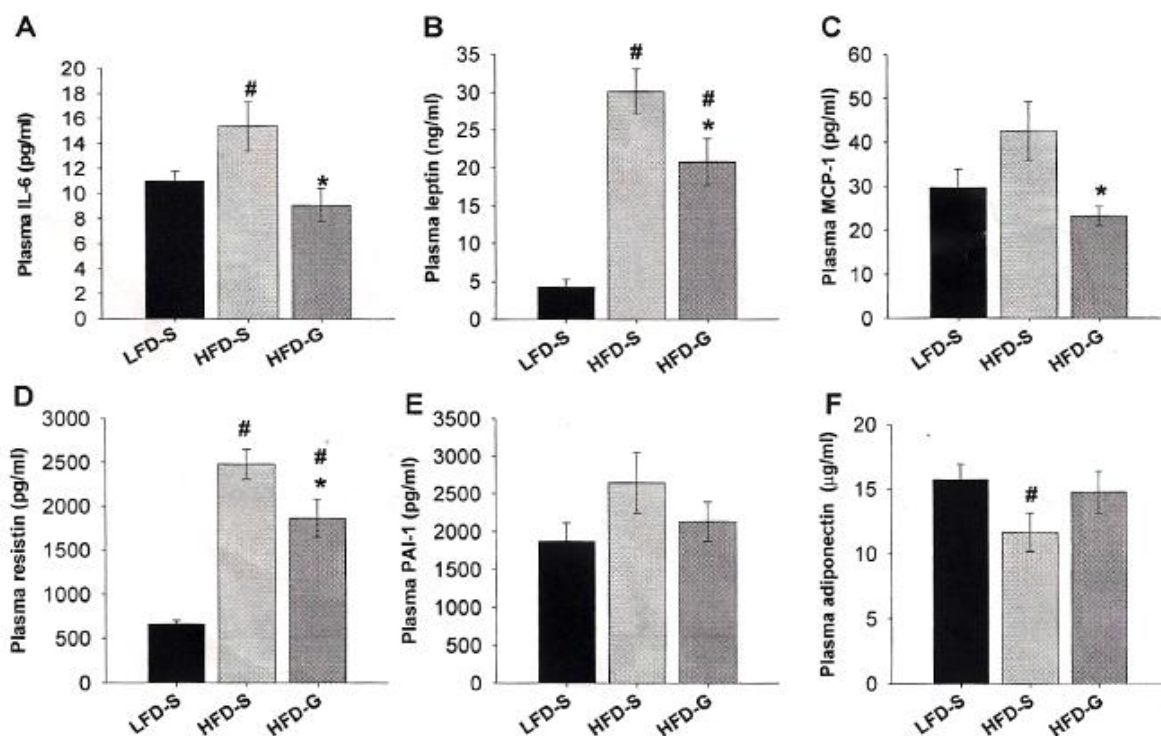


Figura 2 Galantamina altera os níveis circulantes de citocinas/adipocinas em ratos em dieta rica em gordura. Os níveis plasmáticos de citocinas/adipocinas determinados em ratos em dieta pobre em gordura e tratados com salina (LFD-S), dieta rica em gordura e tratados com salina (HFD-S), ou dieta rica em gordura e tratados com galantamina (HFD-G). Níveis plasmáticos de: (A) IL-6; (B) leptina; (C) MCP-1; (D) resistina; (E) PAI-1; (F) adiponectina (# $P < 0,05$ vs LFD-S, * $P < 0,05$ vs HFD-S).

A galantamina também suprimiu significativamente a hiperinsulinemia de jejum, hiperglicemia, resistência à insulina (pela análise e aplicação da fórmula HOMA-IR) e níveis totais de colesterol em ratos obesos. (Fig. 3). Além disso, o tratamento com galantamina resultou em diminuição significativa nos níveis hepáticos de ALT e diminuiu o acúmulo de gordura hepática, portanto atenuando a esteatose hepática, a manifestação hepática da SM (dados não representados).

A galantamina é amplamente usada e bem tolerada, com efeitos positivos no tratamento da insuficiência colinérgica e na deterioração associadas à Doença de Alzheimer (40,41). As doses de galantamina utilizadas nos estudos de endotoxemia

animal de forma aguda, inibiram a atividade da AChE em níveis comparáveis àqueles alcançados em pacientes tratados cronicamente com galantamina e outros inibidores da AChE (43,44). Os efeitos antiinflamatórios da galantamina e de outros inibidores da AChE aprovados pela FDA em humanos têm sido reportados (45,46). Além disso, células mononucleares do sangue periférico de pacientes com Alzheimer tratados com um inibidor da AChE expressam níveis menores da interleucina pró-inflamatória IL-1 beta e níveis maiores da interleucina antiinflamatória IL-4, quando comparados a pacientes não tratados (47).

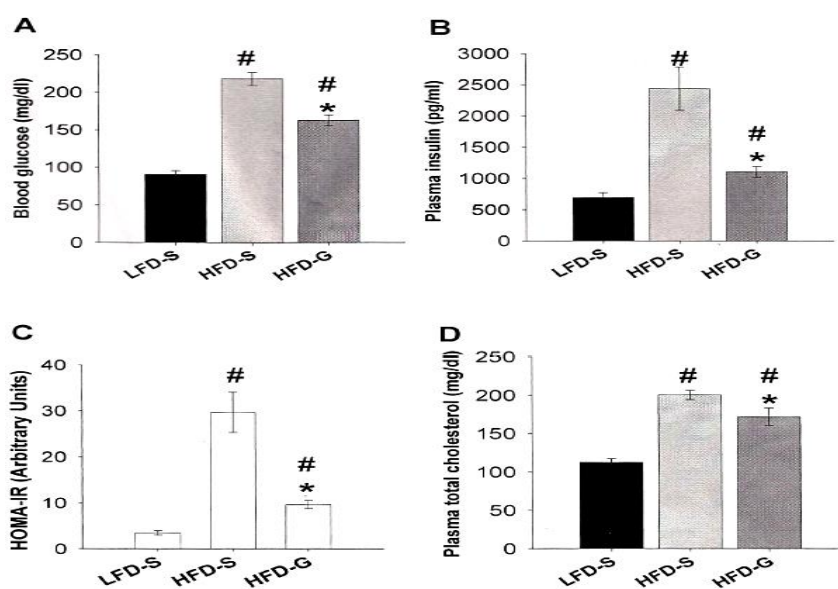


Figura 3. A galantamina diminui os níveis de glicose circulante, insulina e colesterol em ratos em dieta rica em gordura. Níveis de glicemia, de insulina plasmática e de colesterol determinados em ratos em dieta pobre em gordura e tratados com salina (LFD-S), em dieta rica em gordura e tratados com salina (HFD-S), ou dieta rica em gordura e tratados com galantamina (HFD-G). **(A)** Níveis sanguíneos de glicose, **(B)** níveis plasmáticos de insulina, **(C)** resistência à insulina determinada por aplicação da fórmula HOMA-IR, **(D)** níveis totais de colesterol plasmático (# $P < 0,05$ vs LFD-S, * $P < 0,05$ vs HFD-S).

Como descrito anteriormente, a SM é caracterizada por um estado inflamatório crônico que pode ter um papel causativo em sua patogênese. Além disso, a SM é acompanhada de um decréscimo no componente de alta frequência da variabilidade da

frequência cardíaca (tônus vagal) e de comprometimento cognitivo (48,49). Os dados publicados mostram que a galantamina suprime a liberação anormal de citocinas e a inflamação durante endotoxemia, e melhora a variabilidade da frequência cardíaca associada à atividade eferente do nervo vago. Os dados preliminares também indicam que o tratamento crônico com galantamina atenua a obesidade e a sobrecarga de citocina/adipocina relacionada à obesidade, a hiperinsulinemia, a resistência à insulina e a esteatose hepática, que representam os eventos subjacentes na SM. Esses achados sugerem um possível uso clínico da galantamina como novo tratamento na atenuação do estado inflamatório e outras patologias agrupadas à SM em humanos. Outra vantagem para o uso da galantamina é que é uma droga aprovada pelo FDA, além dos dados disponíveis relacionados à sua segurança em humanos.

Justificativa do estudo e Hipótese

A SM é uma combinação de condições agrupadas, aumentando o risco de DM-2 e de DCV. Os componentes da SM incluem obesidade central (abdominal), hiperglicemia de jejum, níveis aumentados de triglicérides e diminuídos de HDL-colesterol, e aumento da pressão arterial. A SM tem atingido proporções epidêmicas no mundo, e tornou-se uma séria ameaça à saúde. Até o momento, não existem intervenções farmacológicas comprovadas que atuem em todos os componentes da síndrome. A inflamação tem um papel importante na patogênese da SM. A modulação da inflamação, pelo aumento da estimulação farmacológica da eferência vagal com galantamina, pode ser um recurso terapêutico em pacientes com síndrome metabólica.

A galantamina, ainda que de uso liberado para pacientes com demência, não foi usada em outras condições clínicas. Nossa hipótese é a de que galantamina apresenta um perfil de segurança adequado para ser usado em pacientes com SM, em especial, com relação ao sistema cardiovascular e cognitivo. Essa hipótese será testada com os objetivos descritos a seguir.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é explorar a eficácia terapêutica da galantamina em pacientes com SM.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo 1. Investigar efeitos agudos da galantamina através da medida do balanço autonômico e hemodinâmico analisando a frequência cardíaca, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e da pressão arterial após 28 (vinte e oito) dias de uso da droga.

Objetivo 2. Investigar a eficácia aguda da galantamina na atenuação dos parâmetros clínicos na SM: circunferência abdominal, peso, IMC e pressão arterial.

Objetivo 3. Investigar a ocorrência de efeitos agudos da galantamina na função cognitiva, via mensuração de diferenças na performance de tarefas envolvendo atenção sustentada e componentes da função executiva, antes do uso da droga e com a droga após 28 dias.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Este protocolo seguiu estudo randomizado, duplo-cego, e placebo-controle. As avaliações/visitas ocorreram no INCOR (FMUSP) e na UNINOVE. Um total de 40 indivíduos foram randomizados na razão 1:1 de galantamina ou placebo. Uma dose clinicamente aprovada de galantamina foi administrada aos pacientes, de acordo com critérios estabelecidos para escalonamento da droga. Os indivíduos participantes do estudo foram informados sobre benefícios dietéticos e de exercícios, mas sem prescrição de dietas ou programas de exercícios específicos. A duração prevista de participação dos indivíduos no trabalho foi de aproximadamente 2 meses, desde a consulta inicial até 28 dias de uso da droga. O trabalho foi elaborado de acordo com o CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement (www.consort-statement.org). O CONSORT é uma iniciativa que pretende melhorar a notificação de Ensaio Randomizados Controlados, permitindo o entendimento de um ensaio, sua condução, análise e interpretação, além de estimar a validade dos resultados. Enfatiza que isto só pode ser alcançado por meio de uma completa transparência dos autores.

3.2 DROGA EM ESTUDO

Cápsulas de 8 mg de galantamina forma bromidrato (Bromidrato de galantamina) ou placebos similares à droga foram utilizados. As cápsulas disponíveis comercialmente foram reencapsuladas em cápsulas gelatinosas por profissionais de

farmácia do Hospital das Clínicas da FMUSP, bem como as cápsulas do placebo similar.

O coordenador do protocolo da pesquisa foi o responsável pelos registros do protocolo de investigação, inventário, uso da droga por cada indivíduo e o produto que não foi usado (“pill counting”). Esta informação foi mantida em diário protocolar específico, incluindo datas, quantidades recebidas e fornecidas, lote, números de série, data de validade e números codificados da droga em investigação e dos indivíduos. A droga em investigação ficou acondicionada em local seguro e de temperatura controlada dentro das instalações onde a pesquisa foi desenvolvida, de acordo com as diretrizes padronizadas.

3.3 CASUÍSTICA

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade de 19 a 58 anos, que apresentavam os critérios de inclusão descritos abaixo.

Foi usado um esquema de randomização 1:1 (galantamina: placebo) de 20 indivíduos em galantamina e 20 indivíduos em placebo. A sequência de randomização foi realizada na Farmácia Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Justificativa do tamanho da amostragem – como é um estudo piloto incluímos um total de 40 indivíduos, baseado na praticabilidade e disponibilidade de recursos, e não em caráter formal.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os indivíduos elegidos preenchem todos os critérios listados abaixo:

1. Diagnóstico de SM baseado nos critérios recentemente estabelecidos - três achados anormais de cinco qualificam uma pessoa para o diagnóstico de SM

- ✓ Aumento circunferencial da cintura ($\geq 102\text{cm}$ em homens, $\geq 88\text{cm}$ em mulheres)
- ✓ Aumento de triglicérides ($\geq 150\text{ mg/dL}$)
- ✓ HDL-C reduzido ($\leq 40\text{mg/dL}$ mol/L em homens, $\leq 50\text{mg/dL}$ em mulheres)
- ✓ Pressão arterial aumentada (sistólica ≥ 130 e/ou diastólica $\geq 85\text{mm Hg}$)
- ✓ Glicemia de jejum elevada ($\geq 100\text{mg/dL}$).

2. Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25 e 40 kg/m^2

3. Declaração pelo paciente de peso e dieta estáveis por pelo menos 6 meses até a entrada no estudo

4. Função renal normal

5. Função tireoidiana normal

6. Apto a declarar consentimento por escrito e cumprimento com as tributações do estudo durante a duração do estudo

3.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os indivíduos não eram elegíveis para participar do estudo caso apresentassem qualquer um dos critérios de exclusão listados abaixo:

1. Em uso de medicação antidiabética ou com HbA1c > 6,5

2. Níveis de triglicérides > ou = 400mg/dL ou em uso de medicação redutora de lipídeos

3. Níveis séricos de alanina transaminase (AST) e/ou aspartato transaminase (ALT) >200U/L

4. Pressão sistólica em repouso maior ou igual a 160 mm Hg; Pressão diastólica em repouso maior ou igual a 100 mm Hg;

5. Em uso de anti-hipertensivos que interferissem com a VFC;

6. Em uso das seguintes drogas (com interação conhecida ou provável com a galantamina): Amitriptilina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Cetoconazol, Oxibutinina, Paroxetina, e/ou Quinidina;

7. Já participando de programas de exercícios regulares, definidos como 90 min por semana de atividades maiores que 5 equivalentes metabólicos;

8. Diagnóstico ou história médica de arritmia cardíaca nos 5 anos anteriores à participação no estudo.
9. Doença coronária clinicamente relevante ou outra doença causada por lesões ateroscleróticas
10. Creatinina sérica maior ou igual a 2,0 mg/dL
11. Hipotireoidismo
12. Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 40kg/m²
13. Abuso de álcool ou substâncias nos 12 meses prévios à entrada no estudo
14. Eletrocardiograma de esforço anormal
15. Gravidez ou amamentação ou plano de engravidar durante o período de estudo ou dentro de 30 dias de descontinuidade do estudo
16. Fumantes relatando evidência de dispnéia durante exercícios normais ou diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica
17. Cirrose hepática baseada na história clínica
18. Doença hepática aguda ou crônica como hepatite B, hepatite C crônica, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, (apesar de pacientes com testes de função hepática elevada e somente gordura hepática nas imagens ou

esteatose hepática nãoalcoólica esperando biópsia não serem excluídos porquanto sejam estas alterações parte da SM)

19. Dependência de droga ou terapia farmacológica, ou ainda condições que causassem alterações nos níveis de hs-CRP e fibrinogênio, incluindo infecção, trauma, infarto, artrite inflamatória, várias neoplasias e doenças hepáticas.

20. História de depressão maior ou paciente com ideação suicida

21. Estado de positividade para HIV

22. Em uso de drogas para obesidade

23. Em uso de inibidores da recaptação de serotonina

24. História pessoal de desordem alimentar

25. Classes especiais de indivíduos como mulheres grávidas

26. Qualquer outra condição na qual o investigador supusesse que a entrada da pessoa no estudo não fosse adequada ou pudesse interferir no protocolo.

27. Antecedentes de doença crônica debilitante

3.5 MÉTODOS

3.5.1 ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese e o exame físico dos envolvidos no estudo seguiram a normatização universal e convencional, de uso corrente, conforme a prática médica contemporânea.

3.5.2 EXAMES LABORATORIAIS

Uma punção venosa (aproximadamente 20 ml) foi realizada para retirada de amostra de sangue para dosagem dos exames pertinentes ao estudo. O processamento das amostras foi realizado de acordo com método padronizado e de rotina no laboratório de análises clínicas, e específico para cada substância:

Proteína C-reativa (PCR), Perfil lipídico (colesterol total), Lipoproteínas de alta densidade (HDL), Lipoproteínas de baixa densidade (LDL), Triglicérides, Testes de função tireoidiana (TSH e T4 livre), Função hepática (TGO e TGP), Insulinemia de jejum e Glicemia de jejum. Mulheres com potencial para engravidar fizeram teste de gravidez.

3.5.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A avaliação antropométrica constou dos seguintes itens: Circunferência abdominal (cm) – passando na altura da cicatriz umbilical, utilizando uma fita métrica metálica de marca Sanny. Estatura (m) – medida pelo estadiômetro de marca Sanny. Massa corporal total (kg) – balança Filizola. Índice de massa corporal (IMC) – $\text{peso(kg)}/\text{estatura}^2(\text{m})$. Para determinação da classificação do IMC foi adotada a classificação do NCHS. CDC (2000).

3.5.4 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

Oa testes estão detalhados nos anexos.

- Capacidade de memorização de palavras (anexo 1)
- Flexibilidade mental (anexo 2)
- Stroop test (anexo 3)
- MMSE (Mini-Mental Status Examination) (anexo 4)
- Prova do relógio (anexo 5)

3.5.5 REGISTRO DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO E DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS.

Os registros das variáveis hemodinâmicas, pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e resistência periférica total (RPT) foram efetuados de maneira contínua e não invasiva, batimento a batimento, com o monitor de pressão Finomiter® (Figura 4)(50).



Figura 4: Monitorização dos parâmetros hemodinâmicos com o monitor Finometer® (Finometer, FMS, Finapres Medical System, Holland)

O equipamento utilizado tem como princípio básico a técnica de fotopletismografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital, colocando-se um manguito de pressão circundando a falange média do segundo dedo da mão esquerda (Figura 5), conforme descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling (50,51).



Figura 5: Manguito de pressão circundando a falange média do segundo dedo da mão esquerda, com o princípio básico da técnica de fotopletismografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital.

O equipamento é provido de um programa (Software BeatScope®) capaz de gerar os dados de Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Média, Pressão Arterial Diastólica, Débito Cardíaco e Resistência Periférica Total (PAS, PAM, PAD, DC e RPT) tendo como base valores derivados da curva de pressão arterial e informações sobre idade, sexo, peso e altura (Figura 6). Ainda que esses valores sejam indiretos, existem informações na literatura sobre a validação do método com medidas diretas e invasivas, tendo boa acurácia e valores sobreponíveis à curva de pressão da artéria braquial (50, 51,52,53,54,55, 56).

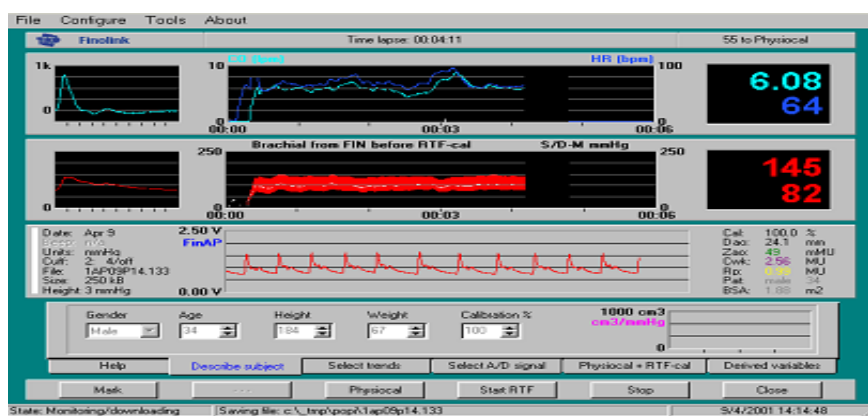


Figura 6: Tela do Finometer® durante um exame em tempo real, mostrando acima, à direita, os valores de DC, e FC e abaixo, à direita, a PAS e a PAD. No centro, destacado em vermelho, observa-se a curva de PA após calibração.

3.5.6 - M.A.P.A

Para o exame da MAPA foi usado equipamento Spacelabs Healthcare®, validado, que emprega o método oscilométrico para aquisição das medidas com manguito aplicado no braço. O aparelho foi programado para medir a pressão arterial durante 24 horas obtendo, no mínimo, 16 medidas válidas para o período de vigília e 8 para o período de sono. O monitor e as orientações foram feitas por pessoal técnico treinado, além dos indivíduos receberem um folheto explicativo sobre o exame.

Foram seguidas as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, 2005) (57), de acordo com os protocolos (protocolos de 6 a 9) especificados como instalação, recomendação ao paciente, de preenchimento do Diário de Atividades e de Retirada do Aparelho. Como exemplo de um desses protocolos, reproduzimos aqui o protocolo de instalação, exatamente como veiculado nas referidas diretrizes:

Tabela VII - Protocolo de Instalação – Parte 1
<ul style="list-style-type: none">• Explicar o método e recomendar manutenção das atividades habituais durante o exame.• Recomendar o seguimento da orientação médica quanto ao uso das medicações.• Medir o peso e a estatura, especialmente em crianças e adolescentes.• Medir a circunferência do braço e selecionar o manguito com largura e comprimento adequados.• Medir a pressão arterial na posição sentada após 5 minutos de repouso em ambos os braços antes da instalação do aparelho com esfigmomanômetro, assim como em posição ortostática, principalmente em idosos.• Instalar o manguito no braço não dominante, se a diferença da pressão arterial sistólica for menor que 10 mm Hg. Quando maior ou igual a 10 mm Hg, usar o manguito no braço com maior pressão sistólica.• Posicionar o manguito 2 a 3 cm acima da fossa cubital, seguindo a orientação específica do equipamento em uso.• Programar o monitor, seguindo as recomendações do item 4. Os períodos de vigília e sono devem ser definidos pelas informações do paciente.• Após a colocação do equipamento, comparar a medida obtida pelo monitor de MAPA com a medida obtida previamente com esfigmomanômetro.• Fazer, pelo menos, duas medidas de teste antes de liberar o paciente.

Figura 7. Protocolo de Instalação MAPA, conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia(57).

3.6 SEQUENCIA EXPERIMENTAL DO PROTOCOLO

➤ Período de avaliação (*screening*) (Visita 1 / Semana 0)

Depois da obtenção do consentimento, com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o indivíduo compareceu à visita de avaliação. Durante a visita de avaliação, os indivíduos foram submetidos a:

História clínica completa, exame físico, incluindo registros de pressão arterial, medida circunferencial da cintura, altura e peso para cálculo do IMC

Coleta de amostra de sangue para realização de testes laboratoriais (20 ml)

- Período de avaliação (*screening*) (Visita 2 / Semana 1)

Retorno dos indivíduos com os resultados dos exames realizados na Visita 1 para avaliação dos exames laboratoriais e para conferência dos dados da história clínica e do exame físico, recebendo ou não o diagnóstico de Síndrome Metabólica.

Estando com diagnóstico confirmado de SM e apto, o indivíduo era encaminhado ao InCOR para dar continuidade ao protocolo.

- Período pré-randomização (Visita 3 / Semana 2)

Os indivíduos com Síndrome Metabólica realizaram o exame de M.A.P.A. e foram submetidos ao registro da pressão arterial batimento-a-batimento no laboratório de Pesquisa Clínica do InCor para posterior análise de parâmetros hemodinâmicos e de variabilidade da frequência cardíaca.

Era feita uma anamnese geral sumária, nova aquisição de dados antropométricos basais (CA, Peso, IMC, PA), e anamnese direcionada ao SNA, seguida da aplicação dos Testes Neuropsicológicos.

Randomização - Após a realização de todos esses procedimentos, era entregue ao pacientes a medicação, de acordo com a seqüência de randomização.

➤ Período de tratamento (Visita 4 / Semana 3)

No retorno após 7 dias de tratamento foram realizados os procedimentos:

Registro da pressão arterial batimento-a-batimento no laboratório de Pesquisa Clínica do InCor para posterior análise de parâmetros hemodinâmicos e de variabilidade da frequência cardíaca, e M.A.P.A. no InCor.

Registro de efeitos adversos.

Coleta de dados antropométricos basais (CA, Peso, IMC, PA)

➤ Período de tratamento (Visita 5 / Semana 5)

No retorno após 28 dias de tratamento foram realizados os procedimentos:

Registro da pressão arterial batimento-a-batimento no laboratório de Pesquisa Clínica do InCOR para posterior análise de parâmetros hemodinâmicos e de variabilidade da frequência cardíaca, e M.A.P.A. no InCOR.

Registro de efeitos adversos.

Coleta de dados antropométricos basais (CA, Peso, IMC, PA).

Aplicação de Testes Neuropsicológicos.

3.7. CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS E ANÁLISE DE DADOS

A estatística descritiva foi computada fazendo-se uso de métodos padronizados quanto a proporções, médias e medianas. Para todas as análises, foram testadas as admissões padronizadas de Gauss. Para o estabelecimento da comparabilidade basal das duas séries randomizadas do tratamento (i.e., galantamina versus placebo) foi usado o teste qui-quadrado (chi-square) ou teste de exatidão de Fischer para comparação de variáveis de categoria (e.g., sexo) e o t-teste (ou Teste de Mann-Whitney) para comparação de medidas de continuidade ou ordinais (e.g., idade). O t-teste foi também utilizado para avaliar as alterações em cada um dos grupos. A análise de variação de medidas repetidas separadas (ANOVA de 2 caminhos) foi usada para comparar as alterações em cada uma das medidas/variáveis nos parâmetros entre os grupos.

3.8 SEGURANÇA DOS INDIVÍDUOS

Risco associado ao uso de galantamina: todos os estudos com humanos envolvendo fármacos carregam risco potencial para o paciente; no entanto, a vantagem de usar galantamina é que a mesma tem aprovação da ANVISA e os dados sobre sua segurança em humanos estão disponíveis. A galantamina é amplamente usada no tratamento da Doença de Alzheimer, no entanto, não foi usada em pacientes com SM. Como consequência, o uso da galantamina é de caráter experimental neste estudo (uso *off label*)

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados com o uso de galantamina são os seguintes geralmente de natureza mínima, como listadas na bula do fabricante, incluindo: náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e perda de peso.

Anestesia: inibidores da colinesterase, como a galantamina, podem potencializar os efeitos de bloqueio neuromuscular por agentes do tipo succinilcolina ou similares durante anestesia.

Eventos cardiovasculares: em função de sua ação farmacológica, os inibidores da colinesterase possuem efeitos vagotônicos sobre o nodo sinoatrial e atrioventricular, levando a bradicardia e bloqueio atrioventricular. Tais ações podem ser particularmente importantes em pacientes com desordem de condução supraventricular ou em pacientes em uso concomitante de drogas que diminuem significativamente a frequência cardíaca. Em ensaios clínicos, a galantamina HBr (Bromidrato de galantamina) esteve associada a relatos mais frequentes de bradicardia e síncope do que com placebo.

Gastrointestinais: inibidores da colinesterase podem aumentar a secreção de ácido gástrico. Os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal, em especial os pacientes com risco aumentado de úlcera péptica, e.g., pacientes com história de doença ulcerosa ou paciente em uso concomitante de drogas antiinflamatórias não-esteróides.

Geniturinário: inibidores da colinesterase podem causar obstrução do esvaziamento vesical.

Neurológicos: inibidores da colinesterase podem ter potencial como causa de convulsões generalizadas. Em ensaios clínicos, não houve nenhum aumento na incidência de convulsões com o uso de galantamina HBr, quando comparada ao placebo.

Pulmonares: inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado para pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

Morte em indivíduos com déficit cognitivo leve (MCI): em estudos controlados com indivíduos idosos com MCI, 13 indivíduos em uso de RAZADYNE ®. (n=1026) e 1 indivíduo com placebo (n=1022) morreram de causas diversas. Cerca de metade das mortes em indivíduos com RAZADYNE ®. pareceram resultar de várias causas vasculares (infarto do miocárdio, AVC e morte súbita). RAZADYNE e RAZADYNE ER não estão indicadas para o tratamento de déficit cognitivo leve (MCI). RAZADYNE é o nome comercial da galantamina nos Estados Unidos da América. No Brasil, o nome comercial é REMINYL ER ® (Janssen-Cilag Farmacêutica)

Pacientes com distúrbio hepático ou renal: em pacientes com função hepática ou renal moderadamente comprometida, a titulação da droga deve ser calculada com precaução. O uso de RAZADYNE ou RAZADYNE ER (REMINYL ER) em pacientes com alterações hepáticas ou renais severas (Cl cr <9mL/min) não é recomendado.

Para outros efeitos colaterais incomuns e raros, favor contactar o fabricante pela web site (<http://www.drugs.com/pro/razadyne.html>) ou a referência médica para prescrições (www.pdr.net).

Adequação da proteção contra riscos

Identificação dos potenciais indivíduos: O recrutamento foi feito a partir do ambulatório de Síndrome Metabólica. A elegibilidade do paciente para participação no estudo era avaliada de forma detalhada e com grande rigor, conforme descrito anteriormente. Os procedimentos de estudo somente tinham início depois da obtenção do consentimento verbal e escrito dos pacientes participantes.

Inclusão dos indivíduos: de maneira a facilitar o entendimento sobre os riscos e benefícios na participação no estudo, os indivíduos receberam documentação sobre o consentimento em linguagem simples e perfeitamente explicativa. Não foi oferecido nenhum benefício monetário, em ordem de evitar qualquer influência desta natureza sobre a decisão de participação no estudo. Nenhum pagamento foi oferecido a pessoas que encaminharam indivíduos para participação no estudo. Também com o intuito de não forçar decisões sobre a participação no estudo, os indivíduos tiveram liberdade de tempo para responder à participação. Ainda, era reafirmado aos indivíduos em prospecção para o estudo, que a recusa na participação não afetaria em hipótese alguma o cuidado que receberiam.

O consentimento foi obtido via análise particular de todos os voluntários desejosos em participar no estudo, após explicação e informação de todos os riscos e benefícios do ensaio clínico, e em linguagem que ele/ela pudesse entender, com tradução, se fosse necessário. Todos os indivíduos desejosos em participar do estudo assinavam um

termo específico de consentimento antes do início de qualquer procedimento referente ao estudo.

Proteção contra riscos

Todos os participantes no estudo foram monitorados pelo investigador principal e investigadores envolvidos no trabalho. Os pacientes foram acompanhados conforme as especificações do plano de pesquisa. A cada Visita eram avaliados eventos adversos, uso concomitante de medicações e aderência à medicação em estudo. Eventos adversos menores, tais como náuseas, vômitos, diarreia, etc., foram registrados e devidamente tratados. Investigações apropriadas podiam ser realizadas para determinar se tais sintomas eram decorrentes de efeitos colaterais ou de natureza incidental. No caso dos sintomas persistirem, a dose da droga (8mg) seria suspensa. A droga deveria ser imediatamente descontinuada no caso de eventos adversos importantes e ficava determinado que era resultado do estudo envolvendo a mesma, e a continuidade do estudo deveria ser reavaliada por meio de revisão e discussão entre os investigadores.

4 – RESULTADOS

No período de Maio a Novembro de 2013, foram avaliados 202 pacientes no Ambulatório de Síndrome Metabólica da UNINOVE (incluídos nas fases de *screening*). Destes, 21 indivíduos foram excluídos logo na primeira avaliação, por não preencherem critérios diagnósticos (pacientes que já chegavam com exames) ou apresentarem critérios de exclusão, como IMC maior que 40, diagnóstico de HAS, hipotireoidismo, ou DM II, ou outra doença crônica, e outros (ver critérios de exclusão). Dos 181 restantes, potencialmente elegíveis para o estudo, somente 40 pacientes preencherem os critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica (e aceitaram participar), ou seja, 141 não foram incluídos no estudo por não apresentarem pelo menos 3 dos critérios que perfazem o diagnóstico de SM.

Todos os 40 pacientes que foram randomizados (grupo placebo e grupo galantamina) realizaram todos os exames e retornos, não ocorrendo nenhuma perda na nossa amostra inicial.

Apresentamos inicialmente, os dados obtidos no momento de inclusão no estudo, as variáveis laboratoriais (Tabela 1) e as características clínicas (Tabela 2) que são cruciais para diagnóstico de SM.

Tais resultados, portanto, referem-se aos pacientes incluídos no grupo placebo (n=20) e no grupo galantamina (n=20). A idade média do grupo placebo foi de $41,3 \pm 8,7$ anos, tendo 13 mulheres e 7 homens. A idade média do grupo galantamina foi de

38,9 ± 9,6 anos, tendo 15 mulheres e 5 homens. Os grupos são comparáveis nessas variáveis.

Tabela 1 – Perfil laboratorial dos indivíduos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) no momento da inclusão (momento basal).

	G Placebo	G Galantamina	
	Média/EP	Média/EP	p
Glicemia (mg/dL)	97,3 ± 2,5	101,8 ± 1,9	> 0,05
Colesterol Total (mg/dL)	204,6 ± 10,5	190,7 ± 7,6	> 0,05
HDL-c (mg/dL)	43,4 ± 2,3	43,6 ± 2,0	> 0,05
LDL-c (mg/dL)	134,2 ± 7,8	115,0 ± 6,2	> 0,05
Triglicérides (mg/dL)	151,5 ± 13,2	162,3 ± 13,6	> 0,05
TGO (U/L)	26,5 ± 1,4	24,8 ± 2,2	> 0,05
TGP(U/L)	33,6 ± 3,9	30,1 ± 3,2	> 0,05
TSH (uIU/mL)	2,6 ± 0,3	2,2 ± 0,3	> 0,05
T4 Livre (uIU/mL)	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,0	> 0,05
Insulina (mUI/mL)	19,2 ± 1,7	12,9 ± 1,5	>0,05
PCR (mg/L)	4,0 ± 2,4	1,6 ± 0,6	>0,05

Valores expressos em média ± erro padrão.

Como pode ser observado na Tabela 1, não houve diferença estatisticamente significativa no perfil metabólico, lipídico, endócrino e de inflamação entre os grupos. apenas uma diferença nas médias da insulina e do PCR que chamam atenção. Ainda, todos os valores médios estão dentro da normalidade. Esse dado é esperado, considerando-se que o universo de combinações possíveis de 3 de 5 componentes da SM é grande, e dessa forma, nem todos os indivíduos apresentaram alterações em cada uma das variáveis, o que teria de fato um impacto na média.

Os dados clínicos e antropométricos dos grupos placebo e galantamina, no momento da randomização (basal) estão apresentados na Tabela 2. Os valores de circunferência abdominal e IMC dos dois grupos são semelhantes, e ambos estão

acima do normal. Pela classificação do IMC os pacientes apresentam Obesidade Grau I. A pressão arterial aferida no consultório está dentro da normalidade, em ambos os grupos.

Tabela 2: Comparação dos dados clínicos e antropométricos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) no momento basal e após 28 dias de medicação.

	G Placebo		p	G Galantamina		p
	Basal	28 Dias		Basal	28 Dias	
Peso (kg)	89,4 ± 2,6	88,8 ± 2,6	0,05	90,2 ± 2,6	90,0 ± 2,7	0,50
Ca (cm)	107,1 ± 1,7	105,7 ± 1,6	0,13	107,5 ± 1,7	107,1 ± 1,8	1,00
IMC (kg/m²)	33,9 ± 0,9	33,1 ± 0,9	0,08	34,6 ± 0,8	34,6 ± 0,9	0,80
PAS (mmHg)	127,3 ± 3,2	122,6 ± 3,2	0,11	120,0 ± 2,3	119,5 ± 2,7	1,00
PAD (mmHg)	82,6 ± 2,0	79,1 ± 2,4	0,21	79,3 ± 1,6	77,4 ± 1,7	0,00

Valores expressos em média e erro padrão.

p = basal vs 28 dias, no grupo

Como pode ser observado na Tabela 2, não houve diferenças entre os grupos nos valores de IMC, CA e de pressão arterial num período de 28 dias de seguimento.

O padrão hemodinâmico de cada grupo está apresentado na Tabela 3, que apresenta os resultados das variáveis no momento basal e após 28 dias de uso da medicação. Por meio da análise de cada grupo, observamos que no grupo galantamina, após 28 dias do uso da medicação, as variáveis PAS, PAD, PAM, DC e RPT apresentaram alterações estatisticamente significantes, $p < 0,05$. A PAS e a PAD apresentaram uma queda de aproximadamente 5 mmHg na média; o débito cardíaco aumentou e a resistência vascular total, reduziu. Não observamos alterações na FC. No grupo placebo, as médias não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Poderíamos inferir que a galantamina levou a pequenas, mas significativas, alterações no padrão hemodinâmico da população avaliada. Entretanto, quando analisamos os

dados com o teste de ANOVA de duas vias, o valor de p foi alterado: PAS, PAM, DC, respectivamente, para $p=0,08$, $p=0,06$ e $p=0,05$, ou seja, a significância estatística desapareceu, permanecendo somente “uma tendência” do efeito da galantamina nesses parâmetros.

Tabela 3 – Parâmetros hemodinâmicos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) no momento basal e após 28 dias.

	G Placebo		p	G Galantamina		p
	Basal	28 dias		Basal	28 dias	
PAS (mmHg)	127,1 ± 4,0	121,2 ± 3,3	0,11	124,4 ± 4,0	119,7 ± 3,7	0,04
PAD (mmHg)	70,3 ± 2,3	68,4 ± 1,9	0,29	72,5 ± 1,3	67,2 ± 1,7	0,005
PAM (mmHg)	92,9 ± 3,0	90,1 ± 2,4	0,27	93,5 ± 1,7	88,4 ± 2,1	0,01
FC (bpm)	70,9 ± 2,3	71,9 ± 2,3	0,66	72,6 ± 1,8	73,1 ± 2,2	0,75
DC (L/min)	7,5 ± 0,4	7,6 ± 0,4	0,67	7,2 ± 0,3	7,7 ± 0,4	0,02
RPT (NU)	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,84	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,006

Valores expressos em média e erro padrão.

p = basal vs 28 dias, no grupo

A Tabela 4 apresenta as médias dos resultados das variáveis autonômicas dos grupos placebo e galantamina no momento basal e após 28 dias de uso da medicação. Quando analisamos as alterações entre os dois momentos no mesmo grupo, observamos que os parâmetros de VFC no domínio do tempo (VARR e RMSSD) não sofreram alterações significativas nos dois grupos. Entretanto, pela análise da VFC no domínio da frequência (LF, HF, LF/HF e Alfa LF), notamos: no grupo galantamina, após 28 dias de uso da medicação, as médias das variáveis LF (simpático) e LF/HF (balanço autonômico) foram superiores ao momento basal, e a variável HF (vago) teve média

menor quando comparada à média no momento basal. Esses dados sugerem que ocorreu, de forma paradoxal, um incremento da modulação simpática para o coração após o uso de galantamina na dose de 8mg. Também o índice alfa, que representa a sensibilidade do barorreflexo, teve valores menores, indicando uma menor sensibilidade do barorreflexo, de forma estatisticamente significativa ($p=0,04$). No grupo placebo não foram observadas variações nessas variáveis.

Tabela 4– Variáveis autonômicas dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20) avaliados no momento basal e após 28 dias de medicação.

	G Placebo			G Galantamina		
	Basal	28 Dias	p	Basal	28 Dias	p
VARR	3069,7 ± 583,4	2866,8 ± 755,9	0,61	2137,5 ± 287,1	2212,1 ± 389,0	0,81
RMSSD	38,2 ± 5,5	39,2 ± 6,7	0,91	33,4 ± 2,6	32,2 ± 3,4	0,69
LF(nu)	52,5 ± 3,0	49,6 ± 3,4	0,35	46,2 ± 3,8	57,1 ± 3,4	0,0005
HF (nu)	47,5 ± 3,0	50,4 ± 3,4	0,35	53,8 ± 3,8	43,0 ± 3,4	0,0005
LF/HF	1,7 ± 1,2	1,9 ± 0,5	0,70	1,7 ± 0,4	2,6 ± 0,5	0,02
Alfa LF(mmHg/	2,5 ± 0,3	2,8 ± 0,5	0,48	3,9 ± 0,6	2,8 ± 0,5	0,04

Valores expressos em média e erro padrão.

p = basal vs 28 dias, no grupo

Quando comparamos o comportamento das variáveis entre grupos, por meio do teste de ANOVA de duas vias, o valor de p alterou-se, mas ainda permaneceram as diferenças estatisticamente significantes.

A Tabela 5 apresenta os resultados da dos valores de pressão arterial obtidos com a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas. Estão

apresentados as médias da vigília e do sono dos grupos placebo e galantamina no momento basal e após 7 dias de medicação (fase hiperaguda da medicação). Observamos que após sete dias de medicação (fase hiperaguda), não houve mudança estatisticamente significativa nas médias das pressões nos grupos placebo e galantamina. A realização da M.A.P.A. com 7 dias foi feita com o objetivo primordial de detectar possíveis alterações agudas provocadas pela galantamina nos pacientes com SM, assegurando a continuidade do tratamento. Tais alterações não foram detectadas, demonstrando segurança da droga quanto aos níveis pressóricos, o que dispensou a realização de novo exame com 28 dias da droga.

Tabela 5 – Pressão arterial sistólica e diastólica obtidas pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), na vigília e no sono, dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20), no momento basal e após 7 dias de medicação.

	G Placebo			Galantamina		
	Basal	7 dias	p	Basal	7 dias	P
PAS (mmHg) (Vigília)	124,9 ± 2,3	123,1 ± 3,1	0,28	123,6 ± 2,9	124,5 ± 2,8	0,48
PAD (mmHg) (Vigília)	78,5 ± 2,0	77,8 ± 2,3	0,58	80,0 ± 2,4	79,3 ± 1,8	0,87
PAS (mmHg) (Sono)	110,8 ± 2,9	109,2 ± 3,1	0,46	111,7 ± 2,5	110,2 ± 2,7	0,71
PAD (mmHg) (Sono)	65,0 ± 2,2	64,3 ± 2,3	0,70	67,1 ± 2,3	65,6 ± 2,3	0,66

Valores expressos em média e erro padrão.

p = basal vs 28 dias, no grupo

A Tabela 6 apresenta os resultados das médias dos testes neuropsicológicos dos grupos placebo e galantamina nos momentos basal e após 28 dias do uso da medicação.

No teste de memória imediata (MEMO i) para 3 palavras, os valores das médias foram todos iguais para os dois grupos nos dois momentos, basal e com 28 dias de

droga, não havendo diferenças estatisticamente significantes. Todos os indivíduos receberam a nota máxima do teste.

Tabela 6 - Escore dos Testes Cognitivos dos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20), nos momento basal e após 28 dias da medicação.

Teste Cognitivo	G Placebo		p	G Galantamina		p
	Basal	28 dias		Basal	28 dias	
MEMO i	3 ± 0,0	3 ± 0,0	1,00	3 ± 0,1	3 ± 0,0	0,16
FLEXIBILIDADE (n/n total)	15/20	20/20		14/20	19/20	
STROOP	1 ± 0,2	1 ± 0,2	0,46	1 ± 0,3	1 ± 0,2	0,16
MMSE	30 ± 0,1	30 ± 0,2	1,00	29 ± 0,2	29 ± 0,3	1,00
RELÓGIO	9 ± 0,3	9 ± 0,3	0,90	9 ± 0,5	10 ± 0,3	0,12

Valores expressos em média e erro padrão, exceto para Flexibilidade

Na variável Flexibilidade, levamos em conta se o paciente fez ou não fez o teste corretamente (notas 1 e 0, respectivamente), sendo a variável do tipo categórica. O resultado é expresso em a/b, sendo a o número de indivíduos que realizaram o teste corretamente e b o número total de indivíduos no grupo. Pode-se observar que o teste neuropsicológico que avalia a Flexibilidade apresentou valores mais altos nos dois grupos estudados após 28 dias de uso da medicação.

No *Stroop Color Test*, popularmente conhecido como “teste das palavras coloridas” (leitura, cor) contamos somente o número de erros cometidos na feitura do teste. O número máximo de erros antes do tratamento foi de 3 no grupo placebo e de 4 no grupo galantamina. Com 28 dias, o número máximo de erros foi de 2 no grupo placebo e de 4 no grupo galantamina. Curiosamente, os 4 erros antes (basal) e depois (28 dias) foram dum mesmo indivíduo do grupo galantamina, mas as médias de erros de ambos os grupos foram baixas nos dois momentos (1 ± 0,2 vs 1 ± 0,2, 1 ± 0,3 vs 1 ±

0,2 grupo placebo e grupo galantamina, respectivamente). Lembramos aqui que os resultados individuais não servem para fins de diagnóstico, uma vez que é necessário obter uma validação estatística para a aplicação em grupos específicos de pessoas. No Brasil, existem poucos estudos de parâmetros psicométricos em relação ao Teste de Stroop, e os que estão disponíveis em bases de dados brasileiras baseiam-se em população de crianças (58, 59). No MMSE (*Mini Mental State Examination*), um exame que se tornou uma ferramenta padrão na avaliação cognitiva clínica, não foram notadas alterações nos valores. Por último, no Teste do Relógio os valores obtidos não foram alterados, apesar de alguns pacientes relatarem que tinham dificuldades com desenhos.

Em conjunto, a avaliação cognitiva dos dois grupos antes do início do tratamento demonstrou que ambas as populações não tinham nenhum prejuízo cognitivo detectável pelos testes aplicados. Com 28 dias de tratamento e novamente aplicados os testes, não ocorreram alterações que tivessem repercussão clínica.

Efeitos adversos e mudanças comportamentais.

Durante o acompanhamento dos pacientes, mantivemos um diário/agenda para registro de qualquer ocorrência. Os efeitos, sinais e sintomas mais frequentemente registrados foram (efeito/número de pacientes) uma maior disposição em 16 pacientes, diminuição do apetite em 11, boca seca em 10, melhora do sono em 10, melhora do ritmo intestinal em 5, menos ansiedade em 4, tontura em 3. Os eventos adversos foram fugazes (duração de no máximo 3 dias) e tiveram regressão espontânea. Não houve

necessidade de interrupção da medicação em nenhum dos casos. Na verdade, trata-se de uma série de efeitos já observados com a droga.

Durante o tratamento, alguns pacientes disseram estar com menos impulsos por comida e uma melhor disposição diária na realização de seus afazeres, e com melhora na qualidade do sono. Essas sensações foram consideradas “benéficas” pelos pacientes.

Separamos os eventos registrados de acordo do com os grupos placebo e galantamina, com o seguinte resultado (Gráfico 1)

- Maior disposição (16): 10 G e 6 P
- Diminuição do apetite (11): 4 G e 7 P
- Boca seca (10): 6 G e 4 P
- Melhora do sono (10): 10 G
- Melhora do ritmo intestinal (5): 4 G e 1 P
- Menos ansiedade (4): 3 G e 1 P
- Tontura (3): 2G e 1 P.

Os efeitos relatados pelo grupo placebo, como por exemplo uma diminuição do apetite, pode ser devido ao fenômeno conhecido por efeito placebo.

O relato de melhoria na qualidade do sono nos pacientes do grupo galantamina (e nenhum relato de melhoria no sono no grupo placebo) poderia indicar um efeito terapêutico benéfico da droga neste quesito nos pacientes deste grupo.

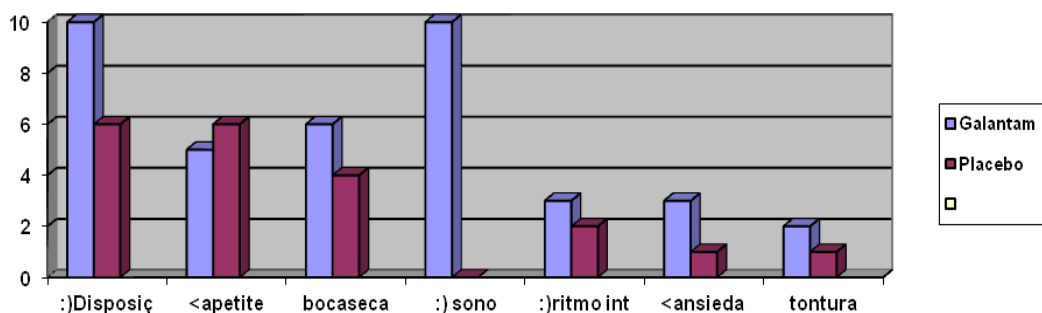


Gráfico 1. Número de pacientes que apresentaram diferentes efeitos adversos nos grupos placebo (n=20) e galantamina (n=20). O único efeito visto em um só dos grupos foi o de melhora do sono, os demais eventos tiveram ocorrência semelhante nos dois grupos.

5 – DISCUSSÃO

O principal resultado do nosso estudo foi a demonstração de um perfil de segurança da galantamina, na dose de 8mg por dia, em população de indivíduos com diagnóstico de SM, num período denominado “agudo” (4 semanas de uso). Para essa conclusão usamos em conjunto os resultados hemodinâmicos, autonômicos e cognitivos, que indicaram que os indivíduos que usaram galantamina não sofreram alterações que levassem a um comprometimento clínico evidente.

A análise dos dados mostra que não houve mudanças nas variáveis clínicas e antropométricas dos indivíduos com SM tratados com a droga galantamina (8mg dia) no período do estudo. Um questionamento imediato seria sobre qual seria o efeito do fármaco utilizado por tempo mais prolongado, ou com uma dose maior sobre essas mesmas variáveis. De fato, dados de estudos experimentais haviam indicado que a galantamina em doses elevadas promovem significativa redução de peso nos camundongos. O tempo e a dose do nosso primeiro estudo não nos permitem concluir sobre a eficácia ou não da galantamina em reduzir esses parâmetros. Houve uma pequena perda de peso no grupo placebo, mas não chegou a alterar o valor do IMC. Uma explicação para este dado poderia ser atribuída ao chamado “efeito placebo”. Como os pacientes envolvidos no tratamento tinham grande expectativa de perder peso, uma vez sendo “tratados”, teriam se sentido estimulados a atender às orientações de mudança de estilo de vida, que foram dadas a todos. É possível que com a

continuidade do tratamento, os pacientes deste grupo retornem aos valores de peso basais. Ou seja, o uso de galantamina não se associou a alterações nesses parâmetros de forma aguda. Em conjunto, esses dados mostram que a randomização foi um método de separação eficaz quanto a deixar os grupos semelhantes quanto ao perfil clínico e laboratorial.

Os valores de PA aferidos no consultório, bem como os obtidos com a M.A.P.A. não foram diferentes nos momentos de análise. Entretanto, no que diz respeito ao conjunto de variáveis hemodinâmicas avaliadas batimento-a-batimento, notamos mudanças discretas, porém estatisticamente significantes, quando avaliamos os efeitos da droga no grupo que usou galantamina. Quando analisamos os grupos em conjunto, as diferenças estatísticas desapareceram, mas manteve-se uma tendência no que diz respeito a estas alterações. Acreditamos que o aumento do número de indivíduos nos grupos possa novamente trazer a diferença para valores significativos. Foi possível detectar uma redução na pressão arterial, redução da resistência vascular total e aumento do débito cardíaco. A frequência cardíaca não teve alterações estatisticamente significantes. Como a PA é resultado da relação entre débito cardíaco e resistência periférica total, como na fórmula $PA = DC \times RPT$, podemos inferir que a redução do componente RPT reduzido foi predominante na redução dos valores da PA. Nesse sentido, podemos inferir que o tratamento com galantamina causou uma diminuição na resistência periférica total (vasodilatação) levando a uma redução dos níveis pressóricos. A explicação para o aumento observado no débito cardíaco não está

relacionado ao aumento da FC, e, portanto, pode estar vinculado a um aumento do volume sistólico dependente de um aumento do retorno venoso, semelhante ao que se observa numa situação de circulação hiperdinâmica. O número de fatores associados à resistência periférica é bem maior que o número de fatores associados ao débito cardíaco. Basicamente, os fatores determinantes do débito cardíaco são o volume sanguíneo (sódio, mineralocorticóides, atriopeptina) e os fatores cardíacos (frequência cardíaca, contratilidade); os da resistência periférica são os fatores humorais (dilatadores e constritores), fatores locais (auto-regulação tônica) e os fatores neurais (dilatadores e constritores). Como já apontado, os efeitos da galantamina parecem predominar sobre os fatores da resistência periférica. Um dos mecanismos pelos quais a galantamina reduziria a resistência periférica total seria a indução de vasodilatação pela liberação endotelial de NO mediada pela ACh (60). A liberação de NO induzida pela ACh está comprometida em pacientes portadores de fatores de risco para doenças cardiovasculares (61). O aumento da biodisponibilidade de ACh no sangue periférico pelo uso da galantamina, poderia ter estimulado a vasodilatação dos pacientes com SM.

Na literatura existem poucos dados que avaliaram o efeito direto da galantamina ou de outros anticolinesterásicos sobre o perfil hemodinâmico.

Entre os principais efeitos adversos registrados com o uso de anticolinesterásicos em portadores de D. de Alzheimer estão as reduções da frequência cardíaca e quedas da pressão arterial. Esses distúrbios podem causar sintomas como tonturas, pré-síncope e até mesmo síncope, e de certa forma estão relacionadas ao uso de doses mais

elevadas de galantamina ou outro anticolinesterásico. Além disso, os pacientes com demência são idosos, com inúmeras co-morbidades, um perfil muito diferente dos nossos pacientes. No nosso meio, há um estudo onde foi constatado diminuição na PAD supina, na PAS e na PAD ortostática e no componente HF (vago) também na ortostase, além de nenhuma influência sobre parâmetros eletrocardiográficos, em pacientes com Alzheimer e Demência mista fazendo uso de diferentes inibidores da AChE (62).

Quanto às variáveis autonômicas no grupo placebo, os valores das médias do basal e após 28 dias não foram estatisticamente diferentes. No grupo galantamina após 28 dias, as variáveis que avaliam a modulação autonômica para o coração apresentaram mudanças estatisticamente significantes: aumento na LF (atividade simpática), aumento na LF/HF (balanço simpátovagal), diminuição na HF (atividade vagal), e diminuição na sensibilidade do barorreflexo refletida pelo índice alfa. Esses dados aparentam, *prima facie*, serem achados conflitantes: atividade simpática aumentada, atividade vagal diminuída e balanço simpátovagal aumentado num grupo em uso de uma droga que aumenta a biodisponibilidade de ACh. No entanto, há referências na literatura sobre a diminuição da VFC com uso de anticolinesterásicos. Eichenlaub et al. (63) fornece duas referências sobre o fenômeno da diminuição da VFC, afirmando que os inibidores da acetilcolinesterase potencialmente reduzem ainda mais a VFC. O inibidor da acetilcolinesterase nos dois estudos foi a donepezila, também um fenantreno como a galantamina. (64, 65).

Como os indivíduos estão sendo tratados com galantamina, droga inibidora da acetilcolinesterase (AChE), a inibição da enzima degradadora de acetilcolina permite uma maior biodisponibilidade pós-sináptica deste neurotransmissor, porque a remoção da acetilcolina é incompleta. Como a acetilcolina é o transmissor primordial do sistema nervoso parassimpático (SNP), a biodisponibilidade aumentada de acetilcolina induziria, como tradicionalmente conhecido, um efeito preponderante do SNP na economia orgânica. Mas não é o que os resultados apontaram, muito pelo contrário.

É forçoso, então, procurarmos a razão deste fenômeno: em primeiro lugar, temos a questão de um fenômeno matemático contrapondo-se a um fenômeno biológico conhecido e amplamente sustentado por estudos tradicionais e clássicos em diversos textos de fisiologia e medicina e também no exercício clínico profissional. Ou seja, no nosso caso, um resultado matemático não consubstancia um fenômeno biológico conhecido, esperado. O que nos leva a explicar os resultados “diferentes” do que a expectativa anunciava. Os mecanismos putativos para tal são:

a) Existem ritmos próprios, intrínsecos, gerados pelo SNS, o ritmo simpático “10Hz”, ritmo não relacionado ao ritmo cardíaco simpático e não relacionado ao ritmo respiratório simpático (Green e Hoffman, 1967). Estudos mais recentes (66) demonstraram um mecanismo de modulação neuroquímica da ritmogênese simpática (no caso citado, por aplicação intratecal de 5-HT), cuja implicação seria a geração de um ritmo simpático aberrante induzido por alterações na função do SNC e do SNP. Em que medida níveis elevados de acetilcolina poderiam induzir neuroquimicamente um ritmo simpático aberrante, não é sabido;

b) O controle da medula adrenal é nervoso (eixo simpatoadrenal). O ensino tradicional estabelece a inervação esplâncnica colinérgica pré-ganglionar da medula adrenal via fluxo colinérgico preganglionar toracolombar, e respostas adaptativas ao estresse dependem desta inervação colinérgica preganglionar. É possível inferir que frente a níveis elevados de acetilcolina, induzidos farmacologicamente, ocorreria um aumento na liberação de catecolaminas (via indução tiroxina-hidroxilase) pelas suprarrenais (67, 68). No nosso estudo não dosamos catecolaminas séricas ou na urina de 24h.

c) Geoffrey Burnstock, num artigo seminal sobre co-transmissão no SNA, pergunta se algumas células nervosas liberam mais que um neurotransmissor (69). Historicamente, a transmissão nervosa autonômica teve como ponto fundamental o princípio de Dale (Sir Henry Hallet Dale, Prêmio Nobel, 1936): um neurônio libera somente um neurotransmissor. Com o passar do tempo, surgiram descobertas indicando que nervos liberavam mais que um neurotransmissor, como o envolvimento tanto de NA como de ACh na transmissão simpática e a presença de AChE em nervos adrenérgicos (Koelle, 1955), “cholinergic” links na transmissão adrenérgica (Burn, Rand, 1959), o que subseqüentemente veio a motivar o artigo de Burnstock apontando inconsistências na hipótese do único transmissor. Hoje é amplamente aceito que a co-transmissão é uma característica da neurotransmissão. O aumento de ACh na fenda poderia estimular a liberação de neurotransmissor que atuasse na facilitação da estimulação simpática para o coração.

d) No sistema nervoso autônomo, a ACh é o principal neurotransmissor mediando uma rápida neurotransmissão sináptica na junção preganglionar no simpático e no parassimpático. A biodisponibilidade da Vagusstoff para a transmissão colinérgica depende da síntese, do envelopamento vesicular, da liberação vesicular, hidrólise e recaptção no terminal pressináptico. Vagusstoff é como era conhecida a substância responsável pela inibição do coração de sapo, que foi descoberta a partir de um experimento idealizado por Otto Loewi num sonho e que posteriormente demonstrou-se ter as mesmas propriedades químicas e fisiológicas da acetilcolina. No entanto, a acetilcolinesterase opera com taxas de difusão limitada, não sendo a AChE a responsável por toda a homeostase da acetilcolina. É a captação de colina pelo processo transportador HACU (high-affinity choline uptake) a fase crítica na taxa e extensão de produção de ACh (70, 71). Em outras palavras, depois que a ACh liga-se aos seus receptores, é rapidamente removida pela AChE por hidrólise. Estando a enzima (AChE) inibida, apesar da remoção de ACh ser incompleta, os sítios receptores permanecem ocupados, prolongando a resposta bioquímica (o mesmo ocorre com doses baixas de nicotina, que têm efeito estimulante, pois prolongam a resposta. Mas em doses altas, torna-se um antagonista que bloqueia a ação no receptor, podendo causar convulsões, por exemplo). Dependendo da concentração da droga inibidora da AChE, pode haver um efeito agonista/antagonista dependente da concentração nos sítios receptores. Na junção preganglionar, tanto o SNS quanto o SNP usam a ACh para ativar receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs) nos neurônios posganglionares. Os nAChRs são mediadores na transmissão gangliônica e podem facilitar a neurotransmissão de fibras nervosas posganglionares. A ação terapêutica da

galantamina (em doses de 16-24mg) é produzida principalmente por sua ação nos nAChRs e menos pelo aumento geral de ACh pela inibição da acetilcolinesterase (72). Não sabemos se isto acontece em fibras posganglionares simpáticas, e a dose de galantamina de 8 mg é uma dose considerada baixa terapeuticamente em pacientes com demência;

e) Funcionamento e sensibilidade do barorreflexo: os barorreceptores desempenham um papel fundamental na homeostase da pressão arterial, fazendo parte de um mecanismo de ajuste rápido dos níveis pressóricos. Basicamente, são terminações nervosas localizadas nos dois seios carotídeos e no arco aórtico, cujos nervos cursam pelos nervos cranianos IX (glossofaríngeo) e X (vago) e terminam no Núcleo do Trato Solitário (NTS) no bulbo. O NTS tem conexões polissinápticas com o Núcleo Dorsal do Vago (NDV) e tem conexões paralelas com áreas pressoras bulbares, estas com projeções até a musculatura cardíaca, nodo sinoatrial e nodo atrioventricular. Os barorreceptores são sensíveis ao estiramento dos vasos (seios carotídeos e arco aórtico) e, através de sinalização nervosa (potenciais de ação/minuto), levam informações sobre o grau de estiramento vascular. Quanto maior for o gradiente pressórico, maior será o estiramento dos vasos e maior será a sinalização barorreceptora para o NTS. Se a pressão arterial está dentro de limites normais, a sinalização barorreceptora é estável e este estado é chamado de “normal set point”. Quando há, por exemplo, uma queda nos níveis pressóricos, há uma redução na sinalização barorreceptora (menos potenciais de ação/minuto) para o bulbo. A resposta corretora acionada é dependente da integridade do SNA (SNS e SNP). Como já mencionado, $PA = DC \times RPT$, estando o DC em função do volume e da FC, e a RPT

em função do estado dos vasos (constricção e dilatação). No coração, o SNS atua aumentando a FC e o DC e o SNP atua diminuindo a FC e o DC. Nos vasos, o SNS atua causando vasoconstricção e o SNP atua causando vasodilatação. Voltando ao nosso exemplo, que é o da queda na pressão arterial, a reação simpática levaria a uma vasoconstricção, ao mesmo tempo em que elevaria a frequência dos batimentos cardíacos, recuperando o “set point” do barorreflexo. A rigor, o barorreflexo regula a PA alterando a FC (componente vagal) e a RPT (componente adrenérgico)

No nosso estudo, o valor do índice alfa (alfa LF), que reflete a sensibilidade do barorreflexo, foi estatisticamente significante ($p=0,04$) no grupo galantamina, indicando uma diminuição na sensibilidade do barorreflexo. Ora, o tecido cardíaco também é rico em acetilcolinesterase e, sob efeito do anticolinesterásico, disporia de uma maior quantidade de acetilcolina, sofrendo um efeito cronotrópico negativo, uma diminuição no débito cardíaco e uma vasodilatação periférica, com um efeito final de queda da pressão arterial, o que ativaria o mecanismo “barossimpático” de correção rápida da PA. No entanto, como já foi dito, o resultado do índice alfa refletiu uma diminuição na sensibilidade do barorreflexo. Uma possível razão para este fenômeno seria uma deficiência funcional da transmissão colinérgica tal qual acontece na Síndrome da Fadiga Crônica (SFC). No caso da SFC, no entanto, esta cursa com uma hipoatividade do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal, por deficiência de acetilcolina (73). Outra explicação para a diminuição da sensibilidade do barorreflexo seria a mesma encontrada nos casos de Hipotensão Ortostática e mesmo Hipotensão Ortostática borderline (74). Há também diminuição da sensibilidade do barorreceptor na Doença de Alzheimer (75). Lembramos que estamos, em nosso estudo, avaliando pacientes com

diagnóstico de Síndrome Metabólica, com potencial prejuízo autonômico. Uma terceira explicação, talvez a de maior peso, é a de que o uso da VFC e da variabilidade da PAS para medir a sensibilidade do barorreflexo mostra frequentemente resultados contraditórios (76). Tal inconsistência talvez resulte do fato de que a estimativa do barorreflexo pela VFC assume (mas não testa) que o total da variabilidade dos intervalos R-R é gerado pelas mudanças na PAS, daí as dependências causais não serem levadas em conta (76).

f) Finalmente, no caso de estarmos diante de um fenômeno matemático aberrante, suas bases matemáticas não que ser revistas. Por outro lado, caso o fenômeno seja consistente, as bases biológicas do fenômeno deverão de ser expandidas.

Um ponto muito importante que deve ser considerado é qual o significado clínico do aumento da modulação simpática para o coração com o uso da dose de 8mg de galantamina. Como os indivíduos com SM usaram a droga por um período curto, não sabemos se ou uso prolongado ou o aumento da dose alterariam esse perfil. Outros estudos são necessários para esclarecer esses pontos.

Para avaliação do componente neuropsicológico dos pacientes usamos um conjunto de testes que abrangessem a função como um todo. O objetivo da formulação neurocognitiva através de testes é o de criar um perfil cognitivo global. Os domínios individuais deste perfil cognitivo global são avaliados por testes específicos que avaliam determinadas capacidades, mas de forma modular. Uma alteração em um domínio justifica somente uma alteração neste domínio, não no perfil cognitivo global.

Observamos que tanto no grupo placebo quanto no grupo galantamina, não foram verificadas mudanças estatisticamente significantes nos valores recebidos nos testes de memória imediata, stroop-test e teste do relógio, no período de 28 dias de avaliação. A exceção foi para o teste de flexibilidade mental, que apresentou uma melhora ($p=0,002$) em ambos os grupos. Conseqüentemente, não podemos atribuir uma melhora na execução de algum teste por causa do tratamento com galantamina.

Analisando os efeitos adversos, a prevalência de queixas foi semelhante nos dois grupos. Muitos pacientes referiram melhora do estado geral. Mas, chama a atenção do aspecto da melhora da qualidade do sono nos indivíduos que utilizaram galantamina. Esse dado é subjetivo, mas o fato de nenhum indivíduo do grupo placebo ter indicado essa alteração sugere um potencial efeito positivo da galantamina nessa variável, independentemente da redução do peso. A prevalência de distúrbios do sono é alta na população de pacientes obesos e com SM, e a redução de peso parece estar relacionada à melhora do quadro (77). No nosso estudo, não avaliamos de forma clara a presença de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono ou outros distúrbios do sono, mas esses aspectos merecem ser detalhados em estudos futuros.

6 – CONCLUSÃO

O uso de dose baixa de galantamina apresentou um perfil de segurança cardiovascular e estabilidade das funções cognitivas numa população de indivíduos adultos com Síndrome Metabólica, no período de avaliação de 4 semanas. Essas informações sobre a droga são importantes para respaldar o uso de galantamina por períodos mais prolongados em pacientes portadores de Síndrome Metabólica, e servem de base para estudos com doses maiores da droga. Nesse contexto, é possível expandir o uso de galantamina para outras populações além de pacientes com demência, desde que se avalie inicialmente seu perfil de segurança.

10. REFERÊNCIAS

1. Wolf S. Psychosocial Forces and Neural Mechanisms in Disease: Defining the Question and Collecting the Evidence. *The Johns Hopkins Medical Journal* 1982; 150:95-100.
2. Rapoport SI. Integrated phylogeny of the primate brain, with special reference to humans and their diseases. *Brain Research Reviews* 1990; 15:267-294.
3. Wessler I, Kirkpatrick CJ, Racké K. The Cholinergic “Pitfall”: Acetylcholine, a Universal Cell Molecule in Biological Systems, Including Humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26:198-205.
4. Ader R, Cohen N. CNS – immune system interactions: Conditioning phenomena. *The Behavioral and Brain Sciences* 1985; 8:379-394.
5. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior, and Immunity* 2005; 19:493-499.

6. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nature* 2009; 9:418-428.

7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.

8. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29:777-822.

9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.

10. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9:211-224.

11. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010.

12. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112:666-673.

13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith Sc, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-732.

14. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

15. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.

16. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.

17. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16:442-443.

18. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:629-636.

19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-867.

20. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2:82-104.

21. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9:414-417.

22. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkmijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161:233-242.

23. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72:219-246.

24. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-919.

25. You T, Nicklas BJ, Ding J, Pennix BW, Goodpaster BH, Bauer DC, Tylavsky FA, Harris TB, Kritchevsky SB. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *J Gerontol A Biol Sci* 2008; 63:414-419.

26. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with

increased serum concentrations of interleukin-6 and coregulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia* 2002; 45:805-812.

27. Kaplan RC, Frishman WH. Systemic inflammation as a cardiovascular disease risk factor and as a potential target for drug therapy. *Heart Dis* 2001; 3:326-332.

28. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanidis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004; 17:568-573.

29. Merino JG, Hachinski V. Vascular Cognitive Impairment. In: Goldstein LB (Ed). *A Primer on Stroke Prevention and Treatment*. Wiley-Blackwell, West Sussex, 2007:219-232.

30. Perros P, Deary IJ. Long-term Effects of Hypoglycaemia on Cognitive Function and the Brain in Diabetes. In: Frier B, Fisher M. (Eds). *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. Wiley, West Sussex, 2007:285-307.

31. Kinsella G, Storey E, Crawford JR. Executive Function and its Assessment. In: Schapira, AHV (Ed). Neurology and Clinical Neuroscience. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007:83-95.

32. Oliveira CR, et al. Executive functions and sustained attention. Dement Neuropsychol 2012 March;6(1):29-34.

33. Raskind MA. Update on Alzheimer Drugs (Galantamine). The Neurologist 2003; 9:235-240.

34. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature 200; 405:458-462.

35. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. Brain Behav Immun 2005; 19:493-499.

36. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Clin Invest 2007; 117:289-296.

37. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:418-428.
38. Pavlov Va, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Huston JM, Czura CJ, Al Abed Y, Tracey KJ. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:5219-5223.
39. Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, Ochani K, Chavan S, Al Abed Y, Tracey KJ. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2009; 23:41-45.
40. Reichman WE. Current pharmacologic options for patients with Alzheimer's disease. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003; 2:1.
41. Ellis JM. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105:145-158.

42. Waldburger JM, Boyle DL, Edgar M, Sorkin LS, Levine YA, Pavlov VA, Tracey K, Firestein GS. Spinal p38 MAP kinase regulates peripheral cholinergic outflow. *Arthritis* 2008; 58:2919-2921.

43. Barnes CA, Meltzer J, Houston F, Orr G, McGann K, Wenk GL. Chronic treatment of old rats with donepezil or galantamine: effects on memory, hippocampal plasticity and nicotinic receptors. *Neuroscience* 2000; 99:17-23.

44. Geerts H. Indicators of neuroprotection with galantamine. *Brain Res Bull* 2005; 64:519-524.

45. Reale M, Iarlori C, Gambi F, Feliciani C, Salone A, Toma L, DeLuca G, Salvatore M, Conti P, Gambi D. Treatment with an acetylcholinesterase inhibitor in Alzheimer patients modulates the expression and production of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *J Neuroimmunol* 2004; 148:162-171.

46. Blasko I, Knaus G, Weiss E, Kemmler G, Winkler C, Falkensammer G, Griesmacher A, Wurzner R, Marksteiner J, Fuchs D. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease is accompanied by increase of plasma neopterin. *J Psychiatr Res* 2007; 41:694-701.

47. Gambi F, Reale M, Iarlori C, Salone A, Toma L, Paladini C, DeLuca G, Feliciani C, Salvatore M, Salerno RM, Theoharides TC, Conti P, Exton M, Gambi D. Alzheimer patients treated with an AchE inhibitor show higher IL-4 and lower IL-1 beta levels and expression in peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:314-321.

48. Koskinen T, Kahonen M, Jula A, Mattson N, Laitinen T, Keltikangas-Jarvinen L, Viikari J, Valimaki I, Ronnema T, Raitakari OT. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Diabet Med* 2009; 26:354-361.

49. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and the risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292:2237-2242.

50 – FINOMITER, FMS, FINAPRES MEDICAL SYSTEM BV. Copyright 2003 FMS. CE0344.

51 – Wesseling KH, Wit B, Weber JAP, Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv. Cardiovasc. Phys.*; v. 5, p.16-52, 1983.

52 - O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Inaccuracy of the random zero sphygmomanometer. *Lancet*. v. 336, p.1465-68, 1990.

53 – Bos WJW, Van GJ, Van GA, Van DMAH, Wesseling KH. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurement. *Circulation*. v. 94, p. 1870-75, 1996.

54 – Imholz BPM, Wieling W, Van MGA, Wesseling FH. Fifteen years' experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc. Res*. v. 38, p.605-16, 1998.

55 – AAMI: AMERICAN NATIONAL STANDARD ANSI/AAMI SP10-1992: Electronic or automated sphygmomanometers. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1993. Arlington, VA.

56. O'Brien E, Asmar R, Berlin L, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertension* 2005; 23:697-701.

57. Alessi Alexandre, Brandão Andréa A., Pierin Ângela, Feitosa Audes Magalhães, Machado Carlos Alberto, Forjaz Cláudia Lúcia de Moraes et al . IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial IV MAPA / II MRPA. *Arq. Bras. Cardiol*. 2005; 85(Suppl 2): 1-18.

58 Charchat-Fichman H, Oliveira RM. Performance of 119 Brazilian children on Stroop Paradigm - Victória Version. *Arq Neuropsiquiatr* (2009); 67 (2-B):445-449.

- 59 Duncan MT. Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* (2006);55(1):42-48.
60. Rubanyi, G M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J. Cell. Biochem.* 1991; 46:27-36. doi:10.1002/jcb.240460106.
61. Kato Y, Kijima Y, Matsu-ura Y. et al. Acetylcholine-induced release of nitric oxide is impaired in patients with coronary risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(2s2): 459-459. doi: 10.1016/s0735-1097(98)80347-1.
62. Dias FLC, Silva RMFL, Moraes EN, Carameli P. Cholinesterase Inhibitors Modulate Autonomic Function in Patients with Alzheimer´s Disease and Mixed Dementia. *Curr Alz Res* 2013; 10 (5):476-481 (6).
63. Eichenlaub M, Arlt J, Steigert J, Arlt S, Yassouriadis A, Jahn H. The influence of Galantamine on heart rate variability (HRV). *Pharmacopsychiatry* 2009; 42-A35. doi: 10.1055/s-0029-1240107.
64. Masuda J, Kawamura J. Acetylcholinesterase Inhibitor (Donepezil Hydrochloride) Reduces Heart Rate Variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41:S67-S71.
65. McLaren AT, Allen J, Murray A, Ballard CG, Kenny RA. Cardiovascular Effects of Donepezil in Patients with Dementia. *Dem. Geriat. Cog. Dis.* 2003; 15:183-188.

66. Gilbey MP. Sympathetic rhythms and nervous integration. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:356-361.
67. Li Q, Johansson H, Grimelivs L. Innervation of human adrenal gland and adrenal cortical lesion. *Virchows Arch* 1999; 435:580-589.
68. Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA. The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *J Anat* 1989; 163:173-181.
69. Burnstock G. Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience* 1976; 1:239-248.
70. English BA, Appalsamy M, Diedrich A, Ruggiero AM, Lund D, Wright J, Leller NR, Louderback KM, Robertson D, Blakely RD. Tachycardia, reduced vagal capacity and age-dependent ventricular dysfunction arising from diminished expression of the presynaptic choline transporter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(3):H799-810.

71. Ferguson SM, Blakely RD. The choline transporter resurfaces: new roles for synaptic vesicles. *Mol Interv* 2004; 4:22-27.
72. Samochocki M, Hoffe A, Fehrenbacher A, Jostock R, Ludwig J, Christner C, Radina M, Zerlin M, Ullmer C, Pereira EFR, Lubbert H, Albuquerque EX, Maelicke A. Galantamine Is an Allosteric Potentiating Ligand of Neuronal Nicotinic but Not of Muscarinic Acetylcholine Receptors. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 2003; 305:1024-1036.
73. Blacker CVR, Greenwood DT, Wesnes KA, Wilson R, Woodward C Howe J, Ali T. Effect of Galantamine Hydrobromide in Chronic Fatigue Syndrome. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;292:1195-1204.
74. Schrezenmaier C, Singer W, Swift NM, Sletten D, Tanabe J, Low PA. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. *Arch Neurol* 2007;64:381-386.
75. Meel-van den Abeelen ASS, Lagro J, Gommer ED, Reulen JPH, Claassen JAHR. Baroreflex function is reduced in Alzheimer's Disease:a Candidate Biomarker? *Neurobiol. Aging* 2012;1-7.

76. Collins O, Dillon S, Finucane C, Lawlor B, Kenny RA. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 2012;33:2324-2333.

77. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and Regression of Sleep-Disordered Breathing With Changes in Weight. The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* (2005);165:2408-2413.

78. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.

TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

ANEXOS de 1 a 5

ANEXO 1 – CAPACIDADE DE MEMORIZAÇÃO

Pede-se que o paciente memorize algumas palavras e repita-as, mais tarde, as que se lembra. As palavras não devem guardar nenhuma relação umas com as outras.

Exemplo: memorizar as palavras olho, abacaxi e carro, certificando-se de que o paciente memorizou as palavras. Proceder com algum exame ou ação (o que decorre algum tempo) e pedir para que repita as palavras memorizadas. 1 ponto para cada palavra lembrada corretamente. Pontuação de 0 a 3.

Nome:

Data:

Examinador:

Palavras:

Olho ()

Abacaxi ()

Carro ()

Total de acertos:

b)

1

3

D

5

A

2

4

B

C

E

ANEXO 3 – CAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO

Manter a capacidade de concentração em determinado aspecto.

Nomes de cores com palavras diferentes das cores designadas:

AZUL	AMARELO	VERMELHO	VERDE
VERDE	AZUL	AMARELO	VERMELHO
VERDE	VERMELHO	AZUL	AMARELO
VERMELHO	VERDE	AMARELO	AZUL
AMARELO	VERMELHO	VERDE	AZUL
VERMELHO	AZUL	AMARELO	VERDE

(Teste STROOP, versão Victoria, adaptado para o português).

ANEXO 4 – MMS (MINI-MENTAL STATE EXAMINATION)

(Folstein et alli, 1975) Mini-Exame do Estado Mental

-----*Mini-mental*-----

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Artigo I. Paciente:

Artigo II. Data de avaliação: _____ Avaliador:

Artigo III. Orientação

- | | |
|--|-----|
| 1) Dia da Semana (1 ponto) | () |
| 2) Dia do Mês (1 ponto) | () |
| 3) Mês (1 ponto) | () |
| 4) Ano (1 ponto) | () |
| 5) Hora aproximada (1 ponto) | () |
| 6) Local específico (andar ou setor) (1 ponto) | () |
| 7) Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) | () |
| 8) Bairro ou rua próxima (1 ponto) | () |
| 9) Cidade (1 ponto) | () |

¹ INTERPRETAÇÃO DO MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MMSE)

Pontuação

< 24
< 18
< 14

Escolaridade

Altamente escolarizado
Ginásio
ANALFABETO....POSSÍVEL demência

Diagnóstico

Possível demência
Possível demência

10)Estado (1 ponto) ()

Artigo IV. Memória Imediata

Fale três palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

Artigo V. Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65)

(1 ponto para cada cálculo correto) ()

Seção 5.01 Evocação

Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente

(1 ponto por palavra) ()

Seção 5.02 Linguagem

1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ()

2) Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) ()

3) Comando:”pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão

(3 pontos) ()

4) Ler e obedecer:”feche os olhos” (1 ponto) ()

5) Escrever uma frase (1 ponto) ()

6) Copiar um desenho (1 ponto) ()

Score: (/ 30)

Paciente: _____²Idade: _____

Data de Avaliação: _____

(a)

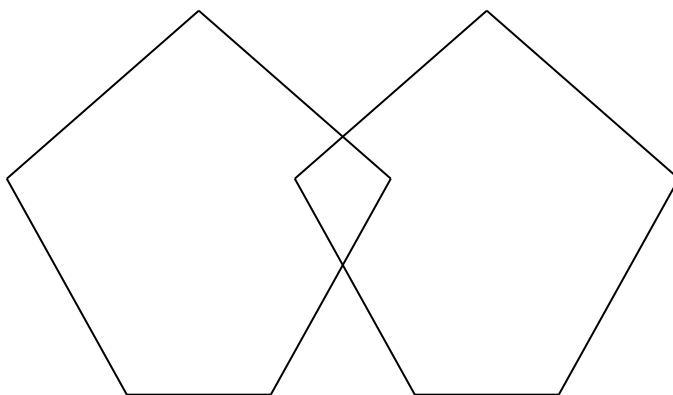
(b) ESCREVA UMA FRASE

(c)

(d)

(e)

(f) COPIE O DESENHO



ANEXO 5 – Teste do Relógio

FORMULARIO PARA TESTE DO RELÓGIO

MODELO GEDARNI – CMI – HUB

TESTE DO RELÓGIO

COMANDO: Pedir ao paciente para fazer um relógio, fazendo um círculo e colocando os números na posição correta, sem olhar no relógio dele, assim que terminar peça para colocar os ponteiros marcando 10 minutos para as 2 horas.

TEMPO: Não tem tempo determinado

AVALIA: Percepção visual, praxia de construção, disfunção do hemisfério direito com negligência a esquerda, relógio muito pequeno indica falta de planejamento e números em lugares inadequados indicam déficit executivo.

NOME DO PACIENTE: _____

NÚMERO DE PRONTUÁRIO: _____ **IDADE** _____ **SEXO** _____

ESCOLARIDADE _____

ESPAÇO PARA O DESENHO

TABELA CORREÇÃO ANEXADA NO VERSO DA FOLHA

PONTUAÇÃO OBTIDA: _____

PONTOS CRITÉRIOS DE CORREÇÃO

SUNDERLAND: J AM GERIATR SOC 1989, 37: 725-729

De 1 a 5 pontos – Desenhos do relógio, ponteiros e números inexistentes ou incorretos

1. Não houve iniciativa de desenho. Desenho não interpretável.
2. Desenho indica que a solicitação de desenho foi de certa forma compreendida, vaga representação.
3. Distorção na numeração. Faltam números ou estes estão fora do relógio. Não existe conexão entre números e relógio. Ausência de ponteiros.
4. Aglomeração dos números em uma região, Interpretação errada da solicitação de desenho dos ponteiros (desenho de “face digital”, indicar as horas colocando círculos nos números etc).
5. Numeração “ao contrário” hora errada.

De 6 a 10 pontos – Desenhos do relógio, ponteiros e números corretos, com pouca distorção até tarefa plenamente correta

6. Posição dos ponteiros desconectada do relógio.
7. Ponteiros alterados porém compreensíveis, hora errada mas números corretos.
8. Pequenos erros na posição dos ponteiros.
9. Pequenos erros no tamanho e posição dos ponteiros.
10. Tarefa realizada plenamente correta.

ANEXO 6 – Anamnese e Exame Físico

*Especial atenção aos itens da anamnese e exame físico para disfunção autonômica (sintomas e sinais de disfunção autonômica)

NA ANAMNESE:

TOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA REDUZIDA: TANTO HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA E INTOLERÂNCIA ORTOSTÁTICA (I.E., POTS):

Sensação de leveza na cabeça, tontura, escurecimento visual, sensação de calor, sensação de frio, fraqueza, desorientação/dificuldades cognitivas, desequilíbrio, fala (pronúncia ininteligível), desconforto no ombro, cefaléia “coat-hanger”, sintomas presincopais, fadiga, intolerância a exercício.

MAIS ESPERADO EM POTS E DESORDENS AFINS:

Palpitações, tremores, ansiedade, respiração encurtada, distúrbios do sono, outras manifestações vasomotoras como enxaqueca e Fenômeno de Raynaud.

Caveat: alguns pacientes, particularmente idosos, podem ter hipotensão ortostática sem sintomas “clássicos”, mas com descrições mais vagas como fadiga, falta de energia, “falta de ambição”.

FATORES QUE FREQUENTEMENTE PIORAM OS SINTOMAS ACIMA:

Exposição ao calor (incluindo banho quente, etc.), febre, refeições copiosas, imobilização/descanso prolongado, esforço, estresse/ansiedade, desidratação, perda rápida de peso, bebidas alcoólicas, cafeína (para POTS, não para HO), ciclo menstrual/alterações hormonais.

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS:

Saciação rápida, náuseas, vômitos, inchaço, anorexia/paladar alterado, constipação, diarreia, urgência, perda de peso involuntária.

SINTOMAS GENITOURINÁRIOS:

Urgência, dificuldade de esvaziamento, nictúria, incontinência, disfunção erétil.

ANORMALIDADES NA SUDORESE:

Anidrose/hipo – intolerância ao calor, hiperidrose compensatória, hiperidrose essencial, hiperidrose focal hiperidrose de extremidades, hiperidrose paroxística, sudorese gustatória.

SINTOMAS DA SECREÇÃO:

Olhos secos, boca seca/paladar alterado, sangramentos nasais/congestão nasal, micção dolorosa.

OUTROS SINTOMAS:

Visão borrada (defeito de acomodação pupilar) – sensibilidade à luz, temperatura corporal anormal, mudanças na coloração da pele, alterações tróficas

(atenção: excluir efeitos medicamentosos – anticolinérgicos, adrenolíticos, diuréticos, antidepressivos, opióides, drogas recreativas, etc).

(atenção: excluir condições sistêmicas como ICC, insuficiência renal, anemia, etc.).

NO EXAME FÍSICO:

Respostas pupilares, mucosas secas, pele seca, cor da pele/temperatura, alterações distróficas, PA posição supina e ortostática, FC posição supina e ortostática, variação da FC, edema, ruídos abdominais, sinais neurológicos extrapiramidais e cerebelares.

ANEXO 7. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **EFEITO DA GALANTAMINA EM PARÂMETROS HEMODINÂMICOS, METABÓLICOS E CITOCINAS EM PORTADORES DA SÍNDROME METABÓLICA: ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO RANDOMIZADO** PESQUISADOR.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: DRA^a. FERNANDA MARCIANO CONSOLIM-COLOMBO
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA ASSISTENTE DA UNIDADE DE HIPERTENSÃO – INCOR
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 55219

PESQUISADOR COLABORADOR: DR. FERNANDO OLIVEIRA COSTA
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 56888

UNIDADE DO HCFMUSP: **INSTITUTO DO CORAÇÃO – INCOR – UNIDADE DE HIPERTENSÃO**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO X RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :. 1 ano

1 – As Informações contidas neste prontuário estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo explorar o efeito da Galantamina em Parâmetros Hemodinâmicos (variação da pressão arterial e frequência cardíaca), Metabólicos e Citocinas (avaliados nos exames de sangue) em pacientes com aumento de peso, pressão alta, diabetes e aumento de colesterol, chamado pelos médicos de Síndrome Metabólica.

Importância da pesquisa: Esta sendo pesquisado se a Galantamina melhora a Pressão Arterial, os batimento do coração, o peso, taxa de açúcar no sangue, colesterol e as citocinas (exame de sangue que detecta inflamação).

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, seus propósitos e identificar os que forem experimentais e não rotineiros;

2.1 – Entrevista inicial: para conversar e esclarecer o que é síndrome metabólica e um breve exame constando de medida da pressão arterial, circunferência abdominal, índice de massa corporal, e encaminhamento para realização de exames laboratoriais de rotina.

2.1.1 – No retorno para avaliação dos exames laboratoriais será entregue a medicação (Galantamina) do estudo para uso via oral durante dois meses.

2.2 – MAPA – monitoração ambulatorial da pressão arterial

Descrição do exame: O aparelho de mapa é um monitor de pressão que medirá sua pressão durante 24 horas, varias vezes ao dias e a noite.

2.3 – Monitoração da Pressão Arterial e dos Batimentos do Coração por um aparelho chamado Finometer ® para avaliar o funcionamento do sistema nervoso autônomo, que é um dos responsáveis pelo controle da pressão arterial.

Descrição do exame: O Finometer ® é um moderno aparelho que, por meio de um anel (chamado Cuff) colocado em um dos dedos da mão esquerda, fará as medidas da pressão e dos batimentos do coração. Além do Finometer®, serão colocados eletrodos no tórax para registro de eletrocardiograma e uma faixa de tecido ao redor do tórax para monitoração da frequência respiratória (quantidade de respiração por minuto). Após a colocação dos aparelhos e alguns minutos de repouso o registro do exame no computador é iniciado. A pessoa ficara deitada em um maca por 30 minutos em lugar calmo e silencioso. Durante todo o exame a pressão arterial e batimentos do coração serão monitorados continuamente.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

Coleta de sangue por punção de veia periférica do antebraço

A coleta de sangue é realizada com uma agulha introduzida na veia (normalmente no antebraço) após limpeza da área, para exames como glicemia (exame de diabetes), colesterol, entre outros, que serão colhidos no laboratório do hospital.

4 – Realização de Tomografia Computadorizada do tórax e do abdome, de realização rápida, exame não invasivo. O paciente permanece deitado no aparelho enquanto faz-se a aquisição das imagens radiológicas, não demorando mais que 15 minutos.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

4.1 – Introdução da Galantamina: Desconforto e riscos esperados: o desconforto e o risco com o uso de Galantamina é mínimo. Alguns efeitos leves podem ocorrer, como: náuseas, diarreia, vômitos, perda de peso, diminuição dos batimentos cardíacos, aumento da acidez do estômago, diminuição da frequência urinária.

4.2 – MAPA – O desconforto do aparelho apertar o braço varias vezes, inclusive a noite o que pode incomodar um pouco.

4.3 – FINOMETER® - O anel do aparelho no momento da avaliação causa um a pequena sensação de pressão no dedo, mas sem machucar. Os eletrodos colocados no tórax e a cinta respiratória não costumam causar nenhum incomodo.

4.4 – Coleta de sangue: o desconforto pode ser a sensação de uma picada mais forte do que a esperada neste exame. As vezes o local pode ficar dolorido e com uma mancha.

5 – Benefícios para o participante: Não há benefício financeiro. O benefício será coletivo caso o estudo revele efeitos benéficos para o tratamento das condições associadas à síndrome metabólica

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;
Não se aplica.

7 – Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é o (a) **Dra.Fernanda Marciano Consolim-Colombo – CRM 55219/ Dr. Fernando Oliveira Costa - CRM 56.888**, que pode ser encontrado no endereço: Avenida Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco 2 – 2º andar – Sala 8 – Cerqueira Cesar – São Paulo – SP.

Email: foc2222@uol.com.br

Telefone(s) 011 – 2661 – 5048/ FAX 2661-5948.

Celular: 011 – 98963-8159

Em caso de duvidas ou opiniões sobre o estudo, o voluntario pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – Deverá ser explicada a garantia de liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

09 – Deverá ser garantido o direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Deverá ser garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Deverá ser informado os custos com despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 – Informar o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ Efeito da Galantamina em parâmetros hemodinâmicos, metabólicos e citocinas em portadores da síndrome metabólica: Estudo clínico prospectivo randomizado.”

Eu discuti com o (a) **Dr^a. Fernanda Marciano Consolim-Colombo – CRM 55219/ Dr. Fernando Oliveira Costa - CRM 56.888**, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Anexo 8 – Comprovante de submissão de artigo

5008588781281580 Prevalence of the Metabolic Syndrome in patients with central (abdominal) obesity

Article title: Prevalence of the Metabolic Syndrome in patients with central (abdominal) obesity

MS ID : 5008588781281580

Authors : Fernando O Costa, Tércio L Moraes, Carine T Sangaleti, Josiane M Mota, Heno F Lopes and Fernanda M Consolim-Colombo

Journal : Diabetology & Metabolic Syndrome

Dear Dr Costa

Thank you for submitting your article. This acknowledgement and any queries below are for the contact author. This e-mail has also been copied to each author on the paper, as well as the person submitting. Please bear in mind that all queries regarding the paper should be made through the contact author.

A pdf file has been generated from your submitted manuscript and figures. We would be most grateful if you could check this file and let us know if any aspect is missing or incorrect. Any additional files you uploaded will also be sent in their original format for review.

http://www.dmsjournal.com/imedia/5008588781281580_article.pdf (176K)

For your records, please find below link(s) to the correspondence you uploaded with this submission. Please note there may be a short delay in creating this file.

http://www.dmsjournal.com/imedia/1089769317128158_comment.pdf

Your manuscript will be considered by our editors and will aim to contact you with an initial decision on the manuscript within six weeks.

In the meantime, if you have any queries about the manuscript you may contact us on dmsjournal@biomedcentral.com. We would also welcome feedback about the online submission process, which can be sent to info@biomedcentral.com.

Best wishes,

The Diabetology & Metabolic Syndrome Editorial Team

e-mail: dmsjournal@biomedcentral.com

Web: <http://www.dmsjournal.com/>