



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

LUIZ FERNANDO VERÍSSIMO

**EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM  
ESCITALOPRAM NA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR**

---

Londrina  
2015

LUIZ FERNANDO VERÍSSIMO

**EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM  
ESCITALOPRAM NA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR**

Dissertação apresentado ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Sociedade Brasileira de Fisiologia, associado à Universidade Estadual de Londrina-PR, como requisito para a obtenção de título de mestre em ciências fisiológicas.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gislaine Garcia Pelosi Gomes.

Londrina  
2015

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Estadual de Londrina.**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**

V517e Veríssimo, Luiz Fernando.

Efeito do tratamento crônico com Escitalopram na função cardiovascular / Luiz Fernando Veríssimo. – Londrina, 2015.

41 f. : il.

Orientador: Gislaine Garcia Pelosi Gomes.

Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, 2015.

Inclui bibliografia.

1. Antidepressivos – Teses. 2. Sistema cardiovascular – Teses. 3. Variabilidade do batimento cardíaco – Teses. 4. Pressão arterial – Teses. 5. Rato como animal de laboratório – Teses. I. Gomes, Gislaine Garcia Pelosi. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. III. Sociedade Brasileira de Fisiologia. IV. Título.

CDU 612:615.214

LUIZ FERNANDO VERÍSSIMO

**EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM NA  
FUNÇÃO CARDIOVASCULAR**

Dissertação apresentado ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Sociedade Brasileira de Fisiologia, associada à Universidade Estadual de Londrina-PR, como requisito para a obtenção de título de mestre em ciências fisiológicas.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gislaine Garcia  
Pelosi Gomes  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marli Cardoso Martins Pinge  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza  
Universidade de São Paulo - USP

Londrina, 20 de fevereiro de 2015.

## **AGRADECIMENTOS**

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma doaram um pouco de si para que a conclusão deste trabalho se tornasse possível:

A esta universidade e ao Programa Multicêntrico de Ciências Fisiológicas da Sociedade Brasileira de Fisiologia, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gislaine Garcia Pelosi Gomes, pelo suporte, pelas suas correções e incentivos durante todo esse período.

Aos meus pais, Luiz Carlos Veríssimo e Roseli da Silva Veríssimo, e ao meu irmão, Lucas Daniel Veríssimo, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Aos amigos do laboratório e amigos fora do laboratório, pelo o apoio e por tornarem o convívio diário mais alegre.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por conceder a minha bolsa de estudos e financiar o nosso projeto.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

VERÍSSIMO, Luiz Fernando. **Efeito do tratamento crônico com Escitalopram na função cardiovascular**. 2015. 41f. Dissertação (Mestre em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

## RESUMO

Há uma conexão estabelecida entre a depressão e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares com o elevado índice de mortalidade dessas doenças. Estudos têm documentado um aumento de pacientes com doença arterial coronariana concomitante com a depressão. Além disso, a depressão é três vezes mais comum em pacientes cardíacos em relação à população normal. Nesse sentido, o estresse parece contribuir para o aparecimento do primeiro caso de depressão, da recaída depressiva, da recorrência da depressão e da exacerbação dos sintomas depressivos. O escitalopram (ESC) é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) amplamente utilizado por sua suposta segurança e melhor perfil de tolerabilidade frente aos antidepressivos tricíclicos. Entretanto, ainda existem lacunas em relação aos efeitos cardiovasculares decorrentes do uso crônico de escitalopram, principalmente durante situações de estresse. No presente estudo, avaliamos a administração crônica de escitalopram por 21 dias em parâmetros cardiovasculares basais (pressão arterial média e frequência cardíaca), variabilidade da frequência cardíaca e da variabilidade da pressão sistólica, atividade do barorreflexo e nas respostas cardiovasculares durante ao estresse por restrição agudo em ratos. O tratamento causou um aumento na pressão arterial média concomitante com uma diminuição da frequência cardíaca. Na variabilidade da frequência cardíaca houve uma redução significativa no componente simpático e um aumento significativo no componente parassimpático, logo, o escitalopram causou um desbalanço autonômico com predominância parassimpática. Já na variabilidade da pressão sanguínea, observou-se diminuição tanto no poder de baixa frequência (LF) quanto no poder de muita baixa frequência (VLF), indicando que o escitalopram causou uma diminuição da modulação simpática vascular e da autorregulação miogênica vascular. O tratamento com escitalopram não modificou a atividade do barorreflexo. Por outro lado, a resposta pressora gerada pelo estresse de restrição agudo diminuiu significativamente sem alterar a taquicardia. Assim, o estudo nos mostrou que o tratamento crônico com escitalopram em ratos gera efeitos sobre a função cardiovascular basal, assim como durante situações aversivas, nos alertando quanto a necessidade de uma avaliação mais crítica na prescrição desse antidepressivo em pacientes que sofrem de doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Escitalopram. Cardiovascular. Barorreflexo. Variabilidade da frequência cardíaca. Estresse por restrição.

VERÍSSIMO, Luiz Fernando. **Effect of chronic treatment with Escitalopram in cardiovascular function.** 2015. 41p. Dissertação (Mestre em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

## ABSTRACT

There is a established connection between depression and the development of cardiovascular diseases with a high death rate of this diseases. Studies have documented an increase of coronary arterial diseas patients concomitant with depression. Besides, depression is three times more common in cardiac patients in relation to normal population. Accordingly, stress seems to contribute with the surgiment of the first case os depression, depressive relapse, recurrence of depression and the depressive symptoms exacerbation. Escitalopram (ESC) is an antidepressant from the selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) class largely used due to it supposed security and better tolerability profile in relation to tricyclic antidepressants. However, there are blanks related to the cardiovascular effects from the escitalopram chronical use, mainly during stressful situations. In the present study, we evaluated the escitalopram chronic administration for 21 days on basal cardiovascular parameters (mean arterial pressure and heart rate), heart rate variability and systolic pressure variability, baroreflex activity and cardiovascular responses during acute restraint stress in rats. The treatment caused na increase on mean arterial pressure concomitant with a decrease in heart rate. On the heart rate variability there was a significative decrease on the sympathetic component and a significative increase on parasympathetic component, thus, escitalopram caused an autonomic disbalance with parasympathetic predominance. On the systolic pressure variability, we observed a decrease on the low frequency power (LF) as on very low frequency power (VLF), indicating that escitalopram caused a decrease on sympathetic vascular modulation and miogenic vascular autoregulation. The escitalopram treatment did not changed the baroreflex activity. In the other hand, the pressor response generated by acute restraint stress significantly decreased without changing the tachycardia. Thus, the study showed us that the escitalopram chronic treatment in rats generates effects under the basal cardiovascular function, as well as during aversive situations, alerting us as needed a critical evaluation in this antidepressant prescription for cardiac patients.

**Keywords:** Escitalopram. Cardiovascular. Baroreflex. Heart rate variability. Restraint stress.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 -** Efeitos do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram sobre a pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), pressão sistólica (PS) e pressão diastólica (PD) basais. (PAM e FC: n= Veículo: 11;ESC: 12; PS e PD: n= Veículo: 8 ;ESC: 8) \*  $p < 0,05$ , teste t de student não pareado comparado ao veículo crônico .....23
- Figura 2 -** Efeitos do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram sobre a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, poder do espectro da banda de baixa frequência (low frequency, LF) em unidades absolutas (abs) e normalizadas, (nu), poder do espectro da banda de alta frequência (high frequency, HF) em unidades absolutas (abs) e normalizadas, (nu), Relação entre o poder de espectro da banda LF sobre o poder de espectro da banda HF (LF/HF). (n= Veículo: 14;ESC: 14) \*  $p < 0,05$ , teste t de student não pareado .....25
- Figura 3 -** Efeitos do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram sobre a análise espectral da variabilidade da pressão sanguínea, poder do espectro da banda de baixa frequência (low frequency, LF) (unidades absolutas,  $\text{mmHg}^2$ ), poder do espectro da banda de muito baixa frequência (very low frequency, VLF) (unidades absolutas,  $\text{mmHg}^2$ ) \*  $p < 0,05$ , teste t de student não pareado comparado ao veículo crônico. (n= Veículo: 14;ESC: 14) \*  $p < 0,05$ , teste t de student não pareado .....26

**Figura 4 -** ESQUERDA: Regressão linear das curvas do barorreflexo correlacionando variação pressão arterial ( $\Delta PAM$ ) e a resposta da frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram. Correlação dos valores de  $r^2$  para as curvas bradicárdicas são 0,54 e 0,66, para o veículo e escitalopram, respectivamente. Correlação dos valores de  $r^2$  para as curvas taquicárdicas são 0,34 e 0,55, para o veículo e escitalopram, respectivamente. DIREITA: Curva sigmoide do barorreflexo correlacionando variação pressão arterial ( $\Delta PAM$ ) e a resposta da frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) do tratamento crônico (21 dias) com veículo ( $r^2=0,77$ ) ou escitalopram ( $r^2=0,84$ ). Os símbolos nas curvas representam os seus respectivos valores de  $BP_{50}$ . (n= Veículo: 7;ESC: 8) .....28

**Figura 5 -** Curso do tempo das variações de pressão arterial ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) durante o estresse agudo por restrição nos animais tratados cronicamente (21 dias) com veículo e escitalopram. Círculos representam a média e as barras o EPM. (n= Veículo: 7;ESC: 10) \*  $p < 0,05$  ANOVA de duas vias .....30

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Parâmetros derivados da curva sigmoidal do barorreflexo, obtidos do tratamento crônico com veículo (n=7) e escitalopram (n=8). Valores: média $\pm$ EPM.....	28
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DAC	Doença arterial coronariana
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
ESC	Escitalopram
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VPS	Variabilidade da pressão sistólica
PAM	Pressão arterial média
FC	Frequência Cardíaca
IP	Intervalo de pulso
PAS	Pressão arterial sistólica
LF	Baixa frequência
HF	Alta frequência
VLF	Muito baixa frequência
LF/HF	Relação entre as potências de LF e HF
$\Delta$ PAM	Variação da pressão arterial média
$\Delta$ FC	Variação da frequência cardíaca
P1	Menor platô da frequência cardíaca
P2	Maior platô da frequência cardíaca
BP50	Pressão arterial média equivalente a 50% da variação da frequência cardíaca
G	Ganho do barorreflexo
EPM	Erro padrão da média

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
<b>3.</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>18</b>
3.1	ANIMAIS.....	18
3.2	TRATAMENTO.....	18
3.3	PREPARAÇÃO CIRÚRGICA .....	18
3.4	MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES .....	18
3.5	ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA .....	19
3.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO BARORREFLEXO .....	20
3.7	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DO BARORREFLEXO .....	20
3.8	ESTRESSE AGUDO POR RESTRIÇÃO .....	21
3.9	DROGAS .....	21
3.10	EUTANÁSIA .....	21
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	21
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
4.1	EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES BASAIS.....	23
4.2	EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	24
4.3	EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE O CONTROLEBARORREFLEXO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	26
4.4	EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE AS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES DURANTE O ESTRESSE AGUDO POR RESTRIÇÃO.....	29

5.	<b>DISCUSSÃO</b> .....	31
6.	<b>CONCLUSÃO</b> .....	35
7.	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36

## 1. INTRODUÇÃO

Estudos têm evidenciado um aumento no número de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) associada à depressão (CARNEY; FREEDLAND; VEITH, 2005; FRASURE-SMITH; LESPÉRANCE; TALAJIC, 1995), sendo que cerca de 15% a 20% dos pacientes apresentam um episódio de depressão maior dentro um ano após sofrerem um infarto do miocárdio (STRIKE; STEPTOE, 2004) e ainda, a presença de sintomas de depressão pós-infarto do miocárdio tem sido associada a um risco aumentado para eventos cardíacos adversos e morte (FRASURE-SMITH; LESPÉRANCE; TALAJIC, 1995). Além disso, a depressão é três vezes mais comum em pacientes cardíacos em relação à população sem doenças cardiovasculares (HANCE et al., 1996).

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) são amplamente utilizados no tratamento de ansiedade e transtornos do humor, principalmente por sua suposta segurança e um melhor perfil de tolerabilidade em relação aos antidepressivos tricíclicos (LARS; GRAM, 1994). Além disso, os ISRS apresentam um perfil cardiovascular mais adequado em relação aos antidepressivos tricíclicos em pacientes depressivos e com doença coronariana (GRIMSLEY; JANN, 1992) por não interferirem com a recaptção de noradrenalina (FERNANDEZ et al., 2007). Além disso, o uso de antidepressivos tricíclicos tem sido associado com o aumento de risco de infarto do miocárdio comparado com os ISRS (COHEN; GIBSON; ALDERMAN, 2000).

Os ISRS podem interferir no sistema cardiovascular. Estudos demonstram que os ISRS aumentam o potencial de membrana de células cardíacas e vasculares (PACHER; KECSKEMETI, 2004; UNGVARI; PACHER; KOLLER, 2000) e a síndrome da serotonina causada pela administração conjunta de ISRS e outras drogas que atuam sobre o sistema serotoninérgico é caracterizada por instabilidade autonômica e hipertensão (BOYER; SHANNON, 2005). Além disso, estudos mostram que o tratamento crônico com fluoxetina causa leve hipertensão e alterações na atividade cardíaca do barorreflexo em ratos normotensos (CRESTANI et al., 2011), assim como, diminuição da pressão arterial em ratos hipertensos (FULLER et al., 1979). É importante ressaltar que, apesar de menor intensidade em relação aos antidepressivos tricíclicos, a fluoxetina ainda pode atuar no receptores de recaptção de noradrenalina e inibir os receptores 5-HT<sub>2C</sub> (PÄLVIMÄKI et al.,

1999) e receptores 5-HT<sub>2c</sub> que modulam os sistemas noradrenérgicos e dopaminérgicos no cérebro (MILLAN; DEKEYNE; GOBERT, 1998). Porém, há outros ISRS que não apresentam essa característica farmacológica, como é o caso do escitalopram (SÁNCHEZ et al., 2003).

O escitalopram (S-citalopram) (ESC) é o isômero terapeuticamente ativo do citalopram (GELENBERG, 2001). Aprovado pelo FDA em 2002, ele é um dos ISRS mais seletivo (MØRK; KREILGAARD; SÁNCHEZ, 2003). A principal vantagem de escitalopram é a atividade anti-histamínica reduzida (OWENS; KNIGHT; NEMEROFF, 2001), a não presença de efeitos sobre a recaptção de noradrenalina e dopamina (SÁNCHEZ et al., 2003) e a falta do isômero R, que pode inibir a ação do escitalopram, diminuindo o seu efeito (MØRK; KREILGAARD; SÁNCHEZ, 2003). Em estudos in vitro, o escitalopram tem um perfil farmacocinético de menor interação com outras drogas do que o citalopram (FERNANDEZ et al., 2007). Nos poucos estudos que avaliam a segurança cardiovascular do escitalopram, foi mostrado uma leve bradicardia em humanos (THASE et al., 2013) e boa tolerabilidade em pacientes depressivos com doenças cardíacas (HANASH et al., 2012). No entanto, ainda há uma carência de estudos que avaliem seus efeitos sobre o sistema cardiovascular.

Alguns efeitos cardiovasculares dos ISRS pode ser dado através da estimulação dos receptores da serotonina, essa estimulação pode afetar o funcionamento do sistema cardiovascular tanto direta, coração e vasos periféricos, quanto indiretamente, no sistema nervoso central (MAGO; TRIPATHI; ANDRADE, 2014). A serotonina apresenta efeito sobre o nervo vago e simpático (NEBIGIL; MAROTEAUX, 2001), gerando bradicardia através do reflexo de Bezold-Jarisch e ação simpatolítica ao inibir a liberação de noradrenalina (WATTS et al., 2012). No sistema nervoso central, a serotonina possui um papel contraditório de acordo com o receptor ativado (LEWIS; COOTE, 1990). A estimulação de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, diminui atividade simpática e aumenta atividade parassimpática (RAMAGE, 2001), porém a estimulação de receptores centrais do tipo 5-HT<sub>2A</sub> podem aumentar a pressão (RAMAGE; DALY, 1998). A nível periférico, a serotonina armazenada e liberada pelas plaquetas pode atuar a nível vascular causando vasoconstrição e vasodilatação, dependendo do tipo de receptor estimulado (CÔTÉ et al., 2004). A nível cardíaco, a estimulação dos receptores 5-HT<sub>4</sub> nos cardiomiócitos gera um efeito cronotrópico positivo, inotrópico positivo e lusitrópico positivo sobre o coração

(CÔTÉ et al., 2004).

Uma metodologia que vem sendo utilizada para a avaliação cardiovascular tanto em humanos (ELECTROPHYSIOLOGY, 1996) quanto em animais experimentais (FAZAN et al., 1999) é a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) a qual avalia a modulação autonômica do sistema cardiovascular. Alterações na VFC estão presentes nas doenças cardiovasculares sendo a diminuição desse índice um importante preditor de mortalidade e complicações arrítmicas em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (KLEIGER et al., 1987; ODEMUYIWA et al., 1991), além de risco de morte súbita e parada cardíaca (ALGRA et al., 1993; DOUGHERTY; BURR, 1992; HUIKURI et al., 1992). As oscilações da frequência cardíaca em baixa frequência são aceitas como um índice de modulação simpática cardíaca, enquanto as oscilações de alta frequência são consideradas refletir a modulação parassimpática do coração (ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). O balanço entre o poder de LF pelo poder de HF tem sido utilizado para avaliar o balanço simpatovagal do sistema cardiovascular (ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). A pressão arterial possui uma oscilação rápida batimento a batimento, devido à interação de diferentes controles cardiovasculares neuro-humorais, como o sistema renina-angiotensina (SRA), a resposta miogênica vascular, e a liberação de óxido nítrico (NO) a partir do endotélio (HÖCHT, 2013; STAUSS, 2007). Através dessas oscilações podemos realizar a análise espectral da variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) que pode ser utilizada no diagnóstico de mecanismos fisiopatológicos que contribuem para as doenças cardiovasculares, pois pode separar os mecanismos de controle cardiovascular rápidos e lentos.

O barorreflexo é um importante reflexo para se manter a homeostase da fisiologia cardíaca (MANCIA; GRASSI, 1993) e alterações na sua atividade tem sido associada com doenças cardíacas (DECK et al., 1992), infarto do miocárdio (OSCOLATI et al., 1990) e hipertensão (GRASSI et al., 2006). Dados da literatura, mostram que o tratamento crônico com fluoxetina causa aumento da resposta bradicárdica à fenilefrina e diminuição da resposta taquicárdica ao nitroprussiato de sódio (CRESTANI et al., 2011), porém, outros estudos não observaram alteração na resposta do barorreflexo (ALPER, 1992; MOFFITT; JOHNSON, 2004).

Há uma relação entre estresse e o aparecimento ou piora da depressão (HAMMEN, 2005; KENDLER; KARKOWSKI; PRESCOTT, 1999;

LEWINSOHN; HOBERMAN; ROSENBAUM, 1988; MONROE et al., 1996; SWINDLE; CRONKITE; MOOS, 1989), assim como de doenças cardiovasculares (EDMONDSON; COHEN, 2014).

O estresse tem muitos efeitos sobre a neuroplasticidade nas estruturas cerebrais quem tem o seu funcionamento alterado durante a depressão. Estes efeitos nos mostram que o estresse, através da sua ação sobre os mecanismos de neuroplasticidade, pode contribuir para o desenvolvimento de transtorno depressivo maior (PITTINGER; DUMAN, 2008). O estresse crônico pode atuar sobre a plasticidade neuronal através de uma atrofia neuronal gerada pelo acúmulo de glutamato extracelular durante o estresse crônico o qual pode gerar dano ou morte celular e a estimulação dos receptores NMDA podem interferir nas vias de sinalização intracelular. O estresse pode interferir diretamente nas vias de sinalização intracelulares, aumentando a fosforilação de moléculas de sinalização (MAPK e CaMKII) e gerando aumento na fosforilação de fatores de transcrição nuclear (CREB), que é responsável pela coordenação dos genes que contribuem para mudanças sinápticas de longa duração. A interferência do estresse sobre as vias de sinalização são responsáveis pela diminuição dos níveis de fatores de crescimento, como o BDNF, essa diminuição também contribui para o comprometimento de alguns mecanismos de neuroplasticidade (CHARNEY; MANJI, 2004).

Em relação ao sistema cardiovascular, durante uma situação estressante, ocorrem alterações caracterizadas pelo o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (TAVARES; PELOSI; CORRÊA, 2009). Apesar das evidências à respeito dos efeitos dos ISRS nas respostas cardiovasculares ao estresse (CRESTANI et al., 2011; GRIPPO et al., 2006; ROCHE; HARKIN; KELLY, 2006), pouco se conhece à respeito do efeito do escitalopram em animais submetidos ao estresse por restrição o qual é caracterizado como estresse psicogênico.

Diante do exposto acima, no presente trabalho, objetivamos avaliar o efeito do tratamento sistêmico crônico com escitalopram na VFC, na atividade do barorreflexo e nas respostas de pressão arterial e frequência cardíaca causadas pelo estresse de restrição agudo.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do tratamento crônico com escitalopram sobre os parâmetros cardiovasculares na condição basal e durante ao estresse de restrição.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar o efeito do tratamento sistêmico com escitalopram na pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, variabilidade da frequência cardíaca e variabilidade da pressão sistólica em ratos não anestesiados;

2. Avaliar o efeito do tratamento sistêmico com escitalopram na atividade do barorreflexo em ratos não anestesiados;

3. Avaliar o efeito do tratamento sistêmico com escitalopram na resposta cardiovascular ao estresse de restrição agudo em ratos não anestesiados.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 ANIMAIS

Os experimentos foram realizados de acordo com os protocolos e aprovação do Comissão de ética no uso de animais da Universidade Estadual de Londrina (nº 15127.2013.42). Foram utilizados Ratos Wistar (n=45) pesando 250-270g no início dos experimentos. Os animais ficaram em gaiolas de plástico à temperatura controlada de aproximadamente 25°C e foram armazenados no Biotério Setorial do Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual de Londrina. Eles foram mantidos com luz controlada em ciclos de 12 horas claro-escuro (luzes acesas das 06 horas às 18 horas) e tiveram acesso livre a água e comida.

#### 3.2 TRATAMENTO

Os animais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: (i) administração crônica do veículo (salina, i.p.), diariamente durante 21 dias (CRESTANI et al., 2011). (ii) administração crônica de escitalopram (5 mg/Kg/dia, i.p.;(SAĞLAM et al., 2006)) (Pharma Nostra, Rio de Janeiro, Brasil), diariamente, durante 21 dias.

#### 3.3 PREPARAÇÃO CIRÚRGICA

Vinte e quatro horas antes dos experimentos, os ratos foram anestesiados com tribromoetanol (0,25 g/Kg, i.p.) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) e um cateter (Clay Adams, Parsippany, NJ, EUA) foi inserido na aorta abdominal através da artéria femoral, para a registro da pressão arterial pulsátil. Um segundo cateter foi implantado na veia femoral para a infusão de agentes vasoativos para evocar alterações na pressão arterial. Ambos os cateteres foram exteriorizados no dorso do animal. Após cirurgia, os animais foram tratados com anti-inflamatório não esteróide (flunixin meglumina 2,5 mg kg<sup>-1</sup>, SC) (Banamine®, Schering Plough, Brasil) para analgesia pós-operatória.

#### 3.4 MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

No dia do experimento, os animais foram transferidos para a sala experimental onde permaneceram por 60 min para adaptação às condições ambientais antes do início do experimento. Um ruído de fundo constante foi gerado por um exaustor de ar para minimizar a interferência de som dentro da sala experimental. Em seguida, a cânula arterial foi conectada a um transdutor de pressão arterial (UTAH) acoplado ao amplificador de sinal (AECAD04F/ AVS Projetos, Brasil) e esse a um sistema de aquisição (AQCAD/ AVS Projetos, Brasil) conectado à um computador. Pressão arterial média (PAM) e valor da frequência cardíaca (FC) foram derivadas da pressão arterial pulsátil.

### 3.5 ANÁLISE ESPECTRAL DA VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Após o período mínimo de 10min de registro da pressão arterial e frequência cardíaca basais foi feita a análise da variabilidade do intervalo de pulso (IP) e pressão arterial sistólica (PAS) no domínio da frequência e do tempo utilizando-se o programa computacional CardioSeries v2.4 ([HTTP://www.danielpenteado.com](http://www.danielpenteado.com)) (TEZINI; DIAS; SOUZA, 2013). Uma vez que o programa computacional não realiza aquisição de dados, os registros de pressão arterial foram processados pelo programa computacional LabChart 7.0 (ADInstruments, Bella Vista Austrália), o qual é capaz de detectar pontos de inflexão nos pulsos de pressão e gerar séries, batimento-a-batimento, com valores de IP e PAS para cada ciclo cardíaco.

As séries temporais, batimento-a-batimento, com valores de IP e PAS foram reamostradas em 10 Hz (1 valor a cada 100 ms) por interpolação cúbica do tipo spline, para regularização do intervalo de tempo entre os batimentos. As séries com valores interpolados de IP e PAS foram divididas em segmentos com 512 valores cada, com sobreposição de 50% (Protocolo de Welch).

Os valores interpolados de IP, os segmentos considerados adequados foram integrados em bandas de baixa frequência (LF: 0,20 – 0,75 Hz) e alta frequência (HF: 0,75 – 3,00 Hz), para os valores de PAS, os segmentos considerados adequados foram integrados em bandas de muito baixa frequência (VLF: 0,02 – 0,2 Hz) e baixa frequência (LF: 0,2 – 0,6 Hz), e os resultados foram

expressos em unidades absolutas ( $\text{ms}^2$  ou  $\text{mmHg}^2$ ) e normalizadas (un). Os valores normalizados foram obtidos por meio do cálculo da potência relativa das bandas LF e HF levando em consideração a potência total do espectro menos a potência da banda de muito baixa frequência (VLF:  $< 0,20$  Hz). Para avaliar o balanço simpátovagal cardíaco, calculou-se a razão entre a potência das bandas LF e HF (LF/HF) do espectro do IP.

### 3.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO BARORREFLEXO

O barorreflexo foi testado por infusão intravenosa do agonista seletivo para adrenoceptor  $\alpha_1$ , fenilefrina ( $50 \mu\text{g/ml/kg}$ ;  $0.34\text{ml/min}$ ) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) ou do doador de óxido nítrico, nitroprussiato de sódio ( $70 \mu\text{g/ml/kg}$ ;  $0.8\text{ml/min}$ ) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) usando uma bomba de infusão (Razel Syringe Pump – modelo A-99, St. Albans, VT, EUA) (HEAD; MCCARTY, 1987; RESSTEL; CORRÊA, 2006). As infusões de fenilefrina e nitroprussiato de sódio foram randomizadas e finalizadas após 50-60s com a obtenção de consideráveis respostas pressoras ou depressoras, respectivamente.

### 3.7 MÉTODO DE AVALIAÇÃO DO BARORREFLEXO

As curvas de barorreflexo foram construídas combinando as variações de pressão arterial média com as respostas de frequência cardíaca. Foram emparelhados os valores das variações da pressão arterial média ( $\Delta\text{PAM}$ ) e da frequência cardíaca ( $\Delta\text{FC}$ ) e foram plotados para criar curvas sigmóides para cada rato, que foram utilizados para determinar a atividade do barorreflexo (HEAD; MCCARTY, 1987). A análise do barorreflexo usando curvas sigmóides foi caracterizada por quatro parâmetros: (i) P1 (bpm) menor platô da frequência cardíaca e P2 (bpm) maior platô da frequência cardíaca, (ii) faixa de frequência cardíaca (bpm), ou seja, diferença entre os valores do platô superior com o inferior, (iii) a pressão arterial média ( $\text{BP}_{50}$ , mmHg), que é a pressão arterial média em 50% da gama de frequência cardíaca, e (iv) o ganho (G, bpm/mmHg), que é o declive médio de entre as curvas +1 e -1 das derivações padrão de  $\text{BP}_{50}$ . Para analisar as respostas de bradicardia e taquicardia separadamente, foi combinado os valores de frequência cardíaca dos períodos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 e 40 mmHg da pressão

arterial média e as variações foram calculadas. Os valores foram traçados para criar curvas de regressão linear para cada rato, e as suas inclinações foram comparadas para verificar modificações no ganho do barorreflexo (CRESTANI et al., 2011).

### 3.8 ESTRESSE AGUDO POR RESTRIÇÃO

Após o período mínimo de 10min de registro da pressão arterial e frequência cardíaca basais, o animal foi colocado em um tubo de restrição de plástico cilíndrico (diâmetro 6.5 cm e comprimento de 15 cm), ventilado por furos. A restrição durou 60 minutos e a pressão arterial do animal foi registrada durante todo o período. Ao fim da restrição, os animais voltaram para suas gaiolas. Cada animal foi submetido a apenas uma sessão de restrição.

### 3.9 DROGAS

Oxalato de escitalopram (Pharma Nostra, Rio de Janeiro, Brasil), tribromoetanol ( $\text{Br}_3\text{CCH}_2\text{OH}$ ; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), cloridrato de fenilefrina ((R)-(-)-1-(3- hidroxifenil)-2-cloridrato metilaminoetanol; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), nitroprussiato de sódio di-hidratado ( $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) foram diluídos em salina (0,9%, NaCl). Flunixin meglumina (Banamine®, Schering Plough, Brasil) foi utilizado como o previsto.

### 3.10 EUTANÁSIA

Após a realização de todos os protocolos experimentais, os animais foram induzidos à morte através de uma superdosagem de uretana (i.p.) e por secção do diafragma (para assegurar a morte do animal).

### 3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

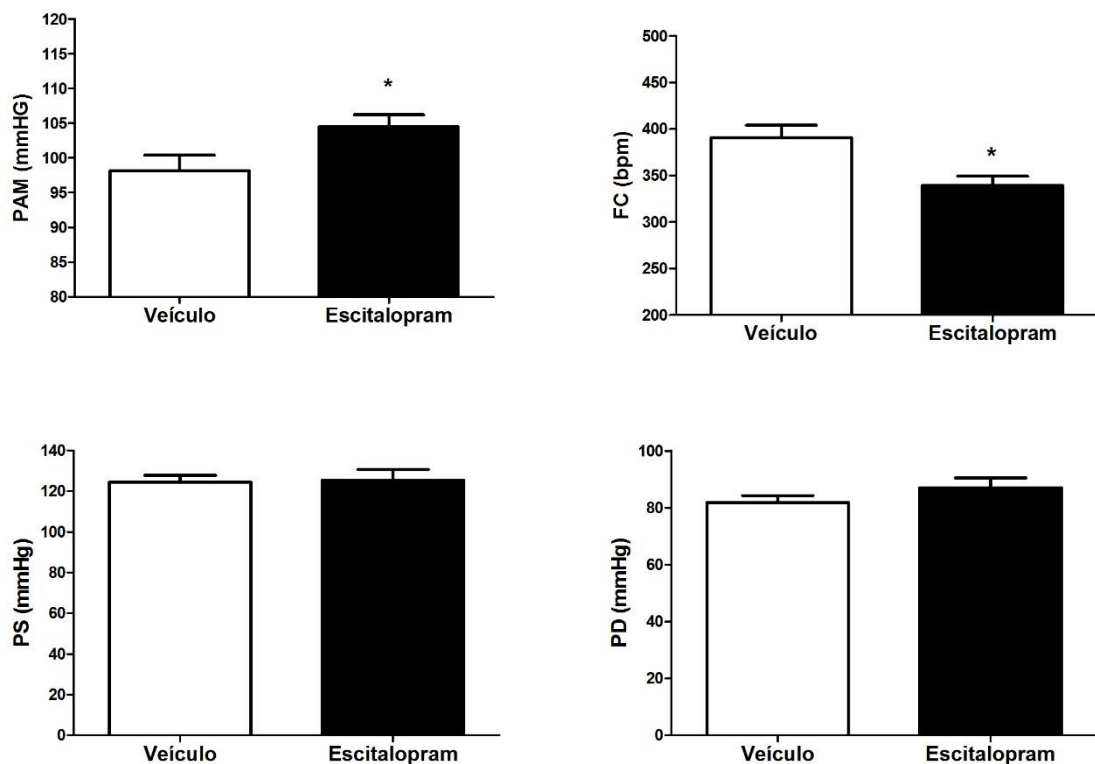
Foi utilizado o software GraphPad Prism 5.0 para a análise estatística dos dados. Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). Os parâmetros basais, a análise espectral da variabilidade da

frequência cardíaca e pressão arterial, as curvas lineares e não lineares do barorreflexo foram analisados com o teste t de Student não pareado. Os efeitos cardiovasculares ao longo do tempo do estresse agudo por restrição foram comparados utilizando o teste ANOVA de duas vias, com o tratamento como o fator principal e o tempo como medida repetida. O nível de significância foi de 5%.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE OS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES BASAIS

O tratamento durante 21 dias com escitalopram não interferiu no peso corporal dos animais (Veículo:  $331\text{g} \pm 22$ ; ESC:  $329\text{g} \pm 29$ ;  $p > 0,05$ ). Por outro lado, houve um aumento significativo nos valores basais de PAM (Veículo:  $98,1 \pm 2,3$  mmHg,  $n=11$ ; ESC:  $104,5 \pm 1,7$  mmHg,  $n=12$ ;  $p=0,0369$ ;  $t=2,228$ ) concomitante com redução na FC basal (Veículo:  $390,5 \pm 3.374$  bpm,  $n=11$ ; ESC:  $339,1 \pm 9,9$  bpm,  $n=12$ ;  $p=0,0047$ ;  $t=3,144$ ) em relação ao grupo veículo. Não houve diferença estatística entre os valores de pressão sistólica (Veículo:  $124.5 \pm 13,4$  mmHg  $n=8$ ; ESC:  $125.3 \pm 5.378$  mmHg,  $n=8$ ;  $p=0.8937$ ;  $t=0.1361$ ) e pressão diastólica (Veículo:  $81.83 \pm 2.38$  mmHg,  $n=8$ ; ESC:  $87.08 \pm 3.32$  mmHg,  $n=8$ ;  $p=0.2203$ ;  $t=1.283$ ) entre os grupos (Figura1).

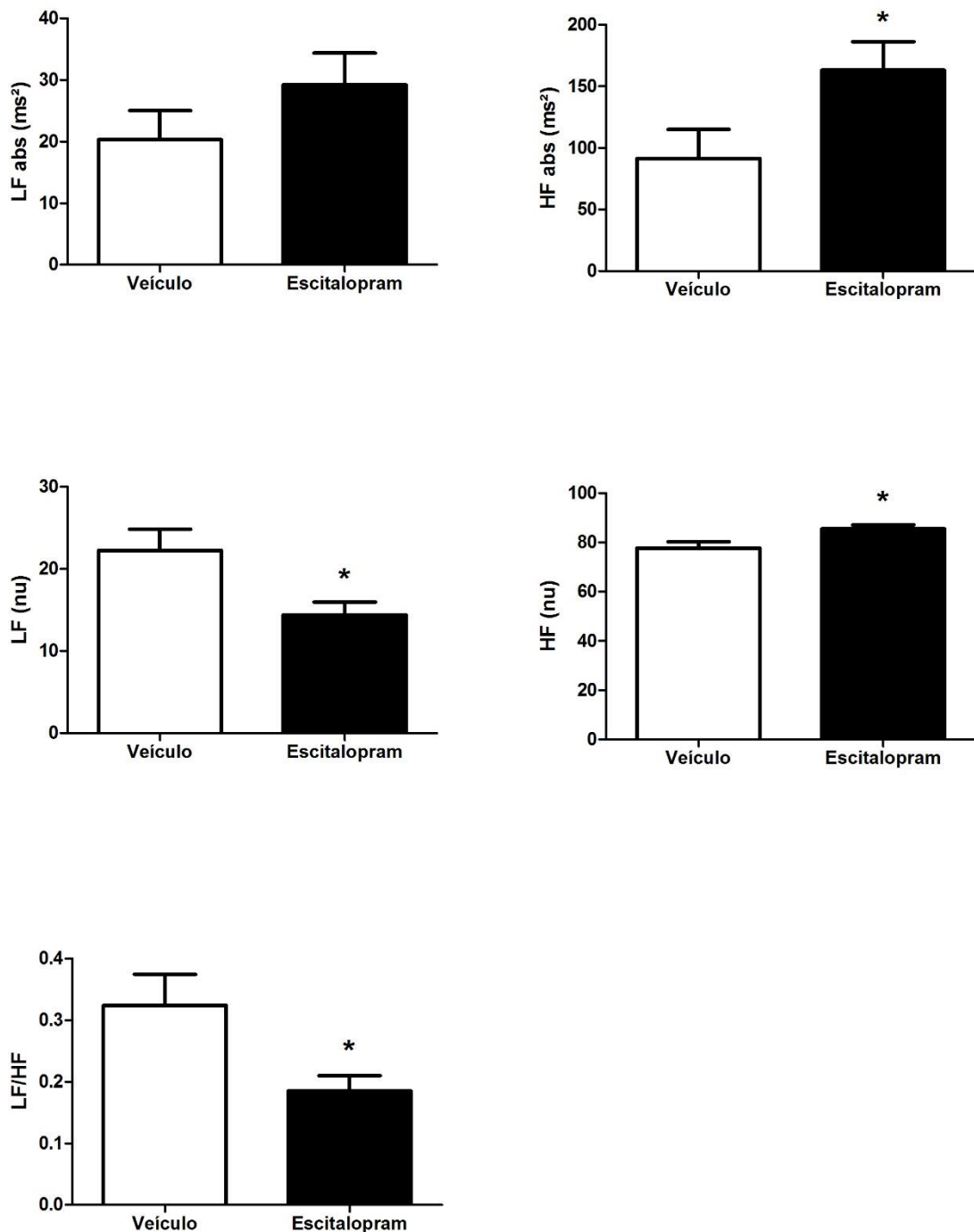


**Fig. 1.** Efeitos do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram sobre a pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), pressão sistólica (PS) e

pressão diastólica (PD) basais. (PAM e FC: n= Veículo: 11;ESC: 12; PS e PD: n= Veículo: 8 ;ESC: 8) \*  $p < 0,05$ , teste t de student não pareado comparado ao veículo crônico.

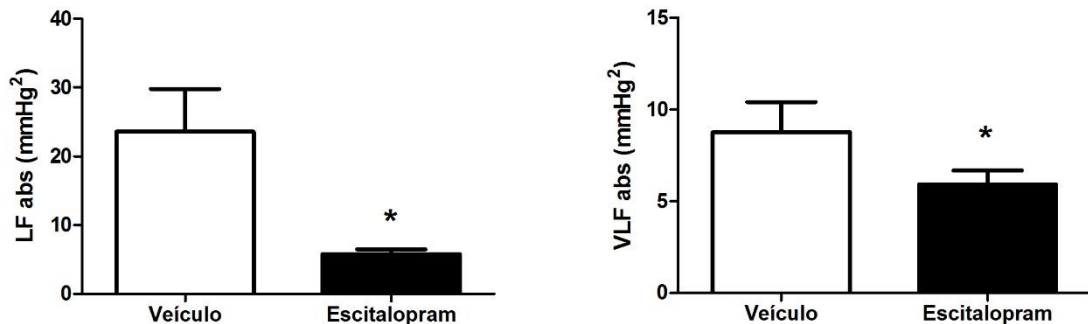
#### 4.2 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

O tratamento crônico com escitalopram alterou o espectro do intervalo de pulso com um aumento significativo do componente HF em unidades absolutas (Veículo:  $91.60 \pm 23.56$ ,  $n=14$ ; ESC:  $163.1 \pm 23.12$ ,  $n=14$ ;  $p=0.0395$ ;  $t=2.167$ ; Figura 2) porém não alterou o componente LF em unidades absolutas (Veículo:  $20.33 \pm 4.72$ ,  $n=14$ ; ESC:  $29.20 \pm 5.19$ ,  $n=14$ ;  $p=0.2170$ ;  $t=1.265$ ; Figura 2), o tratamento também causou uma diminuição significativa do componente LF nu (Veículo:  $22,29 \pm 2,6$ ,  $n=14$ ; ESC:  $14,43 \pm 1,6$ ,  $n=14$ ;  $p=0,0145$ ;  $t=2,619$ ; Figura 2) e aumento do HF nu (Veículo:  $77,71 \pm 2,6$ ,  $n=14$ ; ESC:  $85,57 \pm 1,6$ ,  $n=14$ ;  $p=0,0145$ ;  $t=2,619$ ; Figura 2). Assim, o tratamento reduziu significativamente o valor da relação LF/HF (Veículo:  $0,32 \pm 0,05$ ,  $n=14$ ; ESC:  $0,18 \pm 0,025$ ,  $n=14$ ;  $p=0,02$ ;  $t=2,478$ ; Figura 2). Por outro lado, a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo não apresentou nenhuma diferença em relação aos animais tratados com veículo (SDNN: Veículo:  $12.76 \pm 1.510$ ,  $n=14$ ; ESC:  $16.58 \pm 1.381$ ,  $n=14$ ;  $p=0.0732$ ;  $t=1.867$ ; RMSSD: Veículo:  $17.34 \pm 2.762$ ,  $n=14$ ; ESC:  $23.51 \pm 2.286$ ,  $n=14$ ;  $p=0.0970$ ;  $t=1.772$ ).



**Fig. 2.** Efeitos do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram sobre a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, poder do espectro da banda de baixa frequência (low frequency, LF) em unidades absolutas (abs) e normalizadas, (nu), poder do espectro da banda de alta frequência (high frequency, HF) em unidades absolutas (abs) e normalizadas, (nu), Relação entre o poder de espectro da banda LF sobre o poder de espectro da banda HF (LF/HF). (n= Veículo: 14;ESC: 14) \* p<0,05, teste *t* de student não pareado.

Na análise da variabilidade da pressão sanguínea, o tratamento crônico com escitalopram reduziu significativamente o poder de LF (Veículo:  $23,6 \pm 6,2$ ,  $n=14$ ; ESC:  $5,8 \pm 0,67$ ,  $n=14$ ;  $p=0,0088$ ;  $t=2,832$ ) e VLF (Veículo:  $8,8 \pm 1,6$ ,  $n=14$ ; ESC:  $39,3 \pm 3,2$ ,  $n=14$ ;  $p<0,0001$ ;  $t=8,117$ ) em relação ao grupo veículo. (Figura 3)



**Fig. 3.** Efeitos do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram sobre a análise espectral da variabilidade da pressão sanguínea, poder do espectro da banda de baixa frequência (low frequency, LF) (unidades absolutas, mmHg<sup>2</sup>), poder do espectro da banda de muito baixa frequência (very low frequency, VLF) (unidades absolutas, mmHg<sup>2</sup>). ( $n=$  Veículo: 14;ESC: 14) \*  $p<0,05$ , teste t de student não pareado.

#### 4.3 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE O CONTROLE BARORREFLEXO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.

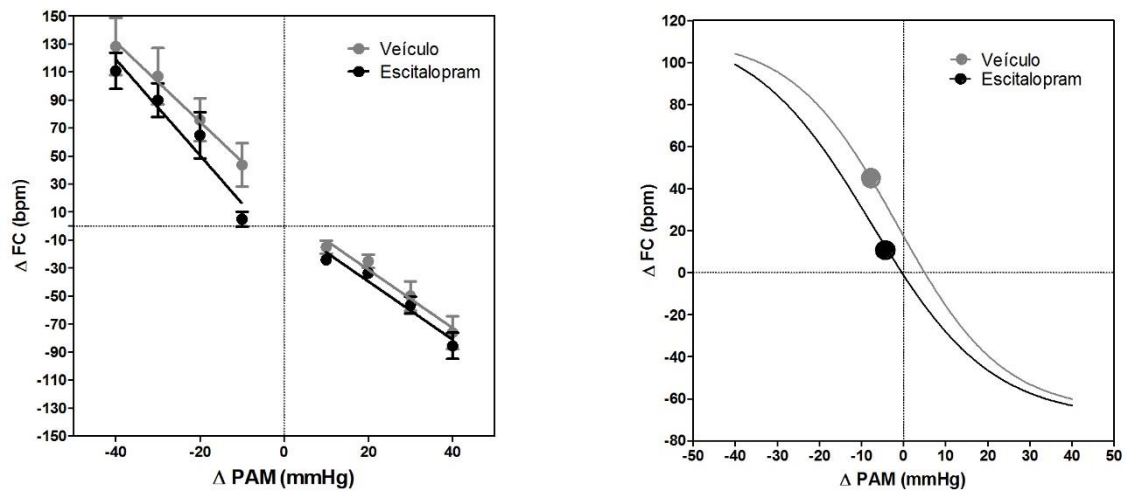
O tratamento com escitalopram não alterou os parâmetros obtidos a partir da análise de regressão não linear entre os grupos veículo e escitalopram (Figura 4; Tabela 01) da atividade do barorreflexo.

Os efeitos do aumento ou queda na PAM sobre a FC de ambos os grupos foram analisados separadamente por regressão linear (Figura 4). Não houve alteração no slope da regressão linear para o aumento (Slope veículo:  $-2,077 \pm 0,3763$ ; Slope ESC:  $-2,075 \pm 0,2720$ ;  $p= 0,9966$ ;  $t= t=0,004386$ , Figura 4) e queda (Slope veículo:  $-2,843 \pm 0,7734$ ,  $n=7$ ; Slope ESC:  $-3,426 \pm 0,5625$ ,  $n=8$ ;  $p= 0,5456$ ;  $t=0,6205$ ; Figura 4) na FC em função do efeito na PAM.

**Tabela 1**

Parâmetros derivados da curva sigmoideal do barorreflexo, obtidos do tratamento crônico com veículo (n=7) e escitalopram (n=8). Valores: média  $\pm$  EPM.

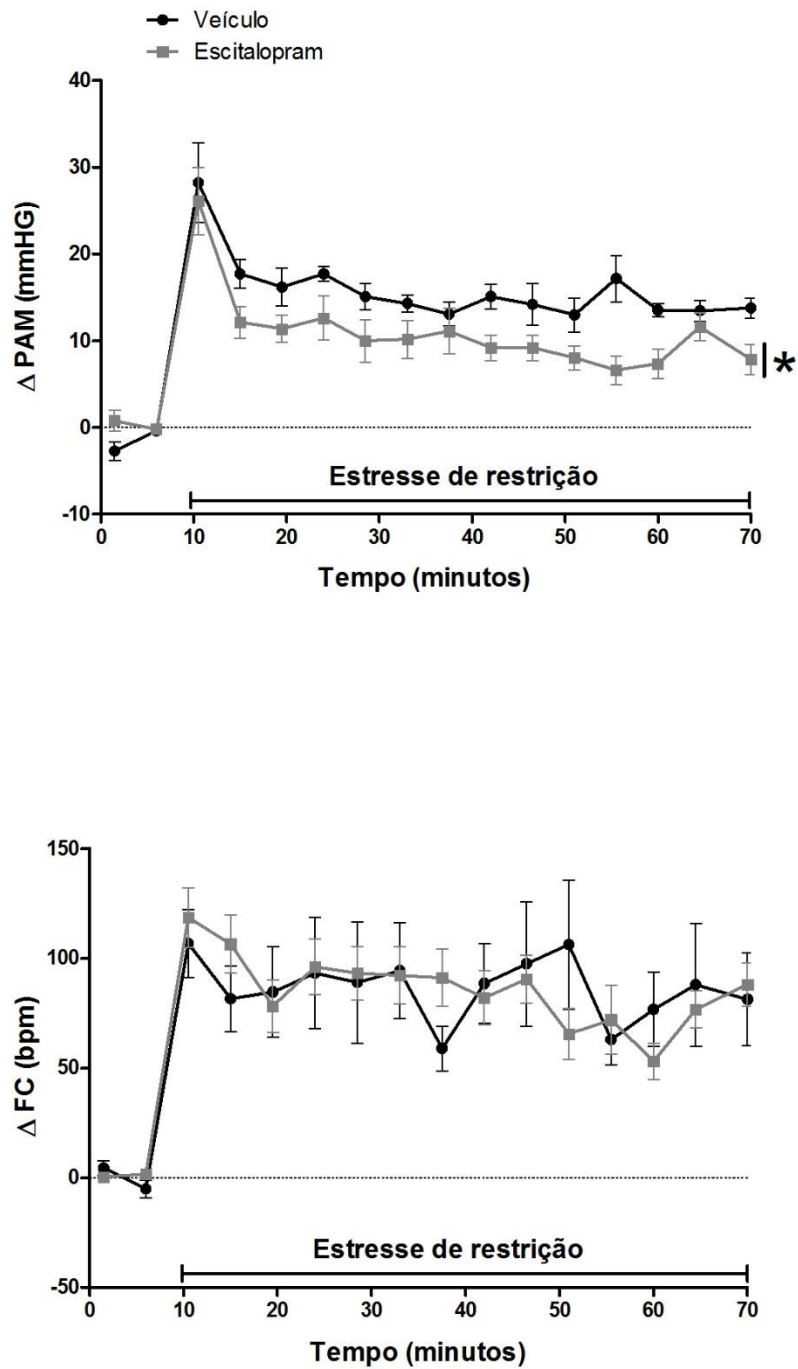
Grupo	Ganho (bpm/mmHG)	P1 (bpm)	P2 (bpm)	FC Range (bpm)	BP <sub>50</sub> (mmHG)
Veículo crônico	-2,6 $\pm$ 0,27	-76 $\pm$ 11,81	128,1 $\pm$ 20,36	204,1 $\pm$ 21,88	-8,78 $\pm$ 1,92
Escitalopram crônico	-2,3 $\pm$ 0,21	-85,5 $\pm$ 9,33	110,8 $\pm$ 12,91	196,3 $\pm$ 16,64	-3,87 $\pm$ 1,89
<i>p</i> =	0,40	0,53	0,47	0,77	0,09
<i>t</i> =	0,86	0,64	0,74	0,29	1,81



**Fig. 4.** ESQUERDA: Regressão linear das curvas do barorreflexo correlacionando variação pressão arterial ( $\Delta$ PAM) e a resposta da frequência cardíaca ( $\Delta$ FC) do tratamento crônico (21 dias) com veículo ou escitalopram. Correlação dos valores de  $r^2$  para as curvas bradicárdicas são 0,54 e 0,66, para o veículo e escitalopram, respectivamente. Correlação dos valores de  $r^2$  para as curvas taquicárdicas são 0,34 e 0,55, para o veículo e escitalopram, respectivamente. DIREITA: Curva sigmoide do barorreflexo correlacionando variação pressão arterial ( $\Delta$ PAM) e a resposta da frequência cardíaca ( $\Delta$ FC) do tratamento crônico (21 dias) com veículo ( $r^2=0,77$ ) ou escitalopram ( $r^2=0,84$ ). Os símbolos nas curvas representam os seus respectivos valores de BP<sub>50</sub>. (n= Veículo: 7;ESC: 8)

#### 4.4 EFEITO DO TRATAMENTO CRÔNICO COM ESCITALOPRAM SOBRE AS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES DURANTE O ESTRESSE AGUDO POR RESTRIÇÃO.

O tratamento com escitalopram reduziu significativamente o aumento da pressão arterial média durante o estresse de restrição em relação ao grupo veículo, (Tempo: PAM:  $p < 0,0001$ ,  $F = 19,44$ ; Tratamento: PAM:  $p = 0,0252$ ,  $F = 6,535$  – Interação: PAM:  $p = 0,2456$ ,  $F = 1,143$ ; Figura 5), porém não houve diferença na frequência cardíaca entre os grupos (Tempo: FC:  $p < 0,0001$ ,  $F = 13,11$ ; Tratamento: FC:  $p = 0,9972$ ,  $F < 0,001$ ; Interação FC:  $p = 0,2180$ ,  $F = 1,164$ ; Figura 5).



**Fig. 5.** Curso do tempo das variações de pressão arterial ( $\Delta$ PAM) e frequência cardíaca ( $\Delta$ FC) durante o estresse agudo por restrição nos animais tratados cronicamente (21 dias) com veículo e escitalopram. Círculos representam a média e as barras o EPM. (n= Veículo: 7;ESC: 10) \*  $p < 0,05$  ANOVA de duas vias.

## 5. DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram um aumento significativo da pressão arterial após o tratamento com escitalopram, porém sem caracterizar uma hipertensão. Dados da literatura descrevem efeitos hipertensivos (CRESTANI et al., 2011) ou ausência de efeito cardiovascular com o uso crônico de ISRS, como a fluoxetina, em animais normotensos (GRIPPO et al., 2006; MOFFITT; JOHNSON, 2004). Porém, efeitos hipotensivos foram observados em animais hipertensos (FULLER et al., 1979). Em relação ao escitalopram, estudos relatam diminuição na pressão sanguínea em humanos (KEMP et al., 2014; THASE et al., 2013), com tratamento de 8, 12 e 24 semanas. Em relação à frequência cardíaca, nossos dados mostraram uma redução com o tratamento crônico com escitalopram, assim como observado em humanos (THASE et al., 2013). Em ratos, o tratamento crônico com fluoxetina não afetou a frequência cardíaca basal (ALPER, 1992; CRESTANI et al., 2011; GRIPPO et al., 2006). No entanto, não houve alterações nos valores de pressão sistólica e diastólica.

Nosso estudo é a primeira evidência do efeito cardiovascular do escitalopram em ratos. Uma possível explicação para a discrepância nos resultados encontrados no presente trabalho em relação aos outros fármacos da mesma classe é que, ao contrário da fluoxetina, o escitalopram não reduz a recaptação de noradrenalina (PÄLVIMÄKI et al., 1999; SÁNCHEZ et al., 2003) evitando, assim, o acúmulo desse neurotransmissor e os possíveis efeitos adrenérgicos vasculares. Dessa forma, podemos sugerir que a maior seletividade apresentada pelo escitalopram parece contribuir para um perfil cardiovascular mais adequado caracterizado por um leve efeito hipertensor acompanhado de redução da frequência cardíaca basal. Entretanto, o mecanismo pelo qual o tratamento crônico com escitalopram altera esses parâmetros cardiovasculares basais é desconhecido.

A variabilidade da frequência cardíaca está sendo descrita como índice de prognóstico para doenças cardiovasculares, como risco de morte súbita e parada cardíaca (ALGRA et al., 1993; DOUGHERTY; BURR, 1992; HUIKURI et al., 1992). No presente trabalho, a análise da VFC mostrou uma diminuição do poder no componente LF(nu) e um aumento do poder no componente HF em unidades absolutas e o componente HF(nu), que por consequência reduziu a relação LF/HF dos animais tratados 21 dias com escitalopram, indicando que o tratamento causou

um desequilíbrio na resposta autonômica, com predominância parassimpática; porém, não houve alteração na variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo. Assim, nossos resultados sugerem que o tratamento crônico com escitalopram pode não interferir no prognóstico para doenças cardiovasculares, pois a predominância parassimpática observada no domínio da frequência poderia indicar um efeito benéfico desse fármaco em pacientes com doenças cardiovasculares, já que os estudos mostram que diminuição do componente parassimpático e aumento do simpático geralmente estão associados ao aparecimento das doenças cardiovasculares como hipertensão (GUZZETTI et al., 1991) e insuficiência cardíaca congestiva (CASOLO et al., 1989; SAUL et al., 1988).

Essa é a primeira evidência da influência do tratamento com escitalopram sobre a VFC em animais. A literatura limitada à respeito dos efeitos de outros ISRS sobre a VFC, em animais e humanos, é contraditória. Alguns estudos sugerem que os ISRS não alteram significativamente a VFC em humanos (KEMP et al., 2010, 2014), entretanto, uma diminuição da atividade vagal indicado pelo barorreflexo e pela VFC foi observado em pacientes com transtorno depressivo maior e saudáveis em uso desses fármacos (DAWOOD et al., 2007). Uma revisão dos efeitos do ISRS sobre a VFC mostrou uma redução na frequência cardíaca e um aumento na VFC nos parâmetros do domínio do tempo (VAN ZYL; HASEGAWA; NAGATA, 2008). Além disso, a administração de fluoxetina em ratos com insuficiência cardíaca congestiva causou uma diminuição nos componentes LF e HF (HENZE et al., 2013).

A análise espectral da variabilidade da pressão sanguínea (VPS) avalia, principalmente, a modulação vascular do animal, sendo o tônus simpático vascular, através do parâmetro LF, a função miogênica, através parâmetro VLF, e a função do óxido nítrico, através dos parâmetros LF e VLF (HÖCHT, 2013; STAUSS, 2007). No presente trabalho, observamos uma diminuição da potência dos componentes LF e VLF dos animais escitalopram em relação aos animais tratados com veículo, indicando uma diminuição na modulação do tônus simpático, assim como na função miogênica vascular. Assim, podemos sugerir que o tratamento crônico com escitalopram modifica o controle vascular da pressão arterial interferindo com o componente vasoconstrictor e com a autorregulação exercida pelo músculo liso do vascular diante das variações de pressão.

Estudos relacionam os efeitos dos ISRS sobre a atividade vascular

de ratos. Assim, a fluoxetina diminui o tônus miogênico arteriolar, reduzindo a entrada de cálcio no músculo liso (UNGVARI; PACHER; KOLLER, 2000), e pode dilatar arteríolas do músculo esquelético inibindo os canais de cálcio (PACHER et al., 1999). Além disso, a fluoxetina pode aumentar a vasodilatação dependente de óxido nítrico (ISINGRINI et al., 2012). Entretanto, não está claro a influência dos ISRS sobre a produção de óxido nítrico; estudos mostram diminuição nos níveis de óxido nítrico (citalopram, paroxetina) (VAN ZYL; HASEGAWA; NAGATA, 2008)(FINKEL et al., 1996), aumento (paroxetina) (LARA et al., 2003)) ou ausência de efeito (paroxetina) (IKENOUCI-SUGITA et al., 2009). Apesar do mencionado acima, o mecanismo envolvido na modulação vascular do tratamento crônico com escitalopram permanece desconhecido.

Alterações no barorreflexo tem sido associadas com doenças cardíacas (DECK et al., 1992; GRASSI et al., 2006; OSCULATI et al., 1990). O tratamento crônico de escitalopram não alterou os parâmetros que avaliam a atividade do barorreflexo. Nossos estudos corroboram com estudos de Alper (ALPER, 1992) e Moffit e Johnson (MOFFITT; JOHNSON, 2004) que não evidenciaram alteração na atividade do barorreflexo após tratamento com fluoxetina. Entretanto, há relatos de que a fluoxetina inibe a taquicardia e aumenta a bradicardia reflexa causadas pela infusão de drogas vasoativas (CRESTANI et al., 2011).

As alterações cardiovasculares são parte da resposta fisiológica durante estímulos aversivos com o objetivo de manter a homeostase (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). No presente estudo, o tratamento com escitalopram durante 21 dias, reduziu a pressão arterial média causada pelo estresse agudo de restrição sem alterar a resposta taquicárdica. Na literatura não há relatos sobre o efeito do tratamento com escitalopram sobre a resposta cardiovascular durante o estresse, porém nossos resultados corroboram parcialmente com o estudo de Crestani e colaboradores (CRESTANI et al., 2011) realizado com fluoxetina em que foi evidenciado redução da hipertensão e taquicardia frente ao estresse de restrição. No entanto, o tratamento com fluoxetina, por 28 dias, causou um aumento na resposta taquicárdica ao estresse por jato de ar (GRIPPO et al., 2006).

Várias áreas do sistema nervoso central estão envolvidas na integração entre as respostas cardiovasculares e comportamentais associadas ao estresse (BUSNARDO et al., 2010). Durante o estresse de restrição agudo, há uma integração entre as áreas cerebrais com o objetivo de modular o sistema

cardiovascular nessa situação aversiva (TAVARES; PELOSI; CORRÊA, 2009). A inibição com cloreto de cobalto do núcleo hipotalâmico paraventricular causou inibição da resposta pressora resultante do estresse de restrição, sem efeito sobre a resposta taquicárdica (BUSNARDO et al., 2010) similar ao observado nos nossos resultados. Assim, uma possibilidade é que essa área participe na modulação dos efeitos cardiovasculares do tratamento crônico com escitalopram durante o estresse de restrição.

## **6. CONCLUSÃO**

Apesar dos mecanismos envolvidos nas respostas cardiovasculares à administração crônica de escitalopram ainda permanecerem desconhecidos, o presente estudo fornece dados adicionais à respeito do efeito desse fármaco na função cardiovascular, inclusive durante uma situação de estresse psicológico, o que poderia ser relevante em pacientes depressivos com risco de doença cardiovascular.

## 7. REFERÊNCIAS

- ALGRA, A. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. **Circulation**, v. 88, n. 1, p. 180–5, 1993.
- ALPER, R. Effects of central serotonin on autonomic control of heart rate in intact and baroreceptor deficient rats. **Brain research**, v. 582, p. 215–220, 1992.
- BOYER, E. W.; SHANNON, M. The serotonin syndrome. **The New England journal of medicine**, v. 352, n. 11, p. 1112–20, 2005.
- BUSNARDO, C. et al. Paraventricular nucleus modulates autonomic and neuroendocrine responses to acute restraint stress in rats. **Autonomic neuroscience : basic & clinical**, v. 158, n. 1-2, p. 51–7, 2010.
- CARNEY, R. M.; FREEDLAND, K. E.; VEITH, R. C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. **Psychosomatic medicine**, v. 67 Suppl 1, n. 1, p. 29–33, 2005.
- CASOLO, G. et al. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. **The American journal of cardiology**, v. 64, n. 18, p. 1162–7, 1989.
- CHARNEY, D. S.; MANJI, H. K. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. **Science's STKE**, v. 2004, n. 225, p. re5, 2004.
- COHEN, H. W.; GIBSON, G.; ALDERMAN, M. H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. **The American journal of medicine**, v. 108, n. 1, p. 2–8, 2000.
- CÔTÉ, F. et al. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. **Trends in molecular medicine**, v. 10, n. 5, p. 232–8, 2004.
- CRESTANI, C. C. et al. Chronic fluoxetine treatment alters cardiovascular functions in unanesthetized rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 670, n. 2-3, p. 527–533, 30 nov. 2011.
- DAWOOD, T. et al. Specific serotonin reuptake inhibition in major depressive disorder adversely affects novel markers of cardiac risk. **Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 30, n. 4, p. 285–93, 2007.
- DECK, C. C. et al. Baroreflex control of heart rate in rats with heart failure after myocardial infarction: effects of captopril. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 263, n. 3, p. 1424–31, 1992.

DOUGHERTY, C. M.; BURR, R. L. Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. **The American journal of cardiology**, v. 70, n. 4, p. 441–8, 1992.

EDMONDSON, D.; COHEN, B. E. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 55, n. 6, p. 548–56, 2014.

ELECTROPHYSIOLOGY, T. F. O. T. E. S. O. C. T. N. A. S. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–65, 1996.

FAZAN, R. et al. Power spectra of arterial pressure and heart rate in streptozotocin-induced diabetes in rats. **Journal of hypertension**, v. 17, n. 4, p. 489–95, 1999.

FERNANDEZ, A. et al. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. **The Anatolian journal of cardiology**, v. 7, n. 3, p. 305–309, 2007.

FINKEL, M. S. et al. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. **Psychopharmacology bulletin**, v. 32, n. 4, p. 653–8, 1996.

FRASURE-SMITH, N.; LESPÉRANCE, F.; TALAJIC, M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, v. 91, p. 999–1005, 1995.

FULLER, R. W. et al. Antihypertensive effects of fluoxetine and L-5-hydroxytryptophan in rats. **Life sciences**, v. 25, n. 14, p. 1237–42, 1979.

GELENBERG, A. J. S-citalopram. **Biological Therapies in Psychiatry**, v. 24, p. 8, 2001.

GRASSI, G. et al. Baroreflex function in hypertension: consequences for antihypertensive therapy. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 48, n. 6, p. 407–15, 2006.

GRIMSLEY, S. R.; JANN, M. W. Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. **Clinical pharmacy**, v. 11, n. 11, p. 930–57, 1992.

GRIPPO, A. J. et al. The effects of chronic fluoxetine treatment on chronic mild stress-induced cardiovascular changes and anhedonia. **Biological psychiatry**, v. 59, n. 4, p. 309–16, 2006.

GUZZETTI, S. et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. **Journal of hypertension**, v. 9, n. 9, p. 831–8, 1991.

HAMMEN, C. Stress and depression. **Annual review of clinical psychology**, v. 1, p. 293–319, 2005.

HANASH, J. A. et al. Cardiovascular Safety of One-Year Escitalopram Therapy in Clinically Nondepressed Patients With Acute Coronary Syndrome. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 60, n. 4, p. 397–405, 2012.

HANCE, M. et al. Depression in patients with coronary heart disease: a 12-month follow-up. **General hospital psychiatry**, v. 18, p. 61–65, 1996.

HENZE, M. et al. Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 304, n. 3, p. H444–54, 2013.

HÖCHT, C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. **ISRN Hypertension**, v. 2013, p. 1–16, 2013.

HUIKURI, H. V et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. **The American journal of cardiology**, v. 70, n. 6, p. 610–5, 1992.

IKENOUCI-SUGITA, A. et al. Effects of antidepressants on plasma metabolites of nitric oxide in major depressive disorder: comparison between milnacipran and paroxetine. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 33, n. 8, p. 1451–3, 2009.

ISINGRINI, E. et al. Fluoxetine effect on aortic nitric oxide-dependent vasorelaxation in the unpredictable chronic mild stress model of depression in mice. **Psychosomatic medicine**, v. 74, n. 1, p. 63–72, 2012.

KEMP, A. H. et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 11, p. 1067–74, 2010.

KEMP, A. H. et al. Impact of escitalopram on vagally mediated cardiovascular function in healthy participants: implications for understanding differential age-related, treatment emergent effects. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 11, p. 2281–90, 2014.

KENDLER, K. S.; KARKOWSKI, L. M.; PRESCOTT, C. A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. **The American journal of psychiatry**, v. 156, n. 6, p. 837–41, 1999.

KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, v. 59, n. 4, p. 256–62, 1987.

LARA, N. et al. Paroxetine-induced increase in metabolic end products of nitric oxide. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 23, n. 6, p. 641–5, 2003.

LARS, F.; GRAM, M. D. Fluoxetine. **The new england journal of medicine**, v. 331, n. 20, p. 1354–1461, 1994.

LEWINSOHN, P. M.; HOBERTMAN, H. M.; ROSENBAUM, M. A prospective study of risk factors for unipolar depression. **Journal of abnormal psychology**, v. 97, n. 3, p. 251–64, 1988.

LEWIS, D. I.; COOTE, J. H. The influence of 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists on identified sympathetic preganglionic neurones in the rat, in vivo. **British journal of pharmacology**, v. 99, n. 4, p. 667–72, 1990.

MAGO, R.; TRIPATHI, N.; ANDRADE, C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 14, n. 5, p. 539–51, 2014.

MANCIA, G.; GRASSI, G. Baroreceptor control of the circulation in man. An update. **Clinical and experimental hypertension**, v. 17, n. 1-2, p. 387–97, 1993.

MILLAN, M. J.; DEKEYNE, A.; GOBERT, A. Serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 7, p. 953–5, 1998.

MOFFITT, J. A.; JOHNSON, A. K. Short-term fluoxetine treatment enhances baroreflex control of sympathetic nervous system activity after hindlimb unloading. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 286, n. 3, p. R584–90, 2004.

MONROE, S. M. et al. Life stress and treatment course of recurrent depression: II. Postrecovery associations with attrition, symptom course, and recurrence over 3 years. **Journal of abnormal psychology**, v. 105, n. 3, p. 313–28, 1996.

MØRK, A.; KREILGAARD, M.; SÁNCHEZ, C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. **Neuropharmacology**, v. 45, n. 2, p. 167–73, 2003.

NEBIGIL, C. G.; MAROTEAUX, L. A novel role for serotonin in heart. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 11, n. 8, p. 329–35, 2001.

ODEMUYIWA, O. et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, v. 68, n. 5, p. 434–9, 1991.

OSCULATI, G. et al. Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 81, n. 3, p. 939–48, 1990.

OWENS, M. J.; KNIGHT, D. L.; NEMEROFF, C. B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. **Biological psychiatry**, v. 50, n. 5, p. 345–50, 2001.

PACHER, P. et al. Serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, dilates isolated skeletal muscle arterioles. Possible role of altered Ca<sup>2+</sup> sensitivity. **British journal of pharmacology**, v. 127, n. 3, p. 740–6, 1999.

PACHER, P.; KECSKEMETI, V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? **Current pharmaceutical design**, v. 10, n. 20, p. 2463–2475, 2004.

PÄLVIMÄKI, E.-P. et al. Differential effects of fluoxetine and citalopram treatments on serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor occupancy in rat brain. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 2, n. 02, p. 95–99, 1999.

PITTENGER, C.; DUMAN, R. S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 1, p. 88–109, 2008.

RAMAGE, A. G. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors. **Brain research bulletin**, v. 56, n. 5, p. 425–39, 2001.

RAMAGE, A. G.; DALY, M. B. The central action of the 5-HT<sub>2</sub> receptor agonist 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) on cardiac inotropy and vascular resistance in the anaesthetized cat. **British journal of pharmacology**, v. 125, n. 6, p. 1172–9, 1998.

ROCHE, M.; HARKIN, A.; KELLY, J. Chronic fluoxetine treatment attenuates stressor-induced changes in temperature, heart rate, and neuronal activation in the olfactory bulbectomized rat. **Neuropsychopharmacology**, p. 1312–1320, 2006.

SÁNCHEZ, C. et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. **Psychopharmacology**, v. 167, n. 4, p. 353–62, 2003.

SAUL, J. P. et al. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. **The American journal of cardiology**, v. 61, n. 15, p. 1292–9, 1988.

STAUSS, H. M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 34, n. 4, p. 362–8, 2007.

STRIKE, P. C.; STEPTOE, A. Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 46, n. 4, p. 337–47, 2004.

SWINDLE, R. W.; CRONKITE, R. C.; MOOS, R. H. Life stressors, social resources, coping, and the 4-year course of unipolar depression. **Journal of abnormal psychology**, v. 98, n. 4, p. 468–77, 1989.

TAVARES, R. F.; PELOSI, G. G.; CORRÊA, F. M. A. The paraventricular nucleus of the hypothalamus is involved in cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **Stress**, v. 12, n. 2, p. 178–85, 2009.

THASE, M. E. et al. The cardiovascular safety profile of escitalopram. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 11, p. 1391–1400, 2013.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 397–409, 2009.

UNGVARI, Z.; PACHER, P.; KOLLER, A. Serotonin reuptake inhibitor fluoxetine decreases arteriolar myogenic tone by reducing smooth muscle  $[Ca^{2+}]_i$ . **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 35, n. 6, p. 849–854, 2000.

VAN ZYL, L. T.; HASEGAWA, T.; NAGATA, K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. **BioPsychoSocial medicine**, v. 2, n. Mdd, p. 12, 2008.

WATTS, S. W. et al. Serotonin and blood pressure regulation. **Pharmacological reviews**, v. 64, n. 2, p. 359–88, 2012.